



УДК 547.455.5:541.63

КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ФУРАНОЗНОГО ЦИКЛА  
I. ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА И ОРИЕНТАЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ  
В 2- И 3-ПОЛОЖЕНИЯХ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ  
ПРОФИЛЬ ПСЕВДОВРАЩЕНИЯ  
И ДИПОЛЬНЫЙ МОМЕНТ

*Ильичева И. А., Есипова Н. Г., Туманян В. Г.,  
Готтих Б. П., Флорентьев В. Л.*

*Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Академии наук СССР,  
Москва*

Рассчитаны потенциальная энергия и дипольные моменты всех *D*-стереоизомеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -*D*-рибофуранозы, 2-дезоксид- $\beta$ -*D*-рибофуранозы и 18 галоид- и азидопроизводных *D*-пентофуранозы в зависимости от фазового угла псевдовращения при фиксированных значениях амплитуды псевдовращения  $\theta_m$  (40, 38, 35 и 32°). Прослежено влияние некоторых параметров силового поля на величины барьеров конформационных переходов и проведена их эмпирическая коррекция. Кривые изменения дипольных моментов и сечения потенциальной энергии псевдовращения для разных соединений сопоставлены между собой. Обсуждается возможность применения расчетных методов для предсказания поведения аналогов нуклеотидов в ферментативных системах синтеза ДНК и РНК.

Фуранозный цикл является важным компонентом структуры нуклеиновых кислот и биологически активных олигонуклеотидов, нуклеотидов и нуклеозидов. Взаимная ориентация заместителей, а также внутримолекулярные движения фуранозного цикла в заметной степени определяются взаимодействием атомов цикла и атомов, непосредственно связанных с ними.

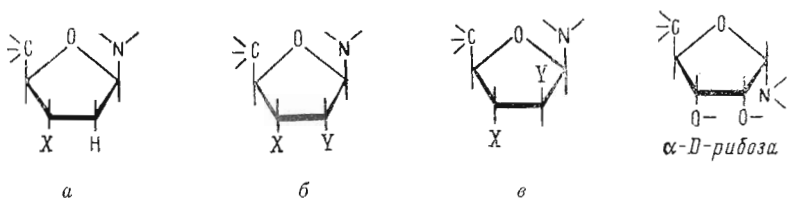
В дальнейшем фрагмент нуклеозида, составленный из атомов цикла и атомов, соединенных с ним одной валентной связью, мы будем называть «ядром» нуклеозида\*.

Анализ кристаллографических данных [1–5] и результатов ЯМР-эксперимента [6, 7] свидетельствует о высокой конформационной подвижности пятичленного цикла по крайней мере в нуклеотидах и нуклеозидах. Некоторые количественные характеристики подвижности цикла в этих соединениях получены в расчетных работах [8–15].

Однако влияние химической модификации ядра и стереоизомерии на конформационные и электростатические свойства соответствующих аналогов нуклеозидов и нуклеотидов изучено пока явно недостаточно. Имеющиеся расчетные данные касаются только 2-дезоксид-2-фтор- $\beta$ -*D*-рибозы [12]. С помощью метода ЯМР изучали конформационную ситуацию в растворах диастереомеров  $\beta$ -*D*-рибозы [7]. В то же время аналоги нуклеозидов и нуклеотидов все шире используются в биохимических системах, а также *in vivo*. Поэтому теоретическое изучение их полезно для понимания механизма, связывающего химические изменения структуры с биологической активностью.

В настоящей работе методом атом-атомных потенциалов рассчитаны конформационные свойства и дипольные моменты широкого круга ядер нуклеозидов. Структурные формулы 22 соединений, для которых были произведены расчеты, приведены ниже.

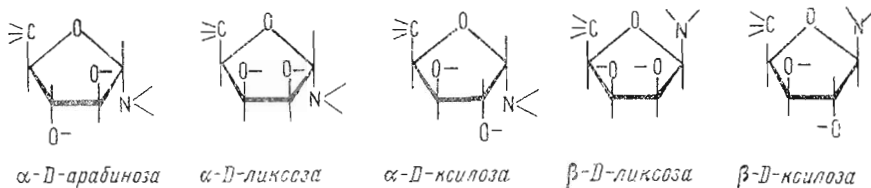
\* В дальнейшем ядро нуклеозида мы для удобства будем обозначать названием соответствующего углевода.



$\beta$ -D-дезоксирибоза: X=O-  
 а 2,3-дидезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибоза: X=N<sub>3</sub>

$\beta$ -D-рибоза: X=O-, Y=O-  
 3-дезоксид-3-азидо- $\beta$ -D-рибоза: X=N<sub>3</sub>, Y=O-  
 2-дезоксид-2-азидо- $\beta$ -D-рибоза: X=O-, Y=N<sub>3</sub>  
 б 2-дезоксид-2-фтор- $\beta$ -D-рибоза: X=O-, Y=F  
 2-дезоксид-2-хлор- $\beta$ -D-рибоза: X=O-, Y=Cl  
 2-дезоксид-2-бром- $\beta$ -D-рибоза: X=O-, Y=Br  
 2-дезоксид-2-иод- $\beta$ -D-рибоза: X=O-, Y=I

$\beta$ -D-арабиноза:  
 3-дезоксид-3-азидо- $\beta$ -D-арабиноза: X=N<sub>3</sub>, Y=O-  
 2-дезоксид-2-азидо- $\beta$ -D-арабиноза: X=O-, Y=N<sub>3</sub>  
 в 2-дезоксид-2-фтор- $\beta$ -D-арабиноза: X=O-, Y=F  
 2-дезоксид-2-хлор- $\beta$ -D-арабиноза: X=O-, Y=Cl  
 2-дезоксид-2-бром- $\beta$ -D-арабиноза: X=O-, Y=Br  
 2-дезоксид-2-иод- $\beta$ -D-арабиноза: X=O-, Y=I



### Метод расчета

Конформационное состояние цикла мы будем описывать с помощью параметров псевдповращения [1].

Фазовый угол ( $P$ ) и амплитуда псевдповращения ( $\theta_m$ ) однозначно определяют торсионные углы правильного пятиугольника. Однако конформация пятичленных циклов с разными длинами связей и равновесными значениями валентных углов определяется уже не двумя, а четырьмя независимыми параметрами. Конформационная энергия ( $E$ ) таких соединений (изученные структуры относятся именно к этому типу) зависит как

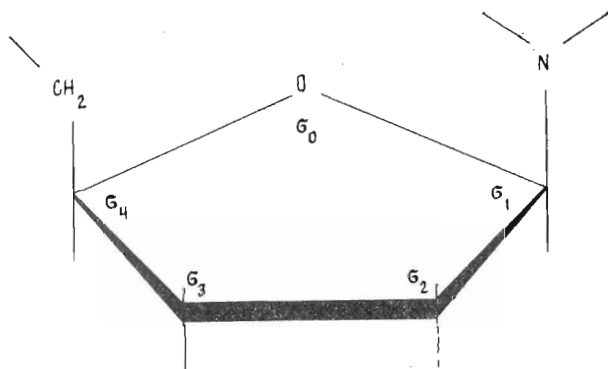


Рис. 1. Обозначение валентных углов фуранозного цикла

от параметров псевдповращения ( $P$  и  $\theta_m$ ), так и от величины двух валентных углов пятичленного цикла (в нашем случае это будут углы  $\sigma_4$  и  $\sigma_0$  — рис. 1).

Так как валентные углы  $\sigma_4$  и  $\sigma_0$  — «жесткие», а  $P$  и  $\theta_m$  — «мягкие» переменные, удобно изучать поведение функции энергии  $E(P, \theta_m, \sigma_4, \sigma_0)$ ,

фиксируя параметры псевдповращения  $P$  и  $\theta_m$ , а минимизацию проводить по валентным углам  $\sigma_4$  и  $\sigma_0$ .

Таким образом, мы заменяем анализ функции  $\bar{E}(P, \theta_m, \sigma_4, \sigma_0)$  сравнительным анализом набора функций  $E(P, \theta_m) = \min_{\sigma_4, \sigma_0} E(P, \theta_m, \sigma_4, \sigma_0)$ . Та-

кой подход позволяет достаточно просто оценить барьеры псевдповращения и вероятные пути конформационных переходов, сравнивая зависимость  $E(P) |_{\theta_m = \text{const}}$  для определенным образом выбранного набора таких функций, а именно сканируя  $P$  вдоль круга псевдповращения и задавая величины амплитуды  $\theta_m$  из области экспериментально определенных значений. Чем меньше шаг по  $\theta_m$  и шире пределы ее изменения, тем точнее может быть определен путь конформационного перехода.

