

Structure Cristalline et Moléculaire de la 1- β -D-Arabinofuranosyl-Thymine, Isomorphe de la 1- β -D-Arabinofuranosyl-5-bromo-uracile

PAR PIERRE TOUGARD

Laboratoire de Cristallographie, Tour 44, 11 Quai St Bernard, Paris 5e, France

(Reçu le 3 mai 1973, accepté le 30 mai 1973)

Crystals of 1- β -D-arabinofuranosylthymine ($C_{10}N_2O_6H_{14}$) are monoclinic, space group $P2_1$, with cell dimensions: $a = 5.04 \text{ \AA}$, $b = 11.03 \text{ \AA}$, $c = 9.72 \text{ \AA}$, $\beta = 92^\circ$, $Z = 2$. 982 observed reflexions were collected by the multiple-film equi-inclination Weissenberg technique and measured with a manual microdensitometer. The isomorphism of 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine and 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromouracil was shown by comparison of the $0kl$ and $h0l$ observed and calculated structure factors of both compounds. The atomic parameters of 1- β -D-arabinofuranosylthymine were refined by least-squares calculations to an R index of 0.075 for 982 observed reflexions. The arabinose ring is in a twisted conformation, C(1')*exo*-O(1')*endo*. The conformation about the C(4')-C(5') bond is *gauche-gauche*. The nucleoside unit is in an *anti* conformation, $\varphi_{CN} = -24^\circ$. The distances between the methyl group of thymine and the neighbouring pyrimidines are normal, in contrast to the short distances observed in the bromine derivative.

Introduction

Les nucléosides 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine et 1- β -D-arabinofuranosyl-uracile ont été trouvés par Bergman & Feeney (1950), dans des cellules différenciées d'éponges *Cryptotethya crypta*. Après les travaux de Evans, Musser, Mengel, Forsblad & Hunter (1961) sur la 1- β -D-arabinofuranosyl-cytosine, de nombreux auteurs ont mis en évidence le caractère antimétabolique de certains arabinosyl-nucléosides. Les études de De Rudder & Privat de Garilhe (1965) en particulier, ont montré que la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine inhibait complètement le développement des virus à ADN, en culture cellulaire.

La structure cristalline et moléculaire de la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine qui est décrite ici, fait suite à la détermination de la structure de la 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile (Tougaard, 1969, 1973), qui présente le même type d'activité inhibitrice que la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine (De Rudder & Privat de Garilhe, 1965).

Données expérimentales

Les cristaux de 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine ($C_{10}O_6N_2H_{14}$) ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de ce produit dans un mélange de méthanol et d'eau. Un cristal de dimensions $1,0 \times 0,4 \times 0,2$ mm a été monté suivant la direction d'allongement sur un goniomètre de Weissenberg. Les données cristallographiques et physiques sont indiquées dans le Tableau 1.

Les intensités diffractées ont été enregistrées par la méthode des films superposés sur une chambre de Weissenberg. La strate équatoriale $0kl$ et quatre strates

Tableau 1. Données physiques

1- β -D-Arabinofuranosyl-thymine
$C_{10}N_2O_6H_{14}$
Système: monoclinique
Groupe d'espace $P2_1$ (extinction systématique sur $0k0$ pour $k = 2n$)
$a = 5,04 \pm 0,03 \text{ \AA}$
$b = 11,03 \pm 0,03 \text{ \AA}$
$c = 9,72 \pm 0,03 \text{ \AA}$
$\beta = 92^\circ$
$Z = 2$
$V = 539,5 \text{ \AA}^3$
Poids moléculaire: 258,2
Densité calculée: $1,590 \text{ g cm}^{-3}$
Dimensions du cristal: $1,0 \times 0,4 \times 0,2$ mm
Radiation utilisée: Cu $K\alpha$ ($\lambda = 1,5418$)

d'espace $1kl-4kl$, soit 982 réflexions, furent mesurées avec un microdensitomètre manuel.

Détermination et affinement de la structure

Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz-polarisation, de Phillips, ainsi que du dédoublement de taches $K\alpha_1-K\alpha_2$. Aucune correction d'absorption n'a été faite. La méthode statistique de Wilson a été appliquée pour la mise à l'échelle des strates; le facteur de température général a été évalué à $1,7 \text{ \AA}^2$.

Le fait que les molécules de 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine et de 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile ne diffèrent que par un substituant d'encombrement stérique comparable, l'identité des groupes spatiaux, les valeurs très voisines des paramètres cristallins, conduisaient à faire l'hypothèse de l'isomorphisme de ces deux composés.

