

Kristall- und Molekülstruktur von 2,4-Dithiouridin-monohydrat

VON W. SAENGER UND D. SUCK

Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, 34 Göttingen,
Hermann-Rein-Strasse 3, Deutschland

(Eingegangen am 29. Juni 1970 und wiedereingereicht am 19. September 1970)

2,4-Dithiouridine crystallizes from water as monohydrate in the form of yellow needles, belonging to the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with $a=8.445$, $b=5.257$ and $c=27.988$ Å. The crystal structure has been determined by X-ray diffraction methods using an automatic four circle diffractometer for the data collection (1436 independent reflexions). The structure was solved by the heavy-atom technique and refined by least-squares methods to a reliability index of $R=3.3\%$. 2,4-Dithiouridine is in the *anti* conformation, the dihedral angle $C(2)'-C(1')-N(1)-C(6)$ being -105.5° . From the $C(2)-S(2)$ and $C(4)-S(4)$ bond lengths of 1.656 and 1.674 Å it is obvious that the heterocycle is in the diketo form. The conformation of the sugar and about the $C(4')-C(5')$ bond is $C(3')$ -endo and *gauche, gauche* respectively. Both sulphur atoms are involved in intermolecular hydrogen bonding, namely from $S(4)$ to $N(3)$ (3.331 Å) and from $S(2)$ to $O(5')$ (3.227 Å). The heterocycles are tilted against the b axis by 48° and stacked along the b direction at 3.51 Å perpendicular distance.

Einleitung

In den letzten zwei Jahren wurden im hiesigen Institut die chemischen und physikalischen Eigenschaften verschiedener 4-thio-substituierter Pyrimidinnucleoside und der entsprechenden Oligo- und Polynucleotide untersucht (Scheit, 1968; Scheit & Gaertner, 1969; Simuth, Scheit & Gottschalk, 1970; Lezius & Scheit, 1967; Scheit & Saenger, 1969; Saenger & Scheit, 1970; Saenger & Scheit, 1969; Saenger & Suck, 1970).

Die unerwartete *syn*-Konformation des 4-Thiouridins (Saenger & Scheit, 1970) im kristallinen Zustand, die bisher bei keinem der röntgenographisch untersuchten Pyrimidinnucleoside gefunden wurde und die ungewöhnlichen Eigenschaften der Polythionucleotide legten es nahe, die Untersuchungen auf das 2,4-Dithiouridin (Fig. 1) auszudehnen. Dies galt besonders, als sich herausstellte, dass Polydithiouridin eine Helix von extremer Stabilität bildet, aber keinen Komplex mit poly *A* (Faerber, 1970). In der vorliegenden Arbeit wird die Kristall- und Molekülstruktur des 2,4-Dithiouridin-monohydrats beschrieben.

Experimentelles

Beim langsamen Abkühlen einer konzentrierten wässrigen Lösung von 2,4-Dithiouridin (zur Darstellung siehe Faerber, 1970) bildeten sich gelbe, nadelförmige Kristalle. Die ungefähren Zellkonstanten und die Raumgruppe der Kristalle wurden aus Weissenberg und Präzessionsaufnahmen bestimmt. Die orthorhombische Raumgruppe $P2_12_12_1$ liess sich aus den systematischen Auslöschungen $h00$, $0k0$ und $00l$ für ungerade h , k und l ableiten. Zur exakten Vermessung der Zellkonstanten und zu den Intensitätsmessungen auf einem automatischen Siemens-Vierkreisdiffraktometer wurde ein Kristall mit den Abmessungen $0.125 \times 0.3 \times 0.125$

mm verwandt, der entlang der Nadelachse (b -Achse) montiert war. Aus der mit diesen Zellkonstanten errechneten und der mit der Schwebemethode in einem Petroläther/Methyljodid Gemisch experimentell ermittelten Dichte, ergab sich, dass die Kristalle vier Moleküle 2,4-Dithiouridin-monohydrat pro Elementarzelle enthielten.

$$a = 8.445 \pm 0.002 \text{ \AA}$$

$$b = 5.257 \pm 0.001$$

$$c = 27.988 \pm 0.006$$

$$\rho \text{ beob.} = 1.570 \text{ g.cm}^{-3}$$

$$\rho \text{ ber.} = 1.566 \text{ g.cm}^{-3} \text{ (mit } Z=4; 1 \text{ H}_2\text{O/Molekül)}$$

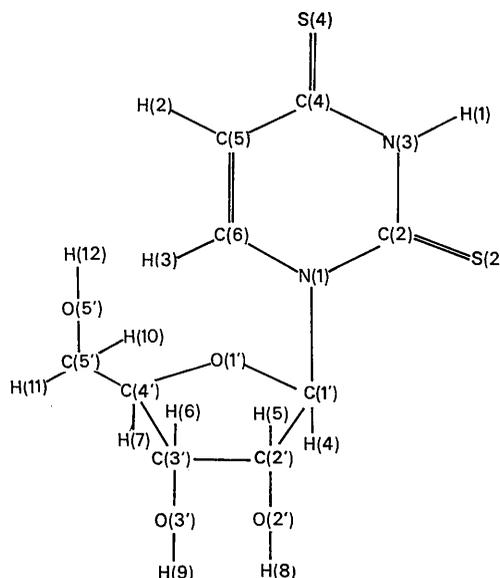


Fig. 1. Chemische Struktur von 2,4-Dithiouridin

Nach dem $\theta, 2\theta$ -scan-Verfahren wurden die Intensitäten von insgesamt 1436 Reflexen einschliesslich Extinktionen mit Ni-gefilterter Cu $K\alpha$ -Strahlung bis zu einem Glanzwinkel von $\theta = 70^\circ$ vermessen. Damit wurden 84% der Reflexionsphäre des Kupfers erfasst. Die Intensitäten wurden auf Lorentz- und Polarisationsfaktoren korrigiert. Da der lineare Absorptionskoeffizient des Kristalls nur $39,1 \text{ cm}^{-1}$ beträgt, wurde auf eine Absorptionskorrektur verzichtet. Um Fehler durch Desorientierung des Kristalls und Instabilität der Röntgenquelle auszuschalten, wurde nach je 20 Reflexen die Intensität eines Referenzreflexes vermessen. Die gemessenen Intensitäten aller Reflexe wurden anschliessend auf die Anfangsintensität dieses Referenzreflexes skaliert. Nach der Methode von Wilson (1942) wurden der absolute Skalenfaktor der Intensitäten und ein allgemeiner isotroper Temperaturfaktor ($3 \cdot 07 \text{ \AA}^2$) berechnet.

