

Kristallstruktur und Konformation von 5-Carboxymethylaminomethyluridin Monohydrat

Zdzisław Galdecki¹, Bernard Luciak^{2,*}, Andrzej Małkiewicz³,
und Barbara Nawrot³

¹ Institut für Allgemeine Chemie, Technische Universität, PL-90-924 Łódź, Polen

² Institut für Physik, Technische Universität, PL-90-924 Łódź, Polen

³ Institut für Organische Chemie, Technische Universität, PL-90-924 Łódź, Polen

Crystal Structure and Conformation of 5-Carboxymethylaminomethyluridine Monohydrate

Summary. 5-Carboxymethylaminomethyluridine crystallizes as a zwitterion in the monoclinic space group $P2_1$ with $a = 5.414(2) \text{ \AA}$, $b = 16.626(2) \text{ \AA}$, $c = 8.322(1) \text{ \AA}$, $\beta = 96.86(1)^\circ$, $V = 745.2(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $D = 1.56 \text{ g/cm}^3$. The structure was solved by direct methods and refined to $R = 0.061$. The ribose ring assumes a C3'-endo-C2'-exo conformation and the torsion angle φ_{CN} is $9.6(5)^\circ$. In the crystal, there are two intra- and ten intermolecular hydrogen bonds per asymmetrical unit.

Keywords. 5-Carboxymethylaminomethyluridine; Crystal structure; Conformation; Molecular mechanics calculations.

Einleitung

Einige der C5-substituierten Uridine finden sich als Wackel-Basen im Anticodon-Arm von t-RNA-Molekülen eingebaut. Die Rolle, die diese Wackel-Base im Translationsprozeß spielt, ist im einzelnen noch nicht bekannt [1]. Wahrscheinlich beeinflussen sie die Konformationsdynamik des Anticodongebietes und dadurch die Codon-Anticodon-Bindungsenergie [2–5]. 5-Carboxymethylaminomethyluridin

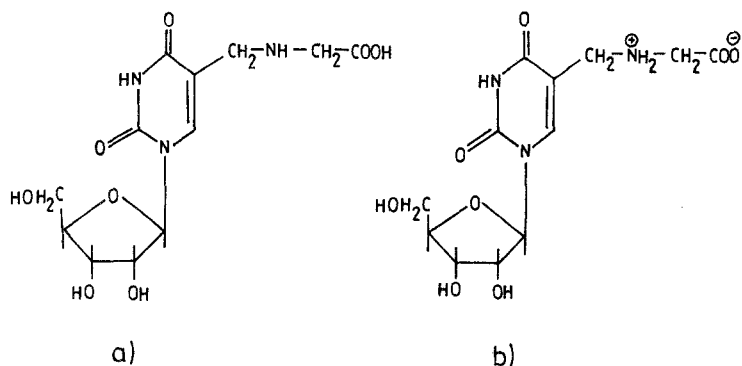


Abb. 1. 5-Carboxymethylaminomethyluridin (a) und sein Zwitterion (b)

Tabelle 1. Wichtige Kristalldaten und Meßbedingungen

$a = 5.414(2) \text{ \AA}$	$\beta = 96.86(1)^\circ$
$b = 16.626(2) \text{ \AA}$	$V = 743.7(3) \text{ \AA}^3$
$c = 8.322(1) \text{ \AA}$	$D_{\text{ber}} = 1.56 \text{ g/cm}^3$
Raumgruppe $P2_1$	Summenformel: $C_{12}H_{17}N_3O_8 \cdot H_2O$
$Z = 2$	$\mu = 1.262 \text{ cm}^{-1}$
$\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71069 \text{ \AA}$	$\omega/2\theta$ Abtastung
$\Delta\rho/\rho = 0.25$	Scanbreite = $0.85^\circ + 0.35^\circ \cdot \text{tg } \theta$
$0 \leq h \leq 6$	$1.0^\circ \leq \Theta \leq 28.0^\circ$
$0 \leq k \leq 19$	1 777 symm. unabh. Reflexe
$-10 \leq l \leq 10$	1 550 Reflexe mit $F_i > 3\sigma(F_i)$
$R = 0.612$	$R_w = 0.0653$
$w_i = 0.6/(\sigma^2 + 0.003917 \cdot F_i^2)$	Mittelwert der Standardabweichungen
$F(000) = 368$	der C-C Bindungen $0.0067(2) \text{ \AA}$
292 Param. verfeinert	Raumtemperatur

(Abb. 1 a), das vor einiger Zeit synthetisiert wurde [6], ist Bestandteil einiger t-RNA-Moleküle [1]. Die Konformation dieses Moleküls in Lösung (Phosphatpuffer) aufgrund spektroskopischer Untersuchungen war Gegenstand einer vorangehenden Arbeit [7]; in der vorliegenden Arbeit wird über das Ergebnis einer Kristallstrukturbestimmung dieser Verbindung berichtet.

