



УДК 548.737+547.963.32

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
АНГИДРОНУКЛЕОЗИДОВII *. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА
8,1'-АНГИДРО-8-ГИДРОКСИ-9-(2-β-D-
ПСИКОФУРАНОЗИЛ)АДЕНИНА

Гурская Г. В., Джавадова Г. М., Соболев А. Н. *,
Черникова Н. Ю. **, Завгородний С. Г. ***, Флорентьев В. Л.,
Готтих Б. П.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва;

* Физико-химический институт им. Л. Я. Карпова, Москва;

** Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова;

*** Всесоюзный научно-исследовательский институт биотехнологии
Министерства медицинской и микробиологической промышленности,
Москва

Представлена молекулярная и кристаллическая структура 8,1'-ангидро-8-гидрокси-9-(2-β-D-психофуранозил)аденина (8,1'-O-aAdo^p), характеризующегося закрепленной *син*-конформацией относительно N-гликозидной связи. Пространственная группа кристаллов — P1, параметры элементарной ячейки: $a=6,941(2)$, $b=9,764(1)$, $c=14,341(4)$ Å, $\alpha=110,08(1)$, $\beta=97,92(3)$, $\gamma=87,02(2)^\circ$; $Z=2$ (8,1'-O-aAdo^p·6H₂O). Кристаллы сильно гидратированы. В элементарной ячейке присутствуют две кристаллографически независимые молекулы (1 и 2) ангидронуклеозида и 12 молекул воды. Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов до $R=5,0\%$. Конформационные параметры двух молекул близки. Обе молекулы имеют *син*-конформацию относительно N-гликозидной связи и *транс*-конформацию относительно экзодиклической связи C4'-C5'. Конформация ангидроцикла молекулы 1 — твист (${}^{C1'}T_{C1'}$), конформация фуранозного фрагмента — слабый твист (2T_3). Аналогичные параметры молекулы 2 — конверт ($E_{C1'}$) и почти чистый твист (2T). Особенностью кристаллической структуры является присутствие в ней операции сверхсимметрии, связывающей нетривиальным преобразованием $2q$ молекулы 1 и 2 и восемь молекул воды. Две пары молекул воды этой сверхсимметрии не подчиняются.

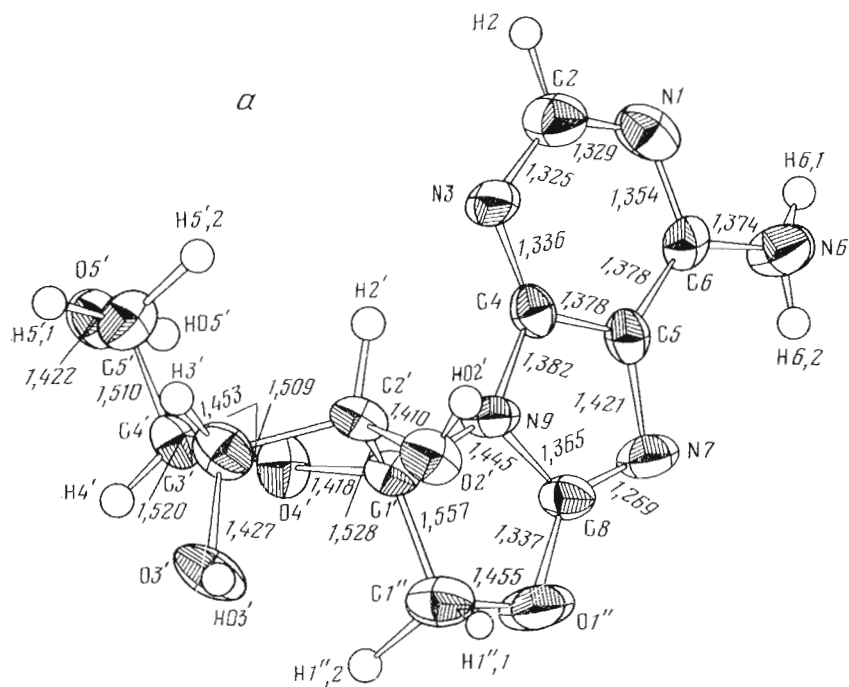
Настоящее исследование продолжает работы по изучению строения молекул ангидронуклеозидов, характеризующихся закрепленной *син*-конформацией относительно N-гликозидной связи и сохранением всех функциональных групп, присущих природным нуклеозидам.

В предыдущих сообщениях [1, 2] приведены результаты рентгеноструктурного анализа представителя пиримидинового ряда *син*-ангидронуклеозидов — 6,1'-ангидро-6-гидрокси-1-(2-β-D-психофуранозил)цитозина (6,1'-O-aCyd^p). Данная статья посвящается структуре представителя пуриновых соединений — 8,1'-ангидро-8-гидрокси-9-(2-β-D-психофуранозил)аденина (8,1'-O-aAdo^p). Несмотря на то что кристаллизация обоих нуклеозидов проводилась при одинаковых условиях из водного раствора, кристаллы пиримидинового ангидронуклеозида оказались безводными, а кристаллы пуринового — сильно гидратированными. В элементарной ячейке 8,1'-O-aAdo^p присутствуют две кристаллографически независимые молекулы (1 и 2) ангидронуклеозида и 12 молекул воды. Столь сильная гидратация молекул 8,1'-O-aAdo^p позволяет предположить, что полученная структурная информация о строении молекул ангидронуклеозида в кристалле может быть распространена и на строение молекул в водном растворе.