Cette hypothèse fut vérifiée en comparant les facteurs de structure observés F_o des deux strates équatoriales $0kl$ et $h0l$, et les facteurs de structure F_c cal-

Tableau 2. *Coordonnées atomiques et facteurs d'agitation*

Les écarts-types sont indiqués entre parenthèses.

(a) Coordonnées ($\times 10^4$) et facteurs d'agitation thermique anisotrope ($\times 10^3$) des atomes lourds.

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(7)	6189 (18)	5158 (10)	8358 (9)	235 (41)	49 (6)	93 (9)	18 (13)	-3 (15)	-2 (7)
N(3)	1939 (14)	7151 (8)	10557 (6)	266 (32)	50 (5)	32 (5)	12 (9)	-8 (8)	7 (4)
C(2)	277 (15)	7770 (9)	9648 (6)	203 (35)	38 (5)	37 (6)	1 (10)	18 (10)	7 (4)
N(1)	683 (11)	7513 (8)	8282 (5)	154 (27)	36 (4)	34 (5)	11 (8)	0 (8)	3 (4)
C(6)	2596 (14)	6709 (8)	7890 (6)	113 (34)	30 (5)	53 (6)	-6 (9)	7 (10)	3 (4)
C(5)	4207 (17)	6094 (8)	8791 (7)	270 (41)	26 (5)	52 (7)	-7 (9)	-17 (11)	8 (4)
C(4)	3939 (16)	6327 (9)	10247 (7)	242 (40)	38 (5)	52 (7)	-24 (11)	4 (11)	5 (5)
C(1')	-1050 (14)	8162	7271 (6)	165 (33)	28 (5)	35 (5)	6 (9)	23 (9)	3 (4)
C(2')	19 (14)	9421 (8)	6863 (6)	218 (40)	28 (4)	31 (5)	8 (10)	8 (10)	-8 (5)
C(3')	-1117 (14)	9551 (8)	5377 (6)	90 (30)	37 (5)	47 (6)	4 (10)	-4 (9)	4 (4)
C(4')	-2214 (15)	8287 (8)	5104 (6)	187 (35)	37 (5)	36 (6)	2 (10)	7 (10)	1 (4)
C(5')	-1508 (17)	7792 (9)	3608 (6)	281 (42)	46 (6)	40 (6)	12 (11)	-17 (11)	-5 (5)
O(1')	-1173 (10)	7476 (7)	6046 (4)	145 (22)	32 (4)	50 (4)	-9 (6)	-18 (7)	-3 (3)
O(2)	-1356 (12)	8512 (8)	10029 (5)	276 (30)	72 (5)	56 (6)	56 (9)	9 (9)	-9 (4)
O(3')	-3180 (10)	10465 (7)	5227 (5)	125 (24)	31 (4)	61 (5)	10 (8)	-3 (8)	10 (3)
O(2')	2817 (10)	9450 (7)	6851 (5)	83 (24)	47 (4)	58 (5)	-14 (7)	2 (7)	-5 (4)
O(5')	1308 (10)	7681 (7)	3473 (5)	209 (28)	51 (4)	45 (4)	26 (8)	19 (7)	2 (3)
O(4)	5215 (14)	5864 (8)	11170 (6)	362 (34)	72 (6)	66 (6)	29 (10)	-51 (10)	24 (5)

culés à partir des coordonnées des atomes légers du dérivé bromé (Tougaard, 1971). Les facteurs de diffusion utilisés dans les calculs sont ceux donnés dans *International Tables for X-ray Crystallography* (1962).

Les 982 facteurs de structure observés ont été utilisés dans un affinement par moindres carrés des paramètres structuraux (Busing, Martin & Levy, 1962) et, après trois cycles d'affinement des coordonnées atomiques et des facteurs de température isotropes (la coordonnée y de l'atome C(1') étant fixée), le facteur d'accord, $R = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$ devenait égal à 0,10.

L'affinement des coefficients des facteurs de température anisotropes et des coordonnées atomiques des atomes de carbone, d'azote et d'oxygène conduisait à un facteur d'accord de 0,084. Un calcul de série de Fourier différence a permis de localiser onze atomes d'hydrogène sur quatorze. La hauteur du pic le plus élevé dans la dernière série différence calculée à partir de tous les atomes trouvés, atteignait 0,6e par Å³. L'affinement des coordonnées atomiques et des coefficients des facteurs de température anisotropes pour tous les atomes, excepté les atomes d'hydrogène, en appliquant le schéma de pondération de Cruickshank (1965), amenait le facteur d'accord à la valeur de 0,075.*

Résultats et discussion

Les coordonnées atomiques sont présentées dans le Tableau 2; le Tableau 3 et la Fig. 1 donnent les distances et les angles intramoléculaires; la description des plans moyens de la base et du sucre figure dans le Tableau 4; le Tableau 5 donne la liste de quelques angles dièdres caractéristiques.

