

PATTABHI, V. & CRAVEN, B. M. (1979). *J. Lipid Res.* **20**, 753–759.
 SAWZIK, P. & CRAVEN, B. M. (1979a). *Acta Cryst.* **B35**, 895–901.
 SAWZIK, P. & CRAVEN, B. M. (1979b). *Acta Cryst.* **B35**, 789–791.

SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Program for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England.
 STEINBERG, D. (1981). *J. Pathol.* **133**, 75–87.

Acta Cryst. (1988). **C44**, 2167–2170

Structure d'un Photoproduit Psoralène–Thymine: Modèle pour l'Interaction avec l'ADN sur le Cycle Pyrone du Psoralène

PAR A. SALAHOU ET C. COURSEILLE

Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline, UA 114 CNRS, Université de Bordeaux I, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence CEDEX, France

ET J. L. DECOUT ET J. LHOMME

LEDSS VI, Bâtiment 52, UA CNRS 332, Université de Grenoble I, BP 68, 38402 Saint Martin d'Hères CEDEX, France

(Reçu le 22 mars 1988, accepté le 4 juillet 1988)

Abstract. Photoadduct 4-ethoxypsoralen–thymine (4a-methyl-11,1-epoxyethanofuro[3',2':6',7']chromeno-[2',3':1,2]cyclobuta[4,3-*d*]pyrimidine-2,4,5-trione), $C_{18}H_{14}N_2O_6$, $M_r = 354.1$, monoclinic, $P2_1/c$, $a = 9.021$ (3), $b = 11.504$ (1), $c = 16.397$ (3) Å, $\beta = 110.45$ (1)°, $V = 1594.4$ Å³, $Z = 4$, $D_m = 1.46$, $D_x = 1.475$ Mg m⁻³, $\lambda(\text{Mo } K\alpha) = 0.71069$ Å, $\mu = 0.072$ mm⁻¹, $F(000) = 736$, $T = 298$ K, $R = 0.032$ for 1442 observed reflections. This original structure of an intramolecular photoproduct obtained photochemically gives structural information about the cycloaddition of the thymine base on the pyrone ring of the psoralen. The crystal structure displays deformations of the planes of the two rings which form a dihedral angle of 40.5° and a *cis-anti* conformation relative to the cyclobutane bridging component.

Introduction. L'une des caractéristiques importantes de la double hélice des acides nucléiques est leur aptitude à accepter des molécules possédant un chromophore plan aromatique qui peut s'intercaler entre les paires de bases de la double hélice. Ces molécules appelées intercalants possèdent pour la plupart des propriétés biologiques significatives. Ainsi, les isomères linéaires des furocoumarines ou psoralènes font partie de cette catégorie de molécules. Ce sont des composés hétérocycliques oxygénés que l'on rencontre principalement dans deux familles de plantes: les ombellifères et les rutacées.

Les psoralènes (furocoumarines) sont des agents photosensibilisants utilisés dans le traitement de certaines maladies de la peau: le vitiligo et le psoriasis (Parrish, Fitzpatrick, Tanenbaum & Pathak, 1974;

Parrish, 1981). Les propriétés biologiques observées ont été reliées aux modes de réactions des psoralènes avec l'ADN. En effet, les furocoumarines sont capables de s'insérer entre deux couples de bases de l'ADN pour former un complexe d'intercalation (Musajo, Rodighiero & Dall'acqua, 1965; Cole, 1970, 1971). Ensuite, sous irradiation UV, il peut se produire une photoréaction entre la furocoumarine complexée et les bases pyrimidiques de l'ADN (Musajo, Bordin & Bevilacqua, 1967). La double liaison 5,6 de la thymine (ou de la cytosine) peut s'additionner sur la double liaison 3,4 (et) ou 4',5' de la furocoumarine pour former un pont cyclobutane 3,4 et 4',5', ce qui entraîne la formation d'un lien covalent entre les deux brins de l'ADN (réticulation ou 'cross linking').

Bien que de nombreuses recherches aient été effectuées sur ce problème (Kanne, Straub, Hearst & Rapoport, 1982), de nombreux points restent obscurs, en particulier ceux concernant la géométrie du complexe d'intercalation, la sélectivité de la réaction et les propriétés des photoproduits.

