



УДК 547.854.4'455.542.539.26

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3'-О-МЕТИЛТИОМЕТИЛТИМИДИНА И 3'-О-МЕТИЛСУЛЬФИНИЛМЕТИЛТИМИДИНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ

© 1995 г. А. В. Бочкарев, С. Г. Завгородний*, А. С. Жданов, Г. В. Гурская[#]

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 117984, Москва, ул. Вавилова, 32;

*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Поступила в редакцию 19.01.94 г.

Установлена молекулярная и кристаллическая структура аналогов дезоксирибонуклеозидов: 3'-О-метилтиометилтимидина моногидрата $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ и 3'-О-метилсульфинилметилтимидина $dT(CH_2SOMe)$. Пространственная группа кристаллов $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ – $P2_1$, параметры элементарной ячейки: $a = 10.417(1)$, $b = 4.912(2)$, $c = 15.969(2)$ Å, $\beta = 107.23(1)^\circ$, $V = 780.5$ Å³, $Z = 2$, $R = 3.8\%$. Кристаллы соединения $dT(CH_2SOMe)$ имеют пространственную группу $P2_12_12_1$, параметры элементарной ячейки: $a = 8.858(2)$, $b = 9.303(1)$, $c = 17.698(2)$ Å, $V = 1458.3$ Å³, $Z = 4$, $R = 2.8\%$. Молекулы $dT(CH_2SMe)$ и $dT(CH_2SOMe)$ характеризуются *анти*-конформацией относительно гликозидной связи (углы χ ($O4'-C1'-N1-C2$) равны -116.2° и -148.8°), *гош*⁺-конформация относительно экзоциклической связи $C4'-C5'$ (углы ϕ_{CO} ($C3'-C4'-C5'-O5'$) равны 52.1° и 41.4°). Конформация фуранозного цикла в молекуле $dT(CH_2SMe)$ описывается как $C2'$ -эндо- $C3'$ -экзо ($P = 167.8^\circ$, $\psi_m = 34.8^\circ$), а в молекуле $dT(CH_2SOMe)$ – $C2'$ -эндо- $C1'$ -экзо ($P = 148.4^\circ$, $\psi_m = 35.4^\circ$). Проведено сравнение изученных структур с 3'-азидо-3'-дезокситимидином (AZT) и тимидином.

Ключевые слова: рентгеноструктурный анализ, конфигурация, конформация, нуклеозиды, сульфиды, сульфоксиды.

Настоящая работа продолжает серию проводимых в ИМБ РАН систематических рентгеноструктурных исследований пространственного строения молекул аналогов нуклеозидов – потенциальных антивирусных агентов [1, 2]. В данном сообщении рассматриваются два близких по химическому строению соединения: 3'-О-метилтиометилтимидина моногидрат ($dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$) и 3'-О-метилсульфинилметилтимидин ($dT(CH_2SOMe)$), являющиеся первыми представителями нового класса производных нуклеозидов.

В рамках изучения 3'-модифицированных нуклеозидов, потенциально способных проявлять антивирусную активность по отношению к вирусу иммунодефицита человека, методом ЯМР были исследованы конформации в растворе большой группы 3'-О-замещенных нуклеозидов, в том числе рассматриваемых в данной работе производных [3]. Обнаружено, что различные заместители в 3'-О-положении практически не влияют на распределение конформаций экзоциклической группы $C5'-O5'$ и лишь незначительно изменяют по-

ложение конформационного равновесия фуранозного цикла по сравнению с тимидином (dT).

Представляло интерес сопоставить результаты исследований с помощью спектроскопии ЯМР [3] и рентгеноструктурного анализа, выяснить, как влияет тип 3'-О-заместителя на конформацию молекул в кристалле по сравнению с тимидином [4] и 3'-азидо-3'-дезокситимидином (AZT) [1], селективным ингибитором ВИЧ, а также получить данные по конформации 3'-О-заместителя и его расположению относительно сахарного остатка. С этой целью было проведено рентгеноструктурное исследование $dT(CH_2SMe)$ и его производного – $dT(CH_2SOMe)$.

На рис. 1а, 1б представлено строение молекул $dT(CH_2SMe)$ и $dT(CH_2SOMe)$.

Координаты атомов приведены в табл. 1, длины валентных связей и значения валентных углов – в табл. 2. Параметры тиминового основания в обоих случаях находятся в хорошем соответствии с данными работы [4].