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la National Lending Library, Angleterre (Publication Supplémentaire N° SUP 30152). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 2 (suite)

(b) Coordonnées ($\times 10^3$) et facteurs d'agitation thermique isotrope des atomes d'hydrogène.

	x	y	z	$B(\text{Å}^2)$
HC(1')	296	328	234	1,4
HC(7)	359	0	281	1,7
HC(6)	733	156	312	1,7
HC(4')	421	328	499	2,0
HC(3')	920	484	499	1,6
HC(5')	234	187	655	2,2
H'C(5')	203	343	702	2,2
HO(5')	874	172	624	2,1
H'C(7)	546	437	842	2,8
HN(3)	811	234	858	2,0
HC(2')	920	16	733	1,4

Tableau 3. *Longueurs de liaisons et angles de valence*

Les écarts-types sont indiqués entre parenthèses.

C(7)-C(5)	1,507 (13) Å	C(2)-N(3)-C(4)	127,7 (0,7)°
N(3)-C(2)	1,377 (11)	N(3)-C(2)-N(1)	114,1 (0,7)
N(3)-C(4)	1,398 (12)	N(3)-C(2)-O(2)	122,4 (0,8)
C(2)-N(1)	1,379 (8)	N(1)-C(2)-O(2)	123,4 (0,8)
C(2)-O(2)	1,228 (11)	C(2)-N(1)-C(6)	121,9 (0,7)
N(1)-C(6)	1,374 (11)	C(2)-N(1)-C(1')	115,9 (0,6)
N(1)-C(1')	1,478 (8)	C(6)-N(1)-C(1')	122,2 (0,6)
C(6)-C(5)	1,355 (11)	N(1)-C(6)-C(5)	123,6 (0,7)
C(5)-C(4)	1,449 (10)	C(7)-C(5)-C(6)	123,4 (0,8)
C(4)-O(4)	1,200 (11)	C(7)-C(5)-C(4)	118,7 (0,7)
C(1')-C(2')	1,546 (9)	C(6)-C(5)-C(4)	117,9 (0,7)
C(1')-O(1')	1,410 (8)	N(3)-C(4)-C(5)	114,7 (0,7)
C(2')-C(3')	1,542 (9)	N(3)-C(4)-O(4)	119,2 (0,8)
C(2')-O(2')	1,411 (9)	C(5)-C(4)-O(4)	126,1 (0,8)
C(3')-C(4')	1,537 (13)	N(1)-C(1')-C(2')	113,7 (0,5)
C(3')-O(3')	1,452 (11)	N(1)-C(1')-O(1')	108,0 (0,5)
C(4')-C(5')	1,524 (10)	C(2')-C(1')-O(1')	105,8 (0,5)
C(4')-O(1')	1,430 (10)	C(1')-C(2')-C(3')	101,7 (0,6)
C(5')-O(5')	1,436 (10)	C(1')-C(2')-O(2')	112,3 (0,6)
		C(3')-C(2')-O(2')	109,2 (0,6)
		C(2')-C(3')-C(4')	104,5 (0,6)
		C(2')-C(3')-O(3')	113,6 (0,6)
		C(4')-C(3')-O(3')	110,9 (0,6)
		C(3')-C(4')-C(5')	115,9 (0,7)
		C(3')-C(4')-O(1')	106,6 (0,6)
		C(5')-C(4')-O(1')	108,3 (0,6)
		C(4')-C(5')-O(5')	112,0 (0,7)
		C(1')-O(1')-C(4')	105,2 (0,6)