Величину фазового угла  $P$  мы изменяли от  $0$  до  $351^\circ$  с шагом  $9^\circ$ , а  $\theta_m$  фиксировали при  $40, 38, 35$  и  $32^\circ$ , что охватывает наиболее существенную часть всего диапазона изменений  $\theta_m$ , наблюдаемого в кристаллах природных нуклеотидов и нуклеозидов.

Для каждой точки в пространстве  $(P, \theta_m)$  торсионные углы цикла определяли по формуле  $\tau_i = \theta_m \cdot \cos[P_j + 144^\circ \cdot (j-2)]$ , а затем, задаваясь средними значениями углов  $\sigma_4$  и  $\sigma_0$ , известными из кристаллографических работ, и используя алгоритм замыкания цикла Луговского и Дашевского [16], определяли координаты атомов.

Результаты, представленные в работе, получены оптимизацией энергии по двум параметрам (эндоциклическим валентным углам при атомах  $C4$  и  $O4$ ). В процессе работы мы оптимизировали энергию некоторых соединений по 18 параметрам, «разморозив» все 16 экзоциклических валентных углов. Сравнивая результаты оптимизации по 2 и 18 переменным, мы не обнаружили принципиальных различий. Уточнения касаются главным образом деталей расположения экзоциклических заместителей, не имеющих существенного значения для обсуждения энергетических закономерностей. При этом оптимизация по 18 параметрам вместо 2 требует по крайней мере 5-кратного увеличения машинного времени. Поэтому расчеты всех галоидпроизводных мы проводили, оптимизируя конформационную энергию только по двум переменным — эндоциклическим валентным углам.

Экзоциклические валентные углы, образованные экзоциклическими связями  $C-O$ ,  $C-S$  и  $C-N$  и связями цикла, были зафиксированы в средних значениях, характерных для кристаллов нуклеозидов и нуклеотидов [5], а образованные связями  $C-F$ ,  $C-Cl$ ,  $C-Br$ ,  $C-I$  и  $C-N_3$  — в значении  $109,48^\circ$ . В галоидпроизводных длины связей  $C-Hal$  оценивали суммой ковалентных радиусов по Полингу ( $C-F$  1,40,  $C-Cl$  1,76  $C-Br$  1,91 и  $C-I$  2,10 Å). Длину связи между углеродом кольца и первым атомом азота азидогруппы полагали равной 1,468 Å, что соответствует рентгенографическим данным по азидометану. Все прочие длины связей выбрали согласно данным Патабирамана и Рао [5].

Оптимизацию конформационной энергии проводили с помощью метода Давидона — Флетчера — Пауэлла.

Энергию конформеров мы оценивали с помощью набора потенциальных силовых функций по формуле

$$E_{\text{общ}} = E_{\text{нев}} + E_{\text{кул}} + E_{\text{деф}} + E_{\text{торс}}, \quad (1)$$

где  $E_{\text{общ}}$  — полная потенциальная энергия,  $E_{\text{нев}}$ ,  $E_{\text{кул}}$  — энергия невалентных и электростатических (кулоновских) взаимодействий,  $E_{\text{деф}}$  — энергия деформации валентных углов,  $E_{\text{торс}}$  — торсионная энергия.

Энергию невалентных и кулоновских взаимодействий рассчитывали для всех атомов  $i$  и  $j$ , которые соединены не менее чем тремя валентными связями, если они не принадлежат кольцу одновременно:

$$E_{\text{нев}} + E_{\text{кул}} = \sum_{i < j} \left[ -A_{mn} R_{ij}^{-6} + B_{mn} \exp(-R_{ij} / \rho_{mn}) + \frac{Q_i Q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]. \quad (2)$$

Атомные заряды Cl, Br, I, эффективный заряд азидогруппы и заряд на эндоциклических атомах углерода, несущих соответствующие заместители в производных рибозы и арабинозы (в долях заряда электрона)

Соединение	Заряд на атоме			
	C2	C3	X2	X3
2-Дезокси-2-хлор-β-D-рибоза (арабиноза)	0,094	—	-0,144	—
2-Дезокси-2-бром-β-D-рибоза (арабиноза)	0,079	—	-0,129	—
2-Дезокси-2-иод-β-D-рибоза (арабиноза)	0,058	—	-0,108	—
2-Дезокси-2-азидо-β-D-рибоза	0,015	—	-0,035	—
2,3-Дидезокси-3-азидо-β-D-рибоза	—	-0,042	—	-0,035
3-Азидо-β-D-рибоза (арабиноза)	—	-0,015	—	-0,035

Потенциалы невалентных взаимодействий в форме 6-ср взяты из работы Дашевского [17]. Преимуществом перед другими потенциальными функциями мы считаем их «мягкость», исключающую опасность отсеять допустимые конформеры, что иногда происходит в расчетах с более «жесткими» потенциалами. Атомные заряды в дезоксирибозе, рибозе и арабинозе, а также во фторпроизводных рибозы и арабинозы взяты из работы Олсон [12].

В рамках принятых допущений распределение зарядов в галоид- и азидопроизводных отличается от распределения в соответствующих исходных соединениях только величинами атомных зарядов на кольцевых атомах, непосредственно связанных с галогеном или азидогруппой, причем величина атомных зарядов не зависит от конформации. Заряды на атомах Cl, Br и I оценили, исходя из дипольных моментов галоидпроизводных метана в предположении, что относительное распределение зарядов между атомами C и Hal одинаково в галоидметанах и галоидпроизводных рибозы. Заряд на атоме N1 азидогруппы полагали равным заряду N1 азидо триазола, рассчитанному методом CNDO/2. Заряды на азидогруппе центрировали на первом атоме азота. Полученные таким образом и использованные в расчетах заряды на атомах C2 и C3, Cl, Br, I и точечный эффективный заряд азидогруппы представлены в табл. 1.

Значение диэлектрической постоянной  $\epsilon$  принимали равным 4.

Энергию взаимодействия между атомами кольца, а также атомами, соединенными двумя последовательными валентными связями, оценивали по формуле

$$E_{\text{леф}} = \sum_i \frac{K_m}{2} (\sigma_i - \sigma_i^0)^2. \quad (3)$$

Значения равновесных валентных углов  $\sigma_i^0$  и силовых констант  $K_m/2$ , принятые в расчетах, аналогичны использованным в работе [10]. Поясним причину выбора величины  $113^\circ$  в качестве равновесного значения валентного угла при атоме кислорода в кольце. Ранее из общих представлений о гибридизации орбиталей кислорода этот угол полагали равным  $90^\circ$  [8]. Некоторые авторы [12] используют значение  $109,48^\circ$ , представляя гибридизацию орбиталей кислорода тетраэдрической. Однако наличие двух неподеленных электронных пар у кислорода кольца приводит к тому, что равновесный валентный угол оказывается больше тетраэдрического. Значение валентного угла при атоме кислорода зависит от фазы  $P$  и амплитуды  $\theta_m$  псевдовращения.

Зависимость эндоциклических валентных углов от фазы псевдовращения на примере графиков  $\sigma(P)|_{\theta_m=38^\circ}$  для β-D-дезоксирибозы и β-D-рибозы (рис. 2а, б) хорошо согласуется с результатами статистической обработки кристаллографических данных [2–5], а также с другими рас-

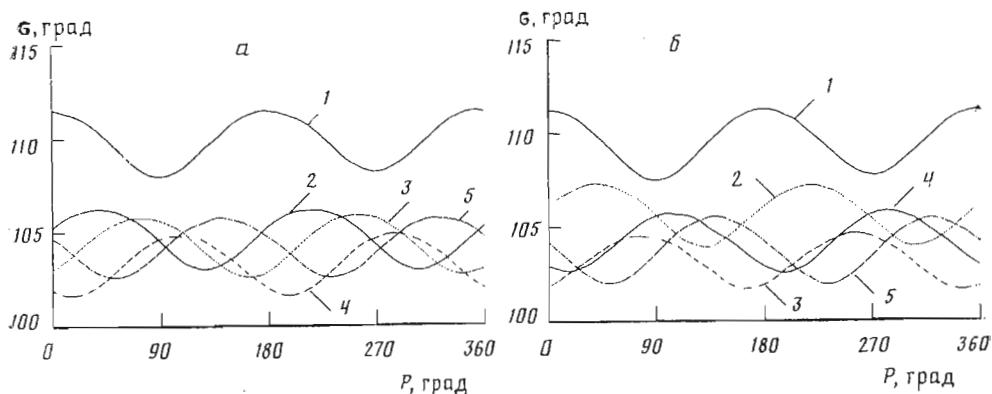


Рис. 2. Зависимость эндоциклических валентных углов от фазового угла псевдовращения при  $\theta_m = 38^\circ$  в 2-дезоксид- $\beta$ -D-рибозе (а) и  $\beta$ -D-рибозе (б): 1 -  $\sigma_0$ ; 2 -  $\sigma_4$ ; 3 -  $\sigma_3$ ; 4 -  $\sigma_2$ ; 5 -  $\sigma_1$ .

