

both distances being 3.01 Å. The values represent normal NH...O hydrogen bonded contacts. These hydrogen bonds construct a helical column, $-O(2^{viii}) \cdots N(1)-S-O(2^i) \cdots N(1)-S-O(2^{vi}) \cdots$, around a twofold screw axis parallel to the *c* axis (Fig. 6). The atoms O(3), O(4) and O(5) are also linked by intermolecular hydrogen bonds of the type O-H...O, the distances of O(3ⁱ)...O(4^{vii}), O(5ⁱ)...O(3^{vii}) and O(5ⁱ)...O(4^{vi}) being 2.73, 2.74 and 2.81 Å, respectively. Thus, each oxygen atom is involved in forming a bifurcated hydrogen bond to the other two oxygen atoms of different molecules and O(3ⁱ)...Br^{vi} and O(5ⁱ)...Br^v are 3.90 and 3.72 Å. There are no other unusually short intermolecular distances, and the molecules retain the normal van der Waals contacts. The packing of the molecules in the crystal, viewed along the *a* and *c* axes, is illustrated in Fig. 6 and the suggested hydrogen bonds are marked with dotted lines.

Calculations were carried out on the HITAC 5020E computer at the Computer Centre of this University.

References

BIJVOET, J. M., PEERDEMAN, A. F. & VAN BOMMEL, A. J. (1951). *Nature, Lond.* **168**, 271.

- BRYAN, R. F. & DUNITZ, J. D. (1960). *Helv. Chim. Acta*, **43**, 3.
 CAHN, R. S., INGOLD, C. K. & PRELOG, V. (1956). *Experientia*, **12**, 81.
 CLUNIE, J. S. & ROBERTSON, J. M. (1961). *J. Chem. Soc.* p. 4383.
 FOLTING, K., LIPSCOMB, W. N. & JERSLEV, B. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1263.
 GIGUÈRE, P. A. & SCHOMAKER, V. (1943). *J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 2025.
 GOPALAKRISHNA, E. M., COOPER, A. & NORTON, D. A. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 143.
 HUBER-BUSER, E. & DUNITZ, J. D. (1960). *Helv. Chim. Acta*, **43**, 760.
International Tables for X-ray Crystallography (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
 MILLER, R. A. L., ROBERTSON, J. M., SIM, G. A., CLAPP, R. C., LONG, L. JR. & HASSELSTROM, T. (1964). *Nature, Lond.* **202**, 287.
 MITSUHASHI, M. & SHIBAOKA, H. (1965). *Plant & Cell Physiol. Japan*, **6**, 87.
 OHRT, J. M., COOPER, A. & NORTON, D. A. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 41.
 SUTTON, L. E. (1965). Special Publication No. 18. London: The Chemical Society.
 TAMURA, C. & SIM, G. A. (1968). *J. Chem. Soc. (B)*, p. 8.

Acta Cryst. (1971). **B27**, 2105

Kristall- und Molekülstruktur von 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin*

VON W. SAENGER UND D. SUCK

Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, 34 Göttingen,
 Hermann-Rein-Str. 3, Germany (BRD)

(Eingegangen am 25. September 1970 und wiedereingereicht am 23. Oktober 1970)

Evaporation of an aqueous solution of 3'-O-acetyl-4-thiothymidine yielded yellow prismatic crystals of the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with $a = 13.578$, $b = 5.175$, $c = 19.667$ Å. The crystal structure was determined by three-dimensional X-ray diffraction methods from 1213 independent reflexions measured with an automatic four-circle diffractometer. Using the heavy atom technique the structure was solved from a series of Patterson and Fourier syntheses and refined by least-squares methods to a final *R* value of 5.4%. 3'-O-Acetyl-4-thiothymidine displays the usual *anti* conformation, the dihedral angle C(2')-C(1')-N(1)-C(6) being -63.7° . The bonds C(4)-S and C(2)-O(2) of 1.673 and 1.211 Å length have double bond character indicating that the heterocycle is in the diketo form. The conformation of the deoxyribose is C(2')-*endo*. The atoms comprising the acetyl group and the ribose atoms H(9), C(3') and O(3') are essentially coplanar. The structure exhibits only one intermolecular hydrogen bond between the sulphur atom and atom O(5') of the sugar residue (3.227 Å). The heterocycles form a stack along and inclined by 45° towards the *b* axis with an interplanar spacing of 3.68 Å.

Einleitung

Lezius & Scheit (1969) gelang die enzymatische Synthese des alternierenden Copolymers poly d(A-s⁴T) mit DNA-Polymerase, indem sie 4-Thiothymidin-5'-triphosphat anstelle von Thymidin-5'-triphosphat als Substrat einsetzten. Die analogen Copolymere poly

d(A-T) und poly d(A-s⁴T) zeigen ein unterschiedliches Verhalten gegenüber DNA-Polymerase und haben deutlich voneinander verschiedene physikalische Eigenschaften. Daraufhin wurden die chemischen und physikalischen Eigenschaften verschiedener 4-thiosubstituierter Pyrimidinnucleoside und der entsprechenden Oligo- und Polynucleotide genauer untersucht. So ergab die Röntgenstrukturanalyse des 4-Thiouridins (Saenger & Scheit, 1970), dass diese Substanz in der bisher

* Preliminary publication in *FEBS Letters* (1969). **5**, 262.

bei Pyrimidinnucleosiden nicht beobachteten *syn*-Konformation vorliegt. Das Cokristallat von 1-Methyl-4-thiouracil und 9-Methyladenin zeigt ein ungewöhnliches Basenpaarungsschema (Saenger & Suck, 1970). Das Polydithiouridin bildet eine Helix von ausserordentlicher Stabilität, aber keinen Komplex mit poly A (Faerber, 1970). Als weiterer Beitrag zur Aufklärung der überraschenden Eigenschaften von thiosubstituierten Pyrimidinnucleosiden wird in der vorliegenden Arbeit die Kristall- und Molekülstruktur von 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin beschrieben.