Оба соединения характеризуются *анти*-конформацией относительно N-гликозидной связи. В молекулах $dT(CH_2SMe)$ и $dT(CH_2SOMe)$

[#] Автор для переписки.

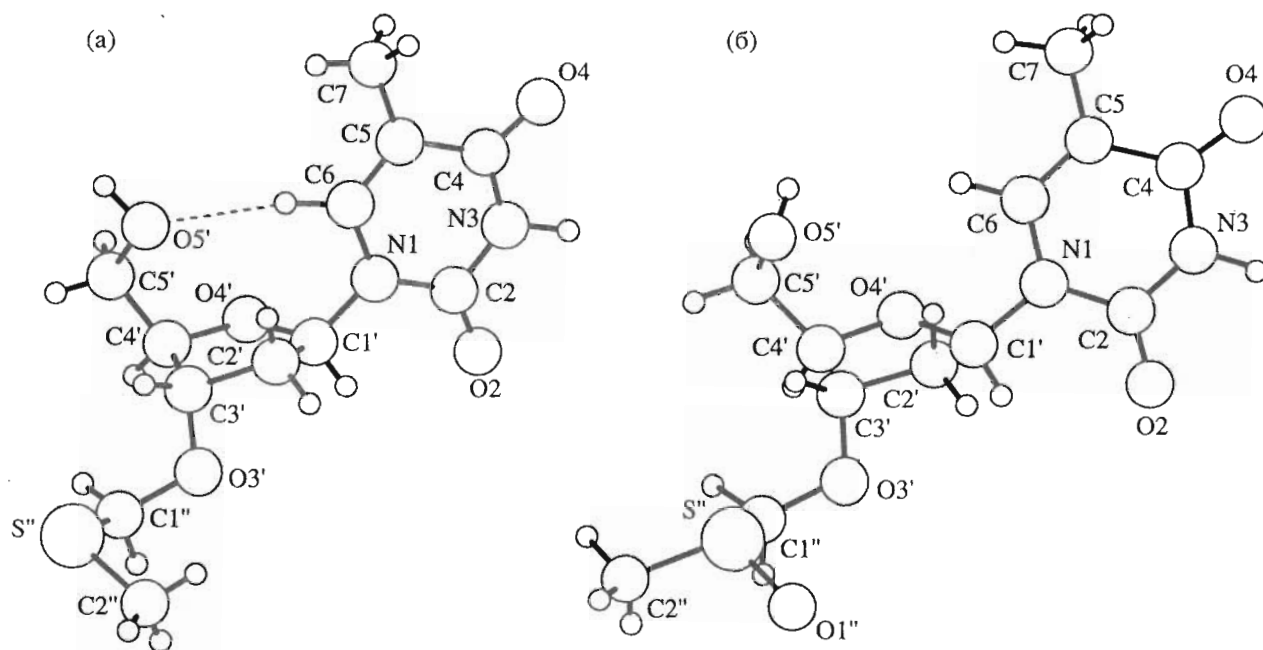


Рис. 1. Строение молекул $dT(CH_2SMe)$ (а) и $dT(CH_2SOMe)$ (б). Штриховой линией изображена внутримолекулярная водородная связь. Приведена также использованная нумерация атомов.

торсионные углы χ ($O4'-C1'-N1-C2$) равны -116.2° и -148.8° соответственно. Близкие значения наблюдаются в тимидине, где $\chi = -139.4^\circ$ [4], и в одной из двух кристаллографически независимых молекул AZT, обозначенной в работе [2] как молекула А ($\chi = -125.4^\circ$).

Фазовые углы псевдповращения для всех рассматриваемых выше соединений относятся к S -популяции, и конформация фуранозных циклов описывается следующими параметрами: $dT(CH_2SOMe)$ – $C2'$ -эндо- $C1'$ -экзо ($P = 148.4^\circ$, $\psi_m = 35.4^\circ$); $dT(CH_2SMe)$ – $C2'$ -эндо- $C3'$ -экзо ($P = 167.8^\circ$, $\psi_m = 34.8^\circ$); AZT (молекула А) – $C2'$ -эндо- $C3'$ -экзо ($P = 173.3^\circ$, $\psi_m = 32.4^\circ$); dT – $C3'$ -экзо- $C2'$ -эндо ($P = 187.5^\circ$, $\psi_m = 38.2^\circ$). По результатам исследования с помощью ЯМР-спектроскопии $dT(CH_2SMe)$ имеет в растворе конформацию сахарного остатка, характеризующуюся фазовым углом псевдповращения $P = 158^\circ$, мольная доля S -конформера – 0.73 [3], что находится в хорошем соответствии с приведенными в настоящей работе данными.