четными работами [10, 12–14]. Видно, что изменения эндоциклических валентных углов в процессе псевдовращения слабо зависят от заместителей. Для остальных изученных соединений графики  $\sigma(P)$  мало отличаются от представленных на рис. 2.

Величина валентного угла при атоме О цикла изменяется от  $107$  до  $113^\circ$ , причем вид изменений незначительно зависит от выбора потенциалов и от характера и ориентации заместителей в кольце. Минимальные значения валентного угла приходятся на  $E$ - и  $W$ -области псевдовращения, а максимальные — на  $N$ - и  $S$ -области.

Важно отметить, что энергетический барьер псевдовращения существенно зависит от величины  $\sigma_0^0$ . Выбранное нами значение ( $113^\circ$ ) дает возможность получить достаточно близкое к ожидаемому соотношение барьеров конформационных переходов в «ядрах» дезоксирибозы и рибозы ( $\sim 2,0$  и  $2,5$  ккал/моль соответственно). Использование меньшего значения  $\sigma_0^0$ , равного  $109,48^\circ$ , приводит, по нашим оценкам, к излишнему уменьшению разницы  $E$ - и  $W$ -барьеров; использование большего значения  $\sigma_0^0$ , равного  $120^\circ$ , делает переход  $N-S$  через  $E$ -область практически безбарьерным (так, по расчетам Левитта [9], барьер  $N-S$ -перехода через  $E$ -область у дезоксирибозы оказался сильно заниженным).

Величина барьера псевдовращения в фуранозном цикле не может быть точно измерена на опыте. Оценивается только верхняя и нижняя границы барьера  $N-S$ -интерконверсии ( $2$  и  $5$  ккал/моль соответственно). Следует обратить внимание на то обстоятельство, что приведенные экспериментальные оценки относятся к молекулам нуклеозидов, а результаты расчетов в этой работе дают барьер только для его фрагмента, не содержащего основания и  $4'$ - $\text{CH}_2\text{OH}$ -группы. Взаимодействия между этими группами повышают барьер перехода через  $E$ - и в особенности  $W$ -область. Поэтому получаемые в расчетах величины  $E_E$  и  $E_W$  (табл. 2) должны рассматриваться как «уровень жесткости» нуклеозидов.

Торсионную составляющую потенциальной энергии  $E_{\text{тор}}$  полагали подчиняющейся зависимости

$$E_{\text{тор}} = \sum_i \frac{U_i^0}{2} (1 + 3\tau_i) \quad (4)$$

с величинами барьеров из работы Луговского и Дашевского [8] ( $3$  ккал/моль для вращения вокруг связи  $\text{C}-\text{C}$  и  $1,07$  ккал/моль для вращения вокруг связи  $\text{C}-\text{O}$ ).

Основную трудность в расчетах фрагментов нуклеозидов представляет воспроизведение экспериментальных данных по заселенностям  $N$ -,  $E$ -,  $S$ - и  $W$ -конформационных областей ( $\delta_N$ ,  $\delta_E$ ,  $\delta_S$  и  $\delta_W$ ). Эти данные экспериментально могут быть получены с помощью метода ЯМР и, вообще гово-

Относительные веса популяций  $N$ -,  $E$ -,  $S$ - и  $W$ - конформеров ( $\delta_i$ ), барьеры псевдообращения ( $\Delta E$ ) и предельные значения дипольных моментов в «ядрах» нуклеозидов

Соединение	$\theta$ м, град	Относительный вес				Барьер, ккал/моль			Дипольный момент, Д				
		$\delta_N$	$\delta_E$	$\delta_S$	$\delta_W$	$\Delta E_E$	$\Delta E_W$	$\Delta$	$\mu_{\text{мин}}$	$\mu_{\text{макс}}$	$R_{\text{мин}}$	$R_{\text{макс}}$	
$\beta$ -D-Дезоксирибоза	40	0,56	0,06	0,35	0,03	2,01	2,78	0,77	0,82	1,70	90	1,70	216
	38	0,54	0,06	0,36	0,04	1,93	2,52	0,59	0,82	1,66	90	1,66	216
	35	0,52	0,07	0,36	0,05	1,81	2,18	0,37	0,83	1,61	90	1,61	216
	32	0,50	0,08	0,36	0,06	1,60	1,88	0,28	0,84	1,55	90	1,55	216
	40	0,54	0,03	0,41	0,02	2,57	3,53	0,96	0,69	2,13	63-72	2,13	261
$\beta$ -D-Рибоза	38	0,53	0,04	0,41	0,02	2,43	3,20	0,76	0,72	2,10	63	2,10	261
	35	0,51	0,05	0,42	0,03	2,20	2,76	0,55	0,77	2,03	63	2,03	261
	32	0,48	0,06	0,42	0,04	1,95	2,36	0,42	0,82	1,98	63	1,98	261
	40	0,49	0,04	0,45	0,02	2,43	3,23	0,79	1,67	3,16	81-90	3,16	261
	38	0,46	0,05	0,47	0,02	2,28	3,02	0,74	1,70	3,12	81-90	3,12	261
$\alpha$ -D-Рибоза	35	0,44	0,06	0,48	0,02	2,07	2,74	0,66	1,76	3,07	81-90	3,07	261
	32	0,42	0,07	0,48	0,03	1,84	2,44	0,59	1,81	3,01	81-90	3,01	261
	40	0,59	0,03	0,36	0,02	2,75	3,22	0,47	0,23	1,49	288	1,49	108-162
	38	0,58	0,03	0,36	0,02	2,62	2,92	0,30	0,23	1,45	288	1,45	108-153
	35	0,58	0,04	0,36	0,04	2,39	2,52	0,13	0,27	1,40	288	1,40	108-144
$\alpha$ -D-Арабиноза	32	0,54	0,05	0,36	0,06	2,14	2,17	0,02	0,31	1,36	36	1,36	93-135
	40	0,54	0,04	0,40	0,03	2,53	2,84	0,31	0,30	1,19	36	1,19	252-270
	38	0,52	0,04	0,41	0,03	2,37	2,65	0,28	0,29	1,16	36	1,16	252-270
	35	0,49	0,05	0,42	0,04	2,13	2,37	0,24	0,27	1,11	36-54	1,11	252-270
	32	0,47	0,06	0,42	0,05	1,88	2,08	0,20	0,25	1,06	45-54	1,06	252-264
$\beta$ -D-Ликсоза	40	0,56	0,02	0,39	0,02	3,10	5,95	-0,15	2,12	3,57	252-261	3,57	81-90
	38	0,55	0,02	0,39	0,03	2,96	2,66	-0,30	2,16	3,53	252-261	3,53	81-90
	35	0,54	0,03	0,39	0,04	2,71	2,28	-0,43	2,22	3,48	252-261	3,48	81-90
	32	0,52	0,03	0,39	0,06	2,43	1,93	-0,49	2,27	3,43	252-261	3,43	81-90
	40	0,51	0,02	0,44	0,02	2,92	2,75	-0,18	1,15	2,55	234-243	2,55	81-90
$\alpha$ -D-Ликсоза	38	0,49	0,02	0,45	0,03	2,75	2,58	-0,16	1,19	2,52	234-243	2,52	81-90
	35	0,48	0,03	0,45	0,04	2,47	2,32	-0,15	1,24	2,46	234-243	2,46	81-90
	32	0,46	0,04	0,45	0,05	2,18	2,04	-0,14	1,30	2,41	234-243	2,41	81-90

Таблица 2 (продолжение)

