



УДК 547.792(2+4):548.73

СТРУКТУРА

И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ РИБАВИРИНА

II *. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

1-(1,5-ДИГИДРОКСИ-3-ОКСАПЕНТ-2-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-КАРБОКСАМИДА

Цапкина Е. Н., Гурская Г. В., Завгородний С. Г. *,
Линдеман С. В. **, Стручков Ю. Т. **, Флорентьев В. Л.

Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва;

* Всесоюзный научно-исследовательский институт биотехнологии

Министерства медицинской и микробиологической промышленности, Москва;

** Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва

Рентгенографически определена молекулярная и кристаллическая структура противовирусного агента 1-(1,5-дигидрокси-3-оксапент-2-ил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид, обладающего умеренной биологической активностью по отношению к вирусу простого герпеса типа 1. Пространственная группа кристаллов — $P2_1/n$, параметры элементарной ячейки: $a=10,119(1)$, $b=7,529(1)$, $c=13,585(1)$ А, $\beta=107,82(1)^\circ$, $V=985,4(2)$ А³, $Z=4$ (C₇H₁₂N₄O₄). Структура решена прямым методом и уточнена блоком-диагональным методом наименьших квадратов до $R=2,9\%$ по 1045 рефлексам с $I \geq 3,5 \sigma(I)$. В молекуле реализована *gash*-конформация относительно связи C4'—C5' (торсионный угол O5'—C5'—C4'—O4' = $-71,8^\circ$) и *trans*- вокруг связи O4'—C4' (торсионный угол C1'—O4'—C4'—C5' = $-165,1^\circ$). Наличие карбоксамидной группы при атоме C5 триазольного цикла создает благоприятные стерические возможности для образования внутримолекулярной водородной связи C1'—H1'...O6.

Настоящее сообщение является продолжением работ по исследованию стереохимии ациклических аналогов антивирусного агента рибавирина и посвящено определению кристаллической и молекулярной структуры 1-(1,5-дигидрокси-3-оксапент-2-ил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (5-DHPT). Несмотря на то что молекула 5-DHPT отличается от молекулы ранее исследованного нами соединения — 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (5-HEMT) [1] — лишь наличием оксиметильного заместителя при атоме C1', 5-DHPT обладает меньшей по сравнению с 5-HEMT противовирусной активностью по отношению к вирусу простого герпеса типа 1.

На рис. 1 изображена молекула 5-DHPT; использованная нумерация атомов принята для удобства аналогичной нуклеозидной, приведены длины валентных связей (А) и валентные углы (град) между неводородными атомами. Длины связей и валентные углы между атомами Н и С, N, O представлены в табл. 1. Координаты атомов молекулы, их температурные факторы, а также соответствующие стандартные отклонения приведены в табл. 2.

Из сравнения длин связей и величин валентных углов в триазольном цикле молекулы 5-DHPT с аналогичными величинами в молекулах 5-HEMT [1] и рибавирина [2] видно, что они согласуются в пределах $\sigma-3\sigma$, за исключением связи C3—N4, которая длиннее примерно на 8σ , чем в молекуле 5-HEMT, но такая же, как в рибавирине. Последнее, по-видимому, обусловлено участием атомов N4 в структурах 5-DHPT и рибавирина в межмолекулярных водородных связях, а также наличием в кристалле 5-HEMT укороченных межмолекулярных контактов C3...O4'.

Строение карбоксамидной группы в пределах точности совпадает с геометрией этой группы в структуре 5-HEMT и отличается от структуры рибавирина некоторым увеличением угла O6—C6—N6 и уменьшением

* Сообщение I см. [1]. Корреспонденцию просим адресовать Г. В. Гурской.