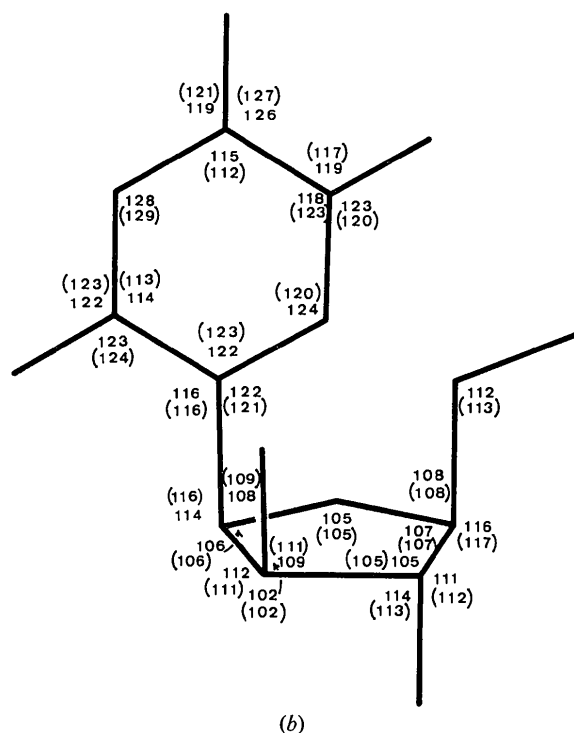
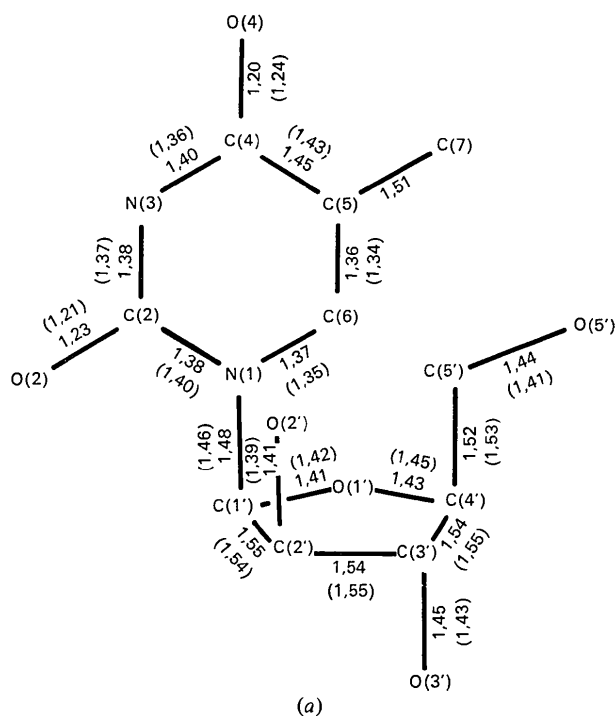


Fig. 1. (a) Longueurs de liaisons (Å) et (b) angles de valence (°) dans la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine. L'erreur moyenne estimée sur les longueurs de liaisons est de l'ordre de 0,010 Å, et de 0,7° sur les angles. Les valeurs indiquées entre parenthèses sont celles qui ont été obtenues pour le composé isomorphe (1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile); l'erreur moyenne estimée pour ce second composé est de l'ordre de 0,018 Å sur les longueurs de liaisons et de 1,1° sur les angles (Tougaard, 1973).

Tableau 4. Plans moyens dans la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine et distances aux plans de certains atomes

Les atomes choisis pour le calcul des plans sont marqués +. L'équation des plans est de la forme $AX + BY + CZ - D = 0$, où X, Y, Z sont les coordonnées en Å selon les axes a, b , et c^* , respectivement. A, B , et C sont les cosinus directeurs de la normale au plan, et D est la distance du plan à l'origine. Les écarts-types sont entre parenthèses.

Coefficients de l'équation du plan		Distances des atomes au plan (en Å)		
(a) Pyrimidine				
$A = 0,6665$	+ N(3)	-0,003 (8)	C(7)	-0,088 (10)
$B = 0,7447$	+ C(2)	-0,002 (9)	C(1')	0,010 (5)
$C = -0,0351$	+ N(1)	0,001 (7)	O(2)	0,037 (8)
$D = 5,9305$	+ C(6)	0,005 (8)	O(4)	0,005 (8)
	+ C(5)	-0,010 (9)	O(1')	-0,526 (7)
	+ C(4)	0,009 (9)		

(b) Plans moyens du sucre calculé avec quatre atomes

(i) Atome O(1') hors du plan

$A = 0,8945$	+ C(1')	-0,043 (7)	O(1')	0,529 (5)
$B = -0,3561$	+ C(2')	0,064 (8)	N(1)	0,697 (6)
$C = -0,2702$	+ C(3')	-0,065 (7)	C(5')	0,968 (9)
$D = -5,7655$	+ C(4')	0,044 (8)		

(ii) Atome C(1') hors du plan

$A = 0,8970$	+ O(1')	0,052 (5)	C(1')	-0,530 (7)
$B = -0,1303$	+ C(4')	-0,079 (8)	N(1)	-0,099 (6)
$C = -0,4224$	+ C(3')	0,075 (7)	C(5')	0,930 (8)
$D = -4,3230$	+ C(2')	-0,048 (7)		

(c) Plan du sucre calculé avec trois atomes

$A = 0,8996$	+ C(2')	0,0	C(1')	-0,276 (7)
$B = -0,2596$	+ C(3')	0,0	O(1')	0,319 (5)
$C = -0,3513$	+ C(4')	0,0	N(1)	0,319 (6)
$D = -5,2404$			C(5')	0,984 (8)

Tableau 5. Valeurs de quelques angles dièdres dans la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine

Les angles dièdres valent zéro pour une conformation *cis* et sont définis positifs pour une rotation négative de la liaison la plus éloignée par rapport à la liaison la plus proche.