Lösung und Verfeinerung der Struktur

Die Struktur wurde nach der 'Methode des schweren Atoms' gelöst. Aus der Lage des S-S-Vektors und der Peaks auf den Harker-Schichten sowie der Lage der Satellitenpeaks in einer zugespitzten, dreidimensionalen Patterson-Synthese konnten die Koordinaten der beiden Schwefelatome bestimmt werden. Eine Strukturfaktorberechnung, die auf der Streuung dieser Schwefelatome basierte, ergab einen Verlässlichkeitsfaktor $R = 0.527$ ($R = \sum |F_{\text{beob.}}| - |F_{\text{ber.}}| / \sum |F_{\text{beob.}}|$). Einer darauffolgenden Fourier-Synthese konnten die Lagen der restlichen Atome des Moleküls mit Ausnahme der Wasserstoffatome entnommen werden. Nach zwei

Zyklen isotroper und drei Zyklen anisotroper Vollmatrix-Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Quadrate* sank der R -Faktor auf 4,2%. Bei der Verfeinerung wurde ein auf der Zählerstatistik basierendes Bewichtungsschema angewandt (Stout & Jensen, 1968) und nur signifikante Reflexe mit $F_{\text{beob.}} \geq 3 \cdot 0\sigma F_{\text{beob.}}$ einbezogen. Mit Hilfe einer Differenz-Fourier-Synthese konnten alle Wasserstoffatome mit Ausnahme von H(12) lokalisiert werden. In einem abschliessenden anisotropen Verfeinerungszyklus wurden den Wasserstoffatomen die isotropen Temperaturfaktoren der Atome zugeordnet, an die sie kovalent gebunden sind. Die Temperatur- und Lageparameter der H-Atome wurden nicht verfeinert, jedoch wurde die anomale Dispersion der Schwefelatome berücksichtigt und die Reflexe 014, 015 und 017 auf sekundäre Extinktion korrigiert (Stout & Jensen, 1968). Die Parameter-Änderungen in diesem letzten Zyklus waren kleiner als $\frac{1}{3}$ der aus den Normalgleichungen geschätzten Standardabweichungen. Es ergab sich ein endgültiger R -Faktor von 3,3% für die 1332 signifikanten und 4,1% für alle 1436 Reflexe. Eine zweite Differenz-Fourier-Synthese enthielt in der Umgebung von O(5') mehrere, im Vergleich zu den anderen Wasserstoffatomen wesentlich schwächere Peaks. H(12) konnte daher nicht eindeutig lokalisiert werden.

Resultate und Diskussion

Die endgültigen Lage- und Temperaturparameter nebst Standardabweichungen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Intramolekulare Abstände und Winkel sind in den Fig. 3 und 4 angegeben. Die Standardabweichungen der Bindungslängen liegen im Bereich von 0.003 bis 0.004 Å, die der Bindungswinkel bei 0,2°. Die Abweichungen der Atome von den 'besten' Ebenen durch Heterocyclus und Ribose, eine Gegenüberstellung verschiedener C-S Abstände, wichtige dihedrale Winkel, die Parameter der Wasserstoffbrückenbindungen und die Hauptachsen der thermischen Ellipsoide sind in den Tabellen 2, 3, 4, 5 und 6 zusammengestellt. Die Schwingungsellipsoide (Fig. 2) wurden mit dem Programm ORTEP† im Deutschen Rechenzentrum in Darmstadt gezeichnet. Die Fig. 5 zeigt eine Projektion der Kristallstruktur entlang der b -Achse.

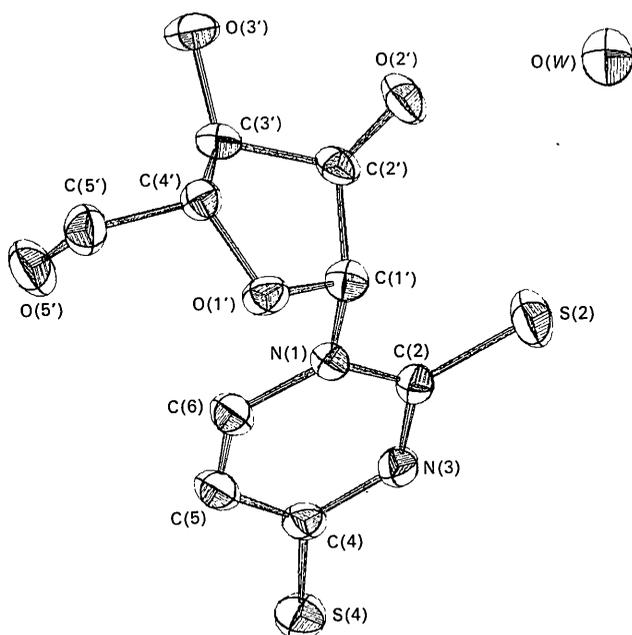


Fig. 2. Thermische Ellipsoide in 2,4-Dithiouridin-monohydrat (Projektion entlang der b -Achse)

Heterocyclus

Die sechs Ringatome des Heterocyclus und Atom S(4) weichen nur geringfügig von der nach der Methode der kleinsten Quadrate berechneten besten Ebene durch die Atome N(1), C(2), N(3), C(4), C(5) und C(6) ab. Die maximale Abweichung von dieser Ebene beträgt 0.034 Å für Atom C(2) (Tabelle 2). Wesentlich stärker weichen dagegen die Atome C(1') und S(2) von dieser

* Least-squares-Programm von Busing, Martin & Levy (1962).