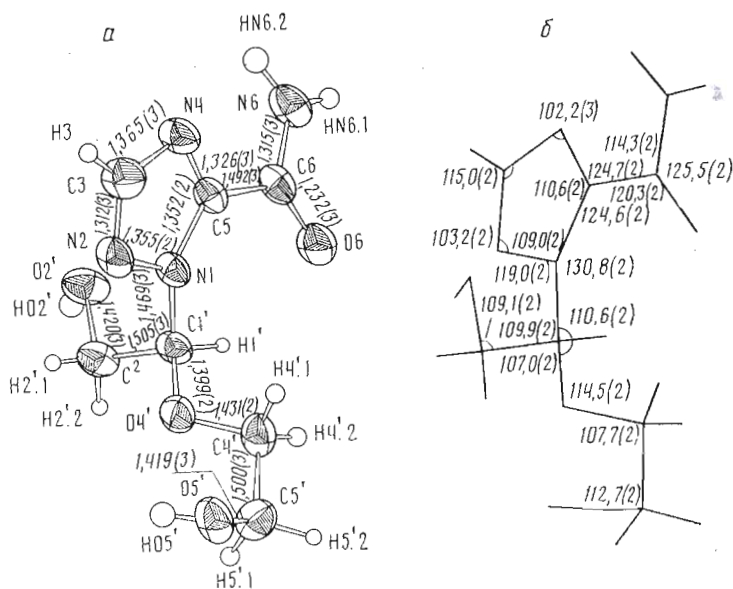


Рис. 1. Строение молекул 5-DHPT с указанием длин связей \AA (а) и валентных углов, град (б). Атомы O, N, C изображены эллипсоидами тепловых колебаний с 50%-ной вероятностью

угла C5—C6—N6. Такая деформация валентных углов может быть вызвана образованием внутримолекулярных водородных связей C1'—H...O6 в структурах 5-DHPT и 5-HEMT и их отсутствием в молекулах рибавирина. Карбоксамидный фрагмент в молекуле 5-DHPT ориентирован симметрично относительно триазольного кольца, т. е. углы N1—C5—C6 и N4—C5—C6 равны. Аналогичная ситуация наблюдается в 5-HEMT и в одной из кристаллических форм рибавирина. Однако в другой форме рибавирина эта симметрия нарушена: экзоциклический угол, примыкающий к двойной связи в кольце триазола, увеличен по сравнению с углом, прилегающим к одинарной связи. Но сумма всех валентных углов при атомах, к которым присоединена карбоксамидная группа в этих соединениях, остается постоянной (360°).

В 5-DHPT длина псевдогликозидной связи N1—C1' близка к длине аналогичной связи в молекуле 5-HEMT, но укорочена примерно на 4σ по сравнению с рибавирином. Если же провести сравнение со структурой ацикловира, то видно, что ее длина попадает в интервал значений, наблюдаемых для трех кристаллографически независимых молекул ацикловира [3]. Экзоциклические углы при атоме N1 в 5-DHPT различаются между собой на $11,8^\circ$, т. е. в исследованной структуре так же, как и в 5-HEMT и рибавирине, псевдогликозидная связь ориентирована асимметрично относительно триазольного цикла, причем степень асимметрии значительно превышает величины, наблюдаемые в отношении нуклеиновых оснований [3].

По аналогии со структурой 5-HEMT длины связей в гидроксизетоксигруппе 5-DHPT попадают в интервалы значений, обнаруженных для трех кристаллографически независимых молекул ацикловира. В пределах σ — 3σ эти связи, за исключением связи C4'—O4', также согласуются с аналогичными связями в молекуле рибавирина. Связь C4'—O4' по сравнению со связью C4'—O4' фуранозного цикла рибавирина укорочена на 6σ . Незначительное сокращение данной связи наблюдается во всех упомянутых в настоящем сообщении соединениях с разомкнутым углеводным циклом. Однако, несмотря на это, во всех ациклических аналогах, как и в фуранозных циклах нуклеозидов, прослеживается одна и та же закономерность — связь O4'—C4' длиннее связи O4'—C1'.

