



УДК 547.792(2+4):548.73

## СТРУКТУРА

### И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ РИБАВИРИНА

#### III\*. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 1-(2-ГИДРОКСИЭТОКСИМЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДА

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

*Институт молекулярной биологии Академии наук СССР, Москва;  
\* Институт элементоорганических соединений Академии наук СССР, Москва*

Рентгенографически определена молекулярная и кристаллическая структура ациклического аналога рибавирина 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид. Пространственная группа кристаллов - P1, параметры элементарной ячейки:  $a=5,237(1)$ ,  $b=6,960(4)$ ,  $c=11,483(2)$  Å,  $\alpha=93,89(1)$ ,  $\beta=97,43(1)$ ,  $\gamma=94,26(1)^\circ$ ;  $Z=2$ . Структура решена прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов до  $R=3,7\%$ . В структуре обнаружена разупорядоченность - в ячейке статистически сосуществуют два конформера, различающиеся между собой конформацией фрагмента гидроксизетоксиметильной группы. В обоих конформерах наблюдается транс-конформация относительно связи O4'-C4' и реализация *gash*-ротамеров относительно связи C4'-C5'. В структуре выявлена характерная для ациклических соединений приблизительная перпендикулярность связи C1'-O4' к плоскости агликона.

В предыдущих сообщениях авторов были представлены данные рентгеноструктурного исследования 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (5-НЕМТ) [1] и 1-(1,5-дигидрокси-3-оксапент-2-ил)-1,2,4-триазол-5-карбоксамид (5-ДНРТ) [2]. Настоящая работа посвящена изучению молекулярной и кристаллической структуры еще одного представителя ациклических аналогов рибавирина - 1-(2-гидроксиэтоксиметил)-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (3-НЕМТ), который в отличие от 5-НЕМТ и 5-ДНРТ биологической активности не обнаруживает.

Координаты атомов и стандартные отклонения, полученные после уточнения структуры методом наименьших квадратов и соответствующие

Таблица 1

Относительные координаты ( $\times 10^4$  для С, N, O и  $\times 10^3$  для H) и тепловые параметры атомов в структуре 3-НЕМТ\*

АТОМ	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{экв}}$	АТОМ	x/a	y/b	z/c	$B_{\text{изо}}$
N1	-1176(4)	-2106(3)	2407(2)	3,08(6)	H5	-375(6)	-376(4)	308(2)	5,2(7)
N2	-191(4)	-231(3)	2660(2)	2,95(5)	HN6.1	-219(6)	396(4)	530(2)	5,2(7)
C3	-1507(5)	352(3)	3501(2)	2,63(6)	HN6.2	-355(6)	200(4)	512(2)	5,3(7)
N4	-3273(4)	-1000(3)	3810(2)	3,20(6)	H1'.1A	-125	-466	145	5
C5	-2989(6)	-2512(4)	3098(2)	3,47(7)	H1'.2A	156	-341	163	5
C6	-1039(5)	2362(3)	4067(2)	2,80(6)	H1'.1B	-13	-466	173	5
N6	-2443(4)	2795(3)	4904(2)	3,33(6)	H1'.2B	133	-276	125	5
O6	611(4)	3502(2)	3749(2)	3,82(5)	H4'.1A	-429(10)	-189(6)	52(4)	3,4(11)
C1'	-350(6)	-3334(4)	1462(2)	4,01(8)	H4'.2A	-434(9)	-416(6)	4(4)	3,1(11)
O4'A	-960(7)	-2591(5)	291(3)	3,01(9)	H4'.1B	-22(9)	-182(6)	-50(4)	2,9(10)
O4'B	-2222(8)	-3446(4)	486(3)	3,51(10)	H4'.2B	-186(9)	-55(6)	41(4)	2,4(10)
C4'A	-3670(11)	-2738(8)	-28(4)	3,23(14)	H5'.1A	-601	-159	-132	5
C4'B	-1929(11)	-1783(7)	-171(4)	3,06(13)	H5'.2A	-296	-87	-127	5
C5'	-4212(6)	-2001(4)	-1203(2)	3,68(8)	H5'.1B	-586	-231	-87	5
O5'	-3962(4)	-3466(3)	-2076(2)	4,23(6)	H5'.2B	-429	-75	-158	5
					HO5'	-291(7)	-318(4)	-243(3)	7,2(9)

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

\* Сообщение I, II см. [1, 2]. Корреспонденцию просим адресовать Г. В. Гурской.