Experimenteller Teil

Das von uns synthetisierte 5-Carboxymethylaminomethyluridin [6] wurde aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. Zellmetrik und Reflexintensitäten wurden mittels eines CAD-4-Diffraktometers erhalten. Kristalldaten und Meßbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Lagen aller Nicht-Wasserstoffatome wurden mit Hilfe direkter Methoden [8], die Koordinaten aller Wasserstoffatome durch Differenz-Fourier-Synthese bestimmt. Die Parameter der Nicht-Wasserstoffatome wurden zuerst isotrop, dann anisotrop, die der Wasserstoffatome nur isotrop verfeinert [9].

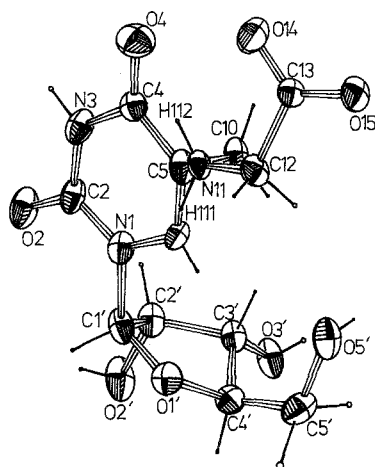
Ergebnisse

Die Atomkoordinaten und die äquivalenten isotropen thermischen Parameter [12] der Nicht-Wasserstoffatome sind in Tabelle 2, und die der Wasserstoffatome in Tabelle 3 angegeben¹. Die Bezeichnung der Atome geht aus Abb. 2 hervor. 5-Carboxymethylaminomethyluridin kristallisiert als Monohydrat seines Zwitterions (Abb. 1 b). Die Konformation des Riboserings ist C3'-endo-C2'-exo (Pseudorotationwinkel 7.8°) [13]. Der Basering ist ihm gegenüber antiperiplanar angeordnet (Torsionswinkel C2-N1-C1'-O1' $-167.6(4)^\circ$) (Tabelle 4). Diese Ergebnisse unterscheiden sich von der Konformation in Lösung: in Phosphatpuffer wurden der Uracilring in synklinaler und der Zuckerring überwiegend in C2'-endo-Konformation beobachtet [7].

¹ Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Energie-Physik-Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, Deutschland, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-55063, der Namen der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden

Tabelle 2. Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Temperaturparameter (in Å²) der Nicht-Wasserstoffatome. $B_{\text{äq}} = (8\pi^2/3) \sum \sum U_{ij} g_{ij}^{-1} g_{ji}$

Atom	x	y	z	$B_{\text{äq}}$
N1	0.5631 (8)	0.3104 (0)	0.5571 (5)	2.04 (8)
C2	0.7665 (10)	0.2712 (3)	0.6349 (6)	2.15 (10)
O2	0.8320 (8)	0.2804 (3)	0.7789 (4)	2.96 (8)
N3	0.8936 (9)	0.2231 (3)	0.5401 (5)	2.35 (9)
C4	0.8354 (8)	0.2077 (3)	0.3748 (5)	1.99 (10)
O4	0.9724 (8)	0.1660 (3)	0.3013 (5)	3.40 (10)
C5	0.6127 (9)	0.2461 (3)	0.3058 (5)	2.14 (10)
C6	0.4881 (9)	0.2959 (3)	0.3973 (6)	1.92 (9)
C10	0.5164 (10)	0.2294 (3)	0.1340 (5)	2.25 (10)
N11	0.3745 (8)	0.1516 (3)	0.1177 (4)	1.84 (8)
C12	0.2324 (10)	0.1435 (4)	-0.0445 (5)	2.27 (9)
C13	0.4015 (8)	0.1244 (3)	-0.1747 (5)	1.90 (9)
O14	0.5953 (9)	0.0876 (3)	-0.1314 (5)	3.59 (11)
O15	0.3241 (7)	0.1453 (3)	-0.3153 (4)	2.67 (8)
C1'	0.4238 (10)	0.3658 (3)	0.6571 (5)	2.30 (11)
C2'	0.5686 (10)	0.4442 (3)	0.6942 (5)	2.18 (10)
C3'	0.4722 (9)	0.4949 (3)	0.5496 (5)	1.88 (9)
C4'	0.1987 (9)	0.4720 (3)	0.5289 (6)	2.17 (10)
C5'	0.0657 (10)	0.4841 (4)	0.3617 (7)	2.93 (11)
O1'	0.1973 (6)	0.3869 (2)	0.5697 (4)	2.36 (7)
O2'	0.4943 (9)	0.4808 (3)	0.8353 (4)	3.20 (10)
O3'	0.5098 (8)	0.5777 (3)	0.5755 (4)	2.53 (9)
O5'	0.1960 (8)	0.4531 (3)	0.2358 (5)	2.95 (9)
O	0.8075 (11)	0.3872 (4)	0.0403 (6)	4.56 (12)

