

## Structures des Dérivés 2 et 2,3 de la Naphtoquinone-1,4

### IV. Le Phthicol – Antagonisme par Analogie Structurale

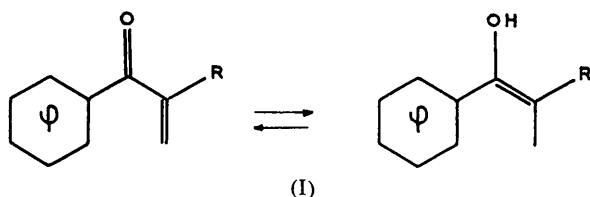
PAR JACQUES GAULTIER ET CHRISTIAN HAUW

Laboratoire de Minéralogie et Cristallographie, Faculté des Sciences de Bordeaux, France

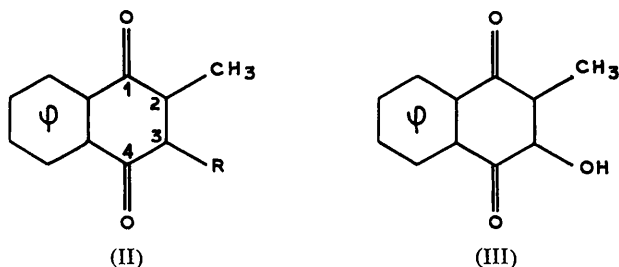
(Reçu le 23 avril 1965)

Phthicol crystallizes in the monoclinic space group  $P2_1$  with 2 molecules in the unit cell. The structure was solved by means of zero-layer projections, generalized projections and sections, and refined by the least-squares method. The hydrogen-bonding scheme features a presumed bifurcate bond between O(H) and two ketonic groups. The structure consist of piles of parallel molecules; the molecules are linked by hydrogen bonds into chains twisting parallel to the  $b$  axis. The structure is compared with that of 2-chloro-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone.

Meunier, Mentzer et leurs collaborateurs (Meunier & Mentzer, 1943; Meunier, Mentzer & Molho, 1947; Moraux, Meunier & Mentzer, 1953) ont appliqué aux vitamines K le concept d'antagonisme par analogie structurale mis en évidence par Woods (1940) et Fildes (1940). Il ressort de leurs travaux que vitamines et anti-vitamines K ont en commun le groupement (I) sous ses deux formes tautomères:



Généralement si le substituant R est méthyl, le composé est antihémorragique (vitamine K); ainsi dans le groupe de la naphthoquinone-1,4, la plus importante activité vitaminique est présentée par des composés (II) dans lesquels le substituant en 3 est phytyle (phylloquinone, vitamine K1) ou farnésyle (farnoquinone, vitamine K2); cependant des composés de synthèse tels le phthicol (III) ou la méthyl-2-naphthoquinone (ménadione, vitamine K4) présentent également une nette action vitaminique:



Les auteurs précités ont montré qu'il est possible d'inverser l'action des substances douées de propriétés antihémorragiques en remplaçant le groupement  $\text{CH}_3$ , responsable de l'activité, par un atome de chlore.

L'étude développée ci-dessous ou nous comparons phthicol et chloro-2-hydroxy-3-naphthoquinone-1,4 entre dans un ensemble de travaux dont le but est d'analyser plus profondément ce concept d'antagonisme par analogie structurale.

### DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Le phthicol a été cristallisé, par évaporation lente d'une solution de cyclohexanone, en longues aiguilles jaunes de symétrie monoclinique.

Les dimensions de maille et le groupe spatial ont été déterminés sur diagrammes de Bragg et de De Jong, la rotation du cristal s'effectuant autour de l'axe d'allongement  $b$ .

#### Données cristallographiques

Méthyl-2-hydroxy-3-naphthoquinone-1,4,  $\text{C}_{11}\text{O}_3\text{H}_8$   
Système monoclinique,

$$a = 11,85 \pm 0,02, \quad b = 4,85 \pm 0,02, \quad c = 7,71 \pm 0,02 \text{ \AA}$$

$$\beta = 90^\circ 30'$$

Volume de la maille:  $443 \text{ \AA}^3$

Densité calculée: 1,41 pour 2 molécules dans la maille  
 $F(000) = 196$ .

Les taches  $0k0$  n'ayant pu être observées et la courte périodicité suivant  $b$  éliminant le groupe  $Pm$ , l'absence d'extinctions systématiques indique les groupes  $P2_1$  ou  $P2$ ; l'étude de la structure ne permet pas de retenir le groupe  $P2$ .

Les taches  $hkl$  ont été photographiées plan par plan ( $k$  variant de 0 à 4) sur rétigraphe. Nous avons pu mesurer les intensités de 607 réflexions indépendantes, 170 autres taches étant trop faibles pour être mesurées. La sphère de résolution pour  $\lambda \text{ Cu K}\alpha$  comprend un millier de réflexions.