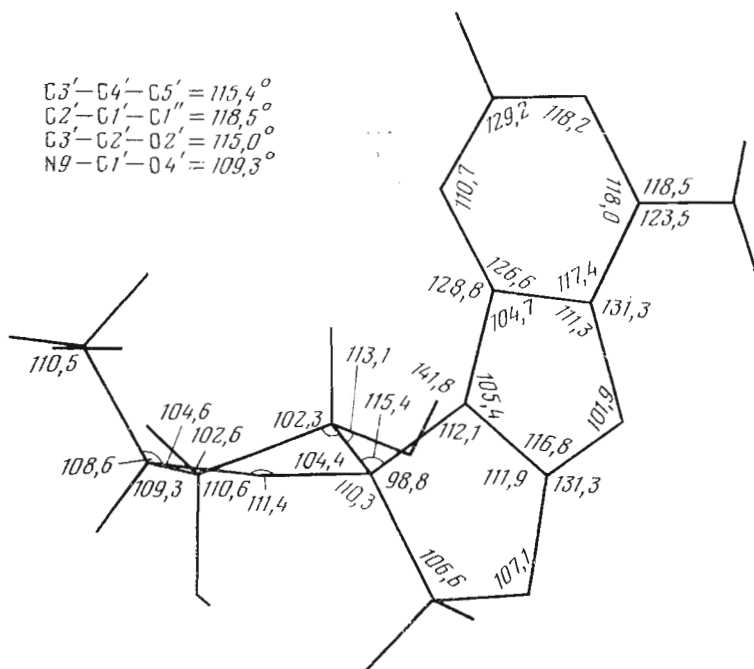
* Сообщение I см. [1].

Относительные координаты атомов ($\times 10^3$ для C, N, O; $\times 10^3$ для H) в структуре 8,1'-О-адор
В скобках приведены стандартные отклонения

Молекула 1				Молекула 2				Молекулы воды					
Атом	x/e	y/b	z/c	Атом	x/a	y/b	z/c	Атом	Номер молекулы	Атом	x/a	y/b	z/c
N1	4377(4)	8354(4)	7326(2)	N1	5767(5)	7373(3)	5451(2)	O	1	O	1956(5)	4754(4)	136(2)
C2	1236(5)	7109(4)	6536(3)	C2	6235(3)	6917(4)	6226(3)	C2	2	O	3306(5)	3830(3)	6928(3)
N3	836(4)	6897(3)	5586(2)	N3	6564(4)	7680(3)	7190(2)	O	3	O	1152(5)	2400(4)	2658(2)
C4	575(5)	8169(4)	5428(2)	C4	6314(4)	9115(4)	7349(2)	O	4	O	3608(6)	8195(4)	1601(3)
C5	698(5)	9538(4)	6147(2)	C5	5804(4)	9747(4)	6623(2)	O	5	O	5502(4)	6144(3)	116(2)
C6	1091(4)	9618(4)	7133(2)	C6	5519(5)	8833(4)	5629(2)	O	6	O	6434(4)	5536(3)	8154(2)
N6	1264(0)	10910(0)	7924(0)	N6	5057(5)	9305(4)	4855(2)	O	7	O	4358(5)	3800(3)	4695(3)
N7	355(4)	10645(3)	5708(2)	N7	5684(5)	11285(3)	7052(2)	O	8	O	8403(5)	3448(3)	5817(3)
C8	39(6)	9902(4)	4783(3)	C8	6123(5)	11481(4)	7983(3)	O	9	O	186(5)	3977(4)	8141(2)
N9	141(5)	8421(3)	4531(2)	N9	6534(4)	10261(4)	8237(2)	O	10	O	5002(6)	923(4)	2576(2)
O1''	-370(5)	10308(3)	3977(2)	O1''	6287(5)	12697(3)	8783(2)	O	11	O	4977(5)	2205(4)	4655(3)
C1''	-385(7)	8991(5)	3102(3)	C1''	6775(6)	12266(4)	9665(3)	O	12	O	3003(7)	2937(4)	1214(3)
C1'	-484(5)	7682(4)	3479(3)	C1'	7179(5)	10608(4)	9299(2)	H1	1	H1	302	513	15
C2'	636(5)	6289(4)	2988(2)	C2'	6240(5)	9672(4)	9779(2)	H2	1	H2	212	400	20
O2'	2401(4)	6557(3)	2699(2)	O2'	4429(4)	10219(3)	10066(2)	H1	2	H1	327	278	661
C3'	-843(6)	5436(4)	2139(3)	C3'	7783(5)	9668(4)	10640(2)	H2	2	H2	290	406	757
O3'	-969(4)	5970(4)	1323(3)	O3'	7780(4)	11014(3)	11449(2)	H1	3	H1	25	240	220
C4'	-2729(5)	5777(4)	2603(3)	C4'	9648(5)	9554(4)	10165(2)	H2	3	H2	89	300	320
O4'	-2436(4)	7220(3)	3352(2)	O4'	9225(4)	10334(3)	9453(2)	H1	4	H1	338	767	196
C5'	-3243(5)	4743(4)	3107(3)	C5'	10297(5)	8030(4)	9613(3)	H2	4	H2	453	767	120
O5'	-4936(5)	5237(3)	3586(2)	O5'	11996(3)	8022(3)	9174(2)	H1	5	H1	687	613	19
H2	136	617	678	H2	642	584	603	H2	5	H2	509	627	-51
H6,1	144	1088	862	H6,1	512	861	415	H1	6	H1	676	616	787
H6,2	80	1173	782	H6,2	473	1036	496	H2	6	H2	615	467	777
H1',1	-157	899	263	H1',1	546	1250	1004	H1	7	H1	145	471	496
H1'',2	91	875	270	H1'',2	798	1282	1005	H2	7	H2	36	357	501
H2'	110	578	350	H2'	602	860	927	H1	8	H1	712	327	552
H02'	351	637	311	H02'	357	953	988	H2	8	H2	898	267	582
H3'	-57	442	193	H3'	761	874	1077	H1	9	H1	75	403	883
H03'	-5	563	94	H03'	700	1095	1183	H2	9	H2	-108	467	810
H4'	-381	586	210	H4'	1068	1004	1075	H1	10	H1	415	152	275
H5,1	-348	370	256	H5,1	1056	747	1004	H2	10	H2	442	0	222
H5',2	-201	469	367	H5',2	917	742	902	H1	11	H1	513	206	390
H05'	-464	610	400	H05'	1165	S27	854	H2	11	H2	364	261	477
								H1	12	H1	373	213	93
								H2	12	H2	287	301	181



$$\begin{aligned} \text{C}3'-\text{C}4'-\text{C}5' &= 115,4^\circ \\ \text{C}2'-\text{C}1'-\text{C}1'' &= 118,5^\circ \\ \text{C}3'-\text{C}2'-\text{O}2' &= 115,0^\circ \\ \text{N}9-\text{C}1'-\text{O}4' &= 109,3^\circ \end{aligned}$$



На рис. 1а, б показано строение двух кристаллографически независимых молекул 8,1'-О-аАдо^р. Точность определения длин связей (σ) составляет $\sim 0,002-0,005$ Å, а валентных углов — $0,2-0,4^\circ$. На рис. 1 приведена также использованная нумерация атомов и показана ориентация эллипсоидов тепловых колебаний неводородных атомов. Окончательные координаты атомов структуры в целом представлены в табл. 1, им соответствует значение фактора расхождимости R , равное 5,0%.