Конформации изученных аналогов относительно экзациклической связи – $gosh^+$ – совпадают. Угол ϕ ($C3'-C4'-C5'-O5'$) равен 52.1° для $dT(CH_2SMe)$ и 41.4° для $dT(CH_2SOMe)$. Аналогичную конформацию имеет AZT (молекула А). В dT $\phi = 172.8^\circ$ (транс-конформация). Согласно результатам спектроскопии ЯМР, $dT(CH_2SMe)$ имеет $gosh^+$ -конформацию (мольная доля $gosh^+$ -ротamera – 0.48) [3].

Форма и расположение 3'-заместителей в кристаллах исследованных соединений идентичны, за исключением концевых $C2''N_3$ -атомов (рис. 1).

Объемный заместитель в $dT(CH_2SOMe)$ развернут в сторону, противоположную основанию. Такая же ориентация заместителя наблюдается в двух кристаллографически независимых молекулах AZT [1]. Интересно, что атом кислорода сульфоксидной группы $dT(CH_2SOMe)$ занимает то же положение, которое в $dT(CH_2SMe)$ занимала $C2''N_3$ -метильная группа. Как можно видеть, использованный в работе диастереомер $dT(CH_2SOMe)$ (условия выделения см. в “Экспериментальной части”) представляет собой R_S -изомер (рис. 1б, величины торсионных углов $O3'-C1''-S''-O$ и $O3'-C1''-S''-C2''$, равные -72.57° и 176.96° соответственно, однозначно определяют конфигурацию при атоме серы).

В кристаллической упаковке соединений $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ и $dT(CH_2SOMe)$ реализован принцип насыщения межмолекулярных водородных связей, т.е. в образовании водородных связей вовлечены все атомы, потенциально способные их образовывать. Геометрические параметры водородных связей представлены в табл. 3.

Связанные водородными связями $N3-H \dots O4'$ молекулы в структуре $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ образуют димеры, которые формируют стопку молекул при стеклинге оснований вдоль оси b . Водородные связи $O2 \dots H-O-H \dots O4'$, в формировании которых участвуют молекулы воды, связывают два соседних слоя стопки, а связи $O5'-H \dots O$ соединяют две соседние стопки димеров вдоль оси a . Таким образом формируется бесконечный бимолекулярный слой, параллельный плоскости ab . Слои связаны между собой только ван-дер-ваальсовыми контактами

Таблица 1. Относительные координаты атомов и их тепловые параметры (в скобках даны стандартные отклонения)