La synthèse de composés modèles dans lesquels un psoralène (méthoxy-5 psoralène) est relié à la molécule de thymine par une chaîne polyméthylénique conduit par irradiation à 365 nm à une photoaddition très sélective entre la double liaison 5,6 de la thymine et la double liaison 3,4 de la furocoumarine (Decout, Huart, Lhomme, Courseille & Hospital, 1984). La photoréaction du composé modèle dans lequel le noyau psoralène est relié à la thymine par une chaîne éthyloxy conduit à un photoproduit intramoléculaire unique (Fig. 1) que nous avons étudié par diffraction des rayons X.

Partie expérimentale. Dimensions du cristal 0,2 × 0,1 × 0,4 mm; diffractomètre Enraf-Nonius CAD-4, $\lambda(\text{Mo K}\alpha) = 0,71069 \text{ \AA}$, monochromateur en graphite; paramètres cristallins affinés sur 25 réflexions ($2\theta < 24^\circ$); balayage ω - θ ; 2502 réflexions mesurées, $2\theta_{\text{max}} = 48^\circ$; pas de décroissance des intensités de référence 243, 316, 242; $-10 \leq h \leq 10$, $0 \leq k \leq 13$, $0 \leq l \leq 18$; correction de Lorentz-polarisation; pas de correction d'absorption; 1442 réflexions observées avec $I > 3\sigma(I)$, méthodes directes (MULTAN80, Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980); facteurs de diffusion de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974); affinement par moindres carrés en utilisant l'approximation des blocs diagonaux; minimisation de $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ avec $w = 1/\sigma^2(F_o)$; atomes H placés en position théorique sauf ceux du groupe méthyle placés sur sections différences; coefficients d'agitation thermique anisotropes pour tous les atomes sauf H; résidu de densité électronique sur sections de Fourier différence = 0,5 e \AA^{-3} ; $(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$ pour les x, y, z des C, N, O = 0,47; $R_{\text{final}} = 0,031$, $wR = 0,026$, $S = 1,3$. Le Tableau 1* donne les coor-

* Les listes des facteurs de structure, des paramètres d'agitation thermique anisotropes et des paramètres des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 51215: 17 pp.). On peut 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 et coefficients d'agitation thermique équivalents

$$B_{\text{eq}} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j \text{ (\AA}^2\text{)}.$$

	x	y	z	B_{eq}
O(1)	0,5746 (2)	0,1193 (2)	0,9227 (1)	4,9 (1)
C(2)	0,5488 (4)	0,0247 (3)	0,8705 (2)	4,5 (2)
C(3)	0,6741 (3)	-0,0108 (3)	0,8356 (2)	3,8 (2)
C(4)	0,8452 (3)	0,0294 (3)	0,8832 (2)	3,7 (2)
C(5)	0,9935 (3)	0,1961 (3)	0,9716 (2)	3,6 (2)
C(6)	1,0014 (4)	0,2948 (3)	1,0214 (2)	3,6 (2)
C(7)	0,8629 (4)	0,3324 (3)	1,0320 (2)	4,1 (2)
C(8)	0,7205 (4)	0,2761 (3)	0,9990 (2)	4,3 (2)
C(9)	0,7199 (3)	0,1778 (3)	0,9518 (2)	3,7 (2)
C(10)	0,8518 (3)	0,1359 (3)	0,9354 (2)	3,4 (2)
O(11)	0,8926 (3)	0,4290 (2)	1,0841 (1)	5,3 (1)
C(12)	1,0537 (4)	0,4499 (3)	1,1066 (2)	5,7 (2)
C(13)	1,1237 (4)	0,3741 (3)	1,0716 (2)	4,8 (2)
O(15)	1,1280 (2)	0,1488 (2)	0,9626 (1)	4,5 (1)
O(22)	0,4236 (2)	-0,0235 (2)	0,8544 (2)	6,2 (1)
C(25)	1,1840 (4)	0,2065 (3)	0,9008 (2)	4,7 (2)
C(35)	1,1143 (3)	0,1510 (3)	0,8121 (2)	4,6 (2)
N(51)	0,9399 (3)	0,1538 (2)	0,7782 (2)	3,5 (1)
C(52)	0,8679 (3)	0,2548 (3)	0,7494 (2)	3,8 (2)
N(53)	0,7036 (3)	0,2573 (2)	0,7264 (2)	4,2 (1)
C(54)	0,6067 (3)	0,1697 (3)	0,7341 (2)	4,2 (2)
C(55)	0,6769 (3)	0,0495 (3)	0,7493 (2)	3,6 (2)
C(56)	0,8588 (3)	0,0514 (3)	0,7915 (2)	3,8 (2)
O(152)	0,9365 (2)	0,3433 (2)	0,7428 (1)	5,5 (1)
O(154)	0,4688 (2)	0,1887 (2)	0,7245 (2)	6,4 (1)
C(155)	0,6023 (4)	-0,0207 (3)	0,6662 (2)	5,3 (2)