O(1')-C(4')-C(5')-O(5')	-59,5°
C(3')-C(4')-C(5')-O(5')	60,2
C(5')-C(4')-C(3')-O(3')	103,1
O(2')-C(2')-C(3')-O(3')	-130,7
N(1)-C(1')-C(2')-O(2')	33,7
C(6)-N(1)-C(1')-O(1')	24,1
C(6)-N(1)-C(1')-C(2')	-93,0
C(4')-O(1')-C(1')-C(2')	-42,1
O(1')-C(1')-C(2')-C(3')	32,0
C(1')-C(2')-C(3')-C(4')	-10,5
C(2')-C(3')-C(4')-O(1')	-13,4
C(3')-C(4')-O(1')-C(1')	34,6

(1) Structure moléculaire

Les principaux caractères structuraux de cette molécule sont, comme on pouvait le supposer, très proches de ceux de la 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile (Tougaard, 1969, 1973). Les six atomes du cycle pyrimidique se trouvent dans un même plan. Parmi les substituants du cycle, les atomes C(7) et O(2) sont respectivement à 0,09 Å et à 0,04 Å du plan de la base. Les longueurs de liaisons de la thymine ne sont

pas significativement différentes des longueurs de liaisons observées habituellement pour cette base (Voet & Rich, 1970). Les longueurs de liaison du sucre sont très proches de celles trouvées dans le dérivé bromé. Les atomes C(1') et O(1') se trouvent hors du plan défini par les trois autres atomes, à $-0,28$ Å et $0,32$ Å respectivement contre $-0,31$ Å et $0,26$ Å dans le cas de la 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile. La conformation est donc C(1') *exo*-O(1') *endo* dans les deux cas.

L'atome C(1') étant dans le plan de la base, l'angle dièdre O(1')-C(1')-N(1)-C(6) définit un angle φ_{CN} (Donohue & Trueblood, 1960) égal à -24° contre -30° dans le cas du dérivé bromé. La structure est donc *anti*, comme cela avait été proposé par Guschlbauer & Privat de Garilhe (1969) d'après leurs études d'arabinoynucléosides en solution. Les angles dièdres φ_{oo} et φ_{oc} , définis respectivement par O(1')-C(4')-C(5')-O(5') et C(3')-C(4')-C(5')-O(5') sont égaux à $-59,5$ et $60,2^\circ$, donnant une structure *gauche-gauche* (Shefter & Trueblood, 1965). Le Tableau 6 donne la liste de quelques valeurs numériques qui permettent de caractériser et de comparer des molécules voisines chimiquement telles que la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine, la 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile (Tougaard, 1973), la thymidine (Young, Tollin & Wilson, 1969), la 5-bromo-2'-deoxy-uridine et la 5-bromo-uridine (Iball, Morgan & Wilson, 1966), la 5'-méthyl-uridine (Hunt & Subramanian, 1969). D'autre part un rappel exhaustif des conformations des nucléosides dans l'état cristallin peut être trouvé dans l'article de Altona & Sundaralingam (1972).

(2) Empilement cristallin

Les distances entre l'atome de brome et les pyrimidines voisines, considérées comme assez courtes dans la structure de la 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile, font place à des distances apparemment normales entre le méthyle et les bases voisines. Les distances comprises entre $3,7$ et $3,5$ Å, entre l'atome de carbone du méthyle et d'autres atomes de la maille, n'impliquent pas en effet d'interactions particulières, si l'on

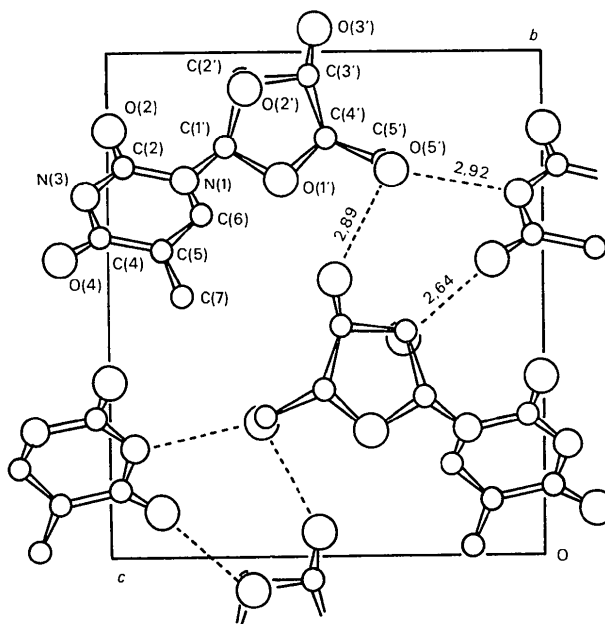


Fig. 2. Projection de la structure cristalline de la 1- β -D-arabinofuranosylthymine, suivant l'axe a . Les distances intermoléculaires sont figurées en Å.