dT(CH ₂ SMe) · H ₂ O					dT(CH ₂ SOMe)				
Атом	x	y	z	B _{эkv(изо)} , Å ²	Атом	x	y	z	B _{эkv(изо)} , Å ²
S''	0.3193(1)	0.695	-0.07924(6)	6.96(3)	N1	0.7427(2)	0.4256(2)	0.9889(1)	3.20(3)
N1	0.1972(2)	0.8669(7)	0.3160(2)	3.78(6)	C2	0.6989(3)	0.4734(2)	1.0592(1)	3.33(4)
C2	0.0910(3)	0.7803(9)	0.3450(2)	4.20(8)	N3	0.8061(2)	0.5496(2)	1.0979(1)	3.37(3)
N3	0.0807(2)	0.9187(7)	0.4180(2)	4.09(6)	C4	0.9514(3)	0.5832(2)	1.0738(1)	3.39(4)
C4	0.1603(3)	1.1290(8)	0.4603(2)	3.93(7)	C5	0.9908(3)	0.5281(3)	1.0002(1)	3.49(4)
C5	0.2744(3)	1.1936(8)	0.4312(2)	3.42(6)	C6	0.8870(3)	0.4517(3)	0.9616(1)	3.42(4)
C6	0.2866(3)	1.0615(8)	0.3605(2)	3.52(7)	O2	0.5736(2)	0.4514(2)	1.0852(1)	4.37(3)
O2	0.0143(3)	0.6003(7)	0.3115(2)	5.67(6)	O4	1.0329(2)	0.6555(2)	1.1148(1)	4.70(4)
O4	0.1337(2)	1.2465(7)	0.5219(1)	5.29(6)	C7	1.1485(3)	0.5516(4)	0.9713(2)	5.11(6)
C7	0.3724(3)	1.4044(9)	0.4794(2)	4.42(8)	C1'	0.6271(3)	0.3526(2)	0.9433(1)	3.27(4)
C1'	0.2201(3)	0.7304(9)	0.2392(2)	4.04(7)	C2'	0.5463(2)	0.4521(2)	0.8883(1)	3.55(4)
C2'	0.2270(4)	0.9296(9)	0.1669(2)	4.42(8)	C3'	0.4975(2)	0.3509(2)	0.8266(1)	2.92(4)
C3'	0.3228(3)	0.7800(9)	0.1264(2)	4.15(7)	C4'	0.6190(2)	0.2325(2)	0.8284(1)	2.73(3)
C4'	0.4187(3)	0.6318(8)	0.2037(2)	3.93(7)	O4'	0.6997(2)	0.2493(2)	0.8975(1)	3.84(3)
O4'	0.3466(2)	0.6006(6)	0.2678(1)	4.20(5)	C5'	0.7271(2)	0.2400(2)	0.7632(1)	3.37(4)
C5'	0.5520(4)	0.7638(9)	0.2449(2)	4.79(9)	O5'	0.7687(2)	0.3852(2)	0.7475(1)	3.47(3)
O5'	0.5314(2)	1.0384(6)	0.2659(2)	5.11(6)	O3'	0.3506(2)	0.2937(2)	0.8459(1)	3.42(3)
O3'	0.2421(3)	0.5909(7)	0.0638(1)	5.21(6)	C1''	0.2730(2)	0.2375(2)	0.7839(1)	3.20(4)
C1''	0.3102(4)	0.481(1)	0.0060(2)	6.2(1)	S''	0.18473(6)	0.38127(5)	0.7304(1)	3.078(8)
C2''	0.1505(6)	0.719(2)	-0.1405(3)	11.3(2)	O''	0.0549(2)	0.4299(2)	0.7789(1)	3.99(3)
O(H ₂ O)	0.2157(3)	0.7276(9)	0.6449(2)	8.5(1)	C2''	0.1112(3)	0.2689(3)	0.6573(1)	3.78(4)
H3	0.002(4)	0.87(1)	0.443(3)	4(1)	H3	0.776(4)	0.584(3)	1.149(2)	3.9(8)
H6	0.370(4)	1.08(1)	0.336(2)	4(1)	H6	0.912(4)	0.413(3)	0.910(2)	3.6(8)
H71	0.413(4)	1.35(1)	0.541(2)	3(1)	H71	0.175(5)	0.654(3)	0.979(2)	4.2(8)
H72	0.329(4)	1.57(1)	0.484(3)	3(1)	H72	0.153(4)	0.532(3)	0.916(2)	4.0(8)
H73	0.442(4)	1.43(1)	0.452(3)	4(1)	H73	0.223(4)	0.492(4)	0.999(2)	3.8(8)
H1'	0.141(5)	0.62(1)	0.215(3)	4(1)	H1'	0.553(4)	0.309(4)	0.980(2)	3.8(8)
H2'1	0.264(5)	1.10(1)	0.185(3)	4(1)	H2'1	0.618(4)	0.528(3)	0.869(2)	3.7(8)
H2'2	0.131(4)	0.95(1)	0.122(3)	3(1)	H2'2	0.460(4)	0.501(3)	0.912(2)	4.0(8)
H3'	0.371(4)	0.90(1)	0.095(3)	3(1)	H3'	0.492(4)	0.399(3)	0.775(2)	3.1(8)
H4'	0.448(4)	0.46(1)	0.184(3)	3(1)	H4'	0.568(4)	0.134(3)	0.825(2)	3.3(7)
H5'1	0.606(4)	0.74(1)	0.207(3)	4(1)	H5'1	0.681(4)	0.197(4)	0.716(2)	3.6(7)
H5'2	0.607(4)	0.65(1)	0.304(3)	3(1)	H5'2	0.819(4)	0.181(4)	0.774(2)	3.9(8)
HO5'	0.616(4)	1.10(1)	0.288(3)	6(1)	HO5'	0.862(4)	0.386(4)	0.760(2)	3.8(8)
H1''1	0.396(5)	0.43(1)	0.039(3)	6(2)	H1''1	0.193(4)	0.168(3)	0.801(2)	3.6(7)
H1''2	0.252(5)	0.31(2)	-0.018(3)	6(2)	H1''2	0.343(4)	0.180(4)	0.750(2)	3.7(8)
H2''1	0.113(6)	0.79(2)	-0.097(3)	7(2)	H2''1	0.058(4)	0.193(4)	0.681(2)	3.8(8)
H2''2	0.107(6)	0.56(3)	-0.152(4)	8(2)	H2''2	0.196(4)	0.227(3)	0.627(2)	4.0(8)
H2''3	0.137(6)	0.77(2)	-0.188(4)	8(2)	H2''3	0.045(4)	0.322(3)	0.624(2)	4.0(8)
H10(H ₂ O)	0.176(5)	0.85(2)	0.660(3)	7(2)					
H20(H ₂ O)	0.174(5)	0.63(2)	0.582(3)	7(2)					