В адениновых основаниях обеих молекул 8,1'-О-аАдо^р все длины связей и размеры валентных углов, за исключением связей N7—C8 и углов N7—C8—N9, попадают в интервалы значений, характерные, согласно статистическим структурным данным [3], для нейтрального основания. Среднее значение по двум молекулам 8,1'-О-аАдо^р длины связи N7—C8

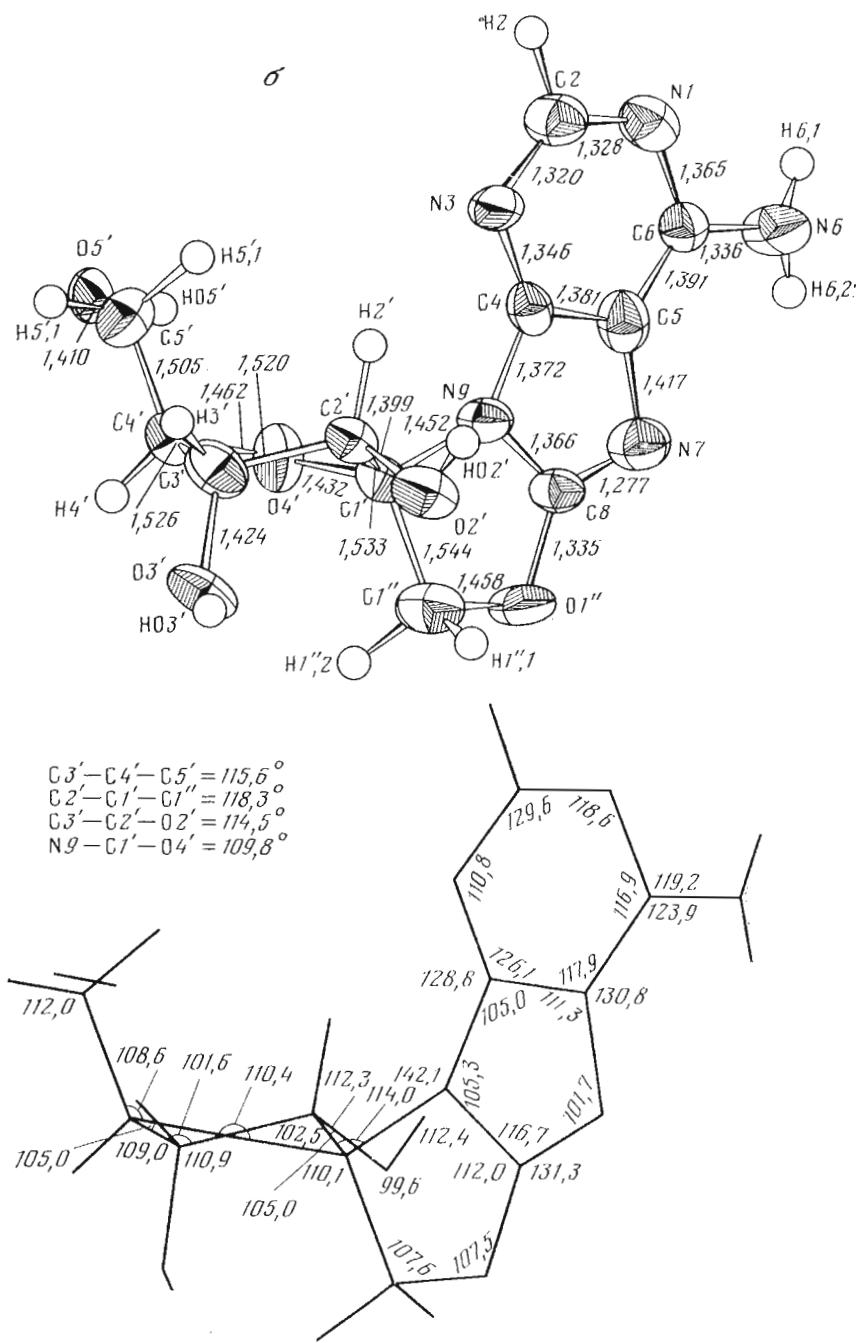


Рис. 1. Строение двух кристаллографически независимых молекул 8,1'-О-аАдоР.
 Цифрами обозначены длины связей (Å) и валентные углы (град)

(1,273 Å) несколько меньше значения нижней границы (1,292 Å) для аналогичных связей, а среднее значение угла N7-C8-N9 (116,7°) на 1° больше статистической верхней границы для этого типа углов (115,7°) [3].