Experimentelles

Beim langsamen Eindunsten einer wässrigen Lösung von 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin bildeten sich gelbe, prismatische Kristalle. Für die Bestimmung der Raumgruppe, der Zellkonstanten und der Intensitäten wurde ein Kristall der Abmessungen $0,2 \times 0,37 \times 0,15$ mm verwendet, der entlang der längsten Ausdehnung (= *b*-Achse) montiert war. Aus Weissenberg und Präzessionsaufnahmen mit systematischen Auslöschungen der *h*00, 0*k*0 und 00*l* Reflexe für ungerade *h*, *k* und *l* schlossen wir auf die orthorhombische Raumgruppe

$P2_12_12_1$. Die Zellkonstanten wurden auf einem automatischen Siemens-Vierkreisdiffraktometer bestimmt. Mit vier Molekülen 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin in der Elementarzelle stimmt die berechnete Dichte mit der experimentell nach der Schwebemethode in einem Brombenzol/Petroläther Gemisch ermittelten Dichte überein.

$$\begin{aligned} a &= 13,578 \pm 0,005 \text{ \AA} \\ b &= 5,175 \pm 0,002 \\ c &= 19,667 \pm 0,007 \\ \rho_{\text{beob}} &= 1,424 \text{ g.cm}^{-3} \\ \rho_{\text{ber}} &= 1,434 \text{ g.cm}^{-3} \\ Z &= 4. \end{aligned}$$

Summenformel: $C_{12}H_{15}N_2O_5S$.

Nach dem θ - 2θ -scan-Verfahren wurden die Intensitäten von insgesamt 1213 Reflexen mit Ni-gefilterter Cu $K\alpha$ -Strahlung bis zu einem Glanzwinkel $\theta = 70^\circ$ gemessen und auf geometrische Faktoren korrigiert. Eine Korrektur auf Absorption erschien uns in Anbetracht des kleinen linearen Absorptionskoeffizienten ($\mu = 22,3 \text{ cm}^{-1}$) nicht sinnvoll. Nach je 20 Reflexen wurde ein Referenzreflex gemessen, auf dessen Anfangsintensität alle Reflexintensitäten skaliert wurden.

Tabelle 1. Atomkoordinaten in Fraktionen der kristallographischen Achsen ($\times 10^4$ für Non-wasserstoffatome und $\times 10^3$ für Wasserstoffatome) und anisotrope Temperaturfaktoren ($\times 10^4$) in der Form

$$T = \exp -(\beta_{11}h + \beta_{22}k + \beta_{33}l + 2\beta_{12}hk + 2\beta_{13}hl + 2\beta_{23}kl)$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
S	-1824 (1)	1813 (3)	750 (1)	63 (2)	512 (7)	22 (0)	-56 (3)	-4 (1)	-10 (1)
C(4)	-863 (5)	3650 (10)	973 (2)	45 (6)	294 (18)	15 (1)	1 (8)	-6 (2)	5 (4)
C(5)	105 (5)	3569 (12)	687 (2)	40 (4)	339 (21)	16 (2)	3 (8)	-1 (2)	-4 (4)
C(7)	368 (4)	1710 (13)	118 (3)	47 (4)	519 (27)	22 (1)	-11 (10)	-5 (2)	-41 (5)
C(6)	791 (4)	5072 (11)	968 (2)	15 (4)	357 (18)	15 (1)	24 (7)	0 (1)	-14 (3)
N(1)	622 (4)	6777 (8)	1486 (2)	42 (4)	286 (15)	17 (1)	14 (6)	0 (1)	-16 (3)
C(2)	-308 (5)	7018 (11)	1769 (2)	44 (5)	353 (19)	17 (1)	21 (9)	-2 (2)	-4 (4)
O(2)	-475 (4)	8493 (7)	2233 (2)	46 (4)	366 (14)	24 (1)	-8 (7)	9 (1)	-28 (3)
N(3)	-978 (4)	5400 (10)	1488 (2)	23 (4)	376 (17)	17 (1)	00 (6)	1 (1)	-6 (3)
C(1')	1448 (4)	8256 (8)	1792 (2)	34 (4)	296 (13)	17 (1)	6 (6)	-1 (1)	-6 (3)
C(2')	2205 (4)	6538 (8)	2144 (2)	38 (4)	329 (14)	17 (1)	15 (6)	-2 (1)	-6 (3)
C(3')	3141 (4)	8098 (8)	2062 (2)	27 (4)	337 (14)	21 (1)	-3 (6)	-3 (1)	-3 (3)
C(4')	2994 (6)	9459 (8)	1368 (2)	63 (6)	263 (14)	24 (1)	-21 (8)	2 (2)	14 (3)
O(1')	1951 (3)	9558 (6)	1261 (1)	27 (3)	351 (10)	22 (1)	9 (4)	-1 (1)	25 (2)
C(5')	3497 (6)	8167 (11)	783 (3)	74 (6)	420 (20)	25 (1)	2 (9)	6 (2)	13 (4)
O(3')	3153 (3)	10094 (6)	2582 (2)	51 (3)	367 (11)	25 (1)	10 (5)	-9 (1)	-22 (3)
C(A1)	3897 (6)	10142 (12)	3025 (3)	57 (6)	442 (22)	31 (1)	45 (10)	-5 (2)	-8 (5)
O(A)	4557 (5)	8657 (12)	3014 (3)	79 (5)	811 (29)	58 (2)	-72 (12)	-38 (2)	54 (6)
C(A2)	3815 (8)	12327 (18)	3513 (3)	99 (7)	715 (36)	34 (2)	35 (15)	-23 (3)	36 (7)
O(5')	3236 (4)	5476 (7)	776 (2)	72 (4)	393 (13)	22 (1)	15 (6)	10 (1)	1 (3)
H(1)	-165	560	172	3·7	25·5	1·8			
H(2)	153	480	85	3·7	25·4	1·8			
H(3)	110	180	3	7·0	48·4	3·4			
H(4)	18	-9	25	7·0	48·4	3·4			
H(5)	0	220	-30	7·0	48·4	3·4			
H(6)	110	965	208	3·6	24·6	1·7			
H(7)	228	492	190	3·9	27·1	1·9			
H(8)	197	642	262	3·9	27·1	1·9			
H(9)	376	700	210	4·7	32·1	2·2			
H(10)	339	100	142	4·3	29·7	2·1			
H(11)	320	898	35	6·5	44·5	3·1			
H(12)	428	840	76	6·5	44·5	3·1			
H(13)	342	464	35	5·0	34·5	2·4			
H(14)	405	1160	397	9·2	63·1	4·4			
H(15)	312	1291	355	9·2	63·1	4·4			
H(16)	425	1379	337	9·2	63·1	4·4			