Таблица 2. Длины связей и величины валентных углов (в скобках приведены стандартные отклонения)

dT(CH ₂ SMe)				dT(CH ₂ SOMe)			
Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
S"-C1"	1.744(5)	C5-C7	1.497(5)	N1-C2	1.377(3)	C1'-O4'	1.412(3)
S"-C2"	1.746(6)	C1'-C2'	1.531(5)	N1-C6	1.387(3)	C2'-C3'	1.505(3)
N1-C2	1.387(5)	C1'-O4'	1.413(4)	N1-C1'	1.471(3)	C3'-C4'	1.540(3)
N1-C6	1.377(4)	C2'-C3'	1.527(6)	C2-N3	1.369(3)	C3'-O3'	1.447(2)
N1-C1'	1.477(4)	C3'-C4'	1.523(4)	C2-O2	1.219(3)	C4'-O4'	1.425(2)
C2-N3	1.381(5)	C3'-O3'	1.439(4)	N3-C4	1.391(3)	C4'-C5'	1.501(3)
C2-O2	1.206(5)	C4'-O4'	1.446(4)	C4-C5	1.443(3)	C5'-O5'	1.428(3)
N3-C4	1.371(5)	C4'-C5'	1.497(5)	C4-O4	1.225(3)	O3'-C1"	1.395(3)
C4-C5	1.434(5)	C5'-O5'	1.422(5)	C5-C6	1.349(3)	C1"-S"	1.816(2)
C4-O4	1.241(4)	O3'-C1"	1.427(6)	C5-C7	1.503(3)	S"-O"	1.504(2)
C5-C6	1.340(5)			C1'-C2'	1.522(3)	S"-C2"	1.786(2)
Угол	Величина угла, град	Угол	Величина угла, град	Угол	Величина угла, град	Угол	Величина угла, град
C1"-S"-C2"	101.5(3)	N1-C1'-C2'	113.0(3)	C2-N1-C6	121.2(2)	C2'-C1'-O4'	105.1(2)
C2-N1-C6	121.6(3)	N1-C1'-O4'	107.5(2)	C2-N1-C1'	116.7(2)	C1'-C2'-C3'	102.6(2)
C2-N1-C1'	118.6(3)	C2'-C1'-O4'	106.5(3)	C6-N1-C1'	122.1(2)	C2'-C3'-C4'	103.4(2)
C6-N1-C1'	119.6(3)	C1'-C2'-C3'	101.2(3)	N1-C2-N3	115.1(2)	C2'-C3'-O3'	108.5(2)
N1-C2-N3	113.6(3)	C2'-C3'-C4'	104.0(3)	N1-C2-O2	123.0(2)	C4'-C3'-O3'	111.1(2)
N1-C2-O2	124.5(3)	C2'-C3'-O3'	106.5(3)	N3-C2-O2	122.0(2)	C3'-C4'-O4'	106.9(2)
N3-C2-O2	121.9(3)	C4'-C3'-O3'	111.2(3)	C2-N3-C4	127.2(2)	C3'-C4'-C5'	113.3(2)
C2-N3-C4	126.9(3)	C3'-C4'-O4'	105.7(3)	N3-C4-C5	114.9(2)	O4'-C4'-C5'	109.5(2)
N3-C4-C5	116.4(3)	C3'-C4'-C5'	116.7(3)	N3-C4-O4	119.2(2)	C1'-O4'-C4'	109.8(2)
N3-C4-O4	119.8(3)	O4'-C4'-C5'	110.1(3)	C5-C4-O4	126.0(2)	C4'-C5'-O5'	111.1(2)
C5-C4-O4	123.7(3)	C1'-O4'-C4'	110.7(2)	C4-C5-C6	118.7(2)	C3'-O3'-C1"	113.3(2)
C4-C5-C6	117.4(3)	C4'-C5'-O5'	109.2(3)	C4-C5-C7	118.7(2)	O3'-C1'-S"	110.3(1)
C4-C5-C7	119.4(3)	C3'-O3'-C1"	113.2(3)	C6-C5-C7	122.6(2)	C1"-S"-O"	104.6(1)
C6-C5-C7	123.2(3)	S"-C1"-O3'	115.5(3)	N1-C6-C5	122.9(2)	C1"-S"-C2"	96.0(1)
N1-C6-C5	123.6(3)			N1-C1'-C2'	113.4(2)	O"-S"-C2"	108.1(1)
				N1-C1'-O4'	108.2(2)		