Что касается валентных углов в гидроксизетоксигруппе, то в структуре 5-DHPT, как и в 5-HEMT, наблюдается увеличение по сравнению с аци-

Длины связей и валентные углы между атомами Н и С, N, O в молекуле 5-DHPT *

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
C3-H3	0,95(2)	O2'-HO2'	0,88(2)
N6-HN6.1	0,83(2)	C4'-H4'.1	0,99(2)
N6-HN6.2	0,98(2)	C4'-H4'.2	1,03(2)
C1'-H1'	0,99(2)	C5-H5'.1	0,96(2)
C2'-H2'.1	0,94(2)	C5'-H5'.2	1,01(2)
C2'-H2'.2	0,99(2)	O5'-HO5'	0,90(3)
Угол	Величина угла, град	Угол	Величина угла, град
N2-C3-H3	120(1)	C2'-O2'-HO2'	109(2)
N4-C3-H3	125(1)	O4'-C4'-H4'.1	108(1)
C6-N6-HN6.1	117(1)	O4'-C4'-H4'.2	109(1)
C6-N6-HN6.2	124(1)	C5'-C4'-H4'.1	110(1)
HN6.1-N6-HN6.2	118(2)	C5'-C4'-H4'.2	109(1)
N1-C1'-H1'	106(1)	H4'.1-C4'-H4'.2	113(2)
C2'-C1'-H1'	112(1)	C4'-C5'-H5'.1	107(1)
O4'-C1'-H1'	112(1)	C4'-C5'-H5'.2	108(1)
C1'-C2'-H2'.1	109(1)	O5'-C5'-H5'.1	111(1)
C1'-C2'-H2'.2	112(1)	O5'-C5'-H5'.2	106(1)
O2'-C2'-H2'.1	109(1)	H5'.1-C5'-H5'.2	113(2)
O2'-C2'-H2'.2	108(1)	C5'-O5'-HO5'	109(2)
H2'.1-C2'-H2'.2	109(2)		

* В скобках здесь и в других таблицах приведены стандартные отклонения.

Таблица 2

Относительные координаты ($\times 10^4$ для С, N, O и $\times 10^3$ для Н) и тепловые параметры атомов в структуре 5-DHPT

АТОМ	x/a	y/b	z/c	$B_{экв}$	АТОМ	x/a	y/b	z/c	$B_{изо}$
N1	2627(2)	5872(2)	4094(1)	2,56(5)	H3	499(2)	692(3)	331(1)	3,7(4)
N2	3324(2)	7171(2)	3771(1)	3,35(6)	HN6.1	304(2)	17(3)	416(1)	4,3(5)
C3	4333(2)	6306(3)	3563(2)	3,54(7)	HN6.2	380(2)	123(3)	351(2)	6,5(6)
N4	4329(2)	4512(2)	3709(1)	3,26(5)	H1'	100(2)	521(2)	453(1)	2,1(4)
C5	3235(2)	4293(2)	4039(2)	2,46(6)	H2'.1	54(2)	787(3)	299(1)	3,4(4)
C6	2783(2)	2559(3)	4359(2)	2,99(6)	H2'.2	-69(2)	695(2)	328(1)	3,3(4)
O6	2028(2)	2520(2)	4919(1)	4,35(5)	HO2'	-67(2)	520(3)	216(2)	5,8(6)
N6	3272(2)	1161(2)	4006(2)	4,15(6)	H4'.1	289(2)	709(3)	618(1)	4,2(5)
C1'	1283(2)	6292(2)	4242(2)	2,73(6)	H4'.2	132(2)	624(3)	611(2)	4,9(5)
C2'	251(2)	6798(3)	3224(2)	3,43(6)	H5'.1	64(2)	921(3)	625(1)	4,4(5)
O2'	206(2)	5439(2)	2490(1)	4,00(5)	H5'.2	179(2)	851(3)	732(1)	3,5(4)
O4'	1406(1)	7747(2)	4904(1)	3,09(4)	HO5'	223(2)	1085(4)	595(2)	7,6(7)
C4'	1877(2)	7312(3)	5981(2)	3,42(6)					
C5'	1591(2)	8882(3)	6566(2)	3,56(7)					
O5'	2485(2)	10337(2)	6574(1)	3,69(4)					

кловиром угла $C1'-O4'-C4'$ и уменьшение угла $O4'-C4'-C5'$ примерно на 5°. Эта закономерность в изменении валентных углов может быть отнесена на счет внутримолекулярных водородных связей $C1'-H\dots O6$, существующих в молекулах исследованных нами аналогов.

