

Structure Cristalline et Moléculaire de la Quinacrine

PAR CHRISTIAN COURSEILLE, BERNHARD Busetta ET MICHEL HOSPITAL

Laboratoire de Cristallographie et Physique Cristalline associé au C.N.R.S., Université de Bordeaux I, 351, cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 9 avril 1973, accepté le 8 mai 1973)

The determination of the quinacrine, or 6-chloro-9-[[4-(diethylamino)-1-methylbutyl]amino]-2-methoxyacridine dihydrochloride, crystal structure forms part of our general study of the compounds that intercalate DNA. The crystal is triclinic, space group $P\bar{1}$ with unit-cell dimensions $a = 15.905$ (5), $b = 10.761$ (3), $c = 9.779$ (3) Å, $\alpha = 126.36$ (9), $\beta = 86.05$ (7), $\gamma = 99.15$ (7)°. Data for 4651 reflexions were collected on a Siemens automatic diffractometer with Cu $K\alpha$ radiation. The structure was solved by Patterson and Fourier methods and refined by block-diagonal least-squares calculations to an R index of 0.08. The acridine part of the molecule is not planar; the angle between the two acridine moieties is 8°. The component molecules are stacked alternately in infinite columns parallel to the c axis. The spacing between overlapping molecules is 3.56 Å. The acridine rings are connected by hydrogen bonds ($\text{Cl}^- \cdots \text{H}_2\text{O} \cdots \text{Cl}^- \cdots \text{N}$, $\text{N} \cdots \text{Cl}^- \cdots \text{H}_2\text{O} \cdots \text{N}$ and $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{Cl}^- \cdots \text{C}$) which maintain the crystal cohesion.

La quinacrine (mépacrine, atébrine) ou bichlorhydrate bihydraté de [(diéthylamino-4')-méthyl-butyl-1']amino 9-chloro-6 méthoxy-2-acridine (Fig. 1), est un antipaludique très actif qui se fixe sur les acides nucléiques et inhibe la synthèse protéique: son étude cristallographique a été entreprise en vue de préciser les relations possibles existant entre sa conformation et son mode de fixation sur l'A.D.N.

Données expérimentales

Cristallisation

Ce composé cristallise très difficilement par lente évaporation d'une solution équimoléculaire de méthanol et d'isopropanol. Les cristaux se présentent sous la forme d'aiguilles jaunes allongées selon l'axe c et appartiennent à l'holoédrie du système triclinique.

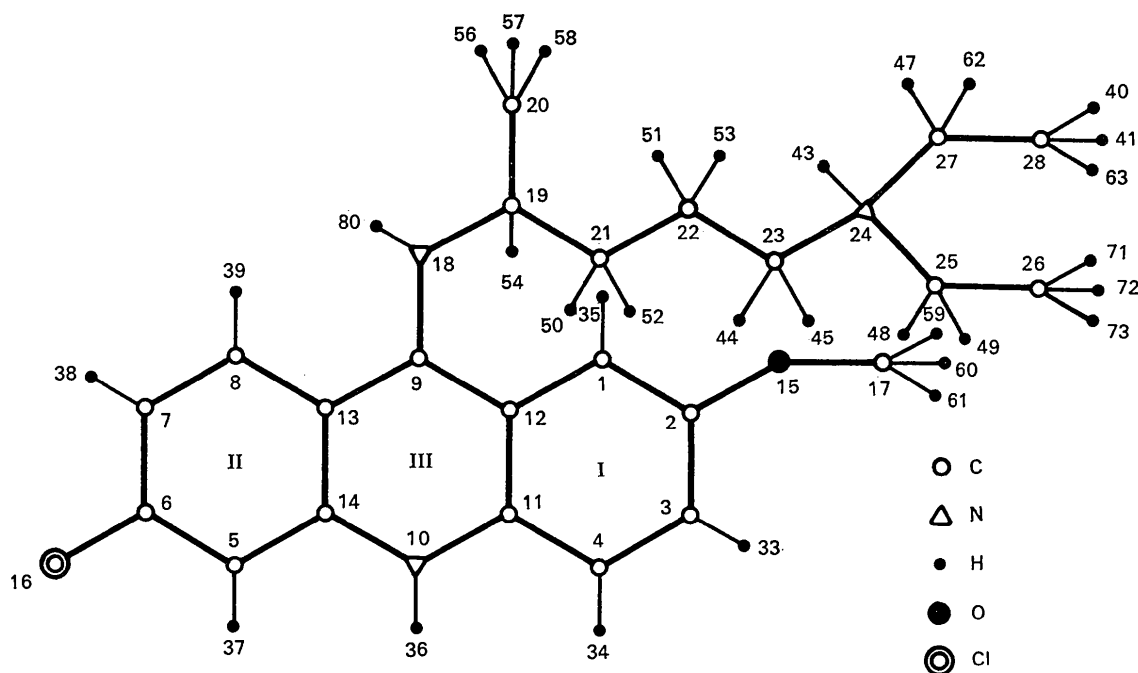


Fig. 1. Molécule de quinacrine.