données des atomes et les facteurs d'agitation thermique équivalents ($B_{\text{eq}} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$).

Discussion. Les longueurs de liaison et les angles de valence sont portés dans le Tableau 2. Par rapport à la structure cristalline de la (thymynyl-1 butoxy)-9 psoralène publiée précédemment (Courseille, Bravic, Bideau, Lhomme & Decout, 1982), nous notons une légère différence dans les dimensions géométriques, surtout, au niveau du cycle furanne et du noyau thymine. Ces principales modifications concernent, du fait de la cycloaddition, les liaisons C(3)-C(4) du psoralène et C(55)-C(56) de la thymine qui prennent un caractère très marqué de simple liaison, ce qui entraîne un fort allongement des liaisons adjacentes au cyclobutane: C(2)-C(3), C(4)-C(10), C(54)-C(55), C(51)-C(56).

Par comparaison avec le dérivé à chaîne aliphatique plus longue (CH₂)₄ dont nous avons déterminé la structure (El Couhen, 1983), on note pour les distances interatomiques de faibles écarts variant de 0,001 à 0,01 \AA ; sauf pour les liaisons suivantes: C(5)-O(15) ($\delta = 0,03 \text{ \AA}$), C(55)-C(155) ($\delta = 0,02 \text{ \AA}$). Au niveau des angles de valences, nous observons un écart maximum de 0,8°; sauf pour les angles formés par les liaisons précédemment citées où nous retrouvons un écart important: C(6)-C(5)-O(15) ($\delta = 3,3^\circ$), C(10)-C(5)-O(15) ($\delta = 2,6^\circ$), C(5)-O(15)-C(25) ($\delta = 2,7^\circ$); C(25)-C(35)-N(51) ($\delta = 2,6^\circ$); pour les angles suivants du noyau thymine: C(52)-N(51)-C(56) ($\delta = 2,2^\circ$); C(35)-N(51)-C(56) ($\delta = 1,4^\circ$); N(51)-C(52)-O(152) ($\delta = 1,6^\circ$); et pour les angles suivants

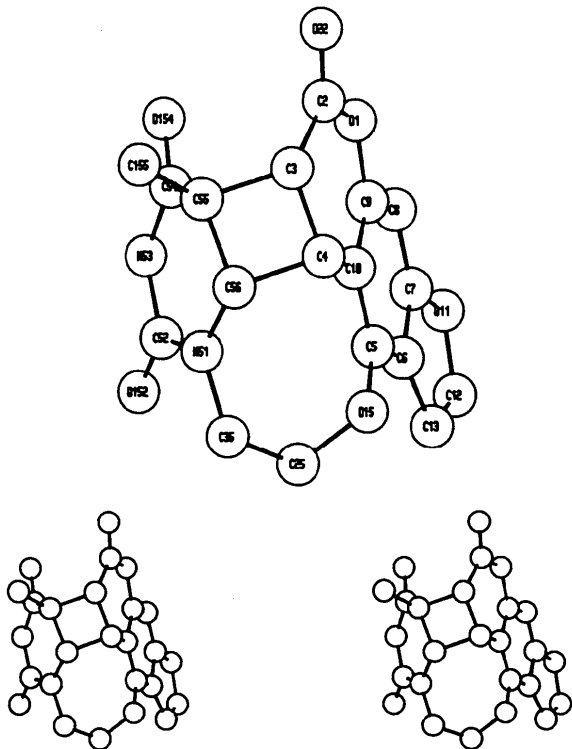


Fig. 1. Numérotation et vue stéréographique du photoproduit.