Соединение	$\theta_m$ , град	Относительный вес				Барьер, ккал/моль			Дипольный момент, Д			
		$\delta_N$	$\delta_E$	$\delta_S$	$\delta_W$	$\Delta E$	$\Delta EW$	$\Delta$	$\mu_{мин}$	$\mu_{мин}$	$\mu_{макс}$	$F_{\mu_{макс}}$
$\beta$ -D-Ксилоза	40	0,51	0,03	0,44	0,02	2,63	3,08	0,44	0,26	261	4,52	72-90
	38	0,50	0,03	0,44	0,02	2,51	2,79	0,28	0,28	261	4,49	72-90
	35	0,48	0,04	0,44	0,03	2,28	2,41	0,13	0,32	261	4,45	72-90
	32	0,46	0,05	0,44	0,05	2,03	2,07	0,04	0,36	261	4,40	72-90
	40	0,46	0,03	0,49	0,02	2,59	2,96	0,37	0,44	117-135	4,31	342-351
$\alpha$ -D-Ксилоза	38	0,44	0,04	0,50	0,02	2,45	2,79	0,41	0,41	117-135	4,26	342-351
	35	0,42	0,05	0,50	0,03	2,22	2,52	0,30	0,35	117	4,19	342
	32	0,40	0,06	0,50	0,04	1,98	2,24	0,26	0,32	117-126	4,12	333-351
	40	0,57	0,05	0,36	0,02	2,17	3,10	0,93	0,88	63	2,31	261
	38	0,56	0,05	0,36	0,03	2,08	2,82	0,74	0,91	72	2,28	261
2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибоза	35	0,54	0,06	0,36	0,04	1,96	2,46	0,50	0,96	63	2,22	261
	32	0,52	0,07	0,36	0,05	1,74	2,13	0,39	1,01	63	2,16	261
	40	0,53	0,02	0,43	0,01	3,24	4,22	0,99	0,89	63	2,33	261
	38	0,58	0,02	0,39	0,01	3,21	4,00	0,79	0,92	63	2,29	261
	35	0,62	0,02	0,34	0,02	3,08	3,67	0,58	0,97	63	2,23	261
2-Дезокси-2-хлор- $\beta$ -D-рибоза	32	0,64	0,03	0,31	0,03	2,85	3,30	0,45	1,02	63	2,17	261
	40	0,53	0,02	0,44	0,01	3,23	4,20	0,97	0,86	63	2,30	261
	38	0,57	0,02	0,39	0,01	3,20	3,98	0,77	0,89	63	2,26	261
	35	0,62	0,02	0,34	0,02	3,07	3,65	0,58	0,94	63	2,21	261
	32	0,63	0,03	0,31	0,03	2,84	3,27	0,43	0,99	63	2,15	261
2-Дезокси-2-иод- $\beta$ -D-рибоза	40	0,52	0,01	0,46	0,01	3,80	4,81	1,01	0,77	72	2,23	261
	38	0,59	0,01	0,38	0,01	3,78	4,60	0,82	0,81	72	2,19	261
	35	0,66	0,01	0,31	0,02	3,64	4,26	0,62	0,86	72	2,13	261
	32	0,69	0,02	0,27	0,02	3,40	3,88	0,48	0,91	72	2,08	261
	40	0,56	0,04	0,38	0,02	2,37	3,23	0,86	0,39	72	1,71	234
2-Дезокси-2-азидо- $\beta$ -D-рибоза	38	0,56	0,04	0,37	0,03	2,30	2,97	0,67	0,42	72	1,67	234
	35	0,55	0,05	0,36	0,03	2,15	2,62	0,47	0,45	72	1,62	234
	32	0,54	0,06	0,35	0,05	1,96	2,30	0,33	0,49	72	1,57	225-234
	40	0,57	0,05	0,35	0,03	2,29	2,72	0,44	0,28	279	1,64	81-108
	38	0,54	0,05	0,36	0,04	2,09	2,46	0,31	0,31	279	1,61	81-117
2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабиноза	35	0,51	0,06	0,37	0,05	1,95	2,13	0,18	0,36	279	1,56	90-108
	32	0,49	0,07	0,38	0,07	1,73	1,83	0,10	0,42	279	1,52	90-117

Таблица 2 (окончание)

Соединение	$\theta_{т}$ , град	Относительный вес				Барьер, ккал/моль			Дипольный момент, Д			
		$\delta N$	$\delta E$	$\delta S$	$\delta W$	$\Delta E_E$	$\Delta E_W$	$\Delta$	$\mu_{мин}$	$\mu_{минт}$	$\mu_{макс}$	$\mu_{макс}$
2-Дезокси-2-хлор- $\beta$ -D-арабиноза	40 38 35 32	0,78 0,72 0,63 0,56	0,03 0,04 0,04 0,05	0,15 0,20 0,27 0,33	0,04 0,04 0,05 0,06	3,16 3,02 2,77 2,48	3,67 3,38 2,98 2,60	0,51 0,36 0,21 0,12	0,28 0,32 0,37 0,43	279 279 279 279	1,65 1,62 1,57 1,53	81-108 81-117 81-126 90-126
2-Дезокси-2-бром- $\beta$ -D-арабиноза	40 38 35 32	0,79 0,73 0,65 0,58	0,03 0,04 0,04 0,05	0,13 0,18 0,25 0,30	0,04 0,05 0,05 0,06	3,13 2,99 2,74 2,45	3,67 3,38 2,99 2,60	0,54 0,40 0,25 0,15	0,26 0,29 0,35 0,40	279 279 279 279	1,62 1,59 1,55 1,50	81-126 81-126 90-117 90-117
2-Дезокси-2-иод- $\beta$ -D-арабиноза	40 38 35 32	0,83 0,78 0,69 0,61	0,03 0,04 0,04 0,05	0,09 0,13 0,21 0,28	0,05 0,05 0,06 0,07	3,68 3,50 3,20 2,86	4,27 3,95 3,50 3,06	0,59 0,45 0,30 0,19	0,20 0,23 0,28 0,33	279 279 279 288	1,54 1,51 1,47 1,43	99-153 90-144 90-135 90-126
2-Дезокси-2-азидо- $\beta$ -D-арабиноза	40 38 35 32	0,64 0,60 0,55 0,52	0,05 0,05 0,06 0,07	0,28 0,31 0,34 0,35	0,03 0,04 0,05 0,06	2,32 2,21 2,03 1,82	2,97 2,70 2,34 2,06	0,65 0,48 0,31 0,23	0,38 0,38 0,39 0,40	324-333 324-333 324-333 324-333	1,38 1,34 1,28 1,21	180-198 180-198 180-198 180-198
2,3-Дидезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибоза	40 38 35 32	0,56 0,53 0,50 0,47	0,07 0,07 0,08 0,09	0,33 0,35 0,36 0,37	0,04 0,05 0,06 0,07	1,85 1,78 1,65 1,50	2,54 2,30 1,98 1,70	0,69 0,51 0,33 0,21	1,21 1,22 1,24 1,25	315-324 315-324 315-324 315	1,59 1,57 1,55 1,54	171-198 171-198 171-198 171-198
3-Дезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибоза	40 38 35 32	0,53 0,50 0,47 0,44	0,04 0,05 0,06 0,07	0,41 0,43 0,44 0,45	0,02 0,02 0,03 0,04	2,39 2,27 2,05 1,82	3,25 2,94 2,53 2,16	0,86 0,67 0,47 0,34	0,70 0,72 0,76 0,80	63 63 54-63 54-63	1,66 1,63 1,59 1,55	261-279 261-288 261-279 261-279
3-Дезокси-3-азидо- $\beta$ -D-арабиноза	40 38 35 32	0,63 0,61 0,58 0,55	0,03 0,04 0,04 0,05	0,30 0,32 0,33 0,34	0,03 0,04 0,05 0,06	2,62 2,51 2,30 2,07	3,03 2,74 2,37 2,03	0,40 0,23 0,07 -0,03	0,93 0,96 1,02 1,07	297 297 297 297	2,28 2,26 2,21 2,16	117-126 117-126 117-126 117-126



ря, зависят от температуры. При комнатной температуре для дезоксирибо- и арабинонуклеозидов оказывается предпочтительной *S*-конформация ( $\delta_S/\delta_N=60/40$ ), а для рибонуклеозидов — *N*-конформация ( $\delta_S/\delta_N=40/60$ ).

Расчеты с помощью атом-атомных потенциальных функций без введения специальных потенциалов не воспроизводят указанной разницы в заселенностях  $\delta_N$  и  $\delta_S$ . На это указывает Олсон [11] и предлагает в связи с этим ввести в расчеты специально подобранный *gosh*-потенциал. Подобный потенциал ранее предлагали вводить для расчета полимеров, содержащих атомы с неподеленными электронными парами в 1,4-положениях. Форму и барьер этого потенциала подбирают таким образом, чтобы вес *gosh*-популяции ротамеров вокруг С—С-связи был больше веса *транс*-популяции. В литературе нет необходимых экспериментальных данных, которые позволили бы откалибровать величины барьеров *gosh*-потенциала для всех галюид- и азидопроизводных нуклеозидов. Существует и другой путь, в принципе позволяющий получить *N*—*S*-конформационную асимметрию, согласующуюся с экспериментом. Для этого необходимо учесть смещение центра тяжести электронного облака в атомах, имеющих неподеленные электронные пары, от центра атома. При таком подходе важно правильно оценить параметры и величину смещенного заряда. Однако, поскольку константа *N*—*S*-равновесия заметно зависит от температуры, всякий эмпирический подбор *gosh*-потенциалов или параметров смещения электронных облаков может воспроизводить только одну температурную точку. В этой работе мы не занимались точной подгонкой расчетов к данным по *N*—*S*-равновесию с помощью специальных потенциалов \*.