† Oak Ridge, Thermal-Ellipsoid Plot Program von C. K. Johnson

Tabelle 1. Atomkoordinaten in Fraktionen der kristallographischen Achsen und anisotrope Temperaturfaktoren in der Form $T = \exp [-(\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + 2\beta_{12}hk + 2\beta_{13}hl + 2\beta_{23}kl)]$

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
S(2)	0,1413 (1)	0,1851 (2)	0,10946 (3)	0,0080 (1)	0,0445 (4)	0,00139 (1)	-0,0024 (2)	0,00080 (3)	-0,000352 (7)
S(4)	0,4899 (1)	-0,2515 (2)	-0,02138 (3)	0,0119 (1)	0,0375 (4)	0,00088 (1)	0,0038 (2)	0,00001 (3)	-0,00194 (5)
C(2)	0,3141 (3)	0,1797 (7)	0,08145 (10)	0,0066 (4)	0,0278 (13)	0,00067 (4)	0,0021 (7)	-0,00017 (11)	-0,00040 (20)
N(1)	0,4385 (3)	0,3382 (5)	0,09216 (8)	0,0070 (4)	0,0238 (11)	0,00058 (3)	0,0013 (6)	0,00019 (9)	-0,00003 (16)
N(3)	0,3412 (3)	0,0113 (5)	0,04475 (8)	0,0075 (4)	0,0284 (12)	*0,00070 (3)	0,0017 (6)	0,00019 (9)	-0,00093 (18)
C(4)	0,4812 (4)	-0,0274 (6)	0,02102 (10)	0,0090 (4)	0,0259 (12)	0,00058 (4)	0,0032 (7)	0,00001 (11)	0,00029 (19)
C(5)	0,6074 (4)	0,1299 (7)	0,03586 (10)	0,0097 (5)	0,0295 (14)	0,00070 (4)	0,0012 (8)	0,00066 (12)	0,00034 (20)
C(6)	0,5835 (4)	0,3110 (6)	0,06968 (10)	0,0088 (4)	0,0257 (13)	0,00076 (4)	0,0011 (7)	0,00046 (11)	0,00049 (20)
C(1')	0,4119 (4)	0,5448 (6)	0,12805 (10)	0,0086 (5)	0,0186 (12)	0,00075 (4)	-0,0002 (7)	0,00000 (11)	-0,00028 (18)
C(2')	0,4219 (4)	0,4470 (6)	0,17994 (9)	0,0091 (4)	0,0220 (13)	0,00061 (4)	-0,0015 (7)	0,00055 (11)	-0,00039 (19)
O(2')	0,3227 (3)	0,6015 (5)	0,20898 (8)	0,0090 (4)	0,0348 (12)	0,00106 (3)	-0,0021 (5)	0,00128 (10)	-0,00023 (17)
O(1)	0,5307 (3)	0,7306 (4)	0,12207 (7)	0,0100 (3)	0,0232 (9)	0,00064 (2)	-0,0035 (6)	-0,00035 (8)	0,00096 (14)
C(4)	0,6227 (4)	0,7575 (6)	0,16586 (9)	0,0078 (4)	0,0196 (11)	0,00070 (3)	-0,0008 (7)	-0,00008 (10)	0,00013 (18)
O(5')	0,8727 (3)	0,5977 (6)	0,13633 (9)	0,0100 (4)	0,0433 (13)	0,00137 (4)	0,0047 (7)	0,00126 (11)	0,00028 (21)
C(5')	0,7937 (4)	0,8177 (8)	0,15328 (12)	0,0083 (5)	0,0333 (16)	0,00112 (5)	-0,0016 (8)	-0,00003 (13)	0,00140 (24)
O(3')	0,6318 (3)	0,5368 (5)	0,24068 (7)	0,0140 (4)	0,0323 (11)	0,00055 (3)	-0,0029 (7)	-0,00043 (9)	0,00022 (15)
C(3')	0,5956 (4)	0,5058 (6)	0,19165 (10)	0,0095 (5)	0,0200 (12)	0,00053 (3)	-0,0005 (7)	0,00015 (10)	0,00025 (19)
O(W)	0,0224 (3)	0,4255 (6)	0,22574 (9)	0,0116 (4)	0,0517 (16)	0,00137 (4)	0,0009 (8)	0,00001 (11)	0,00060 (23)
H(1)	0,268	-0,105	0,040	0,0081	0,0208	0,0007			
H(2)	0,701	0,087	0,018	0,0090	0,0232	0,0008			
H(3)	0,659	0,420	0,081	0,0096	0,0248	0,0009			
H(4)	0,312	0,635	0,119	0,0082	0,0212	0,0008			
H(5)	0,387	0,270	0,183	0,0077	0,0199	0,0007			
H(6)	0,658	0,375	0,176	0,0057	0,0146	0,0005			
H(7)	0,585	0,910	0,217	0,0078	0,0202	0,0007			
H(8)	0,240	0,540	0,185	0,0102	0,0263	0,0009			
H(9)	0,627	0,375	0,257	0,0096	0,0249	0,0009			
H(10)	0,842	0,885	0,184	0,0116	0,0300	0,0011			
H(11)	0,792	0,965	0,129	0,0116	0,0300	0,0011			
H(13)	0,005	0,245	0,235	0,0143	0,0370	0,0013			
H(14)	-0,032	0,448	0,198	0,0143	0,0370	0,0013			

Ebene ab, und zwar um 0,112 bzw. 0,145 Å nach entgegengesetzten Seiten der Ringebene. Eine signifikante Abweichung von C(1') wurde bei allen bisher untersuchten Pyrimidinnucleosiden gefunden ausser bei Ca-Thymidylat (Trueblood, Horn & Luzzati, 1961) und Thymidin (Young, Tollin & Wilson, 1969). Die Abweichung von S(2) von der Ebene in der entgegengesetzten Richtung wie C(1') könnte ebenso wie die Abweichung von O(2) beim Bariumuridinmonophosphat (Shefter & Trueblood, 1965) eine Folge sterischer Hin-

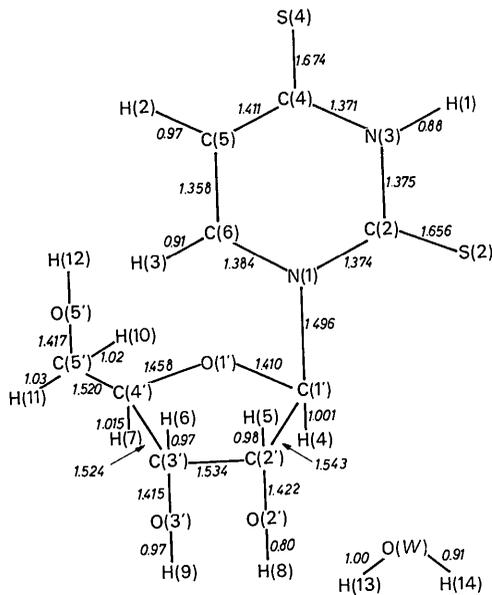


Fig. 3. Intramolekulare Abstände; geschätzte Standardabweichungen: 0,003–0,004 Å für C–S, C–N, C–O, C–C Bindungen.