La mesure des intensités a été faite par comparaison visuelle avec une échelle étalon; les dimensions du cristal utilisé étant trop faibles, aucune correction d'absorption n'a été effectuée.

## DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE

La structure, résolue entièrement par exploration de l'espace de Patterson, a d'abord été déterminée à partir de ses projections suivant les directions  $a$ ,  $b$ ,  $c$ . Les calculs des séries de Fourier ont été effectués sur photosommateur optique (Eller, 1955), les calculs des facteurs de structure sur ordinateur IBM 1620.

### Premier essai

#### Projection suivant l'axe $b$ (Symétrie $P2$ )

Si nous négligeons, en première approximation, les atomes de carbone C(6) et C(7), nous obtenons une molécule centrosymétrique dont le diagramme vectoriel est très peu différent de celui de la molécule vraie; nous pouvons ainsi définir dimension et orientation des cycles par trois vecteurs. Nous déterminons facilement sur cette projection les composantes du vecteur-translation qui relie deux molécules centrosymétriques; nous avons retenu pour coordonnées du centre moléculaire  $x=0,561$ ,  $z=0,425$ . La position du noyau benzénique a pu être précisée assez rapidement par des considérations stériques et après avoir éliminé par le calcul des facteurs de structure quelques hypothèses possibles. Nous avons calculé pour cette structure d'essai un facteur de reliabilité de 0,35; un affinement préliminaire des coordonnées atomiques a ramené cette valeur à 0,25. Tous les atomes de carbone et d'oxygène sont parfaitement résolus sur la carte de densité.

#### Projection suivant $c$

La période  $c$  est relativement faible ( $c=7,71$  Å). Compte tenu de la projection parallèlement à  $b$ , le groupe d'espace  $P2_1$  doit être retenu; la projection suivant la direction [001] a donc une symétrie  $Pg$ . Cette projection confirme les positions relatives des cycles, mais n'apporte aucun renseignement sur l'emplacement des molécules dans la maille.

#### Étude tridimensionnelle

Nous avons effectué les projections généralisées ( $h1l$ ,  $h\bar{1}l$ ), ( $h2l$ ,  $h\bar{2}l$ ) de la fonction de Patterson et les sections  $y=0,00$  et  $0,50$ ; ces analyses et des considérations sur les longueurs de liaison et les distances intermoléculaires nous ont permis de préciser la structure.

Nous avons calculé un facteur de reliabilité de 0,40 pour l'ensemble des taches observées; l'affinement par la méthode des moindres carrés à l'aide d'un ordinateur IBM 1620 n'a pu être poursuivi en deça de  $R=0,25$ . Bien que la molécule soit à peu près régulière et les distances intermoléculaires normales nous avons pensé que cette solution ne devait pas correspondre à la structure réelle et résultait d'une mauvaise interprétation de la fonction de Patterson.

### Deuxième essai

Nous avons repris l'étude de la projection de la structure parallèlement à  $b$  par l'intermédiaire d'une fonc-

tion de Patterson modifiée (Giglio, Liquori & Ripamonti, 1958).

Cette méthode de recherche des centres moléculaires correspond, dans l'espace de Patterson, à la méthode de Taylor & Morley (1959) dans l'espace réciproque; elle est d'application immédiate au photosommateur optique de von Eller (1955). Si nous séparons les contributions des atomes C(6) et C(7) nous pouvons écrire pour le groupe plan  $P2$ :

$$F(h0l) = 2U(h0l) \cdot \cos 2\pi(hX + lZ) + 2f_c \cos 2\pi(hx_6 + lz_6) + 2f_c \cos 2\pi(hx_7 + lz_7)$$

$$\text{avec } U(h0l) = \sum_n f_n \cos 2\pi(hx_n + lz_n).$$

$\Sigma$  est étendue à tous les atomes sauf C(6) et C(7),  $x_n$  et  $z_n$  sont les coordonnées de ces atomes par rapport au centre de symétrie de la molécule réduite,  $X$  et  $Z$  sont les coordonnées de ce centre.

Si l'on néglige les contributions des atomes C(6) et C(7) on peut écrire pour chaque réflexion:

$$\left[ \frac{F(h0l)}{U(h0l)} \right]^2 = \cos^2 2\pi(hX + lZ) = \frac{1}{2} [(1 + \cos 2\pi(h2X + l2Z))].$$

$$\text{La série } P(x,z) = \sum_{h,l} \left[ \frac{F(h0l)}{U(h0l)} \right]^2 \cos 2\pi(hx + lz) = \frac{1}{2} \sum_{h,l} [1 + \cos 2\pi(h2X + l2Z)] \cos 2\pi(hx + lz)$$

doit présenter un maximum au point du plan de coordonnées  $2X$ ,  $2Z$ .