**Abb. 2.** Röntgenstruktur von 5-Carboxymethylaminomethyluridin

Diese vermeintlichen Widersprüche werden aufgrund von Molekularmechanik-rechnungen [10, 11] plausibel (Abb. 3): danach ist der Energieaufwand zur Drehung der Base um die Bindung C1'-N1 im Bereich $-20.5^\circ \leq \varphi_{\text{CN}} \leq 49.5^\circ$ kleiner als 1.0 kcal/mol. Energiebeiträge dieser Größenordnung sind leicht durch intermole-

Tabelle 3. Atomkoordinaten und isotrope Temperaturparameter (in Å²) der Wasserstoffatome

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i>
H 31	1.04(2)	0.202(6)	0.58(1)	3.9(2)
H 61	0.37(1)	0.314(4)	0.373(7)	1.3(1)
H 1'	0.351(9)	0.333(4)	0.737(7)	1.5(1)
H 2'	0.77(1)	0.435(4)	0.704(8)	2.6(1)
H 2''	0.56(1)	0.462(4)	0.910(9)	2.0(1)
H 3'	0.55(2)	0.593(6)	0.51(1)	3.9(2)
H 3''	0.547(9)	0.475(3)	0.460(6)	0.8(8)
H 4'	0.09(1)	0.502(3)	0.611(7)	1.5(1)
H 511	0.28(1)	0.484(3)	0.209(6)	0.5(1)
H 512	0.13(2)	0.549(7)	0.32(1)	5.2(2)
H 52'	-0.16(3)	0.46(1)	0.38(2)	10.5(4)
H 101	0.41(1)	0.274(4)	0.118(7)	1.3(1)
H 102	0.65(1)	0.221(4)	0.072(7)	1.2(1)
H 111	0.27(1)	0.160(4)	0.183(7)	1.8(1)
H 112	0.49(1)	0.115(4)	0.119(7)	2.2(1)
H 121	0.13(1)	0.187(5)	-0.09(1)	3.5(2)
H 122	0.11(1)	0.114(4)	0.030(6)	1.4(1)
H 02	0.10(2)	0.400(8)	0.06(1)	8.4(3)
H 01	0.67(4)	0.43(1)	0.09(2)	17.9(4)

Tabelle 4. Einige Torsionswinkel im 5-Carboxymethylaminomethyluridin in (°)

C2-N1-C1'-C2'	X _{CN}	75.01(50)
C6-N1-C1'-O1'	φ _{CN}	9.59(58)
C2-N1-C1'-O1'		-167.57(39)
N3-C4-C5-C10		-174.82(42)
O4-C4-C5-C10		6.67(75)
C4-C5-C10-N11		80.98(53)
C10-C5-C6-N1		177.13(43)
C6-C5-C10-N11		-97.64(53)
C5-C10-N11-C12		167.32(41)
C10-N11-C12-C13		74.06(51)
N11-C12-C13-O14		28.40(64)
N11-C12-C13-O15		-154.08(44)
C2'-C1'-O1'-C4'	τ ₀	7.59(49)
O1'-C1'-C2'-C3'	τ ₁	-30.32(47)
C1'-C2'-C3'-C4'	τ ₂	39.70(44)
C2'-C3'-C4'-O1'	τ ₃	-36.43(44)
C3'-C4'-O1'-C1'	τ ₄	18.29(48)

kulare Wechselwirkungen aufzubringen; tatsächlich besteht im Kristall ein dichtes Netzwerk inter- und intramolekularer Wasserstoffbrückenverbindungen (Tabelle 5).