Tableau 1. Coordonnées atomiques et paramètres d'agitation thermique ($\times 10^5$)

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
C(1)	0,39322 (20)	0,79949 (39)	-0,08675 (45)	378	1456	2186	2294	- 20	67
C(2)	0,43524 (21)	0,69960 (38)	-0,22779 (46)	442	1271	2186	2030	8	0
C(3)	0,52051 (24)	0,68404 (41)	-0,21732 (48)	517	1404	2230	2112	323	320
C(4)	0,56202 (22)	0,77014 (40)	-0,06474 (49)	410	1517	2503	2530	198	320
C(5)	0,58368 (20)	1,16656 (39)	0,53120 (44)	366	1526	2207	2486	- 79	175
C(6)	0,55356 (21)	1,28633 (39)	0,67828 (46)	412	1460	2286	2483	- 58	49
C(7)	0,47103 (21)	1,31954 (39)	0,68467 (45)	413	1437	2075	2031	113	161
C(8)	0,41916 (20)	1,22954 (39)	0,54343 (46)	366	1461	2198	2118	- 3	162
C(9)	0,39352 (19)	0,99770 (35)	0,23193 (42)	351	1291	2135	2329	117	201
N(10)	0,56396 (16)	0,96277 (32)	0,23635 (37)	347	1470	2257	2270	51	328
C(11)	0,52036 (20)	0,87623 (36)	0,08413 (43)	391	1305	2092	2291	96	216
C(12)	0,43504 (19)	0,89226 (34)	0,07575 (42)	362	1179	2125	2142	24	89
C(13)	0,44490 (19)	1,09985 (36)	0,38508 (42)	349	1333	2057	2297	85	176
C(14)	0,53060 (19)	1,07512 (36)	0,38276 (42)	372	1345	2059	2338	147	269
O(15)	0,40045 (17)	0,60710 (31)	-0,39096 (33)	530	1843	2055	1938	- 78	136
Cl(16)	0,61952 (5)	1,40216 (11)	0,85789 (12)	471	1786	2161	2127	-374	71
C(17)	0,31495 (26)	0,61859 (52)	-0,40926 (55)	491	2099	2451	2479	-226	-148
N(18)	0,30880 (17)	0,99213 (34)	0,22181 (40)	338	1611	2536	2510	- 25	148
C(19)	0,24726 (23)	1,06838 (48)	0,34898 (54)	397	1985	2698	2775	34	294
C(20)	0,23257 (32)	1,21495 (61)	0,36875 (74)	655	2268	3801	3750	- 23	613
C(21)	0,16308 (23)	0,95402 (57)	0,29639 (62)	370	2657	3325	4110	178	378
C(22)	0,17006 (21)	0,81018 (53)	0,28984 (56)	310	2586	2931	3791	- 93	94
C(23)	0,08239 (23)	0,71478 (56)	0,25925 (58)	345	2643	2940	3828	-215	- 45
C(24)	0,07858 (19)	0,59836 (47)	0,29299 (58)	325	2499	4259	4400	- 52	102
C(25)	0,13286 (40)	0,47574 (83)	0,16226 (109)	680	3007	6050	4889	996	901
C(26)	0,10316 (64)	0,31926 (121)	0,11025 (166)	1084	4221	8688	6826	2833	1981
C(27)	0,09548 (30)	0,66478 (84)	0,47351 (87)	469	4402	5001	7669	-598	-474
C(28)	0,03761 (41)	0,78034 (107)	0,59382 (88)	718	5274	3638	5802	-317	-489
Cl(29)	0,11021 (6)	0,54648 (14)	-0,21920 (17)	372	2429	3758	3883	- 80	- 8
Cl(30)	0,24533 (6)	1,06156 (14)	-0,25313 (15)	432	2535	3014	3341	67	585
O(31)	0,20101 (24)	0,89451 (48)	-0,06775 (49)	749	3115	3406	4194	-875	- 86
O(32)	0,27033 (30)	0,40411 (62)	-0,18839 (68)	851	3821	4820	4818	-164	805

Tableau 1 (suite)