Если же сравнить геометрические характеристики молекул 8,1'-О-аАдоР и природного аденозина [4], то видно, что образование дополнительного оксазолидинового цикла ангидронуклеозида путем «сплавления» атомов O1'' оксиметильной группы с атомами C8 аденинового основания сопровождается некоторым искажением длин связей N7-C8, N7-C5 и размеров валентных углов N7-C8-N9, C8-N9-C1' и C4-N9-C1'. В молекулах 8,1'-О-аАдоР связи N7-C5 удлинены более чем на 60 по

Длины С—О-связей и размеры валентных углов в пятичленных ангидроциклах N—C¹—C²—O—C³

Используемая нумерация атомов действительна только для данной таблицы

Соединение	Длины связей, Å		Валентные углы, град					Литература
			N—C ¹	C ¹ —C ²	C ² —O—C ³	O—C ¹	C ¹ —N—C ¹	
	C ² —O	O—C ³						
8,1'-О-аАдо ^p (молекулы 1 и 2)	1,455	1,337	98,8	106,6	107,1	111,9	112,1	
	1,458	1,335	99,6	107,6	107,5	112,0	112,4	
8,2'-Ангидро-8-гидрокси-9-(β-D-арабинофуранозил) адепин 6,1'-О-аCyd ^p	1,462	1,345	99,7	107,0	107,2	112,1	113,2	[5]
2,2'-Ангидро-1-(α-D-ксилофуранозил) урацил	1,465	1,334	100,5	107,5	107,6	112,3	111,5	[1, 2]
	1,466	1,328	100,6	105,6	109,3	111,8	112,4	[8]
2,2'-Ангидро-1-(β-D-арабинофуранозил) урацил (молекулы 1 и 2)	1,461	1,342	100,6	106,0	108,9	111,9	112,3	[6]
	1,463	1,347	100,8	105,6	108,7	111,2	112,1	
То же	1,462	1,337	100,6	105,8	109,3	111,9	112,1	[7]
	1,460	1,333	100,7	105,2	109,4	110,9	112,1	
6,2'-Ангидро-1-(β-D-арабинофуранозил)-6-гидроксицитозин	1,458	1,339	101,9	104,4	109,3	111,4	111,9	[10]
2,2'-Ангидро-1-(β-D-арабинофуранозил)-6-гидрокси-5-диметилсульфоницитозин	1,469	1,327	100,3	106,2	108,6	112,5	111,6	[9]
2,2'-Ангидро-6-гидрокси-1-(3,5-ди-О-ацетил-β-D-арабинофуранозил)-5-хлорцитозин	1,451	1,329	99,5	105,9	110,8	110,8	112,8	[9]

сравнению с природным аденозином, а связи N7—C8 на столько же укорочены. Углы N7—C8—N9 увеличены примерно на 6σ. Наиболее существенно искажению подверглись углы C4—N9—C1' и C8—N9—C1' — первые увеличены на 17,6°, а вторые уменьшены на 17,8°. В результате в пятичленном ангидроцикле N9—C1'—C1''—O1''—C8 четыре валентных угла оказались приближенными к тетраэдрическим, а пятый угол — к 100°. Аналогичная ситуация имеет место в структуре 6,1'-О-аCyd^p [1, 2], а также в ряде других структур [5—10] (табл. 2), в которых пятичленный ангидроцикл типа N—C—C—O—C образован другими атомами основания и углеводного остатка. Кроме того, следует обратить внимание еще на одну закономерность в строении таких ангидроциклов — существенное укорочение С—О-связи, примыкающей к основанию, и удлинение второй С—О-связи этого цикла по сравнению с величиной обычной одинарной С—О-связи (1,426 Å) [11].

Наличие ангидроцикла в молекулах 8,1'-О-аАдо^p мало влияет на строение углеводного остатка нуклеозида. Длины связей и величины валентных углов в фуранозных остатках в пределах σ—3σ совпадают с аналогичными величинами в молекулах аденозина [4]. Однако экзоциклический угол N9—C1'—C2' в ангидронуклеозиде увеличен примерно на 10° по сравнению с природным соединением. Наблюдаемые различия в экзоциклических углах, прилегающих к оксигруппам, могут быть отнесены на счет действующих систем водородных связей в кристаллических структурах.

Переходя к анализу конформационных свойств молекул 1 и 2 8,1'-О-аАдо^p, прежде всего отметим, что для обеих молекул характерны близкие, но не полностью совпадающие конформации. Так, в молекуле 1 атом O1'' ангидроцикла расположен в плоскости атомов основания, а атомы C1' и C1'' локализованы по разные стороны этой плоскости, причем атом C1' выведен в сторону атома O4' (табл. 3). Конформация ангидроцикла первой молекулы — твист (^{c1'}T_{C1''}). В молекуле 2 в плоскости атомов основания находятся атомы O1'' и C1'', атом же C1' отклонен в сторону

Отклонение атомов (\AA) и коэффициенты среднеквадратичных плоскостей вида $Ax + By + Cz = D$, проведенных через атомы, отмеченные звездочкой

Молекула 1				Молекула 2			
Атомы	Плоскость 1	Плоскость 2	Плоскость 3	Атомы	Плоскость 1	Плоскость 2	Плоскость 3
N6	0,000*			N6	-0,013*		
C6	-0,012*			C6	+0,006*		
N1	-0,001*			N1	-0,006*		
C2	0,003*			C2	+0,007*		
N3	0,002*			N3	-0,004*		
C4	-0,002*			C4	+0,006*		
C5	0,005*			C5	+0,012*		
N7	0,012*			N7	+0,009*		
C8	-0,003*	0,000*		C8	-0,003*	+0,013*	
N9	-0,007*	0,000*	0,881	N9	-0,014*	-0,008*	0,968
C1'	-0,197	-0,189	0,000*	C1'	-0,147	-0,151	0,000*
C1''	0,118	0,123		C1''	+0,006	+0,007*	
O1''	-0,002	0,000*		O1''	-0,025	-0,012*	
O4'	-1,556	-1,547	0,000*	O4'	-1,461	-1,470	0,000*
C2'			0,401	C2'			0,305
C3'			-0,213	C3'			-0,332
C4'			0,000*	C4'			0,000*
Коэф- фи- циен- ты				Коэффи- циенты			
A	-6,919	-6,920	-0,767	A	+6,885	+6,892	0,345
B	-1,014	-0,989	6,714	B	+1,512	+1,461	6,409
C	3,014	3,013	-12,634	C	-3,431	-3,318	6,816
D	0,408	0,435	0,799	D	3,210	3,262	13,385

атома O4' (табл. 3). Конформация ангидроцикла этой молекулы — конверт ($E^{C1'}$).