Tabelle 5. Wasserstoffbrückenbindungen in 5-Carboxymethylaminomethyluridin

Donator-H	Donator... Akzeptor	H... Akzeptor	Donator-H... Akzeptor
N11-H112 0.86(7) Å	N11...O4 3.419(6) Å	H112...O4 3.00(6) Å	N11-H112...O4 112(5)°
N11-H112 0.86(7) Å	N11...O14 2.730(6) Å	H112...O14 2.28(6) Å	N11-H112...O14 113(5)°
N3-H31 0.89(8) Å	N3...O15(I) 2.808(6) Å	H31...O15(I) 1.92(9) Å	N3-H31...O15(I) 172(9)°
O2'-H2'' 0.74(7) Å	O2'...O(II) 2.742(7) Å	H2''...O(II) 2.05(6) Å	O2'-H2''...O(II) 155(7)°
O3'-H3' 0.67(9) Å	O3'...O15(III) 2.688(6) Å	H3'...O15(III) 2.02(9) Å	O3'-H3'...O15(III) 180(10)°
O5'-H511 0.75(6) Å	O5...O14(III) 2.696(7) Å	H511...O14(III) 1.98(6) Å	O5'-H511...O14(III) 159(6)°
N11-H111 0.84(6) Å	N11...O4(IV) 2.815(6) Å	H111...O4(IV) 1.99(6) Å	N11-H111...O4(IV) 167(6)°
N11-H111 0.84(6) Å	N11...O3'(V) 2.835(5) Å	H111...O3'(V) 2.60(6) Å	N11-H111...O3'(V) 97(5)°
N11-H112 0.86(7) Å	N11...O2'(V) 2.942(7) Å	H112...O2'(V) 2.26(7) Å	N11-H112...O2'(V) 135(5)°
N11-H112 0.86(7) Å	N11...O3'(V) 2.835(5) Å	H112...O3'(V) 2.62(6) Å	N11-H112...O3'(V) 95(5)°
O-H01 1.1(2) Å	O...O2'(VI) 2.742(7) Å	H01...O2'(VI) 2.4(2) Å	O-H01...O2'(VI) 96(13)°
O-H02 1.04(9) Å	O...O5'(VII) 2.730(7) Å	H02...O5'(VII) 1.9(1) Å	O-H02...O5'(VII) 129(7)°

Symmetrieoperatoren

(I)	$x + 1, y, z + 1$
(II)	$x, y, z + 1$
(III)	$-x + 1, y + 1/2, -z$
(IV)	$x - 1, y, z$
(V)	$-x + 1, y - 1/2, -z + 1$
(VI)	$x + 1, y, z$
(VII)	$x, y, z - 1$

Aus Literaturwerten des φ_{CN} -Winkels (Tabelle 6) in anderen C5-substituierten Uridinen zeigt sich, daß sie im Bereich $5.3^\circ \leq \varphi_{\text{CN}} \leq 63.4^\circ$ fast gleichmäßig verteilt sind. Das zeigt die Flexibilität der C1'-N1-Bindung in Verbindungen dieser Gruppe an.

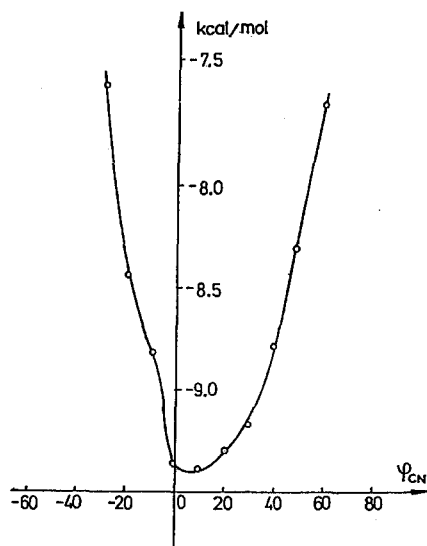


Abb. 3. Molekularmechanische Energien bei Drehung um C1'-N1

Tabelle 6. Torsionswinkel C6-N1-C1'-O1' (φ_{CN}) in einigen C5-substituierten Uridinen in ($^{\circ}$)