	x	y	z
H(35)	0,3395 (24)	0,8182 (44)	-0,0855 (47)
H(36)	0,6117 (24)	0,9498 (45)	0,2378 (48)
H(37)	0,6403 (22)	1,1362 (40)	0,5032 (43)
H(38)	0,4517 (26)	1,4150 (48)	0,7996 (50)
H(39)	0,3598 (20)	1,2604 (37)	0,5662 (39)
H(72)	0,0312 (42)	0,3109 (79)	0,0878 (81)
H(54)	0,2728 (26)	1,1012 (48)	0,4730 (50)
H(50)	0,1445 (22)	0,8902 (39)	0,1769 (42)
H(53)	0,2001 (36)	0,7331 (67)	0,1894 (69)
H(48)	0,1370 (25)	0,4850 (45)	0,2746 (49)
H(59)	0,2747 (25)	0,5815 (46)	-0,3633 (49)
H(44)	0,0340 (24)	0,7788 (45)	0,3227 (47)
H(45)	0,0396 (35)	0,6562 (65)	0,1388 (69)
H(60)	0,3000 (27)	0,5469 (50)	-0,5316 (53)
H(61)	0,3060 (37)	0,7276 (68)	-0,3655 (70)
H(33)	0,5524 (25)	0,6079 (47)	-0,3219 (49)
H(49)	0,1060 (23)	0,3786 (43)	0,0451 (45)
H(62)	0,1477 (27)	0,7042 (51)	0,4926 (54)
H(52)	0,1186 (27)	1,0118 (49)	0,3770 (51)
H(34)	0,6189 (25)	0,7657 (46)	-0,0366 (48)
H(41)	-0,0201 (41)	0,7309 (72)	0,5460 (74)
H(43)	0,0238 (31)	0,5632 (56)	0,2604 (58)
H(56)	0,2059 (40)	1,1775 (75)	0,2566 (79)
H(58)	0,3032 (35)	1,2866 (66)	0,3756 (70)
H(80)	0,2402 (20)	0,9226 (38)	0,1285 (40)
H(47)	0,0830 (30)	0,5722 (57)	0,4810 (59)
H(51)	0,1963 (23)	0,8439 (42)	0,3898 (44)
H(40)	0,0452 (43)	0,8227 (83)	0,7064 (85)
H(63)	0,0413 (35)	0,8744 (63)	0,5698 (66)
H(71)	0,1181 (65)	0,3751 (99)	0,2458 (99)
H(73)	0,1190 (65)	0,2389 (99)	0,0102 (99)
H(57)	0,1907 (41)	1,2852 (75)	0,4781 (80)

Données cristallographiques et enregistrement des intensités

Groupe spatial: $P\bar{1}$

Paramètres de la maille:

$$a = 15,905 (0,005) \text{ \AA}$$

$$b = 10,761 (0,003)$$

$$c = 9,779 (0,003)$$

$$\alpha = 126,36 (0,09)^\circ$$

$$\beta = 86,05 (0,07)$$

$$\gamma = 99,15 (0,07)$$

Tableau 2. Longueurs de liaisons carbone-hydrogène

C(1)—H(35)	0,91 (4) Å	C(21)—H(50)	0,98 (4) Å
C(3)—H(33)	1,02 (5)	C(21)—H(52)	0,99 (5)
C(4)—H(34)	0,98 (4)	C(22)—H(51)	0,92 (4)
C(5)—H(37)	0,97 (4)	C(22)—H(53)	0,99 (6)
C(7)—H(38)	1,05 (5)	C(23)—H(44)	1,02 (5)
C(8)—H(39)	1,01 (4)	C(23)—H(45)	1,01 (7)
N(10)—H(36)	0,80 (5)	N(24)—H(43)	0,89 (6)
N(18)—H(80)	1,28 (4)	C(27)—H(47)	1,03 (6)
C(17)—H(59)	0,93 (5)	C(27)—H(62)	0,85 (5)
C(17)—H(60)	0,98 (5)	C(25)—H(48)	1,05 (5)
C(17)—H(61)	1,01 (7)	C(25)—H(49)	1,05 (4)
C(19)—H(54)	1,13 (5)	C(28)—H(40)	0,92 (8)
C(20)—H(56)	1,01 (7)	C(28)—H(41)	0,98 (7)
C(20)—H(57)	1,12 (7)	C(28)—H(63)	1,16 (6)
C(20)—H(58)	1,24 (7)	C(26)—H(71)	1,11 (10)
		C(26)—H(72)	1,16 (8)
		C(26)—H(73)	0,89 (10)

Volume de la maille: 1330 Å³.
 Densité calculée avec 2 molécules d'eau dans l'unité
 asymétrique $d_c = 1,29 \text{ g cm}^{-3}$.
 Densité mesurée: 1,28 g cm⁻³.

Les intensités diffractées ont été mesurées sur un diffractomètre automatique Siemens à la longueur d'onde $K\alpha$ du cuivre, en utilisant la méthode des 5 points.

Nous avons ainsi pu mesurer la valeur de 4651 réflexions indépendantes.

Détermination et affinement de la structure

L'étude de la fonction de Patterson a permis de placer le noyau acridine. Des sections de densité électronique,

Tableau 3. *Plans moyens*

(a) Plans moyens des divers cycles

uvw et d correspondent à l'équation $ux + vy + wz + d = 0$ où xyz sont exprimés en Å. [L'équation des plans moyens a été calculée par la méthode de Schomaker, Waser, Marsh & Bergman (1959).]

	u	v	w	d
A C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(6) C(7), C(8), C(9), N(10), C(11), C(12), C(13), C(14)	0,1676	0,9699	-0,1760	9,6309
I C(1), C(2), C(3), C(4), C(11), C(12)	0,1631	0,9798	-0,1152	9,6815
II C(5), C(6), C(7), C(8), C(13), C(14)	0,1956	0,9480	-0,2510	9,2999
III C(9), N(10), C(11), C(12), C(13), C(14)	0,1489	0,9747	-0,1666	9,4900