Cette fonction modifiée a été employée pour le phthocol en prenant pour éléments de la série les termes  $|F(h0l)/U(h0l)|$  et en donnant à  $x_n$  et  $z_n$  les valeurs correspondant à l'orientation de la molécule dans la précédente analyse.

Là où la fonction de Patterson même ponctualisée présentait un maximum largement étalé ( $X=0,560$  et  $Z=0,425$ ), nous trouvons maintenant deux pics distincts: le plus important fixe sans ambiguïté l'extrémité du vecteur translation des molécules centrosymétriques, le plus faible correspond à la translation cycle quinonique-cycle benzénique. Nous avons retenu pour coordonnées du centre moléculaire  $X=0,565$  et  $Z=0,395$ .

Partant de ce nouveau centre, autour duquel nous avons placé la molécule comme dans l'essai précédent, nous avons calculé un facteur de reliabilité de 0,30; l'affinement par moindres carrés ( $B_i$  isotropes sur chaque atome) a été conduit avec les valeurs pondérées  $\sqrt{w}F(hkl)$  où le facteur de pondération est défini de la façon suivante:

$$\text{pour les taches observées: } \sqrt{w} = 1 \text{ si } |F_o| \leq F^*$$

$$\sqrt{w} = F^*/|F_o| \text{ si } |F_o| > F^*$$

$$\text{avec: } F^*/|F_o| \text{ max.} = \sqrt{10}/10$$

pour les taches non mesurées:

$$\sqrt{w}=0 \text{ si } |F_c| < |F_o \text{ min}|$$

$$\sqrt{w}=1 \text{ si } |F_c| > |F_o \text{ min}|$$

Les atomes d'hydrogène ont été calculés dans leurs positions présumées, le facteur de reliabilité s'est stabilisé à la valeur 0,11 pour 777 réflexions indépendantes.

Il est remarquable que le déplacement d'ensemble de la molécule d'environ 3% de la maille n'ait pu être obtenu par affinement automatique; ceci s'explique par le fait que les erreurs sur les positions ne sont plus gaussiennes, auquel cas la méthode des moindres carrés n'est plus applicable.

Le Tableau 1 donne les coordonnées finales et les coefficients thermiques des atomes; le Tableau 2 donne les valeurs des facteurs de structure observés, calculés et leurs phases.

Tableau 1. Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique

	x	y	z	B <sub>t</sub>
C(1)	0,2807	0,1873	0,4564	3,2 Å <sup>2</sup>
C(2)	0,1846	0,3781	0,4438	3,2
C(3)	0,1231	0,3920	0,2982	2,9
C(4)	0,1461	0,2155	0,1434	2,6
C(5)	0,2678	-0,1368	0,0127	4,4
C(6)	0,3605	-0,3109	0,0238	5,1
C(7)	0,4277	-0,3231	0,1678	4,9
C(8)	0,4006	-0,1614	0,3091	4,7
C(9)	0,3082	0,0131	0,3022	3,5
C(10)	0,2426	0,0278	0,1527	3,3
O(1)	0,3375	0,1720	0,5896	4,6
O(4)	0,0834	0,2333	0,0170	4,4
O(H)	0,0368	0,5732	0,2794	4,4
C(H3)	0,1599	0,5546	0,5993	4,7

## DESCRIPTION DE LA STRUCTURE

### Configuration moléculaire

Les distances interatomiques et les angles de liaison sont données Fig. 1.

Les liaisons C-C contigues aux carbonyles sont proches de simples liaisons.

Les liaisons C=O sont équivalentes et présentent un fort caractère liaison-double.

La distance C(2)-C(3) de 1,33 Å caractérise une liaison C=C localisée.

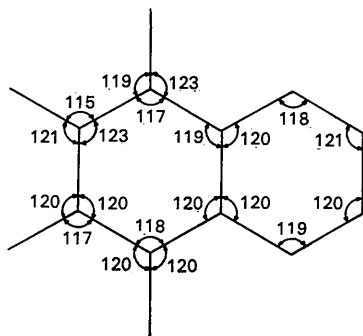


Fig. 1. Angles de liaison (°) et distances interatomiques intramoléculaires (Å).

La distance C(3)-O(H) de 1,36 Å est identique à celles observées dans les phénols, résorcinol et phloroglucinol.

La distance C(2)-C(H3) de 1,50 Å est analogue à celles observées dans les méthyl-benzène.

Le cycle benzénique est très régulier; seule la distance C(6)-C(7) est légèrement raccourcie; un phénomène du même ordre a été observé dans l' $\alpha$ -naphtoquinone (Gaultier & Hauw, 1965a).

La courte distance O(H)  $\cdots$  O(4) = 2,67 Å et les valeurs des angles O(H)-C(3)-C(4) et O(4)-C(4)-C(10) pourraient indiquer une forme chélatée (Fig. 3).