Для наших целей достаточно оценить, какие изменения в конформационном поведении аналогов нуклеозидов обусловлены изменением химической природы заместителей. Таким образом, приведенные данные конформационных расчетов позволяют сравнивать потенциальные поверхности у соединений, относящихся к одному и тому же классу. Поэтому в работе помимо результатов расчетов стереоизомеров  $\beta$ -*D*-рибозы, галюид- и азидопроизводных фуранозы, не публиковавшихся ранее в литературе, представлены также расчеты  $\beta$ -*D*-2-дезоксиприбозы,  $\beta$ -*D*-рибозы и  $\beta$ -*D*-арабинозы, проведенные с теми же параметрами потенциальных функций.

## Результаты и их обсуждение

Кривые полной потенциальной энергии  $E=E(P)|_{\theta_m=\text{const}}$  вне зависимости от химической природы заместителей во втором и третьем положениях имеют два минимума, приходящиеся на *N*- и *S*-области псевдовращения, и два максимума (*E*- и *W*-области). Поэтому для сравнительной характеристики потенциальных кривых достаточно использовать два типа параметров (табл. 2). К первому типу относятся величины барьеров *N*—*S*-переходов: а)  $\Delta E_E = E_E^{\text{макс}} - E_E^{\text{мин}}$  при взаимопревращении через *E*-область; б)  $\Delta E_W = E_W^{\text{макс}} - E_W^{\text{мин}}$  при взаимопревращении через *W*-область псевдовращения; в)  $\Delta = \Delta E_W - \Delta E_E$  — разность этих барьеров, характеризующая асимметрию потенциальной кривой. Ко второму типу параметров относятся статистические веса популяций конформеров  $\delta_N$ ,  $\delta_S$ ,  $\delta_E$  и  $\delta_W$ , вычисленные для фиксированного значения  $\theta_m$  по формуле

\* Такая подгонка физически бессмысленна. Константа конформационного равновесия в растворе, отражающая свойства рассматриваемых соединений в растворе и определяющая их биологическое действие, зависит не от потенциальной энергии этих соединений в вакууме, которую удается рассчитать методом атом-атомных потенциалов, и даже не от энтальпии, которую можно было бы грубо аппроксимировать потенциальной энергией, а от свободной энергии, причем энтропия системы определяется не столько внутримолекулярными движениями, сколько взаимодействием растворенных молекул с растворителем.

$$\delta_q = \frac{\sum_{i=1}^{10} \exp[-E(P_i, \theta_m)/(RT)]}{\sum_{i=1}^{40} \exp[-E(P_i, \theta_m)/(RT)]} \quad (5)$$

Для вычисления  $\delta_N$ ,  $\delta_E$ ,  $\delta_S$  и  $\delta_W$  использовали следующие области псевдповращения:  $N$ -область ( $324-45^\circ$ ),  $E$ -область ( $54-135^\circ$ ),  $S$ -область ( $144-225^\circ$ ) и  $W$ -область ( $234-315^\circ$ ).

Кроме того, были рассчитаны дипольные моменты ( $\mu$ ) «ядер» нуклеозидов в зависимости от фазового угла псевдповращения. Максимальное и минимальное значения дипольного момента на пути псевдповращения представлены в табл. 2.

**$\beta$ -D-2-Дезоксирибоза.** На кривой зависимости  $E(P)|_{\theta_m=33^\circ}$  для  $\beta$ -D-2-дезоксирибозы (рис. 3а) имеются два минимума энергии, отвечающие значениям фазового угла псевдповращения  $P=0$  и  $P=180^\circ$ , т. е. относящиеся соответственно к  $N$ - и  $S$ -областям псевдповращения (идеальные  ${}^3_2T$ - и  ${}^2_3T$ -конформации). Максимумы потенциальной энергии приходятся на фазовые углы  $P=90$  и  $P=270^\circ$ , относящиеся соответственно к  $E$ - и  $W$ -областям псевдповращения (идеальные  ${}^0E$ - и  ${}^oE$ -конформации).

Подробный анализ изменения полной энергии и ее компонентов при псевдповращении «ядра» дезоксирибозы проведен в работах [10, 12-14]. Положения минимумов и максимумов и их относительная глубина в настоящих расчетах оказываются практически идентичными полученным ранее. При сравнении результатов следует учесть, что в работах [12-14] расчеты проводили для 5-дезоксипроизводных «ядра», содержащих кроме этого аминогруппу в первом положении. Поэтому барьеры псевдповращения для таких моделей, немного выше тех, что получены нами и Воробьевым [8]. Наиболее заметно изменение модели сказывается на барьере в  $W$ -области.

Из трех химически немодифицированных производных  $\beta$ -D-пентафуранозы ( $\beta$ -D-рибозы,  $\beta$ -D-арабинозы и  $\beta$ -D-2-дезоксирибозы)  $\beta$ -D-2-дезоксирибоза характеризуется самыми низкими барьерами интерконверсии при переходе как через правый, так и через левый сектор круга псевдповращения.

Характерной чертой конформационного поведения фуранозного цикла является уплощение кольца в  $E$ - и  $W$ -областях, благодаря которому происходит снижение барьеров интерконверсии. Это может быть продемонстрировано с помощью данных табл. 2, показывающих, что барьер  $N$ - $S$ -перехода через  $E$ -область у  $\beta$ -D-2-дезоксирибозы повышается на 0,41 ккал/моль при увеличении  $\theta_m$  с 32 до  $40^\circ$ . При переходе через  $W$ -область уплощение кольца дает еще больший выигрыш в энергии (барьер снижается на 0,91 ккал/моль при уменьшении  $\theta_m$  от 40 до  $32^\circ$ ).

В  $N$ - и  $S$ -областях, напротив, оказывается более выгодным сильное «сморщивание» кольца. Так, конформеры, отвечающие минимумам потенциальной энергии, характеризуются большими значениями амплитуды псевдповращения. Особенно это заметно у  $S3$ -эндо-форм цикла.

На основании величин барьеров двух альтернативных путей  $N$ - $S$ -перехода можно говорить о существенно меньшей вероятности интерконверсии через  $W$ -область у 2'-дезоксид- $\beta$ -D-рибонуклеозидов в растворе, поскольку добавление атомов основания и 4'- $\text{CH}_2\text{OH}$ -группы приводит к увеличению в основном  $W$ -барьера, а «уровень жесткости» в  $\beta$ -D-2-дезоксирибозе дает асимметрию потенциальной кривой уже на уровне «ядра».

Дипольный момент «ядра»  $\beta$ -D-2-дезоксирибозы существенно зависит от его конформации. Он оказывается наименьшим ( $\sim 0,8$  Д) в  $O1$ -эндо-форме и увеличивается до 1,7 Д при переходе в  $S3$ -экзо-форму (рис. 4).

**$\beta$ -D-Рибоза.** Замещение одного из атомов водорода на кислород во втором положении кольца приводит к заметному росту барьеров псевдповращения в  $E$ - и особенно в  $W$ -области (см. рис. 3б). Так, по сравнению с

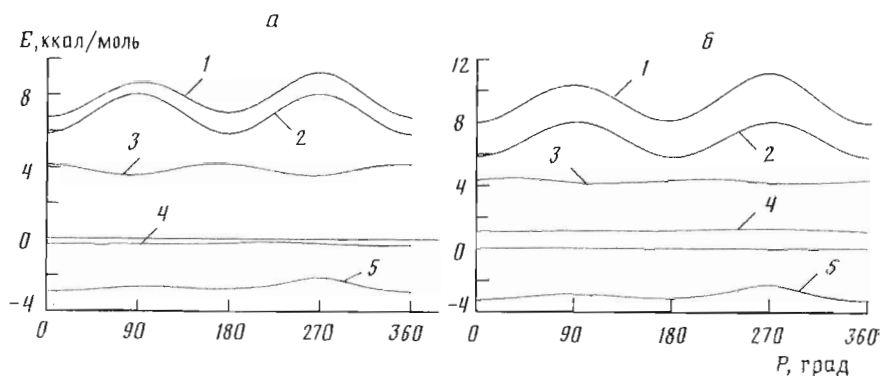


Рис. 3. Зависимость полной потенциальной энергии (1) и ее компонентов  $E_{\text{торс}}$  (2),  $E_{\text{деф}}$  (3),  $E_{\text{кул}}$  (4),  $E_{\text{нев}}$  (5)  $\beta$ -D-2-деоксирибозы (а) и  $\beta$ -D-рибозы (б) от фазового угла псевдповращения при  $\theta_m=38^\circ$