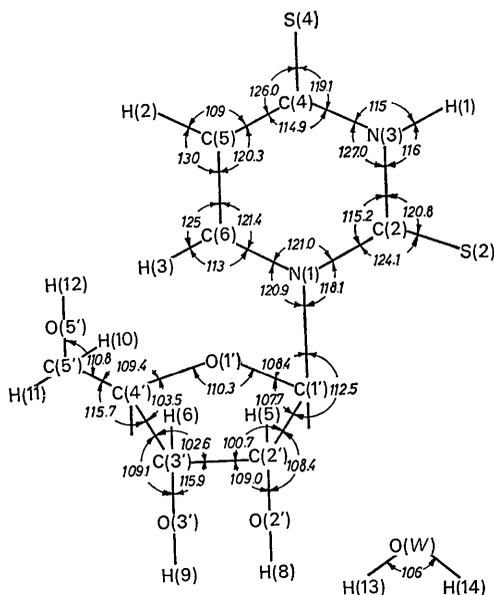
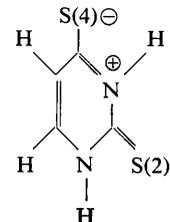


Fig. 4. Intramolekulare Winkel; geschätzte Standardabweichungen: 0,2° für die Winkel zwischen C, N, O und S.

derung sein. Im Falle des 2,4-Dithiouracils (Shefter & Mautner, 1967), bei dem keine sterischen Effekte eine Rolle spielen können, liegt das Schwefelatom S(2) direkt in der Ebene des Heterocyclus. In diesem Zusammenhang sollte auch die im Vergleich zu den meisten anderen Pyrimidinnucleosiden signifikant längere Bindung N(1)–C(1') von 1,496 Å erwähnt werden.

Die Bindungswinkel und -längen im Heterocyclus des 2,4-Dithiouridins lassen sich gut mit den für 2,4-Dithiouracil (Shefter & Mautner, 1967) publizierten Werten vergleichen.

Tabelle 3 enthält C–S-Abstände, die in verschiedenen 4-thiosubstituierten Pyrimidinen und Pyrimidinnucleosiden gefunden wurden. Zum Vergleich sind die theoretischen Werte für die C–S Einfach- und Doppelbindung (Pauling, 1962) und der C–S-Abstand im Thioharnstoff angegeben. Wie in den anderen bisher untersuchten 4-thiosubstituierten Pyrimidinnucleosiden, haben beide C–S-Bindungen im 2,4-Dithiouridin überwiegend Doppelbindungscharakter, d.h. der Heterocyclus liegt in der Diketoform vor. Die Bindungsabstände C(2)–S(2) und C(4)–S(4) von 1,657 und 1,674 Å sind wesentlich kürzer als der C–S-Abstand im Thioharnstoff (1,720 Å), der ziemlich genau in der Mitte zwischen den für die C–S-Einfach- und Doppelbindung berechneten Werte liegt. Alle angegebenen C–S-Bindungsabstände zeigen jedoch eine signifikante Aufweitung gegenüber der 'reinen' C–S Doppelbindung, d.h. sie sind teilweise polarisiert. Shefter & Mautner konstatierten für das 2,4-Dithiouracil eine ausgeprägte Positionsabhängigkeit der Polarisation der C–S Doppelbindungen, und zwar ist im 2,4-Dithiouracil die C(4)–S(4) Bindung mit 1,684 Å erheblich länger als die C(2)–S(2)-Bindung (1,645 Å); gleichzeitig zeigt der N(3)–C(4) Abstand (1,358 Å) eine signifikante Verkürzung gegenüber dem Wert im Uracil (1,374 Å) (Parry, 1954) während der N(1)–C(2) Bindungsabstand praktisch unverändert bleibt (Tabelle 3). Die Autoren schlossen aus diesen Daten auf einen wesentlichen Beitrag der Resonanzform



Im 2,4-Dithiouridin ist zwar ebenfalls der C(4)–S(4) Abstand deutlich länger als der C(2)–S(2) Abstand, die Differenz der beiden Abstände ist jedoch nur halb so gross. Eine Verkürzung der N(3)–C(4) Bindung gegenüber dem Uracil oder Uridinderivaten ist nicht festzustellen. Ausserdem tritt im Infrarotspektrum des 2,4-Dithiouridins keine Aufspaltung der C–S Schwingungsbanden auf (Faerber, Saenger, Scheit & Suck, 1970). In der Kristallstruktur des 2,4-Dithiouracils sind die vom S(4) zu Stickstoffatomen ausgehenden Wasser-

stoffbrückenbindungen um 0,02 Å kürzer als die von S(2) ausgehenden. Dies wurde von Shefter & Mautner ebenfalls auf die stärkere Polarisierung der C(4)-S(4) Bindung zurückgeführt. Dagegen zeigen die von S(4) zu N(3) und von S(2) zu O(5) gehenden Wasserstoffbrücken (Tabelle 5) im 2,4-Dithiouridin keinen signifikanten Unterschied in der 'Stärke' der Bindungen, wenn man in beiden Fällen die Summen der van der Waals-Radien mit den S-X Abständen vergleicht. Nach der Interpretation von Shefter & Mautner spiegelt sich darin die Tatsache wider, dass im Vergleich zum 2,4-Dithiouracil die Polarisierung der beiden C-S Bindungen im 2,4-Dithiouridin weniger unterschiedlich ist.

Ribose

Wie alle Riboseeinheiten in den bisher untersuchten Nucleosiden und Nucleotiden ist auch die Ribose im 2,4-Dithiouridin in charakteristischer Weise gewellt. Die nach der Methode der kleinsten Quadrate berechnete beste 4-Atom-Ebene schliesst die Atome C(1'), O(1'), C(4') und C(2') ein. Atom C(3') liegt um 0,594 Å von dieser Ebene entfernt auf derselben Seite wie C(5') (Tabelle 2). Es liegt also die C(3')-endo-Konformation vor, die häufig in Ribonucleosiden gefunden wurde. Die Bindungslängen und -winkel (Fig. 2 und 3) stimmen sehr gut mit den Mittelwerten aus verschiedenen C(3')-endo-Ribosen überein (Sundaralingam & Jensen, 1965; Saenger & Eckstein, 1970).

Im einzelnen zeigen sich folgende weitere, für C(3')-endo-gewellte Riboseeinheiten charakteristische Merkmale: Der exozyklische C(3')-O(3') Abstand ist etwas kürzer als der C(2')-O(2') Abstand, der exozyklische Winkel C(2')-C(3')-O(3') ist infolge der Ringwellung auf 115,9° aufgeweitet und die endozyklischen Winkel an C(4') und C(1') sind mit 103,5 und 107,7° deutlich voneinander verschieden. Ähnlich wie in Riboseren anderer Nucleoside ist die C(1')-O(1') Bindung (1,410 Å) deutlich kürzer als die C(4')-O(1') Bindung (1,458 Å) aber der dihedrale Winkel O(2')-C(2')-C(3')-O(3') ist mit 41,7° etwas kleiner als in ähnlichen Strukturen beobachtet wurde. Dies kann eine Folge der von O(2') ausgehenden Wasserstoffbrückenbindungen sein.