Длины связей и валентные углы между атомами Н и С, N, O  
в молекуле 3-HEMT

Связь	Длина, Å	Связь	Длина, Å
C5-H5	0,93 (3)	C4'A-H4'.2A	1,04 (4)
N6-HN6.1	0,90 (3)	C4'B-H4'.1B	1,02 (5)
N6-HN6.2	0,84 (3)	C4'B-H4'.2B	1,05 (4)
C1'-H1'.1A	1,00	C5'-H5'.1A	1,00
C1'-H1'.2A	1,00	C5'-H5'.2A	1,00
C1'-H1'.1B	1,00	C5'-H5'.1B	1,00
C1'-H1'.2B	1,00	C5'-H5'.2B	1,00
C4'A-H4'.1A	0,94 (5)	O5'-HO5'	0,75 (3)
Угол	Величина угла, град	Угол	Величина угла, град
N1-C5-H5	120 (2)	C5'-C4'A-H4'.2A	116 (3)
N4-C5-H5	129 (2)	H4'.1A-C4'A-H4'.2A	111 (4)
C6-N6-HN6.1	120 (2)	O4'B-C4'B-H4'.1B	107 (3)
C6-N6-HN6.2	123 (2)	O4'B-C4'B-H4'.2B	108 (2)
HN6.1-N6-HN6.2	116 (3)	C5'-C4'B-H4'.1B	110 (3)
N1-C1'-H1'.1A	109	C5'-C4'B-H4'.2B	115 (2)
N1-C1'-H1'.2A	109	H4'.1B-C4'B-H4'.2B	109 (3)
N1-C1'-H1'.1B	110	C4'A-C5'-H5'.1A	109
N1-C1'-H1'.2B	110	C4'A-C5'-H5'.2A	109
O4'A-C1'-H1'.1A	109	C4'B-C5'-H5'.1B	108
O4'A-C1'-H1'.2A	109	C4'B-C5'-H5'.2B	109
H1'.1A-C1'-H1'.2A	109	O5'-C5'-H5'.1A	109
O4'B-C1'-H1'.1B	110	O5'-C5'-H5'.2A	109
O4'B-C1'-H1'.2B	110	H5'.1A-C5'-H5'.2A	109
H1'.1B-C1'-H1'.2B	109	O5'-C5'-H5'.1B	108
O4'A-C4'A-H4'.1A	105 (3)	O5'-C5'-H5'.2B	108
O4'A-C4'A-H4'.2A	107 (3)	H5'.1B-C5'-H5'.2B	109
C5'-C4'A-H4'.1A	108 (3)	C5'-O5'-HO5'	111 (2)

ного цикла в пределах  $\sigma$ - $3\sigma$ , согласуется с данными, полученными для структур ацикловира, 5-HEMT и 5-DHPT. Лишь длины связей C1'-O4'A и C4'B-C5', определенные с наименьшей точностью в разупорядоченном фрагменте оксиэтоксиметильной группы, значительно превосходят наблюдаемые значения в указанных молекулах. В молекуле 3-HEMT, так же как во всех упомянутых в настоящем сообщении соединениях с разомкнутым углеводным циклом, наблюдается укорочение связи O4'-C4' по сравнению с длиной связи O4'-C4' рибавирина, имеющего замкнутый углеводный цикл.

Конформация молекулы 3-HEMT такова, что все неводородные атомы, за исключением атома O5', оказались сосредоточенными в трех плоскостях (табл. 3). В первой плоскости, как и в случае первой полиморфной формы рибавирина, лежат атомы кольца триазола и карбоксамидной группы. Во вторую плоскость включены атомы C1', O4'A, C4'A, C5', в третью — атомы C1', O4'B, C4'B, C5'. Взаимная ориентация этих плоскостей такова, что угол между второй и третьей плоскостями равен 41,3°, а плоскость, проведенная через атомы триазольного цикла и карбоксамидную группу, составляет со второй плоской группировкой атомов угол в 97,1°, с третьей — угол 102,8°.

Переходя к анализу конформации ациклического фрагмента углеводного цикла, следует отметить, что конформеры A и B различаются между собой конформациями вокруг связей C1'-O4' и C4'-C5'. Торсионные углы N1-C1'-O4'A-C4'A и N1-C1'-O4'B-C4'B равны соответственно -67,7 и 81,8°\*. Их величины попадают в интервал значений аналогичных углов, наблюдаемых в ациклических соединениях [1, 2, 4]. Торсионный

\* Знаки торсионных углов соответствуют конформеру, представленному на рис. 1.