Tableau 2. Longueurs de liaison (Å) et angles de valence (°)

O(1)–C(9)	1,400	C(12)–C(13)	1,326
O(1)–C(2)	1,349	C(13)–C(6)	1,448
C(2)–O(22)	1,203	C(5)–C(15)	1,391
C(2)–C(3)	1,494	C(15)–C(25)	1,441
C(3)–C(4)	1,545	C(25)–C(35)	1,513
C(3)–C(55)	1,590	C(35)–N(51)	1,478
C(4)–C(10)	1,490	N(51)–C(52)	1,336
C(4)–C(56)	1,580	C(52)–N(53)	1,394
C(10)–C(9)	1,393	C(52)–O(152)	1,213
C(9)–C(8)	1,369	N(53)–C(54)	1,364
C(8)–C(7)	1,378	C(54)–O(154)	1,217
C(7)–C(6)	1,393	C(54)–C(55)	1,505
C(6)–C(5)	1,381	C(55)–C(155)	1,524
C(5)–C(10)	1,393	C(55)–C(56)	1,545
C(7)–O(11)	1,370	C(51)–C(56)	1,447
O(11)–C(12)	1,394		

$$\bar{\sigma} \approx 0,005 \text{ \AA}$$

C(2)–O(1)–C(9)	122,6	N(53)–C(54)–C(55)	116,6
O(1)–C(9)–C(10)	121,7	N(53)–C(54)–O(154)	121,3
O(1)–C(9)–C(8)	113,8	C(55)–C(54)–O(154)	121,9
C(10)–C(9)–C(8)	124,3	C(54)–C(55)–C(56)	112,5
C(9)–C(8)–C(7)	115,2	C(54)–C(55)–C(155)	108,3
C(8)–C(7)–C(6)	124,2	C(155)–C(55)–C(3)	114,8
C(8)–C(7)–O(11)	125,5	C(3)–C(55)–C(56)	87,2
C(6)–C(7)–O(11)	110,0	C(56)–C(55)–C(155)	118,3
O(11)–C(12)–C(13)	113,3	C(54)–C(55)–C(3)	114,6
C(12)–C(13)–C(6)	105,3	C(55)–C(56)–C(51)	117,0
C(13)–C(6)–C(7)	106,3	C(55)–C(56)–C(4)	90,1
C(13)–C(6)–C(5)	135,9	C(4)–C(56)–N(51)	119,2
C(5)–C(6)–C(7)	117,7	O(1)–C(2)–O(22)	117,1
C(6)–C(5)–C(10)	120,3	C(3)–C(2)–O(22)	124,2
C(6)–C(5)–O(15)	121,2	C(1)–C(2)–C(3)	118,6
C(10)–C(5)–O(15)	117,6	C(2)–C(3)–C(55)	118,3
C(5)–O(15)–C(25)	115,1	C(55)–C(3)–C(4)	89,8
O(15)–C(25)–C(35)	110,9	C(2)–C(3)–C(4)	118,4
C(25)–C(35)–N(51)	112,0	C(3)–C(4)–C(10)	111,7
C(35)–N(51)–C(56)	117,0	C(3)–C(4)–C(56)	87,5
C(35)–N(51)–C(52)	118,4	C(56)–C(4)–C(10)	114,6
C(52)–N(51)–C(56)	123,4	C(4)–C(10)–C(9)	122,1
N(51)–C(52)–N(53)	116,9	C(4)–C(10)–C(5)	120,2
N(51)–C(52)–O(152)	124,0	C(5)–C(10)–C(9)	117,6
N(53)–C(52)–O(152)	119,0	C(7)–O(11)–C(12)	104,9
C(52)–N(53)–C(54)	127,8		

$$\bar{\sigma} \approx 0,3^\circ$$

entre les noyaux thymine et cyclobutane: C(3)–C(55)–C(54) ($\delta = 2,7^\circ$), C(3)–C(55)–C(155) ($\delta = 3,3^\circ$) et C(4)–C(56)–N(51) ($\delta = 4,1^\circ$).