Le plan moyen des atomes de carbone des cycles calculé par une méthode de moindres carrés a pour équation dans le système d'axes (0 x y z'):

$$x + 1,215y - 0,599z' - 2,334 = 0.$$

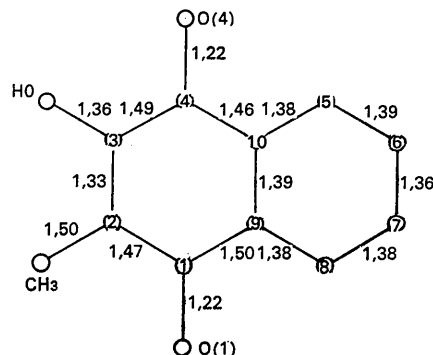
Les écarts en Å des atomes à ce plan sont donnés Fig. 4. La molécule est sensiblement plane. Seuls les atomes d'oxygène O(1) et surtout O(H) sont hors du plan; Le groupement méthyl très encombrant est sans doute responsable de cette distorsion.

### Relations entre molécules

La Fig. 2 représente les projections de la structure parallèlement à [010] et [001]. La Fig. 4 représente la projection de 2 molécules parallèles se déduisant l'une de l'autre par la translation *b*, sur le plan moyen de l'une d'elles. Les distances extramoléculaires sont données Fig. 2 et 4.

La distance extramoléculaire la plus courte (2,79 Å) qui s'observe entre O(4,I) et O(3,II - *b*) implique l'existence d'une liaison hydrogène. L'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle doit donc participer à 2 liaisons hydrogène, l'une intramoléculaire (2,67 Å), l'autre extramoléculaire (2,79 Å). Dans cette hypothèse, O(H) participerait à une liaison hydrogène 'bifide' analogue à celles observées dans l'acide violurique monohydraté (Craven & Takei, 1964), la chloro-2-hydroxy-3-naphtoquinone-1,4 (Gaultier & Hauw, 1965b) ou la chloro-2-amino-3-naphtoquinone-1,4 (Gaultier & Hauw, 1965c).

Nous remarquons que l'atome d'oxygène O(4) du groupe cétonique participe à 2 liaisons hydrogène.



STRUCTURE DES DÉRIVÉS 2 ET 2,3 DE LA NAPHTHOQUINONE-1,4. IV.

Tableau 2. Facteurs de structure observés, calculés et phases

Table with multiple columns containing numerical data, likely representing structure factors and phases for various derivatives. The table is organized into several vertical sections, each with its own set of column headers. The data includes observed, calculated, and phase values for different compounds and conditions.