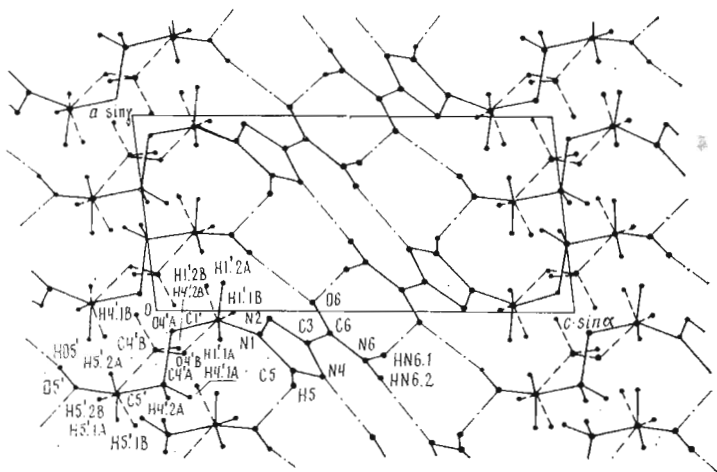


Рис. 2. Кристаллическая структура 3-НЕМТ. Вид вдоль оси  $b$ . Межмолекулярные водородные связи изображены штрихпунктирными линиями

угол  $O5'-C5'-C4'-O4'$  равен  $82,4^\circ$  в конформере  $A$  и  $-71,3^\circ$  в конформере  $B$ , что соответствует *gash*-ротамерам. В структуре наблюдается характерная для ациклических соединений закономерность: связь  $C1'-O4'$  приблизительно перпендикулярная к плоскости агликона. Торсионные углы  $C5-N1-C1'-O4'$  и  $N2-N1-C1'-O4'$  в конформере  $A$  равны  $114,4$  и  $-61,9^\circ$ , в конформере  $B$   $-74,8^\circ$  и  $-101,5^\circ$ . В обоих конформерах наблюдается *транс*-конформация относительно связи  $O4'-C4'$ , характерная для 5-НЕМТ, 5-ДНРТ и ацикловира. Торсионные углы  $C1'-O4'A-C4'A-C5'$  и  $C1'-O4'B-C4'B-C5'$  равны  $-179,5$  и  $-177,0^\circ$  соответственно.

Укладка молекул 3-НЕМТ в кристаллическую структуру показана на рис. 2. Каждая молекула в кристалле участвует в образовании восьми межмолекулярных водородных связей. В роли доноров Н-связей выступают атомы аминогруппы и гидроксильной группы, а также атом углерода  $C5$ , в роли акцепторов — атомы  $N4$ ,  $O6$ ,  $O5'$ . В результате молекулы 3-НЕМТ в кристалле прочно соединены друг с другом трехмерной сеткой водородных связей, геометрические параметры которых приведены в табл. 4.

Таблица 3

Уравнения среднеквадратичных плоскостей, проведенных через атомы, отмеченные звездочками, и отклонения атомов от этих плоскостей ( $\text{Å}$ )

Атом	Отклонение	Атом	Отклонение
Плоскость 1: $0,639x - 0,352y + 0,684z = 1,902$			
$N1^*$	-0,005	$C6^*$	0,004
$N2^*$	0,005	$O6^*$	-0,006
$C3^*$	0,007	$N6^*$	-0,003
$N4^*$	0,002	$C1'$	0,052
$C5^*$	-0,004		
Плоскость 2: $0,162x - 0,887y - 0,432z = 1,412$			
$C1'^*$	0,003	$C5'^*$	0,003
$O4'A^*$	-0,003	$O5'$	1,319
$C4'A^*$	-0,003	$N1$	-1,246
Плоскость 3: $0,696x - 0,446y - 0,563z = 0,017$			
$C1'^*$	-0,020	$C5'^*$	-0,017
$O4'B^*$	0,021	$O5'$	1,194
$C4'B^*$	0,015	$N1$	-1,409