(рис. 2). Молекула соединения dT(CH₂SMe) дополнительно стабилизирована внутримолекулярной водородной связью C6-H...O5'. Близкая упаковка наблюдается, например, в структуре 2',3'-ангидроаденозина [2]. Отметим, что 3'-заместитель не участвует в образовании межмолекулярных водородных связей.

Каждая молекула dT(CH₂SOMe) включена в четыре межмолекулярных водородных взаимодействия. В двух из них - N3-H...O5' и O5'-H...O" - она выступает в качестве донора, а в двух других - в качестве акцептора. Молекулы, соединенные друг с другом сеткой водородных связей, образуют бесконечные гофрированные слои, параллельные плоскости *ab*. Объединение слоев в трехмерный кристалл осуществляется за счет сил Ван-дер-Ваальса (рис. 3). В отличие от 3'-заместителя в dT(CH₂SMe) атомы сульфоксидной группы в dT(CH₂SOMe) вовлечены в образование межмолекулярных водородных связей.

Подводя итог проведенного обсуждения, можно сделать следующие выводы: 1) молекулы изученных соединений имеют сходные конформа-

ции, близкие к конформации молекулы А AZT; 2) конформационные параметры dT(CH₂SMe) в кристалле с хорошей точностью совпадают с наиболее вероятной, по данным ЯМР, конформацией

Таблица 3. Геометрические параметры водородных связей

Атом-донор (Д)	Атом-акцептор* (А)	Расстояние, Å		Величина угла, град
		Д-А	Н...А	
dT(CH ₂ SMe) · H ₂ O				
N3	O4'(-x; y - 0.5; -z + 1)	2.810	1.77	173
C6	O5'(x; y; z)	3.328	2.28	169
O5'	O(-x + 1; y + 0.5; -z + 1)	2.759	1.88	168
O(H ₂ O)	O2(-x; y + 0.5; -z + 1)	3.250	2.48	158
O(H ₂ O)	O4(x; y - 1; z)	3.029	2.12	141
dT(CH ₂ SOMe)				
N3	O5'(1.5 - x; 1 - y; z + 0.5)	2.628	1.82	170
O5'	O"(x + 1; y; z)	2.628	1.79	167

* В скобках даны связывающие операции симметрии.