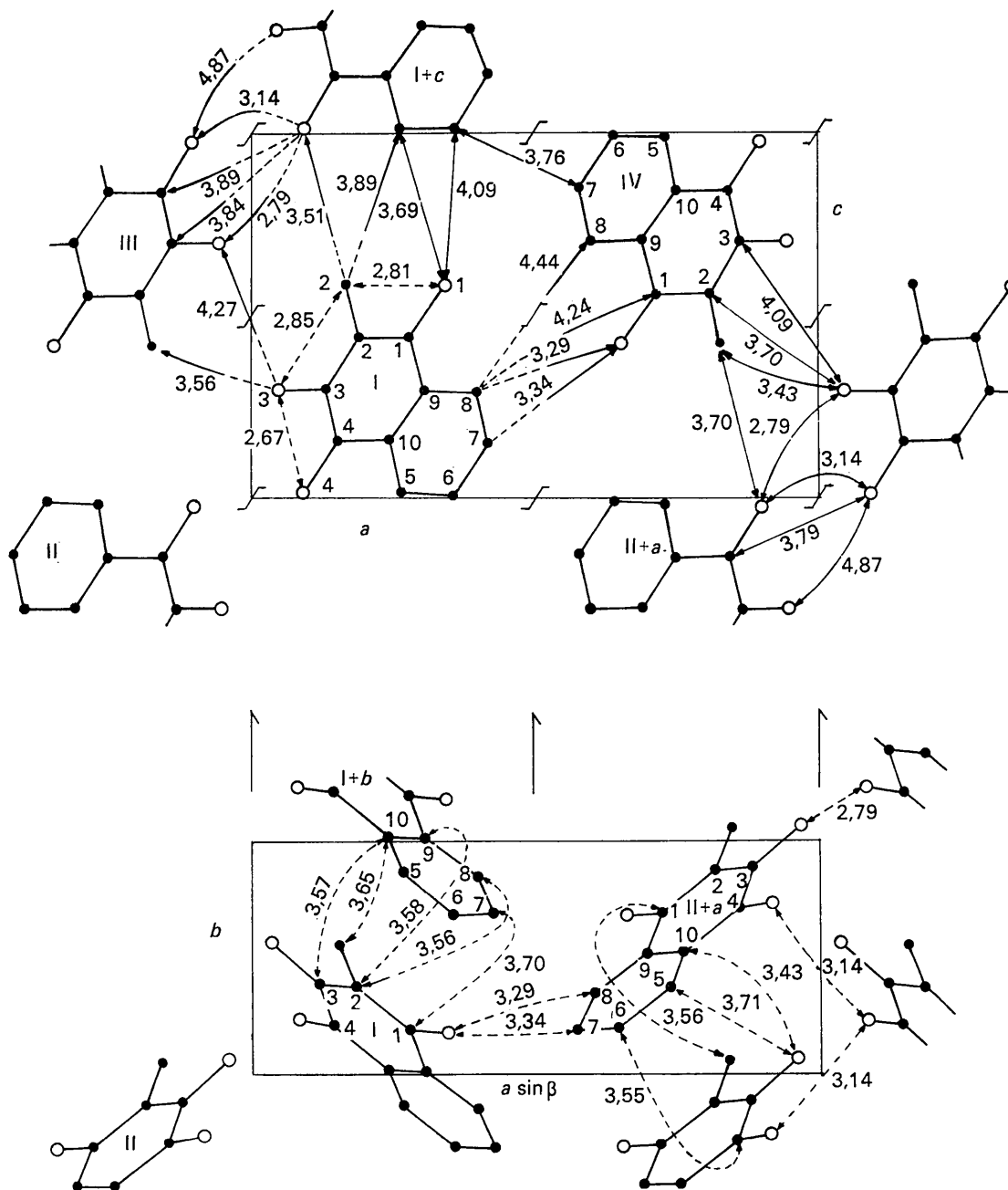


Fig. 2. Projections de la structure parallèlement à [010] et [001].

—→ distance entre molécules de type (I)-(II)  
 - - - - -→ distance entre molécules de type (I)-(II-b)

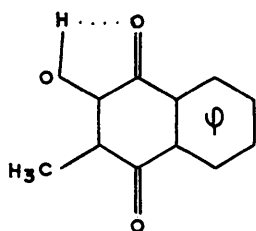


Fig. 3.

L'atome d'oxygène O(1) est fortement lié aux atomes de carbone C(7) et C(8) des molécules homologues par l'axe hélicoïdal, les courtes distances 3,29 et 3,34 Å pourraient indiquer des liaisons hydrogène faibles C=O...H-C. Des liaisons de même type ont été observées dans la cytidine (Furberg, Petersen & Rømming, 1965).

Les distances extramolécules les plus courtes sont:

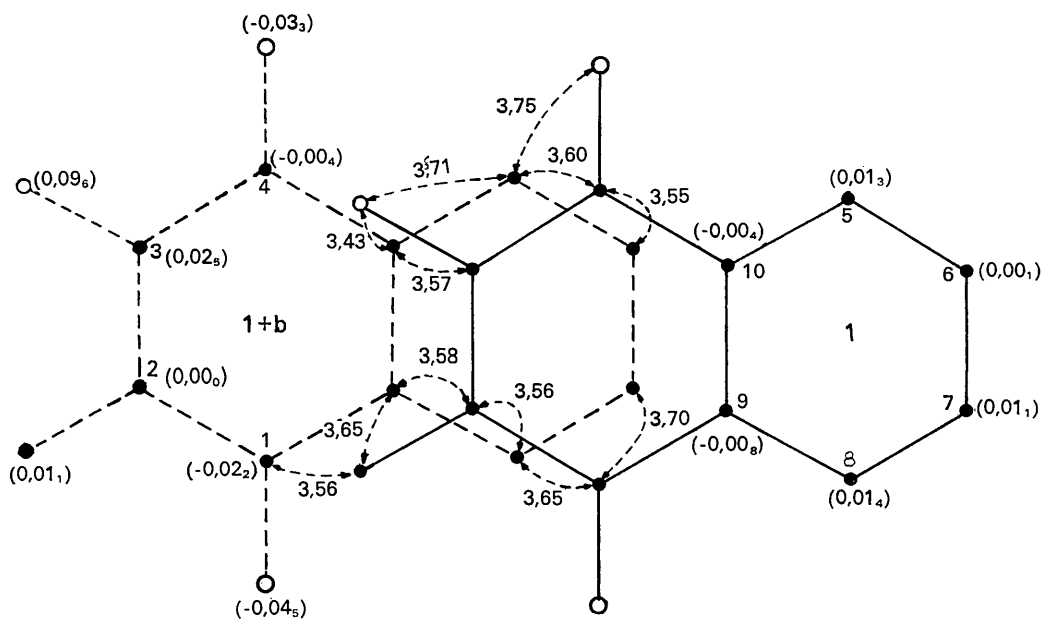


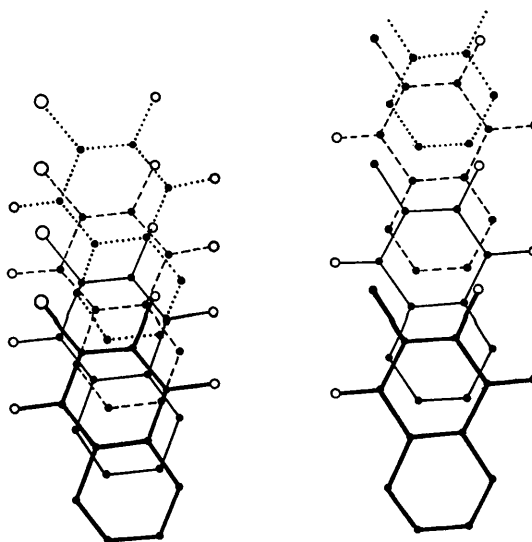
Fig. 4. Projection de deux molécules se déduisant par la période  $b$  sur le plan de l'une d'elle et distances les plus courtes (Å), écarts au plan moyen des cycles (Å).

O(4,I).....	O(3,II - $b$ )	= 2,79 Å
O(4,I).....	O(4,II)	= 3,14
O(3,I).....	O(3,III - $b$ )	= 4,27
O(4,I).....	O(3,II)	= 4,87
O(1,IV - $b$ ).....	C(8,I)	= 3,29
O(1,IV - $b$ ).....	C(7,I)	= 3,34
O(3,I).....	C(H3,III)	= 3,43
O(3,I).....	C(10,I + $b$ )	= 3,43
O(4,I).....	C(H3,I + $c$ )	= 3,51
O(3,I).....	C(H3,III - $b$ )	= 3,66
O(1,I).....	C(5,I + $c$ )	= 3,69
O(3,I).....	C(2,III)	= 3,70
O(4,II + $c$ ).....	C(H3,I)	= 3,70
O(3,I).....	C(5,I + $b$ )	= 3,71
O(4,I).....	C(5,I + $b$ )	= 3,75
O(4,I).....	C(4,II)	= 3,79
O(4,I).....	C(3,III - $b$ )	= 3,84
O(4,I).....	C(4,III - $b$ )	= 3,89
O(3,I).....	C(3,III)	= 4,09
O(1,I).....	C(6,I + $c$ )	= 4,09
C(4,I).....	C(6,I + $b$ )	= 3,55
C(2,I).....	C(8,I + $b$ )	= 3,56
C(H3,I).....	C(1,I + $b$ )	= 3,56
C(3,I).....	C(10,I + $b$ )	= 3,57
C(2,I).....	C(9,I + $b$ )	= 3,58
C(4,I).....	C(5,I + $b$ )	= 3,60
C(H3,I).....	C(10,I + $b$ )	= 3,65
C(1,I).....	C(7,I + $b$ )	= 3,70
C(6,I).....	C(7,II)	= 3,76

#### Organisation de la structure

Le cristal de phtiocol est caractérisé par des enchainements moléculaires par liaisons hydrogène autour des axes  $2_1$  du type  $I \cdots II \cdots (I+b) \cdots (II+b)$ , (Fig. 2). Les molécules I et II, homologues par l'axe hélicoïdal, font entre elles un angle dièdre de  $83^\circ$  et leurs plans se coupent suivant une droite qui passe sensiblement par:

O(1) C(1) C(4) O(4) (II) et O(H) C(H3) (I) (Fig. 6)



Chloro-2-Hydroxy-3-Napthoquinone-1,4

Phtiocol

Fig. 5. Différence des empilements.

On note que les liaisons de van der Waals carbone-carbone ne s'observent qu'entre molécules superposées par la translation  $b$  (Fig. 4).