La planéité des noyaux psoralène et thymine est affectée par la formation du pont cyclobutane avec respectivement les mêmes écarts maxima de 0,2 Å à l'exception du point de jonction du cyclobutane C(56) ($\delta = 0,47$ Å). La configuration du photoproduit est *cis-anti*. Dans la nomenclature adoptée par Staub, Kanne, Hearst & Rapoport (1981) (Fig. 2) chaque monoadduit (3–4 ou 4'–5') peut présenter une stéréochimie *cis* ou *trans* définie par la position des noyaux thymine et psoralène. Pour chaque monoadduit *cis* ou *trans*, une configuration *syn* ou *anti*, définie par l'orientation tête-queue des deux noyaux l'un par rapport à l'autre, est possible. Dans le cas d'une photo-addition en 3–4, la configuration *syn* montre que l'azote N(1) de la thymine et le carbone C(2) du

psoralène sont liés à deux carbones (•) adjacents du noyau cyclobutane; alors que pour la configuration *anti*, ces mêmes atomes sont liés à deux carbones (•) diagonalement opposés dans le noyau cyclobutane. Les noyaux psoralène et thymine du photoproduit forment un angle dièdre de $40,5^\circ$ entraînant de fortes contraintes sur la chaîne polyméthylénique qui se met en position repliée.

L'arrangement moléculaire est représenté sur la Fig. 3. Nous observons une cohésion cristalline assez voisine de celle rencontrée dans l'autre photoproduit (El Couhen, 1983) avec deux liaisons hydrogène identiques reliant chaque molécule à ses voisines par N(53)(x,y,z)···O(22)(1-x, $\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$) = 2,892 (4) Å | N–H···O = 173 (3)° | et O(22)(x,y,z)···N(53)(1-x, $\frac{1}{2}+y$, $\frac{1}{2}-z$) = 2,892 (4) Å entre les noyaux thymine et psoralènes. Dans cette organisation, on observe un recouvrement des doubles liaisons C(12)–C(13) des noyaux furannes homologues par un centre de symétrie et distants de 3,38 Å, qui semble être favorable à la formation de dimères du photoproduit par irradiation à

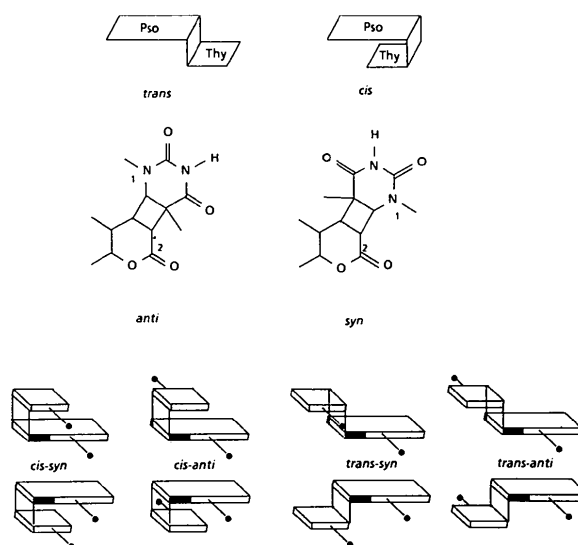


Fig. 2. Différentes configurations du photoproduit thymine-psoralène.

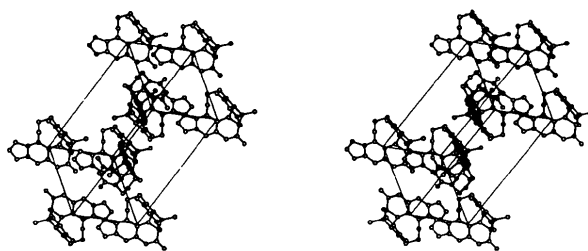


Fig. 3. Vue stéréographique de la structure.

l'état solide. La cohésion cristalline est confortée par des contacts de van der Waals (Å):

C(12)···C(35)(x, $\frac{1}{2}-y$, $\frac{1}{2}+z$)	= 3,413 (5)
O(11)···C(52)(x, $\frac{1}{2}-y$, $\frac{1}{2}+z$)	= 3,503 (4)
C(12)···N(51)(x, $\frac{1}{2}-y$, $\frac{1}{2}+z$)	= 3,524 (5)
O(11)···C(155)(x, $\frac{1}{2}-y$, $\frac{1}{2}+z$)	= 3,504 (4)
C(35)···O(22)(1+x, y, z)	= 3,303 (4)
C(13)···O(154)(1+x, $\frac{1}{2}-y$, $\frac{1}{2}+z$)	= 3,311 (4)
N(51)···O(11)(x, $\frac{1}{2}-y$, $-\frac{1}{2}+z$)	= 3,199 (3).