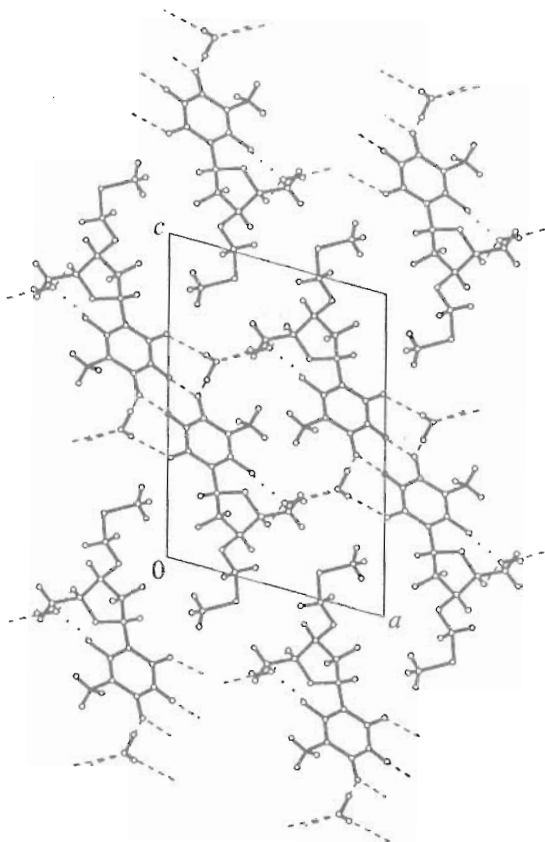


Рис. 2. Упаковка молекул в кристалле $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$. Проекция на плоскость ac . Водородные связи изображены штриховой линией.

в растворе; 3) небольшие отличия в конформациях молекул $dT(CH_2SMe)$ и $dT(CH_2SO_3Me)$ могут быть связаны с тем, что сульфоксидная группа в молекуле $dT(CH_2SMe)$ принимает участие в образовании межмолекулярной водородной связи, а 3'-заместитель в $dT(CH_2SMe)$ в систему водородных связей не включен. Исходя из близости конформационных параметров молекул $dT(CH_2SMe)$,

$dT(CH_2SOMe)$ и AZT у исследованных аналогов можно ожидать антиретровирусную активность, однако она может быть сведена на нет присутствием метильных групп в 3'-заместителях и слишком большими пространственными размерами заместителей в целом. Проверка этих соединений на биологическую активность в форме 5'-трифосфатов к настоящему времени не проведена. Предварительные испытания на клетках показали, что рассматриваемые аналоги нуклеозидов клеточными киназами не фосфорилируются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения синтезированы по методу [5, 6]. Нуклеозид $dT(CH_2SMe)$ представляет собой один из двух возможных диастереомеров, образующихся при возникновении нового асимметрического центра при атоме S, и был получен двукратной перекристаллизацией из этанола смеси диастереомеров, получающихся в ходе синтеза [6]; чистота его подтверждена данными 1H -ЯМР-спектроскопии и ВЭЖХ. Кристаллы для рентгеновской съемки получены путем медленного испарения растворителя из насыщенных растворов соединений в дистиллированной воде. Пространственная группа кристаллов $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O - P2_1$, параметры элементарной ячейки: $a = 10.417(1)$, $b = 4.912(2)$, $c = 15.969(2)$ Å, $\beta = 107.23(1)^\circ$, $V = 780.5$ Å³, $Z = 2$. Соответственно для $dT(CH_2SOMe) - P2_12_12_1$, $a = 8.858(2)$, $b = 9.303(1)$, $c = 17.698(2)$ Å, $V = 1458.3$ Å³, $Z = 4$. Параметры ячейки и интенсивности независимых отражений для обоих соединений были измерены на четырехкружном дифрактометре CAD-4F (Enraf-Nonius, Голландия; ω/θ -сканирование, графитовый монохроматор). Экспериментальные данные были скорректированы на факторы Лорентца и поляризации.

В структурном исследовании $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ использованы интенсивности 1272 отражений

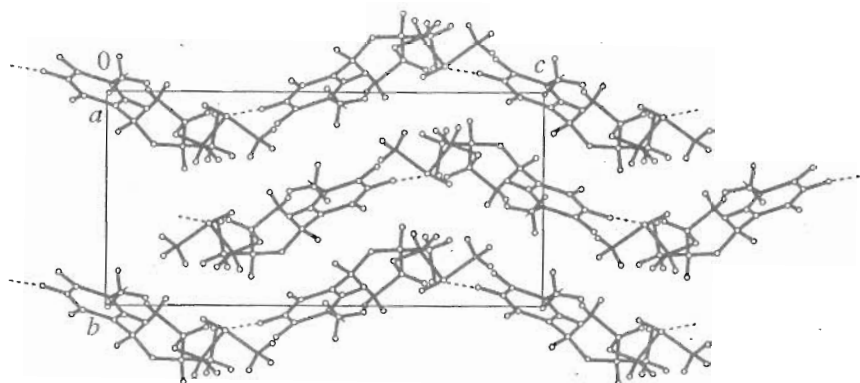


Рис. 3. Упаковка молекул в кристалле $dT(CH_2SOMe)$. Проекция на плоскость bc . Водородные связи изображены пунктиром.