Tabelle 2. *Least-squares Ebenen durch den Heterocyclus und die Ribose*

Die Ebenen sind durch die mit Kreuzen gekennzeichneten Atome gelegt. Die Ebenengleichungen sind von der Form $lx + my + nz + p = 0$ (x , y und z parallel zu den kristallographischen Achsen a , b und c).

$l=0,2819$	$m=-0,6665$	$n=0,6901$	$p=-1,6575$
		Abweichung	
N(1)+		-0,018 Å	
C(2)+		0,034	
N(3)+		-0,020	
C(4)+		-0,010	
C(5)+		0,026	
C(6)+		-0,012	
S(2)		0,145	
S(4)		-0,023	

Tabelle 2 (Fort.)

	Abweichung
C(1')	-0,112
H(1)	0,12
H(2)	0,05
H(3)	0,01
C(2')	1,256

Ribose

$$l = -0,6278 \quad m = 0,7175 \quad n = 0,3016 \quad p = -0,9619$$

	Abweichung
C(1')+	-0,010 Å
C(2')+	0,006
O(1')+	0,011
C(4')+	-0,006
C(3')	-0,594
C(5')	-0,792
O(2')	1,360
O(3')	-0,255
O(5')	-2,184

Tabelle 3. *Vergleich von C-S Abständen in 4-thio-substituierten Pyrimidinbasen mit dem C-S Abstand im Thioharnstoff und den theoretischen Werten für die C-S Einfach- und Doppelbindung*

Verbindung	Bindungslängen (Å)	
	C(2)-S(2)	C(4)-S(4)
2,4-Dithiouracil (Shefter & Mautner, 1967)	1,645	1,684 ($\pm 0,006$)
2,4-Dithiouridin 4-Thiouridin (Saenger & Scheit, 1969)	1,657	1,674 ($\pm 0,003$) 1,662 ($\pm 0,003$)
3'-Acetyl-4-thiothymidin (Saenger & Suck, 1969)		1,673 ($\pm 0,003$)
1-Methyl-4-thiouracil (Komple mit 9-Methyladenin) (Saenger & Suck, 1970)		1,649 ($\pm 0,005$)
Thioharnstoff (Truter, 1967)	1,720	($\pm 0,009$)
C-S Einfachbindung	1,812	
C-S Doppelbindung (Pauling, 1962)	1,607	

Tabelle 4. *Endocyclische und exocyclische dihedrale Winkel in der Ribose*

C(1')-C(2')-C(3')-C(4')	36,9°
C(2')-C(3')-C(4')-O(1')	36,8
C(3')-C(4')-O(1')-C(1')	22,0
C(4')-O(1')-C(1')-C(2')	-1,9
O(1')-C(1')-C(2')-C(3')	-24,7
N(1)-C(1')-O(1')-C(4')	-120,0
N(1)-C(1')-C(2')-C(3')	94,7
N(1)-C(1')-C(2')-O(2')	-150,9
O(1')-C(1')-N(1)-C(6)	18,0
C(2')-C(1')-N(1)-C(6)	-101,5
O(2')-C(2')-C(3')-O(3')	41,7
O(2')-C(2')-C(3')-C(4')	-77,0
O(1')-C(1')-C(2')-O(2')	89,7
O(3')-C(3')-C(4')-O(1')	-160,3
O(3')-C(3')-C(4')-C(5')	80,1
C(1')-C(2')-C(3')-O(3')	155,7
C(2')-C(3')-C(4')-C(5')	-156,5
C(5')-C(4')-O(1')-C(1')	145,9
O(5')-C(5')-C(4')-O(1')	-75,1
O(5')-C(5')-C(4')-C(3')	41,3

Tabelle 5. Abstände und Winkel in den Wasserstoffbrückenbindungen

Atome		A...B	Abstände (Å)		Winkel (°) H-A...B
Donator A	Acceptor B		A-H	H...B	
O(5')	S(2)	3,227	—	—	—
N(3)	S(4)	3,331	0,88	2,52	19,8
O(W)	O(5')	2,946	0,91	2,06	11,1
O(W)	O(W)	2,983	1,00	2,02	12,0
O(2')	O(W)	2,740	0,80	1,95	7,9
O(3')	O(2')	2,715	0,97	1,78	11,1

Die Konformation um die C(4')–C(5') Bindung wird durch die dihedralen Winkel O(5')–C(5')–C(4')–O(1') (φ_{OO}) und O(5')–C(5')–C(4')–C(3') (φ_{OC}) beschrieben (Sundaralingam, 1965; Shefter & Trueblood, 1965). Sowohl φ_{OO} ($-75,1^\circ$) als auch φ_{OC} ($41,3^\circ$) liegen in der Nähe von 60° , d.h. die Konformation um C(4')–C(5') ist wie in den meisten Nucleosiden *gauche, gauche*.

Ein weitere wichtiger, die Konformation des Moleküls beschreibender Strukturparameter ist der Torsionswinkel um die glykosidische C(1')–N(1) Bindung, d.h. die relative Lage des Heterocyclus zur Ribose. In der sog. *syn*-Konformation liegt Atom O(2) über oder in der Nähe des Zuckerrestes, in der *anti*-Konformation vom Zuckerrest weg (Donohue & Trueblood, 1960). Als Torsionswinkel (τ_{CN}) wurde der dihedrale Winkel C(2')–C(1')–N(1)–C(6) definiert (*syn*-Bereich von 0 bis 180° , *anti*-Bereich von 0 bis -180°), der beim 2,4-Dithiouridin $-101,5^\circ$ beträgt (Saenger & Scheit, 1970). Wie alle bisher untersuchten Pyrimidinnucleoside ausser dem 4-Thiouridin (Saenger & Scheit, 1970) liegt das 2,4-Dithiouridin-monohydrat also in der *anti*-Konformation vor.