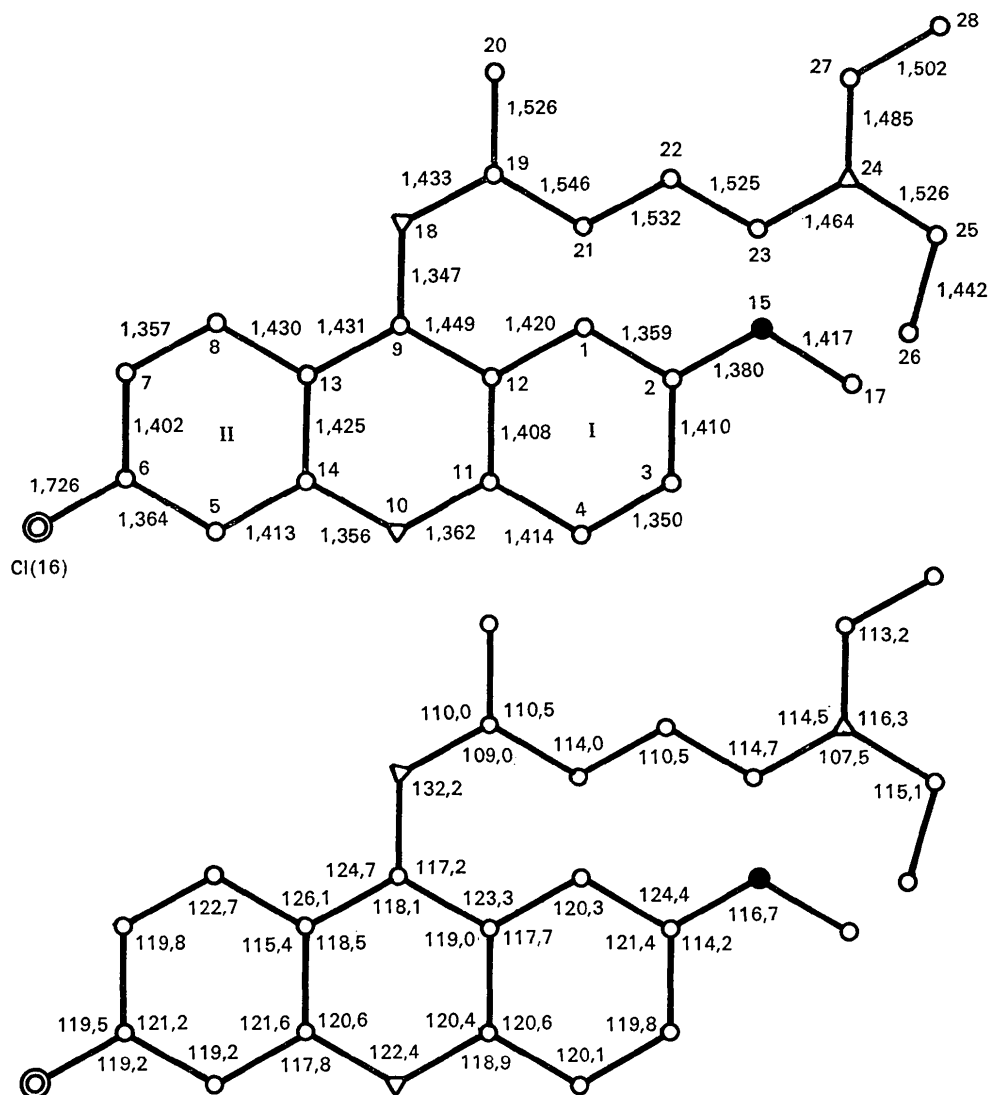


Fig. 2. Conformation de la molécule de quinacrine.

Tableau 3 (suite)

(b) Distances en Å des atomes aux divers plans moyens
Les parenthèses indiquent que l'atome correspondant n'a pas été inclus dans le calcul de l'équation du plan moyen $ux + vy + wz + d = 0$

	A	I	II	III
C(1)	0,023	-0,002	(0,109)	
C(2)	0,102	0,003		
C(3)	0,102	0,000		
C(4)	0,028	-0,004	(0,062)	
C(11)	-0,041	0,004	0,019	
C(12)	-0,052	-0,001	0,035	
C(9)	-0,178	(-0,048)	-0,065	(-0,056)
N(10)	-0,104	(0,012)	-0,044	(0,102)
C(13)	-0,069		0,043	-0,021
C(14)	-0,072		0,012	0,022
C(5)	-0,033		(0,047)	-0,007
C(6)	0,076			-0,009
C(7)	0,145			0,010
C(8)	0,075		(0,210)	0,005
O(15)	(0,202)			
Cl(16)	(0,180)			(0,011)
N(18)	(-0,390)		(-0,252)	

obtenues en utilisant les réflexions pour lesquelles la contribution du noyau acridine était au moins égale à la moitié de l'intensité observée, nous ont permis de placer successivement les autres atomes de la molécule: d'abord les ions Cl^- , puis la chaîne aminée et finalement deux molécules d'eau.