Nach dem Wilsonschen Verfahren (Wilson, 1942) wurde der absolute Skalenfaktor der Intensitäten und der allgemeine isotrope Temperaturfaktor ($3,88 \text{ \AA}^2$) berechnet.

Lösung und Verfeinerung der Struktur

Die Struktur wurde nach der Methode des schweren Atoms gelöst. Aus den Peaks in den Harker-Schichten einer normal zugespitzten, dreidimensionalen Pattersonsynthese liessen sich acht mögliche Schwefellagen ableiten. Mit den Schwefelkoordinaten, die in einer Strukturfaktorberechnung den niedrigsten kristallographischen Verlässlichkeitsfaktor $R = \sum |F_{\text{beob}}| - |F_{\text{ber}}| / \sum |F_{\text{beob}}|$ ergaben, wurde eine Fouriersynthese berechnet, der die Lagen der Atome des Heterocyclus entnommen werden konnten. Mit zwei weiteren Fouriersynthesen konnten die Lagen aller Atome mit Ausnahme der Wasserstoffatome ermittelt werden.

Nach je drei Zyklen isotroper und anisotroper Vollmatrix-Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Quadrate (ORFLS) sank der R -Wert auf 7,4%. Bei den Verfeinerungen wurde das Bewichtungsschema von Hughes (1941) angewandt (minimales $F_{\text{beob}} = 2,1$) und die Streufaktoren aus den *International Tables of X-ray Crystallography* (1962) benutzt. Einer anschliessenden Differenzfouriersynthese konnten die Koordinaten sämtlicher Wasserstoffatome entnommen werden. Im abschliessenden vierten anisotropen Verfeinerungszyklus wurden den Wasserstoffatomen die isotropen Temperaturfaktoren der Atome zugeordnet, an die sie kovalent gebunden sind. Die Temperatur- und Lageparameter der Wasserstoffatome wurden jedoch nicht verfeinert. Der endgültige kristallographische Verlässlichkeitsfaktor betrug nach diesem vierten Verfeinerungszyklus, in dem die mittleren Parameteränderungen weniger als ein Drittel der geschätzten Standardabweichungen betragen, 5,4% für die 1084 signifikanten Reflexe.

Resultate und Diskussion

Die Bezeichnung der Atome ist der Fig. 1 zu entnehmen. Tabelle 1 gibt die endgültigen Lage- und Temperaturparameter der Atome wieder. Die stereoskopische Fig. 2 (ORTEP*) enthält die graphische Darstellung der thermischen Ellipsoide. Abstände und Winkel im 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin sind in den Fig. 3 und 4 eingezeichnet. Fig. 5 zeigt eine Projektion der Kristallstruktur entlang der b -Achse. Tabelle 2 enthält einen Vergleich der mittleren Abstände im Heterocyclus einiger Thymidin-derivate mit denen im 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin, Tabelle 3 die besten Ebenen durch den Heterocyclus, die Desoxyribose und die Acetylgruppe zusammen mit den Abweichungen der Atome von diesen Ebenen und Tabelle 4 eine Zusammenstellung wichtiger dihedraler Winkel im Molekül.

* Die Zeichnung wurde im Deutschen Rechenzentrum in Darmstadt ausgeführt.

Tabelle 2. Mittelwerte der Abstände und Winkel in 1-Methylthymidin (als Einzelverbindung und im Komplex mit 9-Methyladenin), Thymidin und 5-Methyluridin im Vergleich mit den im 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin gefundenen Werten

Die geschätzten Standardabweichungen der gemittelten Werte betragen etwa $0,006 \text{ \AA}$ in den Bindungslängen und $0,5^\circ$ in den Bindungswinkeln.