с $I > 4\sigma(I)$, для $dT(CH_2SOMe)$ – 1680 отражений с $I > 4\sigma(I)$. Структуры решены прямыми методами и уточнены в анизотропном приближении для неводородных атомов и в изотропном приближении для атомов водорода. Окончательное значение фактора расхожимости (R) для $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ равно 3.8%, для $dT(CH_2SOMe)$ 2.8%. Все расчеты проведены по комплексу программ SDP [7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурская Г.В., Цапкина Е.Н., Скапцова Н.В., Краевский А.А., Линдеман С.М., Стручков Ю.Т. // Докл. АН СССР. 1986. Т. 291. № 4. С. 854 - 859.
2. Gurskaya G., Bochkarev A., Zhdanov A., Papchikhin A., Krayevsky A. // Nucleosides and Nucleotides. 1992. V. 11. № 1. P. 1 - 9.
3. Oksman P., Hakala H., Zavgorodny S., Polianski M., Azhayeve A., Van Aerschot A., Herdewijn P., Lonnerberg H. // J. Phys. Org. Chem. 1992. V. 5. P. 741 - 747.
4. Young D.W., Tollin P., Wilson H.R. // Acta Crystallogr. B. 1969. V. 25. № 18. P. 5131 - 5145.
5. Zavgorodny S., Polianski M., Kriukov V., Oksman P., Hakala H., Lonnerberg H., van Aerschot A., Herdewijn P., Azhayeve A. // Nucl. Acids Res. 1991. Symp. Ser. № 24. P. 295.
6. Zavgorodny S., Polianski M., Besidsky E., Kriukov V., Sanin A., Pokrovskaya M., Gurskaya G., Lonnerberg H., Azhayeve A. // Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 51. P. 7593 - 7596.
7. Frenz B.A. Enraf-Nonius SDP-Plus Structure Determination Package. Version 3.0, Enraf-Nonius, Delft, Netherlands, 1985.

X-Ray Diffraction Study of 3'-O-Methylthiomethylthymidine and 3'-O-Methylsulphinylmethylthymidine – Potential Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus

A. V. Bochkarev, S. G. Zavgorodny*, A. S. Zhdanov, and G. V. Gurskaya[#]

Engelgardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
ul. Vavilova 32, Moscow, 117984 Russia

* Shemykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117871 Russia

Abstract – The molecular and crystalline structures of deoxiribonucleoside analogs: 3'-O-methylthiomethylthymidine monohydrate $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ and 3'-O-methylsulphinylmethylthymidine $dT(CH_2SOMe)$ were determined. The space group of $dT(CH_2SMe) \cdot H_2O$ crystals is $P2_1$, the parameters of the elementary cell are $a = 10.417(1)$, $b = 4.912(2)$, $c = 15.969(2)$ Å, $\beta = 107.23(1)^\circ$, $V = 780.5$ Å³, $Z = 2$, $R = 3.8\%$. The crystals of $dT(CH_2SOMe)$ have a space group $P2_12_12_1$, the elementary cell parameters are $a = 8.858(2)$, $b = 9.303(1)$, $c = 17.698(2)$ Å, $V = 1458.3$ Å³, $Z = 4$, $R = 2.8\%$. The $dT(CH_2SMe)$ and $dT(CH_2SOMe)$ molecules are characterized by an *anti*-conformation relative to the glycoside bond (angles χ (O4'-C1'-N1-C2) are equal to -116.2° and -148.8°), a *gauche*⁺-conformation relative to the exocyclic bond C4'-C5' (angles ϕ_{CO} (C3'-C4'-C5'-O5') are equal to 52.1° and 41.1°). The conformation of the furanose cycle in the $dT(CH_2SMe)$ molecule is described by C2'-*endo*-C3'-*exo* ($P = 167.8^\circ$, $\psi_m = 34.8^\circ$) and in the $dT(CH_2SOMe)$ molecule by C2'-*endo*-C1'-*exo* ($P = 148.4^\circ$, $\psi_m = 35.4^\circ$). The structures studied were compared with 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) and thymidine.

Key words: X-ray diffraction analysis, configuration, conformation, nucleosides, sulfides, sulfoxides.

[#] To whom correspondence should be addressed.