admet que les positions trouvées pour les atomes d'hydrogène du méthyle sont bien exactes. Ceci peut être attribué principalement au fait que la liaison C(5)-C(7) est de $1,51$ Å au lieu de $1,92$ Å pour la liaison C(5)-Br d'une part, et également au fait que le groupe méthyle n'a pas de symétrie sphérique.

Enfin le schéma des liaisons hydrogène (voir Fig. 2) proposé dans la structure de la 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromo-uracile semble se confirmer ici, puisque l'atome d'hydrogène lié à l'atome O(5') a été trouvé dans la direction de l'atome O(3') et à $1,93$ Å de ce dernier. Ce schéma est rappelé dans le Tableau 8. Le Tableau 7 donne la liste de quelques distances intermoléculaires intéressantes.

Tableau 6. Quelques valeurs caractéristiques de conformation

Conformation du sucre	Ara-thy C(1') <i>exo</i> - -O(1') <i>endo</i>	Ara-5-Br-U C(1') <i>exo</i> - -O(1') <i>endo</i>	5-Br-U-dR C(2') <i>endo</i>	5-Br-U C(2') <i>endo</i>	Thy C(3') <i>exo</i>	5-Me-U-R C(3') <i>endo</i>	Thy-P-Ca C(3') <i>endo</i>
	gg	gg	gt	gg	gt	gg	gg
φ_{oo}	60°	60°	50°	68°	56°	68°	63°
φ_{oc}	60	61	169	53	173	49	57
φ_{CN}	-24	-30	-43	-56	-40	-29	-48

Abréviations:

Ara-thy: 1- β -D-Arabinofuranosyl-thymine.

Ara-5-Br-U: 1- β -D-Arabinofuranosyl-5-bromo-uracile (Tougaard, 1973).

5-Br-U-dR: 5-Bromo-2'-deoxy-uridine (Iball, Morgan & Wilson, 1966).

5-Br-U: 5-Bromo-uridine (Iball, Morgan & Wilson, 1966).

Thy: Thymidine (Young, Tollin & Wilson, 1969).

5-Me-U-R: 5-Méthyl-uridine (Hunt & Subramanian, 1969).

Thy-P-Ca: Thymidilate de calcium (Trueblood, Horn & Luzzati, 1961).

Tableau 7. *Quelques distances intermoléculaires*

Les écarts-types sont entre parenthèses.

C(2)–C(7 ⁱⁱ)	3,734 (14) Å
N(1)–C(7 ⁱⁱ)	3,449 (13)
C(6)–C(7 ⁱⁱ)	3,696 (12)
O(2 ⁱ)–C(7 ⁱⁱⁱ)	3,500 (12)
N(3)–C(7 ^{iv})	3,596 (14)
C(2)–C(7 ^{iv})	3,691 (13)
O(2 ⁱ)–C(7 ^{iv})	3,457 (12)
O(5 ⁱ)–C(7 ⁱ)	3,518 (13)
O(5 ⁱ)–N(3 ^{iv})	2,923 (7)
O(2 ⁱ)–O(3 ^{iv})	2,835 (8)
O(5 ⁱ)–O(3 ^{vii})	2,894 (10)
O(4)–O(2 ^{viii})	2,641 (9)

Codification des positions équivalentes

	$x, y, z;$	v	$1-x, y+\frac{1}{2}, 1-z$
i	$1+x, y, z;$	vi	$x, y, z-1$
ii	$x-1, y, z;$	vii	$-x, y-\frac{1}{2}, 1-z$
iii	$2-x, y+\frac{1}{2}, 2-z;$	viii	$1-x, y-\frac{1}{2}, 1-z$
iv	$1-x, y+\frac{1}{2}, 2-z$		

Tableau 8. *Schéma de liaisons hydrogène proposé*

Donneur	Accepteur	Distance (Å)
N(3)	O(5 ⁱ)	2,92
O(2 ⁱ)	O(4)	2,64
O(3 ⁱ)	O(2 ⁱ)	2,83
O(5 ⁱ)	O(3 ⁱ)	2,89

Conclusion

Si l'on met à part les substituants méthyle et brome sur le C(5) de la base pyrimidique, les longueurs de liaisons observées dans les deux isomorphes, 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine et 1- β -D-arabinofuranosyl-5-bromouracile, ne sont pas significativement différentes.