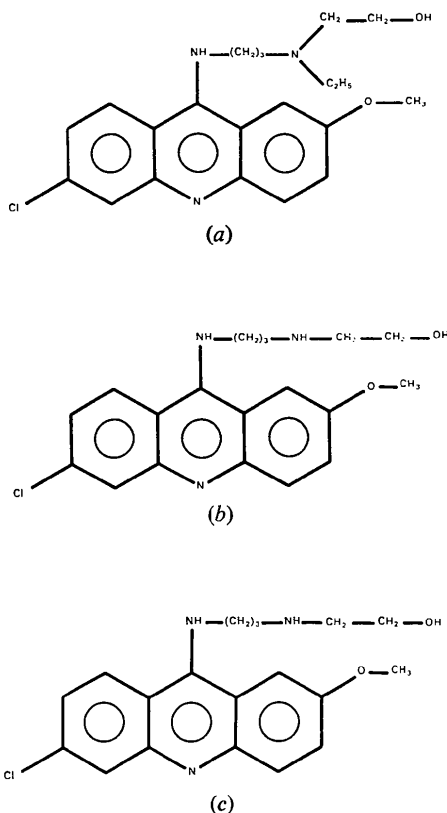


Fig. 3. (a) ICR-170-OH, (b) ICR-171-OH, (c) ICR-191-OH.

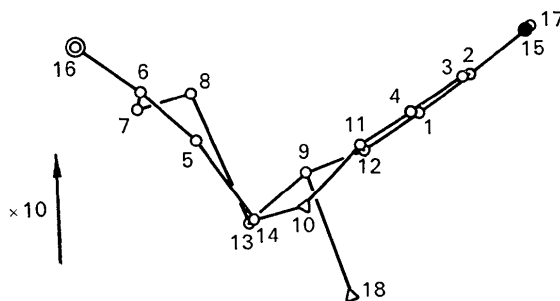


Fig. 4. Déformation du noyau acridine. (L'échelle verticale est multipliée par 10 par rapport à l'échelle horizontale.)

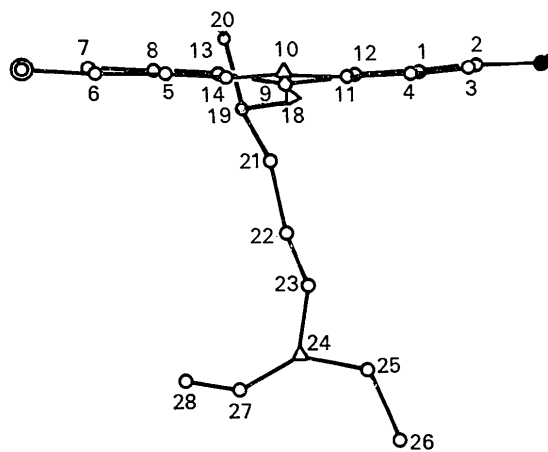


Fig. 5. Position relative de la chaîne et du cycle.

L'affinement par moindres carrés et avec la méthode du bloc diagonal a été effectué avec le programme de F. R. Ahmed adapté pour un ordinateur IBM-360-44.

Les effets de la diffusion anormale ont été corrigés pour les atomes de chlore: $f_i = f_j + \Delta f'$ avec $\Delta f' = 0,30$.

Les positions de tous les atomes d'hydrogène sauf ceux des molécules d'eau ont pu être déterminées par analyse de sections différences. La valeur finale de R est 0,08.*

Le Tableau 1 donne les coordonnées finales, les coefficients thermiques des atomes et leurs écarts-types.

Configuration moléculaire

Géométrie de la molécule

Les distances interatomiques et les angles de valence se trouvent sur la Fig. 2 et le Tableau 2.

Noyau acridine

On ne peut pas déceler de différences significatives entre les distances interatomiques du noyau acridine

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la National Lending Library, Angleterre (Supplementary Publication No. SUP 30135). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

de la quinacrine et celles des trois composés possédant les mêmes substituants en 2, 6 et 9 (Fig. 3): ICR-171-OH (Glusker, Minkin & Orehowsky, 1972), ICR-170-OH (Berman & Glusker, 1972) et ICR-191-OH (Carrell, 1972).

Dans la quinacrine, l'atome d'azote N(10) est protoné et ceci n'entraîne pas de modification dans les longueurs de liaison N(10)-C(14) et N(10)-C(11) qui sont pratiquement les mêmes pour les 4 structures (écart inférieur à 0,01 Å).

Par rapport à la molécule d'acridine non substituée (Phillips, 1956; Phillips, Ahmed & Barnes, 1960; Shef-

ter, 1968), on remarque un allongement de l'ordre de 0,03 Å des liaisons C(9)-C(13) et C(9)-C(12) adjacentes à la chaîne amino aliphatique.

Le noyau acridine n'est pas plan: la déformation se fait au niveau de la liaison C(13)-C(14) du cycle pyrimidique central, les deux cycles phényles latéraux (I) et (II) restant parfaitement plans (Tableau 3 et Fig. 4). Des résultats analogues ont été trouvés pour les composés voisins que sont les ICR. Le dièdre des cycles I et II sur l'arête C(9)-N(10) est de 8°, pour les ICR 171-OH, 170-OH et 190-OH, il est respectivement de 7,5, 10,7 et 4,9°.