Длины связей гидроксиметильной группы в пределах $\sigma-3\sigma$ совпадают с данными для структур 1-(2-гидроксиэтил)цитозина [4] и 1-(2-гидроксиэтил)тимина [5], имеющих аналогичные фрагменты. Однако угол $C1'-C2'-O2'$ несколько уменьшен и близок к тетраэдрическому.

Конформационной особенностью молекулы 5-DHPT является присутствие в ней трех плоских группировок атомов: это атомы триазольного цикла, атомы карбоксамидной группы и атом C5, а также атомы $C1'$, $C2'$, $O2'$, $O4'$ (табл. 3). Угол между плоскостями карбоксамидной группы и

триазольного цикла равен $20,1^\circ$. Заметим, что в молекуле 5-НЕМТ величина соответствующего угла составляет $5,6^\circ$. В одной из полиморфных форм рибавирина карбоксамидная группа лежит в плоскости основания, а в другой — под углом 15° к ней. Кроме того, присоединение карбоксамидной группы в молекуле 5-ДНРТ именно к атому С5 так же, как и в молекуле 5-НЕМТ, создает благоприятные стерические возможности для образования внутримолекулярной водородной связи $C1'-N1' \dots O6$ (табл. 4). Плоскость, проведенная через атомы $C1', C2', O2', O4'$, фактически перпендикулярна плоскости кольца триазола, образуя с ней угол, равный $92,8^\circ$. Оставшиеся атомы $C4', C5', O5'$ лежат в плоскости, прибли-

Таблица 3

Уравнения среднеквадратичных плоскостей, проведенных через атомы, отмеченные звездочками, и отклонения атомов от этих плоскостей

Атом	Отклонение, Å	Атом	Отклонение, Å
Плоскость 1: $0,311x + 0,120y + 0,943z = 5,814$			
N1*	0,007	C5*	-0,005
N2*	-0,008	C6	0,045
C3*	0,005	C1'	-0,217
N4*	0,000		
Плоскость 2: $0,602x - 0,007y + 0,798z = 5,093$			
C6*	0,000	C5*	0,016
O6*	-0,022	HN6.1*	0,016
N6*	0,029	HN6.2*	-0,038
Плоскость 3: $0,865x + 0,411y - 0,287z = 0,005$			
O2'*	-0,038	O4'*	-0,038
C2'*	0,039	N1	-1,119
C1'*	0,036	C4'	0,472
Плоскость 4: $0,417x - 0,350y + 0,839z = 4,322$			
O5'*	0,000	C4'*	0,000
C5'*	0,000	O4'	-1,295

Таблица 4

Торсионные углы * в ациклическом фрагменте молекулы 5-ДНРТ

Угол	Величина угла, град	Угол	Величина угла, град
N2-N1-C1'-O4'	-54,1(2)	N1-C1'-O4'-C4'	-84,1(2)
C5-N1-C1'-O4'	140,0(3)	O2'-C2'-C1'-O4'	173,5(2)
N2-N1-C1'-C2'	63,9(2)	C2'-C1'-O4'-C4'	156,2(3)
C5-N1-C1'-C2'	-102,1(3)	C1'-O4'-C4'-C5'	-165,1(3)
N1-C1'-C2'-O2'	53,4(2)	O4'-C4'-C5'-O5'	-71,8(2)

* Знаки торсионных углов относятся к конформеру, представленному на рис. 1.