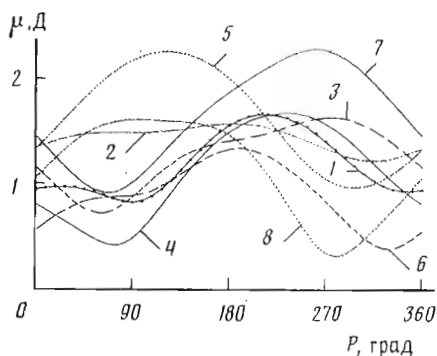


Рис. 4

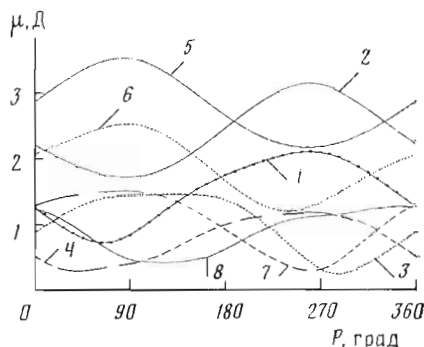


Рис. 5

Рис. 4. Зависимость дипольного момента от фазового угла псевдповращения при  $\theta_m=38^\circ$  для  $\beta$ -D-2-деоксирибозы (1), 2,3-дидезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибозы (2), 3-дезоксидезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибозы (3), 2-дезоксидезокси-2-азидо- $\beta$ -D-рибозы (4), 3-дезоксидезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибозы (5), 2-дезоксидезокси-2-азидо- $\beta$ -D-арабинозы (6), 2-дезоксидезокси-2-фтор- $\beta$ -D-рибозы (7), 2-дезоксидезокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабинозы (8)

Рис. 5. Зависимость дипольного момента от фазового угла псевдповращения при  $\theta_m=38^\circ$  для  $\beta$ -D-рибозы (1),  $\alpha$ -D-рибозы (2),  $\beta$ -D-арабинозы (3),  $\alpha$ -D-арабинозы (4),  $\beta$ -D-ликсозы (5),  $\alpha$ -D-ликсозы (6),  $\beta$ -D-ксилозы (7),  $\alpha$ -D-ксилозы (8)

$\beta$ -D-2-деоксирибозой барьер интерконверсии через  $E$ -область у  $\beta$ -D-рибозы выше по меньшей мере на 0,35 ккал/моль ( $\theta_m=32^\circ$ ).

Зависимость дипольного момента от конформации «ядра» рибонуклеозидов выражена еще резче, чем в «ядре» дезоксирибонуклеозидов. Наименьший дипольный момент ( $\sim 0,6$  Д) приходится на конформеры из  $E$ -области, близкие к  $C4$ -эндо ( $P=53^\circ$ ), а наибольшим дипольным моментом ( $\sim 2$  Д) обладают конформеры из  $W$ -области ( $O4$ -эндо-форма) (рис. 5).

$\alpha$ -D-Рибоза. Обращение конфигурации при  $C1$  уменьшает барьеры  $N$ - $S$ -интерконверсии в  $W$ -области псевдповращения (см. табл. 2). Тем не менее заселенность  $W$ -области остается ничтожно малой. Минимумы и максимумы потенциальной энергии приходятся, как и в  $\beta$ -D-рибозе, на фазовые углы  $P=0$  и  $180^\circ$  и  $P=90$  и  $270^\circ$ , а уплощение кольца уменьшает барьеры  $N$ - $S$ -интерконверсии.

Дипольный момент «ядра»  $\alpha$ -D-рибонуклеозидов для всех конформеров приблизительно на 1 Д выше, чем «ядра»  $\beta$ -D-рибонуклеозидов. Минимум дипольного момента приходится на  $O4$ -эндо-формы, а максимум — на формы из  $W$ -области. Общий ход кривой  $\mu(P)$  в  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерах рибозы одинаков (см. рис. 5).

$\beta$ -D-Арабиноза. Обращение конфигурации при  $C2$ , отличающее  $\beta$ -D-арабинозу от  $\beta$ -D-рибозы, приводит к относительному уменьшению асим-

метрии профиля энергии (см. табл. 2). Иными словами, в «ядре»  $\beta$ -*D*-арабинонуклеозидов *E*- и *W*-барьеры *N-S*-интерконверсии практически не различаются. Так, при уплощении кольца до  $\theta_m=32^\circ$  барьер *N-S*-перехода через *E*-область составляет 2,14 ккал/моль, а через *W*-область — 2,17 ккал/моль. Таким образом, для производных  $\beta$ -*D*-арабинозы следует ожидать увеличения вероятности *W*-пути конформационного перехода по сравнению с таковой для  $\beta$ -*D*-рибозы и  $\beta$ -*D*-2-дезоксирибозы.

Остальные конформационные закономерности для  $\beta$ -*D*-арабинозы в общем подобны закономерностям для  $\beta$ -*D*-рибозы. Минимум потенциальной энергии по-прежнему приходится на симметричные  ${}^2_3T$ - и  ${}^3_2T$ -формы, а величины барьеров  $\sim 2,5$  ккал/моль.

Характерные изменения наблюдаются в ходе кривой зависимости дипольного момента от фазового угла псевдповращения (см. рис. 5). Наименьшим дипольным моментом обладают конформеры из *W*-области ( ${}^1_0T$ -эндо,  $P=288^\circ$ ), наибольшим — конформеры из широкой области  $P=99-162^\circ$  (от *O4-эндо*- до *S2-эндо*-конформеров). При этом величина дипольного момента у «ядер»  $\beta$ -*D*-арабинонуклеозидов заметно ниже, чем у  $\beta$ -*D*-рибо- и  $2'$ -деокси- $\beta$ -*D*-рибозидов, и колеблется от 0,23 до 1,49 Д.

$\alpha$ -*D*-Арабиноза в конформационном отношении незначительно отличается от  $\beta$ -*D*-арабинозы. Следует отметить только симбатное снижение обоих барьеров *N-S*-интерконверсии (см. табл. 2).

Принципиальными являются различия в изменении дипольного момента при псевдповращении в  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномерах арабинозы. Минимум дипольного момента в  $\alpha$ -*D*-арабинозе приходится на конформации  ${}^1_3T$  и  ${}^1_4E$ , а в области от  $P=180$  до  $288^\circ$  зависимость дипольного момента от  $P$  выходит на плато с максимальным значением 1,1 Д. Таким образом,  $\alpha$ -*D*-арабиноза обладает наименьшим дипольным моментом среди исследованных нами соединений.

$\beta$ -*D*-Ликсоза. В структуре  $\beta$ -*D*-ликсозы все экзоциклические заместители расположены по одну сторону фуранозного цикла. Это обуславливает характерное конформационное поведение  $\beta$ -*D*-ликсозы, а также наличие у нее самого большого дипольного момента среди всех восьми стереоизомеров *D*-пентафуранозы (см. табл. 2 и рис. 5).

Наименьшим дипольным моментом (2,1 Д) обладают конформеры, относящиеся к области вблизи *O4-экзо*-форм. Максимум дипольного момента приходится на *O4-эндо*-конформацию.

В конформационном отношении «ядро»  $\beta$ -*D*-ликсонуклеозидов замечательно тем, что барьер *N-S*-перехода на *W*-пути становится для него ниже, чем барьер на *E*-пути, причем уплощение кольца увеличивает вероятность *W*-пути интерконверсии. Следует отметить, однако, что в  $\beta$ -нуклеозидах *D*-ликсозы *W*-путь *N-S*-перехода может оказаться невыгодным из-за стерических взаимодействий основания с  $4'$ - $\text{CH}_2$ -группой и, таким образом, конформационные отличия  $\beta$ -нуклеозидов *D*-ликсозы от  $\beta$ -производных, например, *D*-рибозы станут практически незаметными.