Packung der Moleküle und Wasserstoffbrücken

Fig. 5 zeigt eine Projektion der Kristallstruktur von

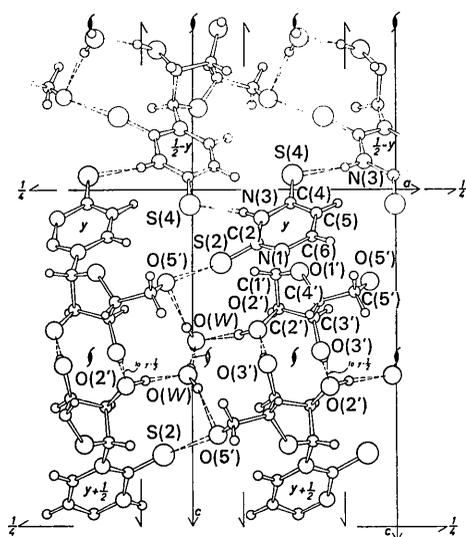


Fig. 5. Projektion der Kristallstruktur von 2,4-Dithiouridin-monohydrat entlang *b*.

2,4-Dithiouridin-monohydrat entlang der *b*-Achse. Man erkennt einen hydrophoben und einen hydrophilen Bereich, die sich als Bänder parallel zur *a*, *b*-Ebene um $c=0$, und um $c=\frac{1}{4}$ erstrecken.

Im hydrophoben Bereich sind die Heterocyclus entlang der *b*-Achse parallel zueinander übereinandergestapelt. Die Überlappung der Basen ist jedoch unvollständig, da die 6-Ringe um $48,3^\circ$ zur *b*-Achse (= Stack-Achse) geneigt sind. Der mittlere Abstand zwischen zwei Heterocyclus beträgt $3,51$ Å. Als Folge der Stapelung der zur *b*-Achse geneigten heterocyclischen Basen liegt das Sauerstoffatom O(1') ziemlich genau über der Mitte des benachbarten Sechsrings in einem mittleren Abstand von $2,908$ Å zur Ringebene (van der Waals Abstand $3,25$ Å). Ähnliche Wechselwirkungen zwischen Carbonylsauerstoffen bzw. O(1') mit Doppelbindungen benachbarter Moleküle wurden u.a. auch im Ba-uridin-monophosphat gefunden (Shefter & Trueblood, 1965). Ein weiterer intermolekularer Kontakt besteht zwischen dem Schwefelatom S(4) und Atom C(6) des darunterliegenden Heterocyclus ($3,523$ Å). Legt man für den Schwefel einen van der Waals-Radius von $1,80$ Å zugrunde, (der kleinste intermolekulare Abstand zwischen zwei Schwefelatomen im 2,4-Dithiouridin beträgt $3,593$ Å), so ergibt sich ein van der Waals Abstand von $3,65$ Å für die Atome C(4) und C(6).

Weitere intermolekulare Wechselwirkungen im hydrophoben Bereich bestehen zwischen den beiden Schwefelatomen und den Atomen N(3) bzw. O(5'). S(4) und N(3) sind über eine Wasserstoffbrückenbindung von $3,331$ Å Länge miteinander verbunden. Sowohl diese Länge als auch der H–S Abstand von $2,52$ Å und die nicht zu grosse Abweichung von der Linearität (Winkel H–N–S = $19,8^\circ$) erfüllen die Kriterien einer S...H–N Wasserstoffbrücke (Donohue, 1969).

Tabelle 6. Hauptachsen der thermischen Ellipsoide und ihre Lagen in bezug auf die kristallographischen Achsen

Hauptachse	R.M.S.D.	Winkel (°) mit den kristallographischen Achsen			
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	
S(2)	1	0,159	152,5	80,2	64,6
	2	0,185	115,2	131,3	128,2
	3	0,294	79,7	137,0	48,8
S(4)	1	0,160	104,8	58,8	35,3

Tabelle 6 (Fort.)

Hauptachse	R. M. S. D.	Winkel (°) mit den kristallographischen Achsen			
		<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	
C(2)	2	0,203	154,2	79,6	113,4
	3	0,252	110,7	146,7	65,2
	1	0,147	21,3	100,3	71,6
N(1)	2	0,164	75,2	107,3	156,9
	3	0,199	105,0	159,7	76,6
	1	0,145	121,4	77,3	34,4
N(3)	2	0,161	141,1	74,0	124,4
	3	0,187	69,4	20,6	91,5
	1	0,156	63,9	75,5	30,4
C(4)	2	0,161	30,8	113,4	108,8
	3	0,210	105,2	152,0	67,1
	1	0,152	84,8	99,8	11,1
C(5)	2	0,166	142,8	54,6	80,0
	3	0,208	53,3	37,1	85,2
	1	0,150	126,4	85,9	36,7
C(6)	2	0,190	124,7	48,1	118,7
	3	0,207	55,4	42,1	69,1
	1	0,159	128,4	93,4	38,6
C(1')	2	0,182	132,6	57,0	119,7
	3	0,198	66,6	32,3	67,7
	1	0,160	90,6	15,8	74,2
C(2')	2	0,173	133,8	79,1	134,1
	3	1,178	136,1	101,3	48,4
	1	0,145	116,7	83,0	27,7
O(2')	2	0,168	118,6	150,3	97,2
	3	0,198	41,1	118,7	63,4
	1	0,142	134,1	76,7	47,1
O(1')	2	0,180	126,0	135,0	112,0
	3	0,263	66,7	131,9	50,9
	1	0,146	86,7	118,6	29,4
C(4')	2	0,174	140,8	126,2	103,1
	3	0,206	128,5	49,5	64,2
	1	0,163	63,0	83,2	28,0
O(5')	2	0,165	58,5	39,9	111,9
	3	0,173	136,2	50,9	73,3
	1	0,155	149,9	81,0	61,5
O(3')	2	0,236	104,5	46,4	132,8
	3	0,273	64,2	45,0	56,1
	1	0,144	82,5	92,3	7,9
C(3')	2	0,202	122,3	147,6	89,9
	3	0,237	33,4	122,3	97,6
	1	0,145	96,9	98,0	10,6
O(W)	2	0,169	93,1	171,0	98,5
	3	0,184	7,5	94,1	83,6
	1	0,201	5,3	95,3	89,1
	2	0,230	87,6	72,3	162,1
	3	0,266	85,2	18,5	72,1

Im Falle der Wechselwirkungen zum Sauerstoffatom O(5') können nur die O-S Abstände als Kriterien dienen, da das Wasserstoffatom an O(5') nicht eindeutig lokalisiert werden konnte (siehe oben). Zudem gibt es bisher nur relativ wenige Daten über S...H-O Brücken. Der Mittelwert von vier S-O Abständen in solchen Wasserstoffbrücken liegt bei 3,28 Å (Srinivasan & Chacko, 1967). Der Abstand zwischen S(2) und O(5') im 2,4-Dithiouridin von 3,227 Å deutet darauf hin, dass zwischen beiden Atomen eine Wasserstoffbrückenbindung besteht.