Récemment, les études structurales d'arabinosyl-nucléosides ont apporté des informations nouvelles sur ces molécules. La 1- β -D-arabinofuranosyl-4-thiouracile est C(3ⁱ) *endo*, *anti*, *gauche-gauche* (Saenger, 1972); la 1- β -D-arabinofuranosyl-uracile est C(2ⁱ) *endo*, *anti*, *gauche-gauche* (Tollin, Wilson & Young, 1973); la 1- β -D-arabinofuranosyl-cytosine, HCl, est C(2ⁱ) *endo*, *anti*, *gauche-trans* (Sherfinski & Marsh, 1973); la 1- β -D-arabinofuranosylcytosine est C(2ⁱ) *endo*, *anti*, *gauche-gauche* (Lefebvre-Soubeyran & Tougard, 1973).

Cette diversité de conformation des groupements arabinosyles vient s'ajouter à la diversité des modes d'action des arabinosylnucléosides. Rappelons que la 1- β -D-arabinofuranosyl-thymine et ses dérivés 5-halogénés inhiberaient les thymidines-kinases (De Rudder & Privat de Garilhe, 1965), alors que la 1- β -D-arabinofuranosyl-cytosine inhiberait l'ADN-polymérase (Furth & Cohen, 1968), et peut être incorporée à l'ADN *in vitro* comme résidu terminal (Momparder, 1969). La 1- β -D-arabinofuranosyl-uracile, par contre, ne semble pas avoir d'action antimétabolique (Cohen, 1967).

Cette discussion sera poursuivie lors de la description détaillée de la structure de la 1- β -D-arabinofuranosylcytosine (Tougaard & Lefebvre-Soubeyran, 1973).

Les calculs nécessaires à cette étude ont été effectués au C.I.R.C.E., sur un calculatrice IBM 360 75. Les programmes suivants ont été utilisés: *FOTO* (Riche, 1969) pour la correction et la remise à l'échelle des mesures; *SIRIUS* programme d'affinement en matrice complète, adapté du programme *ORFLS* (Busing, Martin & Levy, 1962); *MARS* programme pour le calcul des séries de Fourier, adapté du programme *GEST* (De Rango, Tsoucaris, Zelwer & Baudour, 1964); *NRC 12* pour le calcul des distances interatomiques, *NRC 22* pour le calcul des plans moyens (Pippy & Ahmed, 1967).

Cette étude a été effectuée au laboratoire de Cristallographie dirigé par Mlle C. Stora. L'auteur tient à remercier M M. Privat de Garilhe qui a bien voulu lui fournir le produit nécessaire, ses collègues du laboratoire, en particulier Mlle F. Dahan, pour leur aide, Mme C. Pascard-Billy pour son hospitalité durant une partie de ce travail.

Références

- ALTONA, C. & SUNDARALINGAM, M. (1972). *J. Amer. Chem. Soc.* **94** (23), 8205–8212.
- BERGMAN, W. & FEENEY, R. J. (1950). *J. Amer. Chem. Soc.* **72**, 2809–2810.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.
- COHEN, S. S. (1967). In *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* pp. 1–82.
- CRUICKSHANK, D. W. J. (1965). *Computing Methods in Crystallography*, p. 114. Oxford: Pergamon Press.
- DE RANGO, C., TSOUCARIS, G., ZELWER, C. & BAUDOUR, J. L. (1964). *Bull. Soc. Sci. Bretagne*, **39**, 155–161.
- DE RUDDER, J. & PRIVAT DE GARILHE, M. (1965). In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp. 578–584. Washington: Gladys Hobby.
- DONOHUE, J. & TRUEBLOOD, K. N. (1960). *J. Mol. Biol.* **2**, 363–371.
- EVANS, J. S., MUSSER, E. A., MENGEL, G. D., FORSLAD, K. R. & HUNTER, J. H. (1961). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **106**, 350–353.
- FURTH, J. J. & COHEN, S. S. (1968). *Cancer Res.* **28**, 2061–2067.
- GUSCHLBAUER, W. & PRIVAT DE GARILHE, M. (1969). *Bull. Soc. Chim. Biol.* **51**, 1511–1519.
- HUNT, D. J. & SUBRAMANIAN, E. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 2144–2152.
- IBALL, J., MORGAN, C. H. & WILSON, H. R. (1966). *Proc. Roy. Soc. (A)*, **295**, 320–333.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
- LEFEBVRE-SOUBEYRAN, O. & TOUGARD, P. (1973). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **276**, 403–406.
- MOMPARLER, R. L. (1969). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **34**, 465–471.
- PIPPY, M. E. & AHMED, F. R. (1967). *NRC 22*; *NRC 12*, National Research Council of Canada.
- RICHE, C. (1969). Diplôme d'Etudes Supérieures de Sciences. Université de Paris.
- SAENGER, W. (1972). *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 621–626.