## Геометрические параметры водородных связей в структуре 3-НЕМТ

Атом-донор (Д)	Атом-акцептор (А)	Расстояние, Å		Угол Д—Н...А, град
		Д—А	Н—А	
N6 (x, y, z)	O6 ( $\bar{x}$ , $\bar{y}+1$ , $\bar{z}+1$ )	2,944(3)	2,07(3)	165(3)
N6 (x, y, z)	N4 ( $\bar{x}-1$ , $\bar{y}$ , $\bar{z}+1$ )	3,076(3)	2,29(3)	156(3)
C5 (x, y, z)	O5' ( $\bar{x}-1$ , $\bar{y}-1$ , $\bar{z}$ )	3,189(3)	2,34(3)	152(2)
O5' (x, y, z)	O6 ( $\bar{x}$ , $\bar{y}$ , $\bar{z}$ )	2,764(3)	2,06(3)	156(3)

## Экспериментальная часть

Соединение синтезировали по методике [5]. Кристаллы 3-НЕМТ выращены из насыщенного водного раствора с добавлением диоксана. Кристаллы триклинные, пространственная группа  $P\bar{1}$ , параметры элементарной ячейки:  $a=5,237(1)$ ,  $b=6,960(1)$ ,  $c=11,483(2)$  Å,  $\alpha=93,89(1)$ ,  $\beta=97,43(1)$ ,  $\gamma=94,26(1)^\circ$ ,  $V=412,6(1)$  Å<sup>3</sup>,  $Z=2$ . Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1317 независимых отражений измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Hilger-Waits ( $\theta/2\theta$ -сканирование,  $\lambda\text{MoK}\alpha$ , графитовый монохроматор,  $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}=0,615$ ). Экспериментальные данные скорректированы на факторы Лорентца и поляризации.

Структура расшифрована прямым методом (программа MULTAN) и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов Н при атомах C5, C4'A, C4'B рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении. Атомы водорода окси- и аминогрупп локализованы по разностному синтезу Фурье. Их позиционные параметры также уточнены в изотропном приближении. Положения атомов Н при атомах C1', C5' рассчитывали геометрически после каждого цикла МНК, но не уточняли. Им присвоено фиксированное значение температурного параметра  $B_{\text{H2O}}=5$  Å<sup>2</sup>. Атомы в разупорядоченном фрагменте взяты с половинными весами. Окончательное значение фактора расхожденности  $R=3,7\%$  по 1201 рефлексу с  $I \geq 1,96\sigma(I)$ .

Все расчеты проведены на ЭВМ Eclipse S/200 по программам INEXTL [6].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Цапкина Е. Н., Гурская Г. В., Цилевич Т. Л., Завгородний С. Г., Готтих Б. П., Флорентьев В. Л. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 8. С. 1086–1091.
2. Цапкина Е. Н., Гурская Г. В., Завгородний С. Г., Флорентьев В. Л., Линдеман С. В., Стручков Ю. Т. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 8. С. 1092–1097.
3. Prusiner P., Sundaralingam M. // Acta crystallogr. 1976. V. B32. № 2. P. 419–426.
4. Birnbaum G. I., Cygler M., Shugar D. // Can. J. Chem. 1984. V. 62. № 12. P. 2646–2651.
5. Цилевич Т. Л., Щавелева И. Л., Носач Л. Н., Жовноватая В. Л., Смирнов И. П., Кочеткова С. В., Готтих Б. П., Флорентьев В. Л. // Биоорганич. химия. 1988. Т. 14. № 5. С. 689–693.
6. Герт 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

THE STRUCTURE AND ANTIVIRAL ACTIVITY  
OF RIBAVIRIN ANALOGUES. III. THE CRYSTAL  
AND MOLECULAR STRUCTURE OF 1-(2-HYDROXYETHOXYMETHYL)-  
1,2,4-TRIAZOLE-3-CARBOXAMIDE

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

Institute of Molecular Biology;  
\* Institute of Organoelement Compounds,  
Academy of Sciences of the USSR, Moscow

The crystal and molecular structure of a ribavirin acyclic analogue, 1-(2-hydroxyethoxymethyl)-1,2,4-triazole-3-carboxamide, has been determined by X-ray diffraction method. The space group is  $P\bar{1}$ , unit cell parameters:  $a=5,237(1)$ ,  $b=6,960(1)$ ,  $c=11,483(2)$  Å,  $\alpha=93,89(1)$ ,  $\beta=97,43(1)$ ,  $\gamma=94,26(1)^\circ$ ;  $Z=2$ . The structure was solved by the direct method and refined by least-squares procedure to  $R=3,7\%$ . Two molecular conformers statistically coexist in the unit cell, differing in the hydroxyethoxymethyl group conformation. *Trans*-conformation about O4'–C4' bond and *gauche* about C4'–C5' bond are observed in both molecules. C1'–O4' bond is approximately perpendicular to the aglicon.