Der intermolekulare Abstand S(4)-O(5') von 3,460 Å ist dagegen beträchtlich grösser als die Summe der van der Waals-Radien (3,20 Å) und kann daher nicht mehr als Wasserstoffbrücke betrachtet werden.

Im hydrophilen Bereich existieren mehrere O-H...O Wasserstoffbrückenbindungen, die vom Sauerstoff des eingelagerten Wassermoleküls und den Ribosesauerstoffen O(2') und O(3') ausgehen.

Das Sauerstoffatom des Wassermoleküls [O(W)] liegt nahe einer zweizähligen Schraubenachse parallel zur *b*-Achse (Fig. 5). Die Wassermoleküle bilden daher eine endlose, gewinkelte Kette in Richtung *b*-Achse, wobei ein Sauerstoffatom O(W) jeweils mit zwei benachbarten Wassermolekülen über Wasserstoffbrückenbindungen von 2,983 Å Länge verbunden ist. Zwei weitere Wasserstoffbrückenbindungen führen von Atom O(W) zu O(2') (2,740 Å) und O(5') (2,946 Å). Es sind somit vier Sauerstoffatome nahezu tetraedisch um das Sauerstoffatom O(W) des Wassermoleküls angeordnet (Fig. 6). Die Abstände zwischen den Sauerstoffatomen der Wassermoleküle sind mit 2,983 Å grösser als die Summe der van der Waals-Radien (2,80 Å). Die tetraedrische Anordnung von vier Sauerstoffatomen um ein Sauerstoffatom O(W), die Lage der Wasserstoffatome (Fig. 6) und der O(W)...H Abstand von 2,02 Å (Tabelle 5) zeigen jedoch, dass zwischen den Wassermolekülen Wasserstoffbrückenbindungen bestehen. Wie Donohue (1969) für N-H...S Wasserstoffbrückenbindungen feststellte, kann auch im Falle von O-H...O Wechselwirkungen der Abstand der Sauerstoffatome nicht als alleiniges Kriterium für das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen dienen. Die Ribose-Sauerstoffe O(2') und O(3') sind durch eine intermolekulare Wasserstoffbrücke von 2,715 Å Länge miteinander verbunden.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Prof. F. Cramer für grosszügige Unterstützung und Dr. K. H. Scheit für Kristalle und Anregung zu dieser Arbeit. Prof. D. Mootz, Institut für molekulare Biologie, Biochemie und Biophysik, Stöckheim, stellte uns freundlicherweise sein Siemens-Diffraktometer für die Intensitätsmessungen zur Verfügung. Die Rechnungen wurden auf der IBM 7040 im Göttinger Rechenzentrum ausgeführt.

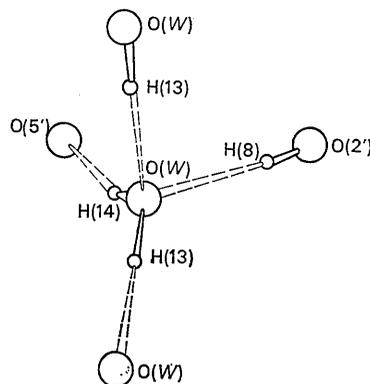


Fig. 6. Koordination um das Wassermolekül

Tabelle 7. Liste der Strukturamplituden (x 10)

Die nicht in der Verfeinerung eingeschlossenen Reflexe sind mit einem Stern gekennzeichnet.

Table with 48 columns (H, K, L, F0BS, FCAL) and multiple rows of numerical data representing structural amplitudes.

Tabelle 7 (Fort.)