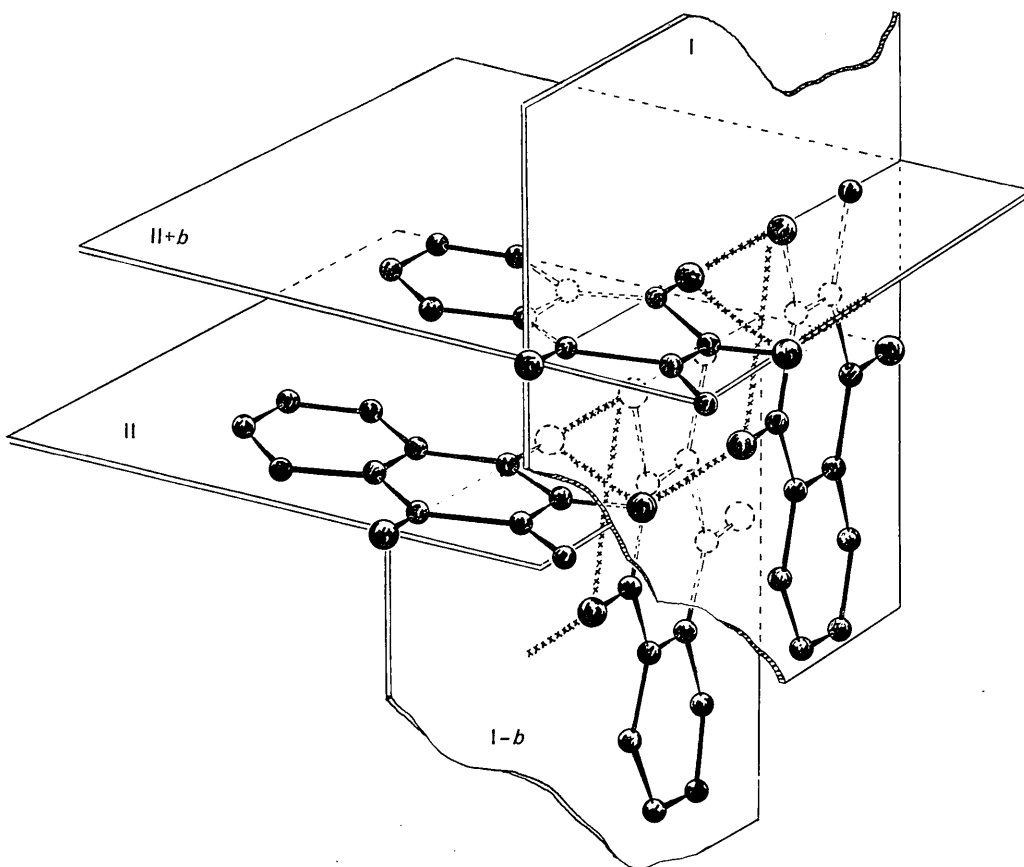


Fig. 6. Enchainements moléculaires et liaisons hydrogène (phticol).

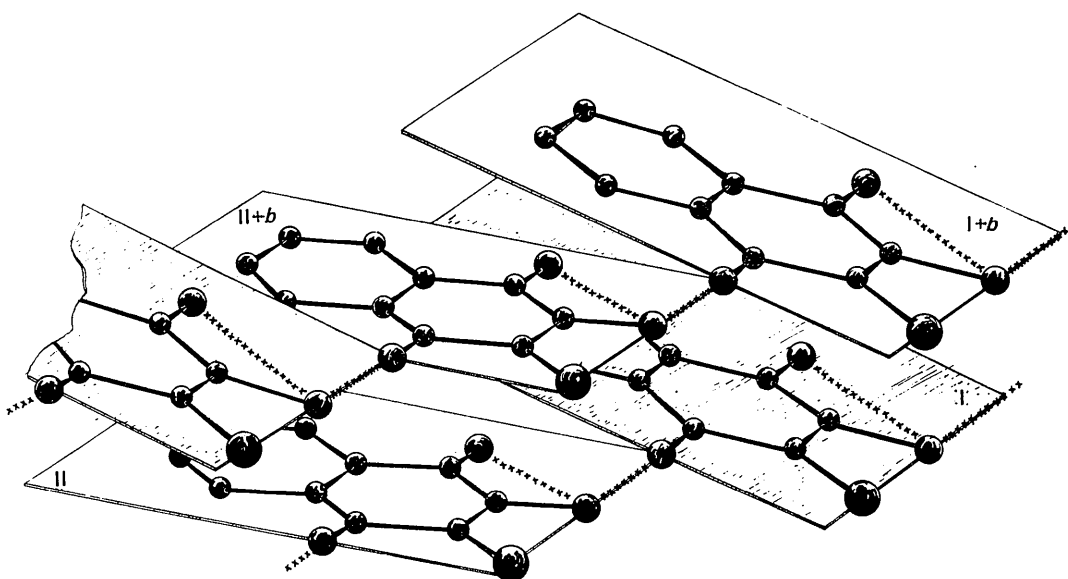


Fig. 7. Enchainements moléculaires et liaisons hydrogène (chloro-2-hydroxy-3-napthoquinone-1,4).

Les plans parallèles des molécules (I) et (I+b) sont équidistants de 3,47 Å, le mode de superposition est montré Fig. 5.

La cohésion entre les enchainements parallèles à b est assurée par des liaisons de van der Waals dont les plus étroites sont:

O(1,IV-b) . . . . .	C(8,I)	= 3,29 Å
O(1,IV-b) . . . . .	C(7,I)	= 3,34
O(6,I) . . . . .	C(7,II+a)	= 3,76

### COMPARAISON

#### ENTRE MÉTHYL-2-HYDROXY-3 ET CHLORO-2-HYDROXY-3-NAPHTOQUINONE-1,4

Le premier de ces composés, phticol, est une vitamine K (antihémorragique); le second (Gaultier & Hauw, 1965) une antivitamine K.