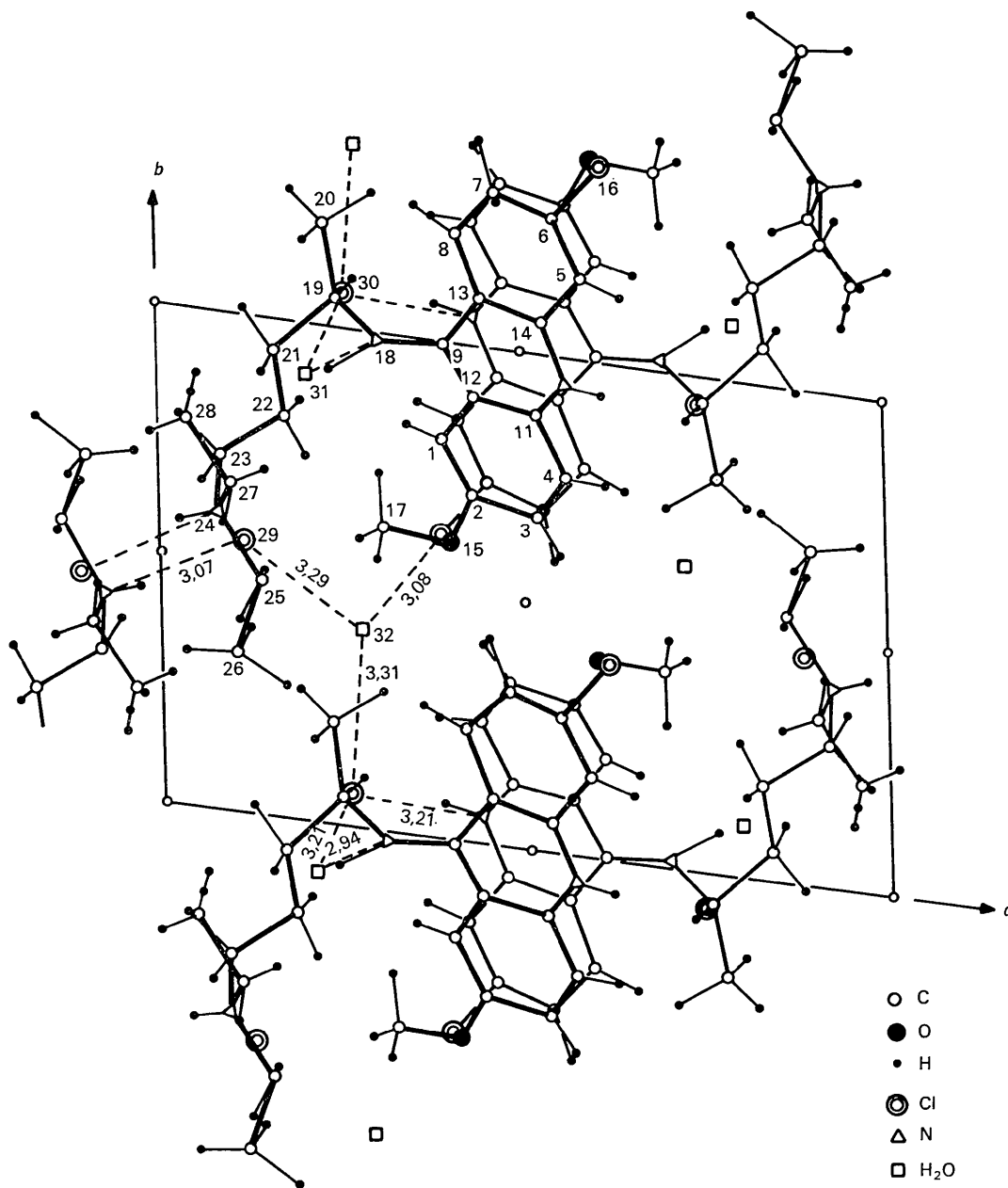


Fig. 6. Projection de la structure suivant Oz .