$\alpha$ -*D*-Ликсоза, сохраняя в существенной степени асимметрию расположения заместителей, характерную для  $\beta$ -*D*-ликсозы, во многом напоминает ее и в конформационном отношении и в закономерностях изменения дипольного момента (см. табл. 2 и рис. 5). Так, у  $\alpha$ -*D*-ликсозы более выгодным путем *N-S*-интерконверсии оказывается также *W*-путь. Правда, уплощение кольца снижает *W*-барьер меньше, чем *E*-барьер, и, таким образом, вероятность превращения по *W*-пути при уплощении кольца уменьшается. Однако в  $\alpha$ -нуклеозидах *D*-ликсозы преимущества *W*-пути *N-S*-интерконверсии перед *E*-путем не могут нивелироваться за счет взаимодействия атомов основания с атомами экзоциклической  $\text{CH}_2\text{OH}$ -группы. Поэтому можно ожидать, что  $\alpha$ -нуклеозиды *D*-ликсозы будут заметно отличаться в конформационном отношении от нуклеозидов всех других стереоизомеров фуранозы.

$\beta$ -*D*-Ксилоза отличается от  $\beta$ -*D*-арабинозы обращенной конфигурацией во втором и третьем положениях. Такое изменение структуры мало влияет на дипольный момент и конформационное поведение молекулы (см.

табл. 2 и рис. 5). Наблюдается только некоторое смещение и сужение области максимума дипольного момента. У  $\beta$ -*D*-ксилозы область максимума приходится на конформеры, близкие к *C3-эндо*- и *O4-эндо*-формам. Величина дипольного момента  $\beta$ -*D*-ксилозы столь же мала, как и у  $\beta$ -*D*-арабинозы.

*$\alpha$ -D-Ксилоза.* Обращение конфигурации при *C1* мало сказывается на конформационном поведении  $\alpha$ -*D*-ксилозы. Наблюдается только незначительное увеличение доли *S*-формы (см. табл. 2). Величины максимумов и минимумов дипольного момента у  $\alpha$ -*D*-ксилозы очень близки к таковым у  $\beta$ -*D*-ксилозы, однако расположение областей максимума и минимума оказывается противоположным: минимум приходится на *E*-, а максимум — на *W*-область (см. рис. 5).  $\alpha$ - и  $\beta$ -Аномеры арабинозы и ксилозы являются наименее поляризованными стереоизомерами *D*-пентафуранозы.

*2-Дезокси-2-галоид- $\beta$ -D-рибоза.* Все четыре галоидпроизводных рибозы, в которых атом кислорода во втором положении замещен на атом галогена, по своему конформационному поведению, а также по характеру изменения дипольного момента во многом аналогичны  $\beta$ -*D*-рибозе (см. табл. 2 и рис. 4). Конформационные минимумы в этих производных приходятся на фазовые углы  $P=0$  и  $180^\circ$ , а *N-S*-переход облегчается при уплощении кольца и встречает меньший барьер, если проходит через *E*-область псевдотвращения.

Между 2-фторпроизводным рибозы, с одной стороны, и 2-хлор-2-бром- и 2-йодпроизводными — с другой, имеются некоторые конформационные различия: глобальный минимум в *N*-области у хлор-, бром- и йодпроизводных углубляется при уплощении кольца, а не при его «сморщивании», как это характерно для  $\beta$ -*D*-рибозы, 2-дезоксид-2-фтор- $\beta$ -*D*-рибозы и остальных рассмотренных выше соединений. Относительная доля *W*-, а в особенности *E*-форм во всех 2-галоидпроизводных рибозы, за исключением 2-фторрибозы, уменьшается. Допустимые конформационные области резко очерчены границами *N*- и *S*-областей, а барьеры *N-S*-перехода существенно выше, чем у  $\beta$ -*D*-рибозы и ее 2-фтораналога. Наиболее ярко эта тенденция выражена у 2-дезоксид-2-йод- $\beta$ -*D*-рибозы (величина энергетического барьера  $\sim 3,5$  ккал/моль для перехода через *E*-область и  $\sim 4$  ккал/моль для альтернативного пути перехода). Поэтому в 2'-дезоксид-2'-йодрибонуклеозидах следует ожидать очень узких разрешенных конформационных областей, разделенных высокими барьерами.

Характер изменения дипольного момента у всех 2-галоидпроизводных рибозы сходен с таковым  $\beta$ -*D*-рибозы. Максимальный и минимальный дипольные моменты приходятся на *W*- и *E*-области ( $P=261$  и  $P=63$  или  $72^\circ$  соответственно) и по величине практически такие же, как у  $\beta$ -*D*-рибозы ( $\mu_{\text{макс}} \sim 2$  Д, а  $\mu_{\text{мин}} \sim 0,9$  Д) (см. табл. 2).

*2-Дезокси-2-азидо- $\beta$ -D-рибоза* по своим конформационным характеристикам ближе к  $\beta$ -*D*-рибозе и 2-фторпроизводному рибозы, чем к трем другим 2-галоидпроизводным. Доля *E*- и *W*-форм несколько возрастает, а барьеры снижаются. Конформационный спектр таких азидопроизводных нуклеозидов может быть столь же широк, как и у рибонуклеозидов (см. табл. 2).

Небольшие различия касаются характера изменения дипольного момента. У «ядер» 2'-дезоксид-2'-азидонуклеозидов дипольный момент существенно меньше, чем у «ядер» рибонуклеозидов, причем максимальным дипольным моментом обладают не конформеры типа *O4-экзо*-, а *C4-эндо*-формы, находящиеся у самой границы с *S*-областью (см. рис. 4).

*2-Дезокси-2-галоид- $\beta$ -D-арабиноза.* В ряду 2-галоидпроизводных арабинозы так же, как и в случае производных рибозы, наблюдаются различия конформационных свойств 2-фторпроизводного и остальных галоидпроизводных (см. табл. 2). 2-Дезокси-2-фтор- $\beta$ -*D*-арабиноза — самое подвижное в этом ряду соединение. Доля *E*- и *W*-конформеров у нее оказывается большей, чем даже у  $\beta$ -*D*-арабинозы. Барьеры *N-S*-интерконверсии почти одинаковы при переходе как через *E*-, так и через *W*-область.

Для трех остальных галоидпроизводных арабинозы характерно некоторое смещение положения максимумов и постепенное уменьшение доли

*S*-конформеров. В особенности ярко эта тенденция проявляется у 2-дезоксид-β-*D*-арабинозы. Доля *S*-конформеров у сильно «сморщенного» кольца ( $\theta_m=40^\circ$ ) становится близкой к доле *W*-форм, а основным конформационным состоянием оказываются *C3-эндо*- и близкие к ней формы. *S*-Формы обретают право на существование только при уплощении кольца.

Дипольный момент у всех 2-дезоксид-2-галоидпроизводных арабинозы изменяется в общем одинаково и сходно с изменением дипольного момента у β-*D*-арабинозы (см. рис. 4 и табл. 2). Следует отметить только, что у галоидпроизводных область плато с максимальным значением дипольного момента становится намного уже. Величина дипольного момента оказывается наибольшей у 2-дезоксид-2-фторарабинозы.

2-Дезокси-2-азидо-β-*D*-арабиноза несколько отличается от 2-галоидпроизводных арабинозы. *N-S*-переход в этом соединении происходит существенно легче через *E*-, чем через *W*-область (см. табл. 2). Иными словами, асимметрия энергетической кривой здесь выражена существенно.

В конформационном отношении 2-дезоксид-2-азидо-β-*D*-арабиноза полностью аналогична β-*D*-дезоксидрибозе. В сравнении с последней, однако, она обладает меньшим дипольным моментом, а самое главное, совершенно иной зависимостью дипольного момента от фазового угла псевдотворщения (см. рис. 4). Минимум дипольного момента у 2-дезоксид-2-азидоарабинозы приходится на левую границу *N*-области, т. е. на форму  $\frac{1}{2}T$ , в то время как у β-*D*-дезоксидрибозы это *O4-эндо*-форма. Максимум дипольного момента у 2-дезоксид-2-азидоарабинозы приходится на форму  $\frac{2}{3}T$  и формы, близкие к  $\frac{1}{2}E$ , в то время как у β-*D*-дезоксидрибозы максимум приходится на формы  $\frac{4}{3}T$ .

2,3-Дидезокси-3-азидо-β-*D*-рибоза является еще одним соединением, напоминающим в конформационном отношении β-*D*-дезоксидрибозу. Об этом свидетельствуют веса популяций конформеров и соотношения барьеров *N-S*-интерконверсии (см. табл. 2). Дипольный момент у 2,3-дидезокси-3-азидорибозы меньше зависит от конформации, чем у других изученных соединений. Его пределы изменения уже, а положения максимумов близки к таковым 2-дезоксид-2-азидо-β-*D*-арабинозы (см. рис. 4).