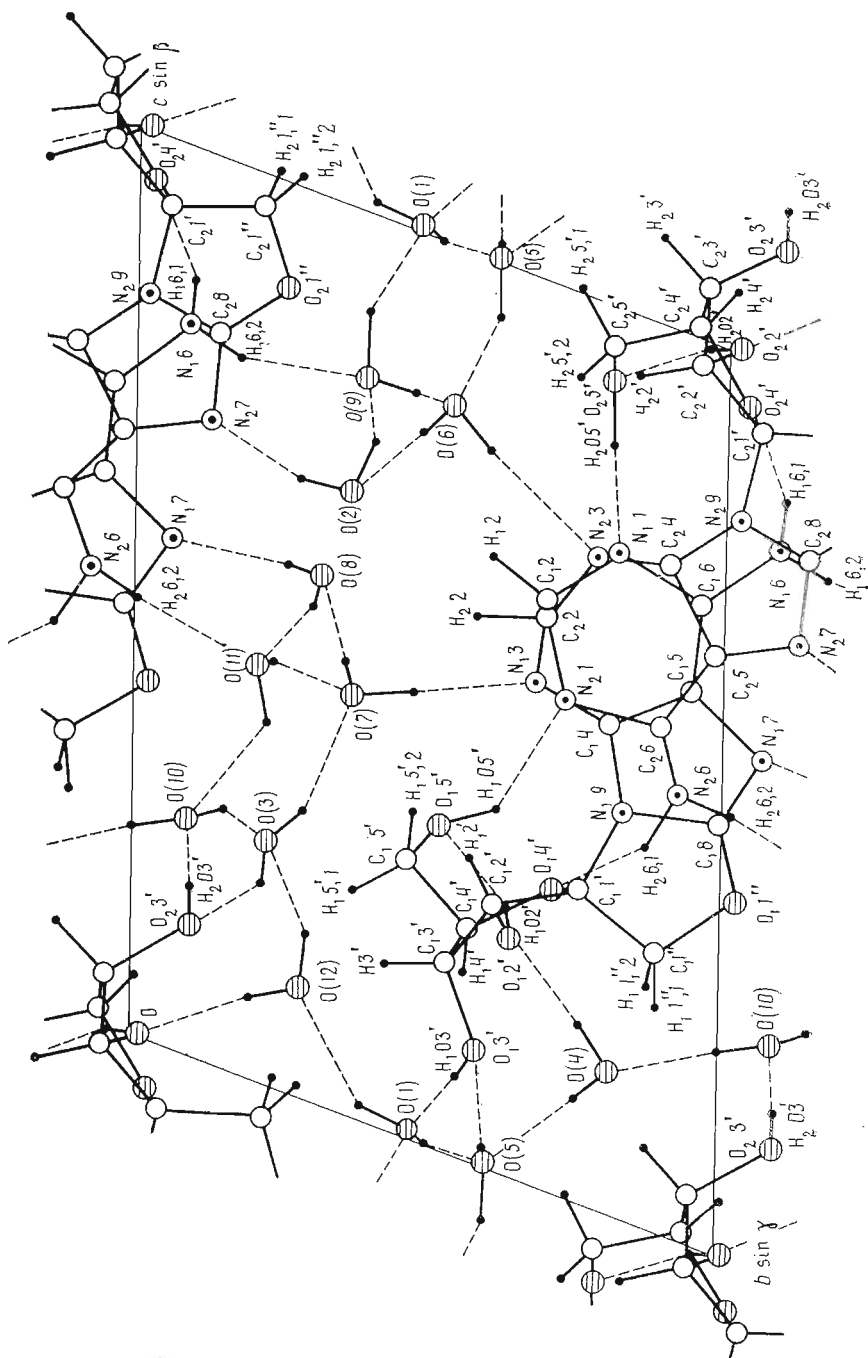
Конформация фуранозного фрагмента в молекуле 1 — слабый твист (2T_3). Атомы C2' и C3' отклонены от плоскости атомов C1', O4' и C4' на 0,401 и 0,213 \AA соответственно (табл. 3). Фазовый угол псевдovращения (P_1) равен 174,2°, максимальная амплитуда псевдovращения (ψ_{m1}) составляет 38,0°. Плоскости атомов фуранозного остатка и основания образуют между собой угол 88,2°.

Конформация фуранозного цикла в молекуле 2 — почти чистый твист (${}^2T'$). Атом C2' и C3' выведены из плоскости атомов C1', O4' и C4' на 0,305 и 0,332 \AA соответственно (табл. 3). Фазовый угол псевдovращения (P_2) равен 180,7°, максимальная амплитуда псевдovращения (ψ_{m2}) составляет 38,9°. Угол между плоскостями сахара и основания равен 86,4°.

Для обеих молекул 8,1'-O-aAdo^p характерна закрепленная *син*-конформация относительно N-гликозидной связи с торсионными углами χ_1 и χ_2 (C4-N9-C1'-O4'), равными 68,5 и 65,7° соответственно. Одинаковую *транс*-конформацию имеют эти молекулы и относительно экзоциклической связи C4'-C5'. Торсионные углы C3'-C4'-C5'-O5' и O4'-C4'-C5'-O5' в молекуле 1 составляют 175,0 и 58,0°, в молекуле 2 — 178,3 и 60,7°. Близкие значения торсионных углов вокруг N-гликозидной связи (угол C2-N1-C1'-O4' равен 65,0°) и вокруг экзоциклической связи C4'-C5' (угол C3'-C4'-C5'-O5' равен 180,0°, угол O4'-C4'-C5'-O5' равен 62,6°) обнаружены также в структуре 6,1'-O-aCyd^p [1, 2]. Это свидетельствует о жесткости строения названных фрагментов в молекулах *син*-ангидроуклеозидов пуринового и пиримидинового рядов.

Для сравнения конформационных параметров молекул 8,1'-O-aAdo^p и природного аденозина ниже приведем значения соответствующих параметров, вычисленные по координатам атомов в структуре аденозина [4]: конформация относительно N-гликозидной связи — *анти* (угол χ (C4-N9-C1'-O4') равен -171,4°), конформация рибозы — 3T_2 , отклонения атомов C3' и C2' от плоскости атомов C4', O4' и C1' равны 0,404 и 0,189 \AA ,

a.