H	K	L	F0BS	FCAL	H	K	L	F0BS	FCAL	H	K	L	F0BS	FCAL	H	K	L	F0BS	FCAL	H	K	L	F0BS	FCAL	H	K	L	F0BS	FCAL	H	K	L	F0BS	FCAL		
6	0	0	431	410	6	2	0	209	196	6	4	7	139	131	7	1	11	85	81	7	3	19	33	38	8	1	19	182	186	9	1	0	166	166		
6	0	0	1	359	358	6	2	1	247	237	6	4	8	75	78	7	1	12	33	35	7	4	0	106	98	8	1	20	62	66	9	1	0	128	146	
6	0	0	2	183	186	6	2	2	82	61	6	4	9	27	25	7	1	13	28	38	7	4	1	40	45	8	2	0	129	115	9	1	2	21	22	
6	0	0	3	10	9*	6	2	3	169	137	6	4	10	52	57	7	1	14	85	97	7	4	2	94	88	8	2	1	99	93	9	1	3	119	134	
6	0	0	4	233	241	6	2	4	169	95	6	4	11	33	46	1	1	15	74	65	7	4	3	47	45	8	2	2	105	102	9	1	4	76	82	
6	0	0	5	18	3*	6	2	5	82	81	6	4	12	90	86	7	1	16	230	218	7	4	4	51	49	8	2	3	154	145	9	1	5	0	13*	
6	0	0	6	18	20*	6	2	6	186	188	6	4	13	72	66	7	1	17	116	108	7	4	5	39	28	8	2	4	91	84	9	1	6	55	63	
6	0	0	7	55	65	6	2	7	101	91	6	4	14	97	95	7	1	18	100	97	7	4	6	37	34	8	2	5	35	31	9	1	7	84	95	
6	0	0	8	306	297	6	2	8	234	218	6	4	15	44	46	7	1	19	95	93	7	4	7	74	73	8	2	6	183	183	9	1	8	126	156*	
6	0	0	9	65	49	6	2	9	146	163	6	4	16	119	111	7	1	20	107	102	7	4	8	26	35	8	2	7	55	55	9	1	9	75	101*	
6	0	0	10	105	9	6	2	10	191	181	6	4	17	29	26	7	1	21	94	93	7	4	9	9	10*	8	2	8	60	58	9	1	10	126	168*	
6	0	0	11	299	295	6	2	11	76	79	6	5	0	125	118	7	1	22	23	29	7	4	10	121	112	8	2	9	66	74	9	1	11	134	183*	
6	0	0	12	190	191	6	2	12	67	63	6	5	1	80	71	7	1	23	101	102	7	4	11	63	59	8	2	10	90	86	9	1	12	57	65*	
6	0	0	13	59	47	6	2	13	39	46	6	5	2	128	121	7	1	24	89	84	7	4	12	23	21	8	2	11	6	18*	9	1	13	27	23	
6	0	0	14	54	55	6	2	14	133	126	6	5	3	83	75	7	2	0	104	98	7	4	13	65	60	8	2	12	90	87	9	1	14	80	84	
6	0	0	15	301	301	6	2	15	155	156	6	5	4	89	63	7	2	1	68	66	8	0	0	223	210	8	2	13	151	149	9	1	15	76	84	
6	0	0	16	177	190	6	2	16	150	151	6	5	5	63	70	7	2	2	69	69	8	0	1	29	34	8	2	14	130	127	9	2	0	50	38	
6	0	0	17	97	109	6	2	17	83	84	6	5	6	63	61	7	2	3	205	192	8	0	2	101	97	8	2	15	73	71	9	2	1	25	10	
6	0	0	18	55	60	6	2	18	76	95	6	5	7	74	70	7	2	4	198	190	8	0	3	305	303	8	2	16	35	44	9	2	2	62	35	
6	0	0	19	79	72	6	2	19	115	117	7	0	0	16	0*	7	2	5	289	292	8	0	4	84	84	8	2	17	47	40	9	2	3	37	45	
6	0	0	20	87	85	6	2	20	127	124	7	0	1	243	227	7	2	6	103	112	8	0	5	255	253	8	2	18	100	101	9	2	4	29	27	
6	0	0	21	37	21	6	2	21	44	39	7	0	2	128	132	7	2	7	69	50	8	0	6	111	106	8	3	0	11	15*	9	2	5	63	61	
6	0	0	22	212	213	6	2	22	94	92	7	0	3	349	341	7	2	8	170	163	8	0	7	108	107	8	3	1	112	106	9	2	6	137	132	
6	0	0	23	219	214	6	2	23	65	59	7	0	4	35	31	7	2	9	103	100	8	0	8	257	265	8	3	2	123	114	9	2	7	36	37	
6	0	0	24	48	48	6	2	24	134	140	7	0	5	31	22	7	2	10	211	205	8	0	9	191	184	8	3	3	142	136	9	2	8	94	92	
6	0	0	25	34	27	6	2	25	61	62	7	0	6	270	268	7	2	11	202	194	8	0	10	25	43	8	3	4	51	44	9	2	9	60	56	
6	0	0	26	58	50	6	3	0	25	10	7	0	7	187	157	7	2	12	153	149	8	0	11	29	29	8	3	5	124	121	9	2	10	37	34	
6	0	0	27	31	31	6	3	1	211	200	7	0	8	91	91	7	2	13	200	194	8	0	12	61	65	8	3	6	46	46	9	2	11	110	108	
6	1	0	168	155	6	3	2	86	79	7	0	9	99	80	7	2	14	56	51	8	0	13	22	11	8	3	7	75	68	9	2	12	41	44		
6	1	1	21	205	6	3	3	176	166	7	0	10	70	64	7	2	15	76	74	8	0	14	186	186	8	3	8	105	105	9	2	0	21	23		
6	1	2	249	253	6	3	4	109	110	7	0	11	361	355	7	2	16	76	77	8	0	15	35	29	8	3	9	47	46	9	3	3	78	70		
6	1	3	301	281	6	3	5	46	43	7	0	12	117	106	7	2	17	85	87	8	0	16	48	44	8	3	10	32	33	9	3	2	49	53		
6	1	4	390	378	6	3	6	150	158	7	0	13	158	157	7	2	18	77	75	8	0	17	109	107	8	3	11	21	22	9	3	3	78	70		
6	1	5	283	273	6	3	7	137	135	7	0	14	44	47	7	2	19	36	28	8	0	18	27	31	6	3	12	56	53	9	3	4	118	116		
6	1	6	309	304	6	3	8	207	206	7	0	15	14	3*	7	2	20	8	5*	8	0	19	72	70	8	3	13	7	6*	10	0	0	35	37		
6	1	7	6	4	6	3	9	16	25	33	7	0	16	25	33	7	2	21	121	125	8	0	20	100	95	8	3	14	65	65	10	0	1	68	66	
6	1	8	196	187	6	3	10	133	119	7	0	17	117	120	7	2	22	128	132	8	0	21	10	10	5*	8	4	0	122	119	10	0	2	63	25	
6	1	9	152	154	6	3	11	91	85	7	0	18	112	107	7	3	0	38	39	8	0	1	0	98	80	8	4	1	52	51	10	0	3	157	155	
6	1	10	212	218	6	3	12	103	120	7	0	19	123	120	7	3	1	112	108	8	0	2	1	120	121	8	4	2	89	82	10	0	4	139	131	
6	1	11	102	101	6	3	13	37	36	7	0	20	90	92	7	3	2	108	103	8	0	3	2	46	55	9	0	0	0	0*	10	0	5	83	81	
6	1	12	208	209	6	3	14	100	100	7	0	21	15	7*	7	3	3	43	34	8	0	4	3	126	114	9	0	1	53	61	10	0	6	162	155	
6	1	13	52	54	6	3	15	102	98	7	0	22	23	24	7	3	4	10	6*	8	0	5	53	50	9	0	2	20	18*	10	0	7	110	111		
6	1	14	162	155	6	3	16	44	36	7	0	23	61	64	7	3	5	45	44	8	0	6	1	153	133	9	0	3	65	75	10	0	8	77	76	
6	1	15	81	81	6	3	17	43	38	7	0	24	27	28	7	3	6	197	189	8	0	7	6	26	26	9	0	4	64	73	10	0	9	98	95	
6	1	16	86	86	6	3	18	61	61	7	0	25	96	95	7	3	7	62	53	8	0	8	7	98	97	9	0	5	76	82	10	1	1	151	132	
6	1	17	160	163	6	3	19	117	107	7	1	0	48	53	7	3	8	74	72	8	0	9	8	91	78	9	0	6	0	12*	10	1	2	102	100	
6	1	18	113	100	6	3	20	102	94	7	1	1	137	137	7	3	9	120	112	8	0	10	9	157	162	9	0	7	24	26	10	1	3	83	86	
6	1	19	181	182	6	3	21	102	94	7	1	2	359	356	7	3	10	86	81	8	0	11	10	147	139	9	0	8	82	88	10	1	4	14	15*	
6	1	20	52	57	6	3	22	23	28	7	1	3	190	185	7	3	11	86	82	8	0	12	11	66	62	9	0	9	0	0	0*	10	1	5	30	28
6	1	21	117	115	6	4	0	98	102	7	1	4	47	46	7	3	12	92	86																	