Bindung	Mittelwert	Bindungsabstand im 3'-Acetyl-4-thiothymidin
N(1)-C(2)	1,379 Å	1,386 Å
C(2)-O(2)	1,206	1,211
C(2)-N(3)	1,379	1,354
N(3)-C(4)	1,379	1,369
C(4)-O(4)	1,232	1,673 C(4)-S
C(4)-C(5)	1,436	1,429
C(5)-C(7)	1,499	1,518
C(5)-C(6)	1,342	1,333
C(6)-N(1)	1,375	1,367

Winkel	Mittelwert	Bindungswinkel im 3'-Acetyl-4-thiothymidin
N(1)-C(2)-N(3)	114,6°	113,1°
C(2)-N(3)-C(4)	126,8	129,4
N(3)-C(4)-C(5)	115,8	114,6
C(4)-C(5)-C(6)	118,0	117,6
C(5)-C(6)-N(1)	123,7	124,6
C(6)-N(1)-C(2)	121,1	120,7
C(1')-N(1)-C(6)	121,4	120,6
C(1')-N(1)-C(2)	117,8	118,6
N(1)-C(2)-O(2)	123,7	122,0
N(3)-C(2)-O(2)	121,7	124,8
N(3)-C(4)-O(4)	119,7	118,7 N(3)-C(4)-S
C(5)-C(4)-O(4)	124,6	126,7 C(5)-C(4)-S
C(7)-C(5)-C(4)	118,9	121,6
C(7)-C(5)-C(6)	123,1	120,7

Tabelle 3. Beste Ebenen durch den Heterocyclus, die Desoxyribose und die Acetylgruppe

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).

(a) Heterocyclus

$$l = -0,2355 \quad m = 0,7111 \quad n = -0,6625 \quad p = -0,3641$$

Abweichungen		Abweichungen	
N(1) ⁺	-0,005 Å	C(7)	-0,007 Å
C(2) ⁺	0,012	H(1)	-0,02
N(3) ⁺	-0,003	H(2)	-0,19
C(4) ⁺	-0,012	H(3)	-0,09
C(5) ⁺	0,020	H(4)	-0,79
C(6) ⁺	-0,012	H(5)	0,84
O(2)	0,004	C(1')	-0,124
S	-0,091	C(2')	-1,457

(b) Desoxyribose

$$l = -0,0697 \quad m = 0,8725 \quad n = 0,4835 \quad p = -5,3087$$

Abweichungen		Abweichungen	
C(1') ⁺	-0,013 Å	O(3')	1,407 Å
C(3') ⁺	0,012	O(5')	-2,404
C(4') ⁺	-0,020	C(A1)	1,779
O(1') ⁺	0,021	O(A)	1,035
C(2')	-0,526	C(A2)	3,238
C(5')	-1,207	H(9)	-0,51

Tabelle 3 (fort.)

(c) 3'-O-Acetylgruppe

$$l=0,5092 \quad m=0,5924 \quad n=-0,6243 \quad p=-2,1002$$

Abweichungen		Abweichungen	
O(3') ⁺	0,003 Å	H(9)	0,07 Å
C(A1) ⁺	-0,010	H(14)	-0,62
O(A) ⁺	0,004	H(15)	-0,34
C(A2) ⁺	0,003	H(16)	0,93
C(3')	0,022		

Tabelle 4. Dihedrale Winkel

S—C(4)—C(5)—C(7)	0,4°
C(1')—C(2')—C(3')—C(4')	-33,0
C(2')—C(3')—C(4')—O(1')	23,8
C(3')—C(4')—O(1')—C(1')	3,8
C(4')—O(1')—C(1')—C(2')	-17,9
O(1')—C(1')—C(2')—C(3')	32,1
N(1)—C(1')—O(1')—C(4')	139,7
N(1)—C(1')—C(2')—C(3')	150,6
O(1')—C(1')—N(1)—C(6)	54,1
C(2')—C(1')—N(1)—C(6)	-63,7
O(3')—C(3')—C(4')—O(1')	-90,5
O(3')—C(3')—C(4')—C(5')	147,2
C(1')—C(2')—C(3')—O(3')	80,6
C(3')—O(3')—C(A1)—O(A)	0,7
C(3')—O(3')—C(A1)—C(A2)	-178,7
H(9)—C(3')—O(3')—C(A1)	3,0
C(2')—C(3')—O(3')—C(A1)	120,8
C(4')—C(3')—O(3')—C(A1)	-128,4
C(2')—C(3')—C(4')—C(5')	-98,6
C(5')—C(4')—O(1')—C(1')	121,0
O(5')—C(5')—C(4')—O(1')	-68,3
O(5')—C(5')—C(4')—C(3')	51,4

Heterocyclus

Der heterocyclische Sechsring ist annähernd planar; die grösste Abweichung von der besten Ebene durch die sechs Ringatome zeigt Atom C(5) mit 0,02 Å (Tabelle 3). Von den Substituenten liegt das Kohlenstoffatom C(7) der Methylgruppe in dieser Ebene, während

das Schwefelatom und Atom C(1') 0,091 bzw. 0,124 Å von der Ebene entfernt liegen auf derselben Seite wie C(2'). Ein entsprechender Wert für C(1') wurde bei den meisten der bisher untersuchten Nucleoside und Nucleotide gefunden.

Die Bindungslängen und -winkel im Pyrimidinring stimmen zum grössten Teil gut mit den für andere Thyminderivate gefundenen Werten überein (Hoogsteen, 1963a, b; Gerdil, 1961; Young, Tollin & Wilson, 1969; Hunt & Subramanian, 1969).