Chaîne amino-aliphatique

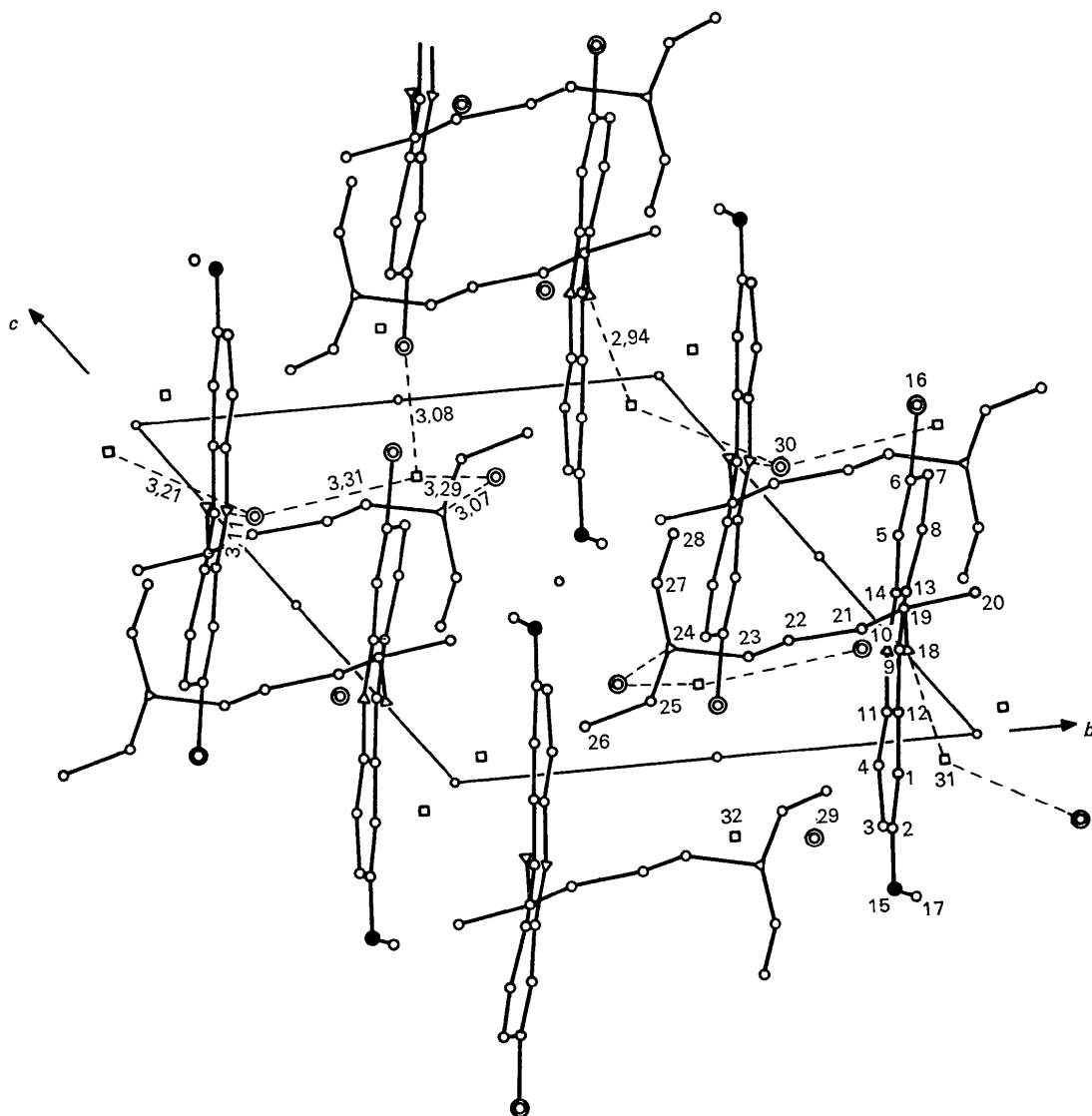
La chaîne amino-aliphatique présente des longueurs de liaisons et des angles comparables aux valeurs communément admises. Seules les longueurs de liaisons des deux groupements éthyles terminaux font ressortir un raccourcissement dû à la très forte agitation thermique de ces atomes de carbone ($B_i \simeq 11 \text{ \AA}^2$).

La localisation d'un atome d'hydrogène [H(43)] sur l'atome d'azote N(24) et les angles de coordinence proches de 109° confirment le caractère ammonium de cet atome.

On remarquera la position quasi perpendiculaire de la chaîne $C(20) \cdots N(2)$ et du noyau acridine. Cette particularité est liée à l'encombrement stérique du méthyl C(20) qui empêche la libre rotation de la chaîne (Fig. 5).

Tableau 4. Distances interatomiques inférieures à 3,8 Å

Molécule (xyz) \cdots Molécule (x, y-1, z)			
$W(32) \cdots C(7)$	3,405 Å	$W(32) \cdots C(19)$	3,752 Å
$W(32) \cdots C(8)$	3,275	$W(32) \cdots C(20)$	3,574
Molécule (xyz) \cdots Molécule (-x, 1-y, 1-z)			
$C(23) \cdots Cl^-(29)$	3,682	$C(27) \cdots Cl^-(29)$	3,756
$C(26) \cdots Cl^-(29)$	3,738		
Molécule (xyz) \cdots Molécule (1-x, 2-y, -z)			
$C(1) \cdots N(10)$	3,590	$C(5) \cdots C(17)$	3,344
$C(1) \cdots C(11)$	3,526	$C(5) \cdots Cl^-(30)$	3,742
$C(2) \cdots N(10)$	3,681	$C(6) \cdots O(15)$	3,607
$C(2) \cdots C(13)$	3,589	$C(6) \cdots C(17)$	3,754
$C(2) \cdots C(14)$	3,506	$C(7) \cdots O(15)$	3,796
$C(3) \cdots C(9)$	3,561	$C(9) \cdots C(3)$	3,561
$C(3) \cdots C(13)$	3,520	$C(9) \cdots C(4)$	3,679
$C(4) \cdots C(9)$	3,679		
$C(4) \cdots C(12)$	3,690		
$C(5) \cdots O(15)$	3,404		

Fig. 7. Projection de la structure suivant Ox . (Les symboles des atomes sont donnés sur la Fig. 6.)

Interactions moléculaires et organisation de la structure

Les Figs. 6 et 7 représentent les projections de la structure parallèlement à [001] et à [100], et le Tableau 4 les distances interatomiques les plus courtes.