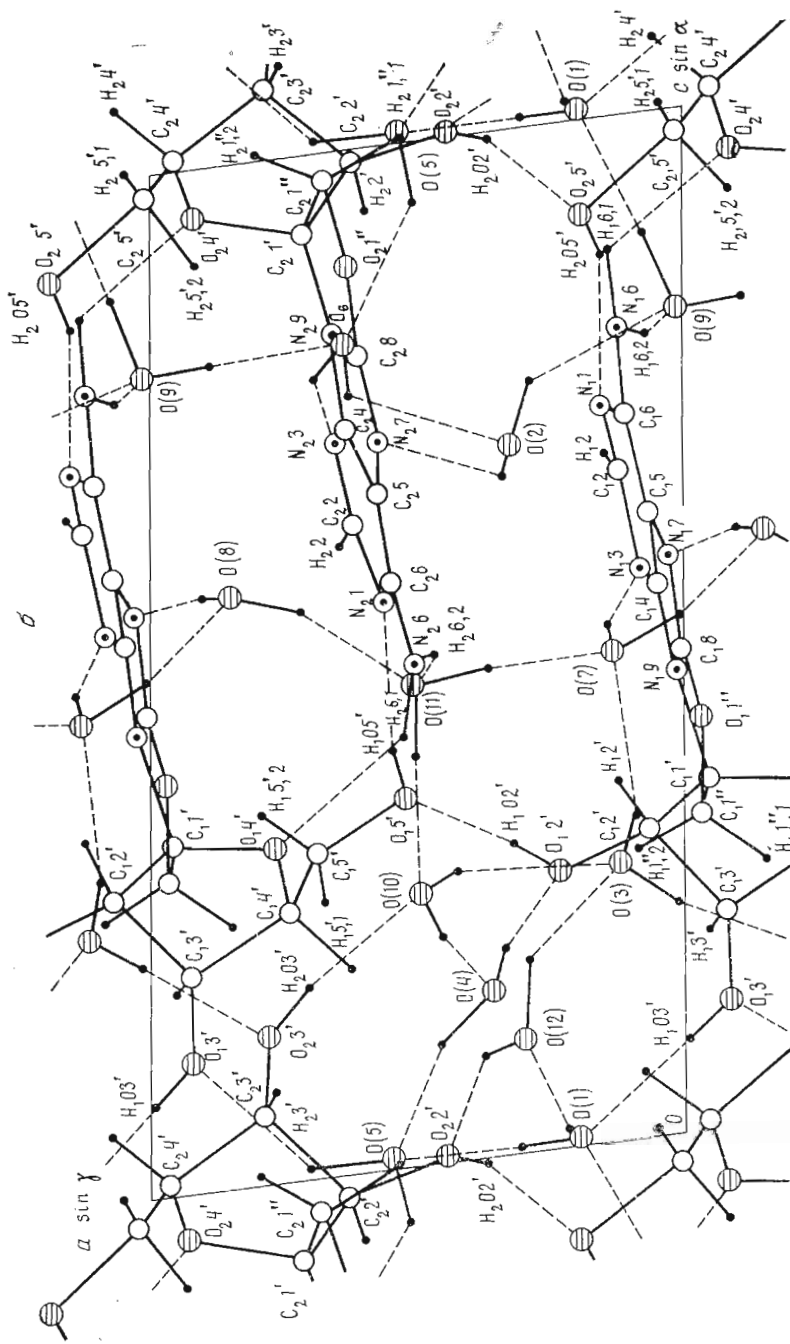


Рис. 2. Упаковка молекул 8.1'-O-адор и молекул H₂O в кристаллической структуре (вид вдоль осей *a* (а) и *b* (б)). Водородные связи изображены пунктирными линиями. Подстрочные индексы обозначают номера молекул.

Геометрические параметры водородных связей

Атом-донор (D(x, y, z))	Атом-акцептор (A), положение A	Расстояние, Å		Угол D—H...A, град
		D...A	H...A	
N ₁ 6	O ₂ 4' (x-1, y, z)	2,985	2,26	128,5
N ₂ 6	O ₁ 4' (x+1, y, z)	3,077	2,29	133,4
N ₁ 6	O*(9) (x, y+1, z)	2,969	2,11	158,4
N ₂ 6	O*(14) (x, y+1, z)	2,939	2,02	151,5
O ₂ 5'	N ₁ 1 (x+1, y, z)	2,752	1,76	167,0
O ₁ 5'	N ₂ 1 (x-1, y, z)	2,767	2,01	145,3
O ₁ 2'	O ₁ 5' (x+1, y, z)	2,632	1,74	153,4
O ₂ 2'	O ₂ 5' (x-1, y, z)	2,643	1,80	164,7
O ₁ 3'	O*(1) (x, y, z)	2,783	1,91	175,4
O ₂ 3'	O*(10) (x, y+1, z+1)	2,704	1,87	171,9
O*(7)	N ₁ 3 (x, y, z)	2,875	2,06	163,8
O*(6)	N ₂ 3 (x, y, z)	2,888	2,03	161,6
O*(8)	N ₁ 7 (x+1, y-1, z)	2,955	2,12	175,6
O*(2)	N ₂ 7 (x, y-1, z)	2,954	2,33	121,5
O*(4)	O ₁ 2' (x, y, z)	2,823	1,96	170,2
O*(12)	O ₂ 2' (x, y-1, z-1)	2,812	1,93	160,7
O*(5)	O ₁ 3' (x+1, y, z)	2,831	2,10	134,0
O*(3)	O ₂ 3' (x-1, y-1, z-1)	2,831	2,16	134,3
O*(1)	O*(12) (x, y, z)	2,740	2,07	144,7
O*(1)	O*(5) (x, y, z)	2,880	2,04	175,3
O*(9)	O*(1) (x, y, z+1)	2,812	1,85	160,9
O*(2)	O*(9) (x, y, z)	2,928	2,17	135,9
O*(6)	O*(2) (x, y, z)	2,809	2,20	128,0
O*(3)	O*(7) (x, y, z)	2,754	2,00	150,2
O*(10)	O*(3) (x, y, z)	2,967	2,21	154,7
O*(12)	O*(3) (x, y, z)	2,786	2,06	143,6
O*(4)	O*(5) (x, y, z)	2,801	1,92	156,9
O*(10)	O*(4) (x, y-1, z)	2,706	1,76	173,1
O*(5)	O*(6) (x, y, z-1)	2,829	2,13	129,3
O*(9)	O*(6) (x-1, y, z)	2,946	1,88	165,1
O*(7)	O*(8) (x-1, y, z)	2,877	1,94	169,9
O*(11)	O*(7) (x, y, z)	2,883	1,93	158,2
O*(8)	O*(11) (x, y, z)	2,779	1,90	157,4
O*(11)	O*(10) (x, y, z)	2,812	1,83	151,2

* Атомы кислорода молекул воды (в скобках приведен номер молекулы). Подстрочный индекс обозначает номер молекулы соединения.