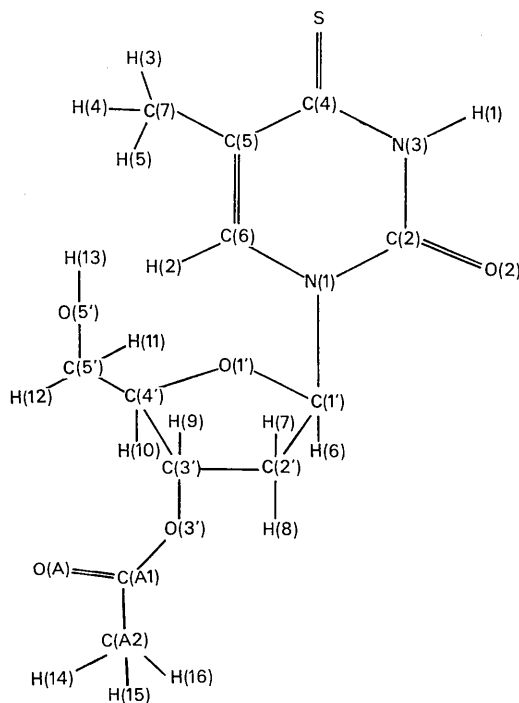


Fig. 1. Chemische Struktur von 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin.

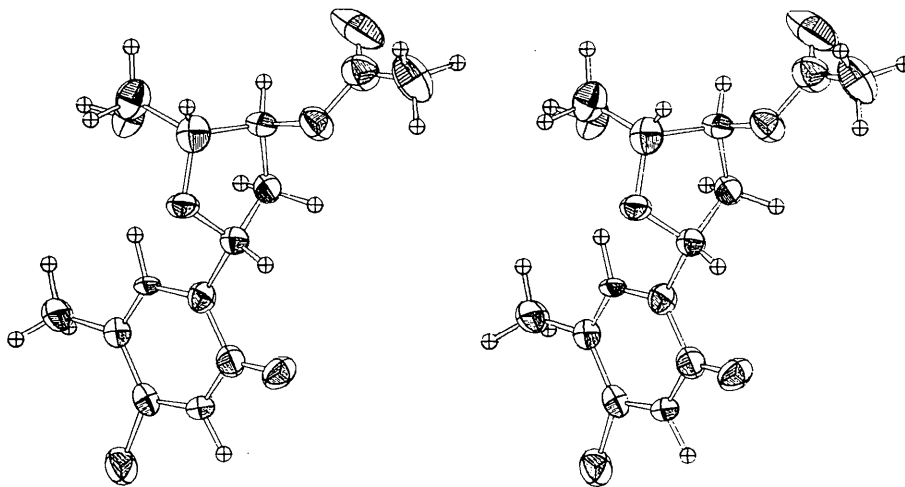


Fig. 2. Stereoskopisches Bild des 3'-O-Acetyl-4-thiothymidinmoleküls. Die thermischen Ellipsoide entsprechen einer Wahrscheinlichkeit von 50%.

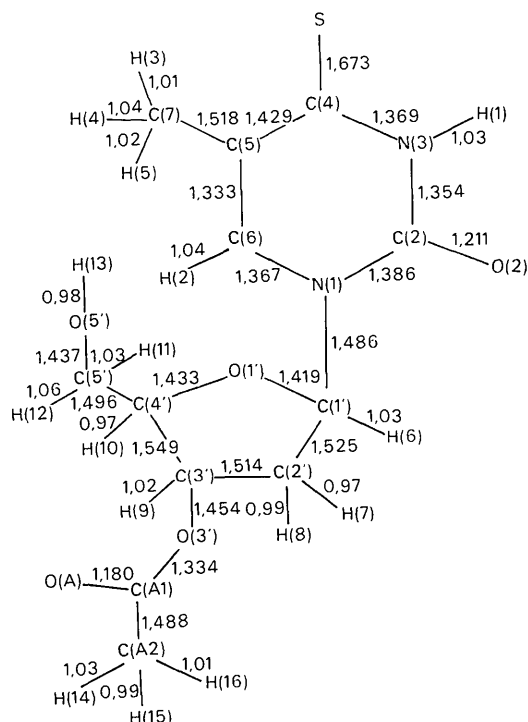


Fig. 3. Intramolekulare Abstände. Geschätzte Standardabweichungen: 0,003 Å für C-S, 0,007 Å für C-C, C-N und C-O-Bindungen.

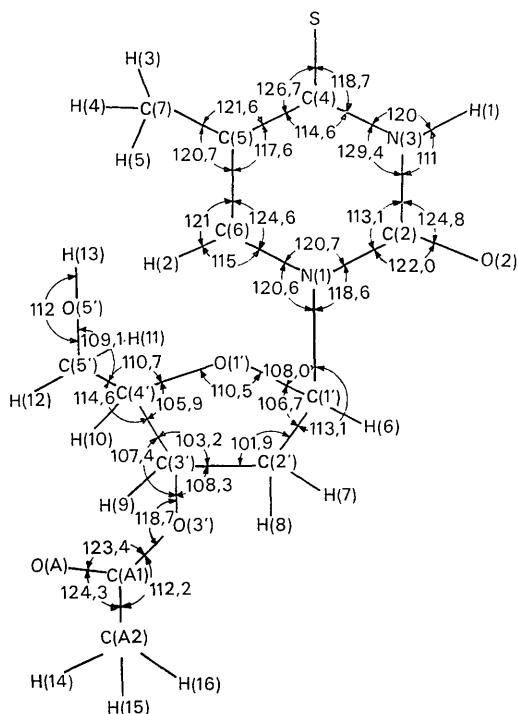


Fig. 4. Intramolekulare Winkel. Geschätzte Standardabweichungen: $0,5^\circ$ für die Winkel zwischen C, N, O und S. Die Wasserstoffatome enthaltenden Winkel in der Desoxyribosid und Acetylgruppe sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet. Sie betragen im Durchschnitt $109 \pm 10^\circ$.