- SHEFTER, E. & TRUEBLOOD, K. N. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 1067–1077.
- SHERFINSKI, J. S. & MARSH, R. E. (1973). *Acta Cryst.* **B29**, 192–198.
- TOLLIN, P., WILSON, H. R. & YOUNG, D. W. (1973). *Nature New Biol.* **242**, 49–50.
- TOUGARD, P. (1969). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **37**, 961–964.
- TOUGARD, P. (1971). *C.R. Acad. Sci. Paris*, **273**, 878–879.
- TOUGARD, P. (1973). *Biochem. Biophys. Acta*. Sous presse.
- TOUGARD, P. & LEFEBVRE-SOUBEYRAN, O. (1973). *Acta Cryst.* A paraître.
- TRUEBLOOD, K. N., HORN, P. & LUZZATI, V. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 965–982.
- VOET, D. & RICH, A. (1970). In *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* pp. 183–265.
- YOUNG, D. W., TOLLIN, P. & WILSON, H. R. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 1423–1432.

Acta Cryst. (1973). **B29**, 2232

The Crystal Structure of Methyl Grindelate

BY A. M. O'CONNELL*

Department of Physics, University of Western Australia, Nedlands, Australia 6009, and Crystallography Group, University of Göteborg, Medicinaregatan 9, Göteborg, Sweden

(Received 10 October 1972; accepted 19 April 1973)

The crystal structure of methyl grindelate, $C_{21}H_{34}O_3$, has been determined from three-dimensional X-ray diffraction data. The crystals are orthorhombic, space group $P2_12_12$, with unit-cell constants $a = 39.180 \pm 12$, $b = 7.526 \pm 2$, $c = 6.712 \pm 2$ Å. The structure was solved using the tangent formula and refined by block-diagonal least-squares techniques to $R = 0.078$. The two six-membered rings are *trans* fused. Ring *A* has the normal chair conformation and ring *B* is distorted to a half chair by the olefinic double bond. A number of large deviations from the expected carbon bond lengths and valence angles are apparently due to non-bonded interactions resulting from intramolecular overcrowding.

Introduction

Grindellic acid is a plant product obtained from *Grindelia squarrosa*. Its chemical structure has been studied on the basis of degradative experiments by Panizzi, Mangoni & Belardine (1962), and Mangoni & Belardine (1963). Independently Bruun, Jackman & Stenhagen (1962) investigated grindelic and oxygrindellic acids and their esters using nuclear magnetic resonance, infrared, ultraviolet and mass spectra. Further studies of the mass spectra of these and related structures have been reported by Enzell & Ryhage (1965). On the basis of these experiments the structure of grindelic acid has been established as 9,13-epoxy-7-labden-15-oic acid. In order to confirm this structure and to obtain more precise information about the molecular geometry and stereochemistry the crystal structure analysis of methyl grindelate was undertaken. Crystal samples of the ester were kindly provided by Professor E. Stenhagen.

Experimental

Crystal data

Methyl grindelate	$C_{21}H_{34}O_3$
M.W. 334	
Orthorhombic	

$$a = 39.182 (12), b = 7.526 (2), \\ c = 6.712 (2) \text{ \AA } (\lambda = 0.71069)$$

$$U = 1979.2 \text{ \AA}^3$$

$$Z = 4$$

Space group $P2_12_12$

Absent spectra: $h00$, h odd; $0k0$, k odd.

$\mu = 0.79 \text{ cm}^{-1}$ for Mo $K\alpha$ radiation.

The cell constants and reflexion data were measured on a Picker FACS1 diffractometer using a spherical crystal 0.6 mm in diameter and Zr-filtered Mo $K\alpha$ radiation. Intensities were recorded by the $\omega/2\theta$ scan technique with a scan speed of 1° per min and a scan range of 1° for reflexions with 2θ less than 10° . For reflexions with 2θ greater than 10° a minimum scan of 1.3° was used. This range was continuously incremented to account for the increased α_1 - α_2 dispersion at higher Bragg angles. Stationary background counts of 20 sec were made at the start and finish of each scan range.

A total of 2662 reflexions having $2\theta \leq 55^\circ$ were recorded. All these reflexions were included in the subsequent least-squares refinement. When calculating Fourier syntheses or R values based on F_o , negative $|F_o|^2$ values were set to zero. The reflexion data were corrected for Lorentz and polarization factors but not for extinction or absorption.

* Present address: C.S.I.R.O., Division of Land Resources Management, Floreat Park, Western Australia.