Liaisons hydrogènes

(a) Liaisons N-H⁺...Cl⁻

Les deux atomes d'azote chargés positivement sont liés chacun avec les ions Cl⁻ par une liaison hydrogène (Fig. 8). Ces liaisons ont pour valeur: N⁺(10)...Cl⁻(30)=3,108, N⁺(24)...Cl⁻(29)=3,022 Å, avec les

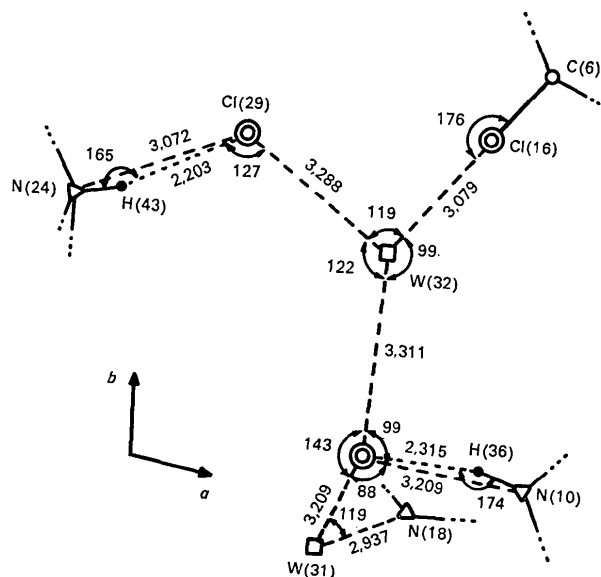


Fig. 8. Arrangement des liaisons hydrogène.

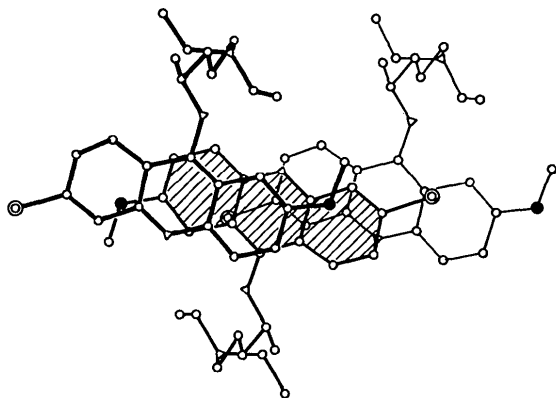


Fig. 9. Recouvrement des noyaux acridine dans l'empilement cristallin.

angles N⁺(10)-H(36)-Cl⁻(30)=174, et N⁺(24)-H(43)-Cl⁻(29)=165°.

(b) Liaisons de solvation

Les molécules d'eau sont liées aux ions chlore et à l'azote amine de la manière suivante (Fig. 8).

$W(31) \cdots Cl^-(30) = 3,209$, $W(31) \cdots N(18) = (2,937)$
 $W(32) \cdots Cl^-(29) = 3,283$, $W(32) \cdots Cl^-(30) = 3,308$ Å,
 avec les angles N(18)-W(31)-Cl⁻(30)=119 et Cl⁻(29)-W(32)-Cl⁻(30)=122°.

Ces valeurs sont comparables aux valeurs admises pour les liaisons OH...Cl⁻ et OH...N(amine) (Wallwork, 1962). De plus, on observe une distance W(32) ... Cl(16)-C(6) de 3,08 Å. Cette distance implique un contact assez fort et elle ne semble pas correspondre à une liaison hydrogène.

Contacts moléculaires entre molécules superposées

On peut décrire la structure comme un empilement compact de noyaux acridine selon la direction c. Les distances qui séparent les portions des cycles qui se recouvrent sont identiques et valent 3,56 Å. Ce recouvrement est représenté sur la Fig. 9 qui montre la projection des molécules adjacentes sur le plan moyen du cycle acridine de la molécule centrale. Ces piles sont reliées entre elles par les liaisons hydrogène décrites ci-dessus.

Cet empilement des molécules de quinacrine est un indice favorable à la fixation par intercalation de cette molécule sur l'ADN qui possède lui-même des plateaux de bases puriques et pyrimidiques parallèles et distants d'environ 3,5 Å.

Nous remercions Serge Geoffre pour l'aide qu'il nous a apporté lors de la difficile cristallisation du produit, Mme F. Leroy pour sa contribution aux différents calculs nécessaires à la publication de cette structure et aussi la Société Rhône-Poulenc qui nous a fourni le produit.

Références

- BERMAN, H. M. & GLUSKER, J. P. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 590-596.
 CARRELL, H. L. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 1754-1759.
 GLUSKER, J. P., MINKIN, J. A. & OREHOWSKY, W. J. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 1-8.
 PHILLIPS, D. C. (1956). *Acta Cryst.* **9**, 237-250.
 PHILLIPS, D. C., AHMED, F. R. & BARNES, W. H. (1960). *Acta Cryst.* **13**, 365-377.
 SHEFTER, E. (1968). *Science*, **160**, 1351-1352.
 SCHOMAKER, V., WASER, J., MARSH, R. E. & BERGMAN, G. (1959). *Acta Cryst.* **12**, 600-604.
 WALLWORK, S. C. (1962). *Acta Cryst.* **15**, 758-759.