In Tabelle 2 sind die Mittelwerte der Bindungslängen und -winkel im Heterocyclus von 1-Methylthymidin (Hoogsteen, 1963a, b), Thymidin (Young, Tollin & Wilson, 1969) und 5-Methyluridin (Hunt & Subramanian, 1969) zusammengestellt. Signifikante Abweichungen von diesen Mittelwerten zeigen die C(2)-N(3) und C(5)-C(7) Bindungsabstände im 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin, weiterhin der endocyclische Winkel an N(3), sowie die exocyclischen Winkel an C(2), C(4) und C(5). Diese Unterschiede sind zum Teil auf die Substitution des O(4) durch Schwefel und die dadurch bedingten sterischen Wechselwirkungen mit der Methylgruppe an C(5) zurückzuführen. So sind die Winkel C(5)-C(4)-S ($126,7^\circ$) und C(7)-C(5)-C(4) ($121,6^\circ$) gegenüber den Mittelwerten der Winkel C(5)-C(4)-O(4) ($124,6^\circ$) und C(7)-C(5)-C(4) ($118,9^\circ$) in den nicht thio-substituierten Thyminderivaten aufgeweitet aber der Winkel C(7)-C(5)-C(6) ist mit $120,7^\circ$ kleiner als der Mittelwert von $123,1^\circ$. Wahrscheinlich ist auch der um $0,019 \text{ \AA}$ grössere C(5)-C(7)-Bindungsabstand eine Folge dieser sterischen Effekte.

Vergleicht man andererseits den C(4)-S-Bindungsabstand und die exocyclischen Winkel an C(4) mit den Werten im 2,4-Dithiouridin (Saenger & Suck, 1971), so kann man keine signifikanten Unterschiede feststellen. Das System weicht der auftretenden sterischen Hinderung also durch Verspannung der exocyclischen Winkel an C(5) und Aufweitung der Bindung C(5)-C(7) aus und nicht durch entsprechende Änderungen an der C(4)-S-Bindung. Wie auch beim 5-Methyluridin (Hunt & Subramanian, 1969) sind die Wasserstoffatome der Methylgruppe in Bezug auf das Schwefelatom gestaffelt angeordnet.

Der C(4)-S-Abstand von $1,673 \text{ \AA}$ entspricht genau dem C(4)-S(4)-Abstand im 2,4-Dithiouridin und hat überwiegend Doppelbindungscharakter, ebenso wie der C(2)-O(2)-Bindungsabstand von $1,211 \text{ \AA}$. Der Heterocyclus liegt also in der Diketoform vor.

Desoxyribose

Die beste Ebene der Desoxyribose des 3'-O-Acetyl-4-thiothymidins schliesst die Atome C(1'), O(1'), C(4') und C(3') ein. Atom C(2') weicht um $0,526 \text{ \AA}$ von dieser Ebene ab und liegt auf derselben Seite wie C(5') (Tabelle 3), die Konformation der Desoxyribose ist also C(2')-endo.

Die gefundenen Bindungslängen und -winkel stimmen recht gut mit den für andere Desoxyribosederivate publizierten Werten überein. Vergleicht man mit 5-Fluoro-2'-desoxyuridin (Harris & MacIntyre, 1964), das ebenfalls die C(2')-endo Konformation aufweist, so stellt man signifikante Abweichungen (grösser als die doppelte Standardabweichung) hauptsächlich in den Bindungen und Winkeln an C(3') fest. Im einzelnen sind im 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin die C(3')-O(3') und C(3')-C(4') Bindungen um $0,02$ bzw. $0,05 \text{ \AA}$ länger und der Winkel C(4')-C(3')-O(3') mit $107,4^\circ$ um fast 3° kleiner als im Fluorderivat. Weiterhin sind die beiden O(3') enthaltenden exocyclischen Winkel an C(3')

in der vorliegenden Struktur annähernd gleich, während sie sich im 5-Fluoro-2'-desoxyuridin um fast 4° unterscheiden. Diese Unterschiede sind offensichtlich auf den Einfluss der Acetylgruppe an C(3') zurückzuführen.

Die Konformation um die C(4')-C(5')-Bindung der Desoxyribose ist *gauche-gauche*. Die dihedralen Winkel O(5')-C(5')-C(4')-O(1') (φ_{OO}) und O(5')-C(5')-C(4')-C(3') (φ_{OC}) betragen $-68,3$ bzw. $51,4^\circ$ (Shefter & Trueblood, 1965).