Ils cristallisent dans des groupes spatiaux différents:  $P2_1$  et  $Pc$ .

Les deux fonctions cétones du phticol sont équivalentes, alors que le dérivé chloré s'énolise et représente un équilibre entre formes tautomères:

Phticol	
C(1) O(I) = C(4) O(4)	= 1,21 Å
C(3) O(H)	= 1,36 Å
Chloro-2	
C(1) O(I) = C(4) O(4)	= 1,27 Å
C(3) O(H)	= 1,31 Å

Ces 2 composés présentent une chélation O(4) ··· O(H) et des liaisons hydrogène bifides sur O(H).

	Phticol	Chloro-2
Intra O(H) ··· O(4)	= 2,67 Å	2,64 Å
Extra O(H) ··· O(4)	= 2,79	-
O(H) ··· O(1)	= -	2,75

L'oxygène O(4) participe à deux liaisons hydrogène dans le phticol, à une seule dans le dérivé chloré.

L'oxygène O(1) participe à 1 liaison hydrogène dans le dérivé chloré alors qu'il ne semble lié étroitement qu'à H-C(7) et H-C(8) d'une molécule voisine dans le phticol.

Dans les 2 composés les liaisons hydrogène extramoléculaires sont confondues avec l'intersection des plans des 2 molécules; mais dans le phticol ces plans font un angle de 83°, alors que dans le dérivé chloré il est de 35°.

L'équidistance des molécules parallèles est la même dans les deux structures (3,47 et 3,48 Å) mais le mode

d'empilement est différent. Dans le phticol, il semble du à un équilibre des interactions:

C(10,I+b) . . . . .	O(H,I)	= 3,43 et
	C(10,I+b) . . . . .	C(3,I) = 3,57 Å
C(9,I+b) . . . . .	C(H3,I)	= 3,65 et
	C(9,I+b) . . . . .	C(2,I) = 3,58
C(8,I+b) . . . . .	C(1,I)	= 3,65 et
	C(8,I+b) . . . . .	C(2,I) = 3,56
C(4,I) . . . . .	C(5,I+b)	= 3,60 et
	C(4,I) . . . . .	C(6,I+b) = 3,55
C(1,I+b) . . . . .	C(H3,I)	= 3,56 et
	C(1,I+b) . . . . .	C(8,I+2b) = 3,65

de telle sorte que la liaison C(6,I+b)-C(7,I+b) vienne se placer non loin du 'diamètre' C(1) C(4) du noyau quinonique et la liaison C(9,I+b)-C(10,I+b) non loin de O(H,I) C(H3,I) (Fig. 5).

Si l'on admet que les liaisons hydrogène extramoléculaires sont coplanaires avec les molécules (I) et (II) et ne peuvent par conséquent que se trouver sur l'intersection des deux plans moléculaires (Fig. 6 et 7) les valeurs 83° et 35° des angles dièdres entre (I) et (II) seraient régies uniquement par les forces de van der Waals responsables des modes de superposition représentés Fig. 5.

L'analogie structurale entre le phticol et son antagoniste chloré est donc assez profonde; cependant l'analyse cristallographique montre que la substitution du chlore au méthyl, en rendant possible l'énolisation, change les propriétés de l'oxygène O(1) qui devient disponible pour une liaison hydrogène. Cette même substitution semble modifier les champs moléculaires de telle sorte que les molécules parallèles, équidistantes de 3,47 Å dans les deux cas, ne peuvent plus se superposer de la même façon.

### Références

- CRAVEN, B. M. & TAKEI, W. J. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 415.  
 ELLER, G. VON (1955). *Bull. Soc. Franc. Minér. Crist.* **78**, 157.  
 FILDES (1940). *Lancet*, **1**, 955.  
 FURBERG, S., PETERSEN, C. S. & RØMMING, C. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 313.  
 GAULTIER, J. & HAUW, C. (1965a). *Acta Cryst.* **18**, 179.  
 GAULTIER, J. & HAUW, C. (1965b). *Acta Cryst.* **19**, 580.  
 GAULTIER, J. & HAUW, C. (1965c). *Acta Cryst.* **19**, 585.  
 GIGLIO, E., LIQUORI, A. M. & RIPAMONTI, A. (1958). *Acta Cryst.* **11**, 822.  
 MEUNIER, P. & MENTZER, C. (1943). *Bull. Soc. Chim. Biol.* **25**, 381.  
 MEUNIER, P., MENTZER, C. & MOLHO, D. (1947). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **224**, 1666.  
 MORAUX, J., MEUNIER, P. & MENTZER, C. (1953). *Arch. Int. Pharm. Ther.* **94**, 47.  
 TAYLOR, C. A. & MORLEY, K. A. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 101.  
 WOODS, D. D. (1940). *Brit. J. Exp. Path.* **21**, 38.