Cette structure cristalline est la première détermination de la stéréochimie de l'addition du noyau thymine sur le cycle pyrone du psoralène et vient compléter les résultats structuraux apportés par la détermination de la structure cristalline du photoproduit obtenu par addition du noyau thymine sur le cycle furane (Peckler, Graves, Kanne, Rapoport, Hearst & Kim, 1982; Land, Rushton, Beddoes, Bruce, Cernik, Dawson & Mills, 1982).

Références

COLE, R. S. (1970). *Biochim. Biophys. Acta*, **217**, 30–33.
COLE, R. S. (1971). *Biochim. Biophys. Acta*, **254**, 30–39.

COURSELLE, C., BRAVIC, G., BIDEAU, J. P., LHOMME, J. & DECOUT, J. L. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 1252–1255.
DECOUT, J. L., HUART, G., LHOMME, J., COURSELLE, C. & HOSPITAL, M. (1984). *Nouv. J. Chim.* **8**, 433–435.
EL COUHEN, R. (1983). Thèse 3^e cycle. Univ. de Bordeaux, France.
International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press. (Distributeur actuel Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.)
KANNE, D., STRAUB, K., HEARST, J. E. & RAPOPORT, H. (1982). *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6754.
LAND, E. J., RUSHTON, F. A. P., BEDDOES, R. L., BRUCE, J. M., CERNIK, R. J., DAWSON, S. C. & MILLS, O. S. (1982). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 22–23.
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*. Univ. de York, Angleterre, et de Louvain, Belgique.
MUSAJO, L., BORDIN, F. & BEVILACQUA, R. (1967). *Photochem. Photobiol.* **6**, 927–931.
MUSAJO, L., RODIGHIERO, C. & DALL'ACQUA, F. (1965). *Experientia*, **21**, 24–25.
PARRISH, J. A. (1981). *J. Invest. Dermatol.* **77**, 167–171.
PARRISH, J. A., FITZPATRICK, T. B., TANENBAUM, L. & PATHAK, M. A. (1974). *N. Engl. J. Med.* **291**, 206–210.
PECKLER, S., GRAVES, B., KANNE, D., RAPOPORT, H., HEARST, J. E. & KIM, S. H. (1982). *J. Mol. Biol.* **162**, 157–172.
STAUB, K., KANNE, D., HEARST, J. E. & RAPOPORT, H. (1981). *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2347.

Acta Cryst. (1988). **C44**, 2170–2173

Structure and Stereochemistry of (24R)-27-Nor-5 α -cholestane-3 β ,4 β ,5,6 α ,7 β ,8,14,15 α ,24-nonaol: a Highly Hydroxylated Marine Steroid from the Starfish *Archaster typicus*

BY CARLO A. MATTIA AND LELIO MAZZARELLA

Dipartimento di Chimica, Università di Napoli, Via Mezzocannone, 4, 80134 Napoli, Italy

RAFFAELLA PULITI

Istituto per la Chimica di Molecole di Interesse Biologico del CNR, Via Toiano, 6, 80072 Arco Felice, Napoli, Italy

AND RAFFAELE RICCIO AND LUIGI MINALE

Dipartimento di Chimica delle Sostanze Naturali, Università di Napoli, Via D. Montesano 49, 80131 Napoli, Italy

(Received 11 May 1988; accepted 13 July 1988)

Abstract. C₂₆H₄₆O₉, $M_r = 502.65$, orthorhombic, $P2_12_12_1$, $a = 5.834$ (2), $b = 20.035$ (2), $c = 21.503$ (4) Å, $V = 2513$ (1) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.328$ Mg m⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu(\text{Cu } K\alpha) = 0.77$ mm⁻¹, $F(000) = 1096$, room temperature, final $R = 0.048$ for 1813 independent observed reflections and 317 variables. The results confirm for the title compound the structure previously assigned on the basis of chemical and spectroscopic evidence including the chirality at C(20) and C(24). This steroid presents a

marked amphiphilic character with the nine hydroxyl groups all grouped on one side of the molecule and shows an internal hydrogen bond between the hydroxyl substituents at C(7) and C(15). In the crystal double layers of molecules, internally linked by an extensive network of hydrogen bonds, interact through their hydrophobic surfaces.

Introduction. Recently Riccio, Squillace-Greco, Minale, Laurent & Duhet (1986) have reported the structure of