Der die Torsion um die glykosidische Bindung N(1)-C(1') beschreibende dihedrale Winkel C(2')-C(1')-N(1)-C(6) beträgt $-63,7^\circ$ (Saenger & Scheit, 1970), d.h. der 4-Thiothymidinring nimmt relativ zum Zuckerrest die *anti*-Konformation ein (Donohue & Trueblood, 1960). Die *syn*-Konformation wurde bisher nur beim 4-Thiouridin als einzigem Pyrimidinnucleosid gefunden (Saenger & Scheit, 1970). Einer der Gründe, weshalb wir die Röntgenstrukturanalyse des 4-Thiouridinanalogen 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin unternahmen, war es, Bedingungen zu finden, die die *syn*-Konformation eines Pyrimidinnucleosids im kristallinen Zustand begünstigen. Das 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin unterscheidet sich vom 4-Thiouridin vor allem durch seinen überwiegend hydrophoben Charakter, wodurch

die Möglichkeiten zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken sehr begrenzt sind. In der Tat findet man in der Kristallstruktur auch nur eine einzige Wasserstoffbrückenbindung, die vom Schwefelatom zum Sauerstoffatom O(5') führt. Im Gegensatz zum 4-Thiouridin enthalten die Kristalle kein Kristallwasser. Es fehlen daher beim 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin die Voraussetzungen zur Ausbildung der für die Kristallstruktur des 4-Thiouridins charakteristischen hydrophilen und hydrophoben Kanäle. Die Heterocyclen des 4-Thiouridins sind parallel zueinander in $3,4 \text{ \AA}$ Abstand stapelförmig angeordnet und bilden einen linearen hydrophoben Bereich, während die Ribosereste zusammen mit den Kristallwassermolekülen einen ausgeprägt hydrophilen Bereich bilden. Es ist anzunehmen, dass diese besondere Packung der Moleküle und eine Wasserstoffbrückenbindung zu O(2) wesentlich dazu beitragen, die *syn*-Konformation des 4-Thiouridins zu stabilisieren.

3'-O-Acetylgruppe

Die Acetylgruppe an O(3') ist fast völlig planar und bildet mit der besten 4-Atom-Ebene der Desoxyribose, die die Atome C(1'), O(1'), C(4') und C(3') enthält, einen Winkel von 80° . Die grösste Abweichung von der

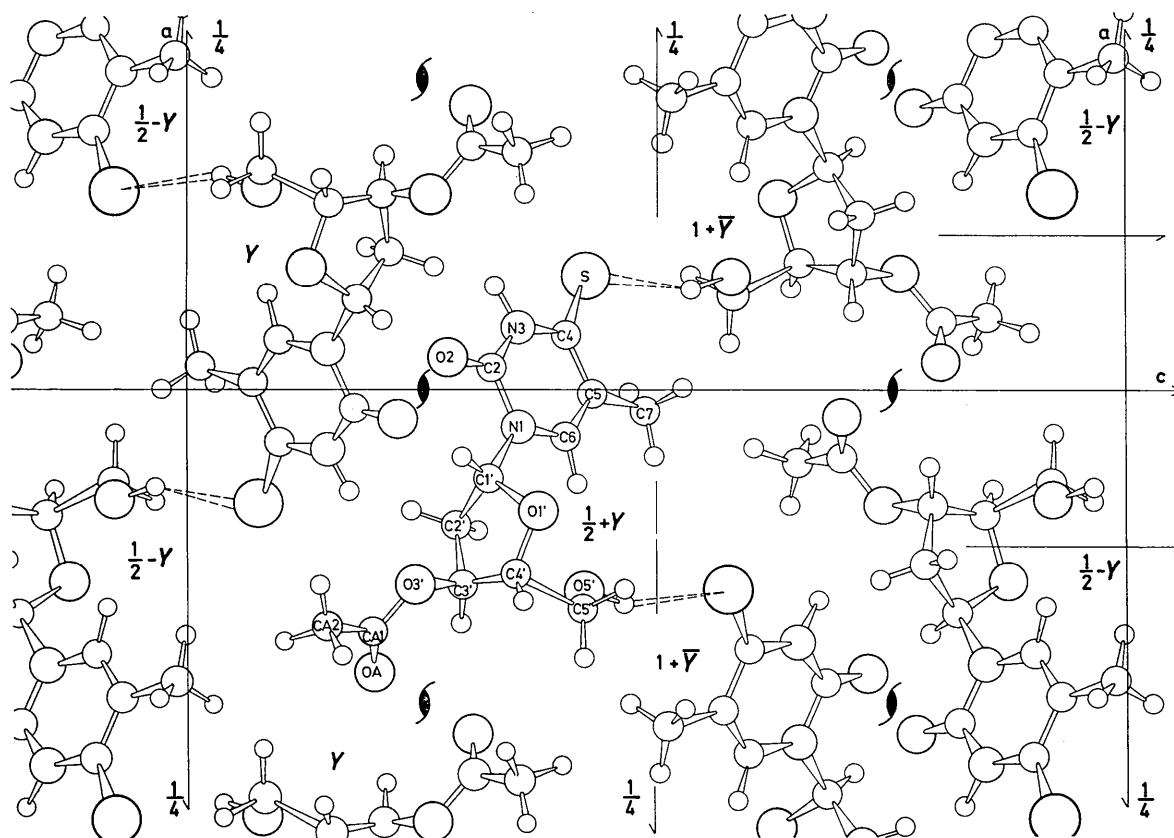


Fig. 5. Projektion der Kristallstruktur von 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin entlang der *b*-Achse.

besten Ebene durch die Atome O(3'), C(A1), C(A2) und O(A) beträgt 0,01 Å für Atom C(A1). Atom C(3') und das Wasserstoffatom H(9) an C(3') weichen mit 0,022 Å bzw. 0,07 Å ebenfalls nur geringfügig von dieser Ebene ab (Tabelle 3), und die Bindungen C(3')-H(9) und C(A1)-O(A) verlaufen fast parallel.

Tabelle 5. Liste der Strukturamplituden (x 10)

Table with 4 columns of data (H, K, L, Fobs/Fcal) repeated 10 times, listing structure amplitudes for various reflections.