$P=6,9^\circ$, конформация относительно экзоциклической связи C4'—C5'—*trans* (двугранные углы C3'—C4'—C5'—O5' и O4'—C4'—C5'—O5' соответственно равны $176,9$ и $60,1^\circ$). Итак, видно, что в молекулах 8,1'-O-aAdo^p сохраняется характерная для молекул аденозина конформация относительно экзоциклической связи C4'—C5', наблюдается переход конформации рибозного остатка от C3'-*эндо*-C2'-*экзо* к C2'-*эндо*-C3'-*экзо* и изменение взаимной ориентации сахарного остатка и основания от *анти* до *син*.

Довольно своеобразно осуществлена унаковка молекул 8,1'-O-aAdo^p в кристаллическую структуру. Как уже отмечалось, в отличие от 6,1'-O-aCyd^p молекулы 8,1'-O-aAdo^p проявляют высокую тенденцию к гидратации. В результате в кристалле на каждую молекулу 8,1'-O-aAdo^p приходится по шесть молекул воды, включенных в сложную систему водородных связей. В образовании водородных связей участвуют также все атомы азота (кроме атома N9) оснований и атомы кислорода оксигрунн углеводных остатков. Атомы O1'' ангидроциклов в водородные связи не включены (рис. 2а, б).

Другой интересной особенностью кристаллической структуры 8,1'-O-aAdo^p является присутствие в ней операции сверхсимметрии [12]. Две кристаллографически независимые молекулы 1 и 2 оказываются связанными нетривиальным преобразованием, так называемой осью $2q$. В общем случае операция сверхсимметрии $2q$ представляет собой поворот на 180° вокруг оси сверхсимметрии и сдвиг δ вдоль оси поворота. В настоя-

щей структуре сдвиг δ равен нулю. Ось $2q$ параллельна узловому ряду $[010]$ и пересекает координатную плоскость (010) в точке $x=0,373$, $y=0,00$, $z=0,641$. Молекулы 1 и 2 ангидронуклеозида преобразуются друг в друга операцией $2q$ с точностью $\Delta=0,09$ Å. Точность операции сверхсимметрии (Δ) обычно определяется как $(\sum_i \Delta_i^2/N)^{1/2}$ [13], где Δ_i —

половина расстояния между одноименными атомами молекулы 1 и молекулы 1' (или 2 и 2'), полученной из молекулы 2 (или 1) действием оси сверхсимметрии $2q$, а N — число атомов в молекуле. Максимальное значение Δ_i для двух молекул $8,1'$ -O-aAdo^p составляет 0,15 Å. Проверка действия операции сверхсимметрии на шесть пар молекул воды показала, что этой операции подчинены только четыре пары молекул: $H_2O(1) - H_2O(10)$, $H_2O(3) - H_2O(5)$, $H_2O(6) - H_2O(7)$, $H_2O(4) - H_2O(12)$ (см. табл. 1 и рис. 2а, б). Максимальное значение Δ_i для них составляет 0,29 Å, а Δ для структуры с учетом этих молекул воды возрастает незначительно (до 0,11 Å). Оставшиеся две пары молекул воды — $H_2O(2) - H_2O(8)$ и $H_2O(9) - H_2O(11)$ — операции сверхсимметрии не подчиняются, хотя по проекции структуры вдоль оси a (рис. 2а) они кажутся симметрически связанными. Для этих двух пар молекул воды максимальное значение Δ_i равно 1,43 Å, а Δ для всей структуры с их учетом составляет 0,34 Å. Причина столь высоких значений последних Δ видна из проекции структуры вдоль оси b (рис. 2б). Несмотря на то что указанные пары молекул воды образуют водородные связи с одноименными атомами молекул 1 и 2 ангидронуклеозида (табл. 4), топологически они различны. Так, молекулы $H_2O(8)$ и $H_2O(9)$ взаимодействуют с нуклеиновым основанием молекулы 1 со стороны, обращенной к фуранозному циклу, а молекулы $H_2O(2)$ и $H_2O(11)$ локализованы с противоположной стороны основания молекулы 2.

Геометрические параметры водородных связей приведены в табл. 4. Водородные связи типа $N_{1,2}6 - H \cdots O_{2,1}4'$ и $O_{1,2}5'H \cdots N_{2,1}1$ связывают кристаллографически независимые молекулы $8,1'$ -O-aAdo^p в димеры (рис. 2а, б). Димеры в свою очередь объединяются в бесконечные стопки с помощью водородных связей $O_{1,2}2' - H \cdots O_{2,1}5'$, действующих между молекулами одного типа, сдвинутых на трансляцию по оси a . Стопки дополнительно упрочнены стекинг-взаимодействиями адениновых оснований. Отдельные стопки молекул $8,1'$ -O-aAdo^p связываются между собой в трехмерный кристалл системой водородных связей через молекулы воды, т. е. стопки молекул ангидронуклеозида окружены со всех сторон растворителем и как бы плавают в нем.

Экспериментальная часть

$8,1'$ -O-aAdo^p синтезировали аммонолизом $1',3',4',6'$ -тетра-О-ацетил-8-бромпирофурамина с одновременным замыканием ангидроцикла в соответствии с методикой [14, 15]. Необходимые для рентгеновской съемки кристаллы были выращены из насыщенного при 80°С водного раствора $8,1'$ -O-aAdo^p медленным охлаждением раствора до ~20°С.