Substituent	Lit.	C6-N1-C1'-O1'
-CH ₂ -CO-NH ₂	[14]	5.3
-CH ₂ -NH ₂ -CH ₂ -COO	[dieser Bericht]	9.6 (5)
-I	[15]	11.8
-O-CH ₃	[16]	23.1
-O-CH ₃	[17]	25.4
-CH ₃	[18]	29.4
-O-CH ₂ -CO-O-CH ₃	[19]	34.3
-OH	[20]	42.1
-CH ₂ -COOH	[21]	49.4
-N(CH ₃) ₂	[22]	51.0
-Cl	[23]	51.4
-I	[15]	55.8
-NH ₂	[24]	61.1
-NH-CO-CH(CH ₃)-NH-C ₆ H ₅	[25]	63.4

Dank

Die Kristallstrukturbestimmung wurde durch das Ministerium für Nationale Erziehung im Rahmen des Forschungsprogramms RP.II.10 finanziell unterstützt. Wir danken dieser Institution dafür.

Wir danken auch Herrn Jerzy Perka für seine Hilfe bei der Herstellung der Abbildungen.

Literatur

- [1] Adamiak R. W., Górnicki P. (1985) Prog. Nucl. Ac. Res. Mol. Biol. **32**: 27
- [2] Buckingham R. H., Grosjean H. (1985) in: Accuracy in Molecular Processes: The Control and Reliance to Living Systems. Chapman and Hall, London, p. 83
- [3] Rich A. (1977) Acc. Chem. Res. **10**: 387

- [4] Westhof P., Dumas P., Moras D. (1985) *J. Mol. Struct. Dyn.* **1**: 337
- [5] Balasubramanian R., Sectharamulu P. (1983) *J. Theor. Biol.* **101**: 77
- [6] Małkiewicz A., Sochacka E., Ahmed A. F. S., Yassin S. (1983) *Tetrahedron Lett.* **48**: 5395
- [7] Sierzpuchowska-Gracz H., Sochacka E., Małkiewicz A., Kuo K., Gehrke C. W., Agris P. F. (1987) *J. Am. Chem. Soc.* **109**: 7171
- [8] Sheldrick G. (1986) SHELX-86. Program for the Solution of Crystal Structures from Diffraction Data. Göttingen
- [9] Sheldrick G. (1976) SHELX-76. Program for Crystal Structure Determination. Cambridge
- [10] Burkert U., Allinger N. A. (1982) *Molecular Mechanics* (ACS Monograph). American Chemical Society, Washington, 1982
- [11] Allinger N. A., Yuh A. (1980) QCPE 395 Program. Indiana University, Indiana
- [12] Willis B. T. M., Pryor A. W. (1975) *Thermal Vibrations in Crystallography*. Cambridge University Press, Cambridge, 1975, p. 101
- [13] Altona C., Sundaralingham M. (1972) *J. Am. Chem. Soc.* **94**: 8205
- [14] Berman H. M., Marcu D., Narayanan P., Fissekis J. D., Lipnick R. L. (1978) *Nucl. Acid Res.* **5**: 893
- [15] Rahman A., Wilson H. R. (1970) *Acta Cryst.* **B26**: 1765
- [16] Birnbaum G. I., Blonski W. J. P., Hruska F. E. (1983) *Can. J. Chem.* **61**: 2299
- [17] Hillen W., Egert E., Lindner H. J., Gassen H. G., Vorbrüggen H. (1978) *J. Carb. Nucl. Nuclt.* **5**: 23
- [18] Hunt D. J., Subramanian E. (1969) *Acta Cryst.* **B25**: 2144
- [19] Morikawa K., Torii K., Iitaka Y., Tsuboi M. (1975) *Acta Cryst.* **B31**: 1004
- [20] Thewalt U., Bugg C. E. (1973) *Acta Cryst.* **B29**: 1393
- [21] Berman H. M., Marcu D., Narayanan P., Fissekis J. D., Lipnick R. L. (1978) *Nucl. Acid Res.* **5**: 389
- [22] Egert E., Lindner H. J., Gassen H. G. (1979) *Acta Cryst.* **B35**: 920
- [24] Egert E., Lindner H. J., Gassen H. G. (1978) *Acta Cryst.* **B34**: 2204
- [25] Berman H. M., Hamilton W. C., Rousseau R. J. (1973) *Biochemistry* **12**: 1809

Eingegangen 8. Juni 1990. Revidiert 5. November 1990. Angenommen 16. November 1990