Summary table with 4 columns (H, K, L, Fobs/Fcal) showing statistical data for the reflections.

Eine ähnliche Konformation zeigt auch die Acetylgruppe im 3'-O-Acetyladenosin (Rao, Sundaralingam, Arora & Hall, 1970). Bindungswinkel und -abstände in der Acetylgruppe stimmen recht gut mit den Werten überein, die für Acetylgruppen und allgemein Estergruppierungen in vergleichbarer Position gefunden wurden (Cameran & Trotter, 1965; Mathieson & Welsh, 1965; Mathieson, 1965).

Packung der Moleküle

Fig. 5 zeigt eine Projektion der Kristallstruktur entlang der *b*-Achse. Die Heterocyklen sind im Abstand von 3,68 Å übereinandergestapelt, zeigen aber wenig Überlappung, da die Ringebenen einen Winkel von 45,3° mit der Stack-Achse (= *b*-Achse) bilden. Die Sauerstoffatome O(2) und O(A) liegen in der Nähe von zweizähligen Schraubenachsen und bilden daher gewinkelte Ketten in Richtung der *b*-Achse. Wie bereits erwähnt, zeigt die Kristallstruktur nur eine Wasserstoffbrückenbindung von 3,227 Å Länge zwischen Schwefelatom und Sauerstoffatom O(5'). Der Abstand zwischen dem an Atom O(5') gebundenen Wasserstoffatom H(13) und dem Schwefelatom beträgt 2,31 Å, die Abweichung von der Linearität, d.h. der Winkel H(13)-O(5')-S, 17°. Diese Werte erfüllen die Kriterien einer S-O-Wasserstoffbrückenbindung (Srinivasan & Chacko, 1967; Saenger & Suck, 1970, 1971).

Die Strukturamplituden sind in Tabelle 5 enthalten.

Das 3'-O-Acetyl-4-thiothymidin stellte uns Dr K. H. Scheit freundlicherweise zur Verfügung. Professor D. Mootz erlaubte uns, auf dem Siemens-Diffraktometer im Institut für molekulare Biologie, Biochemie und Biophysik, Stöckheim die Reflexintensitäten zu messen, die Rechnungen wurden auf der IBM 7040 im

Göttinger Rechenzentrum ausgeführt. Wir danken Professor F. Cramer für grosszügige Unterstützung und Förderung dieser Arbeit.

Literatur

- CAMERMAN, A. & TROTTER, J. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 197.
 DONOHUE, J. & TRUEBLOOD, K. H. (1960). *J. Mol. Biol.* **2**, 369.
 FAERBER, P. (1970). Dissertation, Braunschweig.
 GERDIL, R. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 333.
 HARRIS, D. R. & MACINTYRE, W. H. (1964). *Biophys. J.* **4**, 203.
 HOOGSTEEN, K. (1963a). *Acta Cryst.* **16**, 28.
 HOOGSTEEN, K. (1963b). *Acta Cryst.* **16**, 907.
 HUGHES, E. W. (1941). *J. Amer. Chem. Soc.* **64**, 1737.
 HUNT, D. J. & SUBRAMANIAN, E. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 2144.
International Tables for X-ray Crystallography (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
 LEZIUS, A. G. & SCHEIT, K. H. (1967). *Eur. J. Biochem.* **3**, 85.
 MATHIESON, A. McL. (1965). *Tetrahedron Letters*, **46**, 4137.
 MATHIESON, A. McL. & WELSH, H. K. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 953.
 RAO, S. T., SUNDARALINGAM, M., ARORA, S. K. & HALL, S. R. (1970). *BBRC*, **38**, 496.
 SAENGER, W. & SCHEIT, K. H. (1970). *J. Mol. Biol.* **50**, 153.
 SAENGER, W. & SUCK, D. (1970). *Nature, Lond.* **227**, 1046.
 SAENGER, W. & SUCK, D. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1178.
 SHEFTER, E. & TRUEBLOOD, K. H. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 1067.
 SRINIVASAN, R. & CHACKO, K. K. (1967). *Conformation of Biopolymers*, S. 607. Herausgegeben von G. H. RAMACHANDRAN. London: Academic Press.
 WILSON, A. J. C. (1942). *Nature, Lond.* **150**, 152.
 YOUNG, D. W., TOLLIN, P. & WILSON, H. R. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 1432.

Acta Cryst. (1971). **B27**, 2112

Determination of the Molecular Packing in the Crystal of *N,N'*-Dicyclohexylurea by means of Potential Energy Calculations

By V. M. COIRO, P. GIACOMELLO AND E. GIGLIO

Laboratorio di Chimica Fisica, Istituto Chimico, Università di Roma, Italy

(Received 30 November 1970)

Crystals of *N,N'*-dicyclohexylurea are monoclinic, space group *P2₁/c*, with two formula units in a cell with dimensions: *a* = 11·54, *b* = 4·69, *c* = 12·03 Å, $\beta = 95^\circ 28'$. The structure was solved by crystal packing energy calculations, using van der Waals and hydrogen bonding potentials, and then refined by least-squares methods to a conventional *R* value of 0·107. The molecular packing is characterized by rows of hydrogen bonds along the *b* axis, while adjacent rows are tied together by van der Waals interactions. The non-planar distortion of the OC=NH group is about 8°.

Introduction

The determination of the crystal structure of *N,N'*-dicyclohexylurea (DCHU) was undertaken as a part

of a research programme developed in this laboratory to solve the phase problem by potential energy calculations [among the most recent papers: Giacomello & Giglio (1970), Giglio (1970), Capaccio, Giacomello &