Пространственная группа кристаллов $P4_1$, параметры элементарной ячейки: $a=6,941(2)$, $b=9,764(1)$, $c=14,341(4)$ Å, $\alpha=110,08(1)$, $\beta=97,92(3)$, $\gamma=87,02(2)^\circ$, $Z=2$ ($8,1'$ -O-aAdo^p·6H₂O). В элементарной ячейке содержатся две кристаллографически независимые молекулы $8,1'$ -O-aAdo^p и 12 молекул H₂O. Интенсивности рефлексов и параметры элементарной ячейки измерены на автоматическом дифрактометре САД-4F на $CuK\alpha$ -излучении с графитовым монохроматором. Съемка проведена методом $\theta/2\theta$ -сканирования в области углов рассеяния 20 до 150°. Экспериментальные данные скорректированы на факторы Лорентца и поляризации. В исследовании использованы интенсивности 3589 независимых отражений с $I \geq 3\sigma(I)$.

Структура решена прямым методом по программе SHELXTL [16]. Координаты атомов Н определены и уточнены по серии разностных синтезов электронной плотности. Уточнение структуры проведено полноматричным методом наименьших квадратов в приближении анизотропного теплового движения неводородных атомов. Атомы Н вводились в расчеты методом наименьших квадратов с фиксированными координатами и индивидуальными изотропными температурными факторами. Значения последних принимались равными значениям этих факторов для неводородных атомов, с которыми атомы водорода ковалентно связаны. Расчеты разностных синтезов и уточнение структуры проведены по программе «Рентген-75» [17]. Окончательное значение фактора R равно 5,0%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурская Г. В., Джавадова Г. М., Цапкина Е. Н., Завгородний С. Г., Флорентьев В. Л. // Биооргани. химия. 1987. Т. 13. № 10. С. 1382—1387.
2. Гурская Г. В., Джавадова Г. М., Цапкина Е. М., Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Флорентьев В. Л. // Докл. АН СССР. 1983. Т. 273. № 2. С. 340—343.
3. Taylor R., Kennard O. // J. Mol. Struct. 1982. V. 78. № 1. P. 1—28.
4. Lai T. F., Marsh R. E. // Acta crystallogr. 1972. V. B28. № 7. P. 1982—1989.
5. Neidle S., Taylor G. L., Cowling P. C. // Acta crystallogr. 1979. V. B35. № 3. P. 708—712.
6. Suck D., Saenger W. // Acta Cryst. 1973. V. B29. № 6. P. 1323—1330.
7. Delbaere L. T. J., James M. N. G. // Acta crystallogr. 1973. V. B29. № 12. P. 2905—2912.
8. Birnbaum G. I., Giziewicz J., Huber C. P., Shugar D. // J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. № 15. P. 4640—4644.
9. Yamagata Y., Koshibe M., Tokuoaka R., Fujii S., Fujiwara T., Kanai T., Tomita K. // Acta crystallogr. 1979. V. B35. № 2. P. 382—389.
10. Yamagata Y., Fujii S., Kanai T., Ogawa K., Tomita K. // Acta crystallogr. 1979. V. B35. № 2. P. 378—382.
11. Sutton L. E. // Tables of interatomic distances and configuration in molecules and ions. Suppl. Spec. Publ. London, 1965. № 18.
12. Зоркий П. М. Проблемы кристаллохимии. М.: Наука, 1984.
13. Куккина Т. Н., Зоркий П. М. // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 1982. Т. 22. № 3. С. 248—252.
14. Zavgorodny S. G. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 31. P. 3003—3006.
15. Завгородний С. Г. // Докл. АН СССР. 1981. Т. 257. № 1. С. 117—119.
16. Sheldrick G. M. SHELXTL—system for crystallographic calculations. Revision 3, July 1981. Nicolet XRD corp., USA.
17. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. А. Рентген-75. Автоматизированная система программ для расшифровки структур кристаллов. Черноголовка, 1975.

Поступила в редакцию
21.I.1987

X-RAY INVESTIGATIONS OF ANHYDRONUCLEOSIDES.
II. THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF
8,1'-ANHYDRO-8-HYDROXY-9-(2- β -D-PSICOFURANOSYL) ADENINE

GURSKAYA G. V., JAVADOVA G. M., SOBOLEV A. N.*,
CHERNIKOVA N. Yu.**, ZAVGORODNY S. G.***, FLORENTIEV V. L.,
GOTTIKH B. P.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR, Moscow:

**L. Ya. Karpov Physico-Chemical Institute; ** M. V. Lomonosov*

*Moscow State University; ***All-Union Scientific Research Institute
of Biotechnology, Moscow*

The molecular and crystal structure of 8,1'-anhydro-8-hydroxy-9-(2- β -D-psicofuranosyl)adenine (8,1'-O-aAdoⁿ) possessing a characteristic fasten *syn*-conformation about N-glycosidic bond is presented. The space group is *P1*, with cell dimensions $a=6,941(2)$, $b=9,764(1)$, $c=14,341(4)$ Å, $\alpha=110,08(1)$, $\beta=97,92(3)$, $\gamma=87,02(2)^\circ$, $Z=2$ (8,1'-O-aAdoⁿ·6H₂O). The crystals are highly hydrated. A unit cell contains two independent molecules (1, 2) of anhydronucleoside and 12 molecules of water. The structure was solved by the direct method and refined by least-square calculations, with the final *R* index 5,0%. The two independent molecules have similar conformations, vis. *syn*-conformation about N-glycosidic bond and *trans*-conformation about exocyclic C(4')—C(5') bond. Conformation of the anhydrocycle in the molecule 1 is twist ($^C C_{(1'')}$), and the puckering of the furanose ring is weak twist ($^2 T_3$). The conformation of anhydrocycle in the molecule 2 is envelope ($E^{C(1')}$), and the puckering of the furanose ring is almost pure twist ($^2_3 T$). A special property of the structure is the presence of the supersymmetry operation $2q$ which connects the molecules 1 and 2 and four pairs of water molecules. Two pairs of water molecules do not submit to this supersymmetry.