Таблица 5

Геометрические параметры водородных связей в структуре 5-ДНРТ

Атом-донор (Д)	Атом-акцептор (А)	Расстояние, Å		Угол Д-Н...А, град
		Д-А	А...Н	
N6 (x, y, z)	N2 (x, y-1, z)	3,023(2)	2,36(2)	138(2)
N6 (x, y, z)	O2' ($\bar{x}+0,5, y-0,5, \bar{z}+0,5$)	2,952(3)	2,01(2)	160(2)
O2' (x, y, z)	O5' (x-0,5, $\bar{y}+1,5, z-0,5$)	2,716(2)	1,84(2)	175(2)
O5' (x, y, z)	O6 (x, y+1, z)	2,708(2)	1,84(3)	161(2)
C1' (x, y, z)	O6 (x, y, z)	3,009(2)	2,26(2)	132(1)

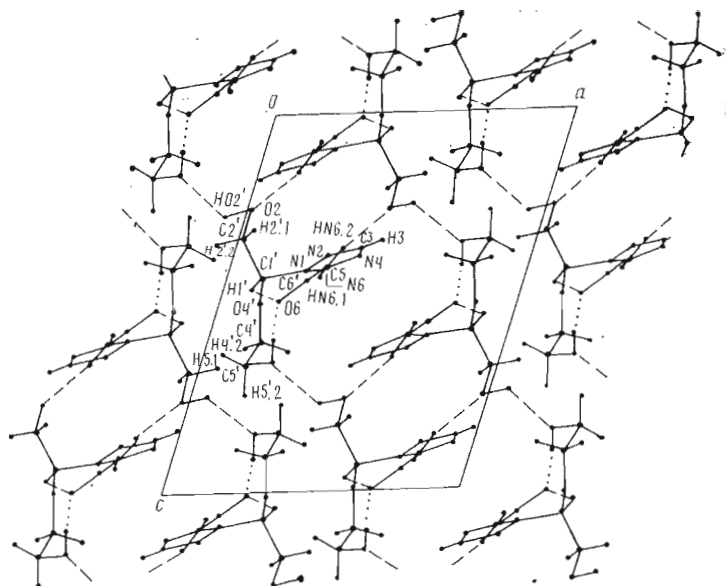


Рис. 2. Укладка молекул 5-ДНРТ в кристаллическую структуру. Вид вдоль оси b . Межмолекулярные водородные связи изображены штриховыми и пунктирными линиями, связи $C1'-H1' \dots O6$ — внутримолекулярные

зительно перпендикулярной к плоскости атомов $C1', C2', O2', O4'$ и параллельной плоскости триазольного цикла. Углы между названными плоскостями соответственно равны $88,6$ и $28,5^\circ$.

Конформация молекулы относительно псевдогликозидной связи и взаимная ориентация связей в ациклическом заместителе, имитирующем фрагмент углеводного цикла, описываются торсионными углами, приведенными в табл. 5. Торсионный угол $O5'-C5'-C4'-O4'$, равный $-71,8^\circ$, соответствует энергетически наиболее выгодному *gash*-ротамеру в нуклеотидах. Такая же конформация реализуется в молекуле 5-НЕМТ и в двух из трех кристаллографически независимых молекул ацикловира. Наблюдаемая в молекуле 5-ДНРТ *транс*-конформация относительно связи $O4'-C4'$ встречается во всех трех кристаллографически независимых молекулах ацикловира, а также в молекуле 5-НЕМТ. Связь $C1'-C2'$ приблизительно перпендикулярна к агликону, торсионные углы $N2-N1-C1'-C2'$ и $C5-N1-C1'-C2'$ равны соответственно $63,9$ и $-102,1^\circ$.

На рис. 2 показана укладка молекул 5-ДНРТ в кристаллическую структуру. В структуре реализован принцип насыщения водородных связей, т. е. в водородных связях участвуют все атомы водорода, потенциально способные их образовывать (табл. 4). В результате каждая молекула 5-ДНРТ выступает в роли донора четырех межмолекулярных связей и в роли акцептора такого же количества Н-связей. Кроме того, имеется одна внутримолекулярная водородная связь типа $C1'-H \dots O6$.

Напомним, что в структурах обеих полиморфных форм рибавирина в образовании водородных связей участвует только один из двух атомов водорода карбоксамидной группы.