3-Дезокси-3-азидо-β-*D*-рибоза в конформационном отношении является аналогом β-*D*-рибозы. Сходными оказываются веса популяций конформеров и соотношения барьеров *N-S*-интерконверсии. Сами барьеры тем не менее оказываются несколько ниже, чем в случае β-*D*-рибозы (см. табл. 2). Характер изменения дипольного момента тот же, что и у β-*D*-рибозы (см. рис. 4).

3-Дезокси-3-азидо-β-*D*-арабиноза — единственное из всех изученных соединений, в котором конформационные черты, присущие β-*D*-арабинозе, выражены в еще более заостренной форме. Основное внимание привлекает ничтожная разница в барьерах *N-S*-интерконверсии. При уплощении кольца до  $\theta_m=32^\circ$  *W*-путь оказывается даже выгоднее, чем *E*-путь (см. табл. 2). Из всех изученных нами соединений 3-дезоксид-3-азидоарабиноза обладает наибольшим дипольным моментом (см. рис. 4). Интересно, что из пяти различных азидопроизводных, рассмотренных в этой работе, только у данного соединения введение азидогруппы вызывает увеличение дипольного момента. Таким образом, 3-дезоксид-3-азидоарабиноза является аналогом β-*D*-арабинозы в конформационном отношении, но обладает существенно большим дипольным моментом.

### Заключение

Нуклеозиды, фрагменты которых изучены в настоящей работе, различаются по своей активности в биохимических системах. Мы решили проанализировать, существует ли корреляция между конформационными и электрическими свойствами изученных соединений, рассчитанными в рамках принятой в данной работе модели, и их поведением в биохимических системах синтеза ДНК и РНК. Конечно, мы отдаем себе отчет в том, что не следует и пытаться делать заключения о биохимической активности нуклеозидов на основании лишь расчета конформационных и электроста-

тических свойств их фрагментов. Дело даже не в том, что в данной работе рассмотрен лишь фрагмент нуклеозида (мы назвали его «ядром» нуклеозида), и даже не в том, что принятая модель не учитывает взаимодействия рассматриваемой молекулы с окружением (растворителем) (об этом концептивно сказано выше), дело в том, что для корректных суждений о соотношении структура — функция необходимо рассчитать свободную энергию системы (в настоящее время намечаются подходы к расчету свободной энергии в рамках приближения силового поля [18]) двух исходных состояний (данного соединения в растворе и связанного в фермент-субстратном комплексе) и двух переходных состояний (переходного состояния неферментативной реакции и переходного состояния в активном центре фермента). Лишь сравнение этих четырех величин позволит приблизиться к пониманию проблемы взаимосвязи биологической активности соединений с их химическим строением. С точки зрения прокламированной стратегии настоящая работа является лишь первым, но необходимым шагом на долгом пути к «дизайну» лекарственных препаратов.

Тем не менее при сопоставлении с экспериментом полученных расчетных данных видно, что те нуклеотиды, которые проявляют избирательную ингибиторную активность в системе РНК-зависимой ДНК-полимеразы (ревертазы), характеризуются наиболее симметричными кривыми потенциальной энергии среди всех исследованных «ядер»  $\beta$ -производных (это относится к двум представленным в расчетах соединениям: 2,3-дидезокси-3-азидо- $\beta$ -D-рибозе и в особенности к 3-дезоксипро-3-азидо- $\beta$ -D-арабинозе). Доля W-форм в таких соединениях практически не отличается от доли E-форм. Это означает, что вероятность «нестандартных» конформаций в производных таких «ядер» выше, чем в производных природных «ядер».

Три другие соединения, различающиеся конформационной лабильностью:  $\beta$ -D-арабиноза, 2-дезоксипро-2-фтор- $\beta$ -D-арабиноза и 2-дезоксипро-2-азидо- $\beta$ -D-арабиноза — оказывают избирательное ингибирующее действие по отношению к ДНК-полимеразе  $\alpha$ . В то же время возрастание асимметрии потенциальной кривой, сопровождающееся увеличением W-барьера вплоть до значительной, характерных для  $\beta$ -D-рибозы, приводит к тому, что соответствующие нуклеотиды могут иметь активность только в РНК-полимеразных системах, не ингибируя ферменты синтеза ДНК. Это относится к 3-дезоксипро-3-азидо- $\beta$ -D-рибозе и 2-дезоксипро-2-азидо- $\beta$ -D-рибозе. На основании полученных в расчетах данных нам представляется нецелесообразным проводить испытания Cl-, Br- и I-производных  $\beta$ -D-рибозы по той причине, что они имеют слишком высокие барьеры N—S-интерконверсии. Аналогичные производные  $\beta$ -D-арабинозы в соответствии с высказанными соображениями могли бы проявлять активность только в РНК-полимеразных системах, хотя асимметрия потенциальной кривой у них существенно больше, чем у  $\beta$ -D-рибозы.

Несомненную роль в поведении нуклеозидов в биохимических системах играет и характер изменения величины дипольного момента, сопровождающий конформационные перестройки «ядра». Однако закономерности, связывающие электростатические характеристики молекул и их поведение в ферментативных системах, существенно сложнее и требуют специального анализа.

Авторы выражают благодарность А. А. Краевскому за полезные советы при выборе набора молекулярных структур для расчетов и интересные дискуссии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Altona C., Sundaralingam M. // J. Amer. Chem. Soc. 1972. V. 94. № 23. P. 8205–8212.
2. Murrey-Rust P., Morterwell S. // Acta cryst. 1978. V. B34. № 8. P. 2534–2546.
3. de Leeuw F. A. A. M., Haasnoot C. A. G., Altona C. // Isr. J. Chem. 1980. V. 20. № 1. P. 108–126.
4. Westhof E., Sundaralingam M. // J. Amer. Chem. Soc. 1980. V. 102. № 5. P. 1493–1500.
5. Pattabiraman N., Rao M. J. // Int. J. Biol. Macromol. 1982. V. 4. № 2. P. 91–98.
6. Altona C., Sundaralingam M. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. № 7. P. 2333–2344.

7. *de Leeuw F. A. A. M., Altona C.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1982. № 3. P. 378-382.
8. *Луговской А. А., Дашевский В. Г.* // Молекулярн. биология. 1972. Т. 6. № 3. С. 440-448.
9. *Levitt M., Warshel A.* // J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. № 9. P. 2607-2613.
10. *Воробьева Ю. Н.* // Молекулярн. биология. 1981. Т. 15. № 3. С. 517-525.
11. *Olson W. K.* // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 1. P. 270-278.
12. *Olson W. K.* // J. Amer. Chem. Soc. 1982. V. 104. № 1. P. 278-226.
13. *Garcia A. E., Kramhansl J. A.* // J. Biomol. Struct. Dyn. 1987. V. 5. № 3. P. 513-537.
14. *Lesyng M.* // Topics in molecular and structural biology. Topics in nucleic acid structure/Ed. Neidle S. L.: Macmillan, Houndmills, 1987. V. 9. Part 3. P. 71-100.
15. *Wiorcikiewicz-Kuczera J., Rabczenko A.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. 1986. № 3. P. 437-442.
16. *Луговской А. А., Дашевский В. Г.* // Журн. структ. химии. 1972. Т. 13. № 1. С. 122-129.
17. *Дашевский В. Г.* // Журн. структ. химии. 1970. Т. 11. № 5. С. 912-918.
18. *Воробьева Ю. Н.* // Молекулярн. биология. 1989. Т. 23. № 1. С. 80-92.

Поступила в редакцию  
17.XI.1988

**CONFORMATIONAL ANALYSIS OF FURANOSE RING. I. INFLUENCE  
OF NATURE AND ORIENTATION OF SUBSTITUENTS AT POSITIONS 2  
AND 3 ON ENERGETIC PROFILE OF PSEUDOROTATION AND DIPOLE MOMENT**

ILJICHEVA I. A., ESIPOVA N. G., TUMANYAN V. G., GOTTIKH B. P.,  
FLORENTIEV V. L.

*V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences  
of the USSR, Moscow*

Potential energy and dipole moments of all stereoisomers of  $\alpha$ - and  $\beta$ -*D*-ribofuranose, 2-deoxy- $\beta$ -*D*-ribofuranose and 18 *D*-pentofuranose halogen and azido derivatives in the dependence on phase angle of pseudorotation for fixed values of pseudorotation amplitude  $\theta_m$  (40, 38, 35 and 32°) have been computed. The influence of several parameters of force field on the barriers of conformational interconversion was studied and corrections of these parameters were made. The dipole moments and potential energy curves of the compounds studied were compared. Possibility of application of computation methods for prediction of the nucleotide analogue behaviour in enzymatic systems of DNA or RNA synthesis is discussed.