Водородные связи $N6-HN6.1 \dots N2$ и $O5'-HO5' \dots O6$ объединяют в цепочки, трансляционно сдвинутые вдоль оси b молекулы 5-ДНРТ. Цепочки в свою очередь с помощью водородных связей $O2'-HO2' \dots O5'$ объединяются в слои, параллельные плоскости (101) . Водородные связи $N6-HN6.2 \dots O2$ соединяют соседние слои попарно в двойные слои (сэндвичи), внутри которых располагаются гидрофильные группы, а на поверхности — гидрофобные. Укладка двойных слоев в кристаллическую структуру осуществляется за счет сил Ван-дер-Ваальса.

Экспериментальная часть

5-DHPT синтезирован по методике [6]. Кристаллы соединения выращены из насыщенного раствора в этаноле медленным испарением растворителя при комнатной температуре. Кристаллы моноклинные, пространственная группа — $P2_1/n$, параметры элементарной ячейки: $a=10,119(1)$, $b=7,529(1)$, $c=13,585(1)$ Å, $\beta=107,82(1)^\circ$, $V=985,4(2)$ Å³; $Z=4$ ($C_7H_{12}N_4O_2$). Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1087 независимых отражений измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger-Watts ($\theta/2\theta$ -сканирование, $\lambda MoK\alpha$, графитовый монохроматор, $(\sin \theta/\lambda)_{\max}=0,616$). Экспериментальные данные скорректированы на факторы Лорентца и поляризации.

Структура расшифрована прямым методом по программе MULTAN и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном для атомов водорода. Атомы водорода локализованы по разностному синтезу Фурие. Первоначально им присваивалось значение температурного параметра $B_{\text{изо}}=5$ Å², которое уточнялось наряду с позиционными параметрами. Окончательное значение фактора расходимости (R) равно 2,9% по 1045 рефлексам с $I \geq 3,5\sigma(I)$.

Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программе INEXTL [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурская Г. В., Цапкина Е. Н., Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Флорентьев В. Л., Горух Б. П. // Биоорган. химия, 1988. Т. 14. № 8. С. 1086–1091.
2. Prusiner P., Sundaralingam M. // Acta crystallogr. 1976. V. B32. № 2. P. 419–426.
3. Birnbaum G. I., Cygler M., Shugar D. // Can. J. Chem. 1984. V. 62. № 12. P. 2646–2651.
4. Shibata M., Takenaka A., Sasada Y. // Acta crystallogr. 1985. V. C41. № 9. P. 1354–1356.
5. Shibata M., Takenaka A., Sasada Y. // Acta crystallogr. 1985. V. C41. № 9. P. 1356–1358.
6. Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Маркс У., Иконова Л. В., Флорентьев В. Л. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 6. С. 819–827.
7. Герр Р. Г., Яновский А. И., Стручков Ю. Т. // Кристаллография. 1983. Т. 28. № 5. С. 1029–1030.

Поступила в редакцию

28.I.1988

После доработки

15.III.1988

STRUCTURE AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF RIBAVIRIN ANALOGUES. II. THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 1-(1,5-DEHYDROXY-3-OXAPENT- 2-YL)-1,2,4-TRIAZOLE-5-CARBOXAMIDE

TSAPKINA E. N., GURSKAYA G. V., ZAVGORODNY S. G. *, LINDEMAN S. V. **,
STRUCHKOV Yu. T. **, FLORENTIEV V. L.

Institute of Molecular Biology, Academy of Sciences of the USSR;

** All-Union Research Institute of Biotechnology;*

*** Institute of Organoelement Compounds,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

X-ray structure of the title compound, an antiviral agent moderately active towards *Herpes simplex* virus type 1, has been determined. The space group is $P2_1/n$, unit cell parameters: $a=10,119(1)$, $b=7,529(1)$, $c=13,585(1)$ Å, $\beta=107,82(1)^\circ$, $Z=4$. The structure was solved by the direct method and refined by least-squares procedure to $R=2,9\%$. The *gauche*-conformation about C4'–C5' bond and *trans*-conformation about O4'–C4' bond are realized in the molecule. The carboxamide group at the C5 atom of triazol cycle provides a steric opportunity for the intramolecular hydrogen bond C1'–H1' ... O6 formation.