



УДК 577.323.3

## КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ 5'-С-МЕТИЛНУКЛЕОЗИДОВ

Михайлов С. Н., Мешков С. В., Кузнецов Д. А.,  
Лысов Ю. П., Горелик Е. Ш.-В., Фомичева М. В.,  
Вейгельман Л. Н., Падюкова Н. Ш.

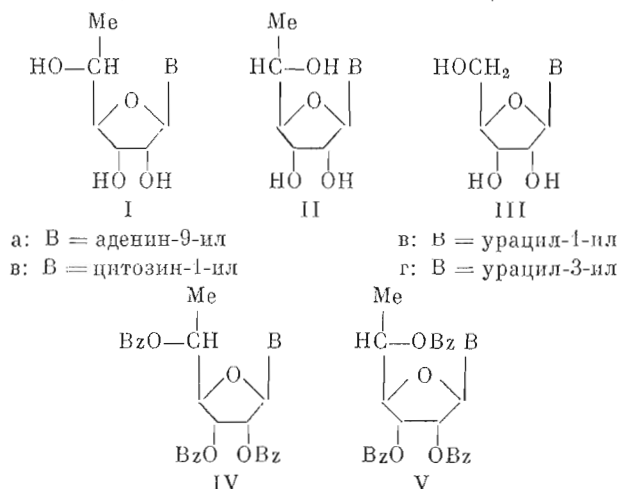
Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта  
Академии наук СССР, Москва

Проведен сравнительный конформационный анализ 5'-С-метилнуклеозидов *D*-алло- и *L*-тало-ряда и природных соединений с помощью КД- и ПМР-спектроскопии и расчетными методами. Показано, что введение объемной метильной группы в 5'-положение существенно не сказывается на конформации нуклеозидов, наблюдается лишь некоторое увеличение доли *S*-конформеров. Различия появляются при фиксации метильной группы над фуранозным циклом, приводящем к энергетически запрещенным конформациям из-за наталкивания гетероциклического основания на метильную группу.

Функционально компетентные аналоги нуклеозидов и нуклеотидов, сохраняющие все функциональные группы природных соединений, их конфигурацию и расстояния между ними, широко используются для изучения механизма действия и специфичности ферментов биосинтеза нуклеиновых кислот. Наибольшее применение нашли 5'-С-метилнуклеозиды и их фосфорные эфиры, которые изучались в реакциях, катализируемых аденозиндезаминазой [1, 2], киназами [3, 4], нуклеазами [5, 6] и ДНК-зависимой РНК-полимеразой [7]. Замена протонов 5'-СН<sub>2</sub>-группы нуклеозидов на метильную приводит к двум диастереомерам: 5'-С-метилнуклеозидам *D*-алло-(I) и *L*-тало-ряда (II). Нуклеазы и РНК-полимераза превращали *D*-алло-диастереомеры в 100—1000 раз быстрее, чем *L*-тало-производные. Аденозиндезаминазы и киназы проявляли обратную специфичность.

Введение метильной группы в 5'-положении может вызывать изменение реакционной способности соседней гидроксильной группы и конформации аналога. Наличие объемной метильной группы может привести к появлению энергетически запрещенных конформаций аналога, что необходимо учитывать при обсуждении результатов ферментативного превращения 5'-С-метильных производных.

В связи с этим в настоящей работе предпринят сравнительный конформационный анализ 5'-С-метилнуклеозидов (I) и (II) и природных соединений (III) с помощью КД- и ПМР-спектроскопии и расчетными методами.



Параметры КД-спектров соединений (I) — (III) в воде при 20°С

Соединение	$\lambda_{\max}, \text{нм} (\Delta\epsilon)$	$\lambda, \text{нм} (\Delta\epsilon = 0)$	Соединение	$\lambda_{\max}, \text{нм} (\Delta\epsilon)$	$\lambda, \text{нм} (\Delta\epsilon = 0)$
Ia	265(-1,00), 224(0,85)	242	Iв	272(1,63), 242(-1,59)	255
IIa	266(-0,99), 229(0,63)	243	IIв	270(2,45), 240(-1,52)	253
IIIa	264(-1,21), 230(0,50)	242	IIIв	269(2,70), 239(-1,50)	252
Iб	274(2,14), 223(-3,22)	245	Iг	272(-0,89), 246(1,18)	261,230
IIб	272(3,46), 220(-3,23)	242	IIг	271(-1,14), 245(0,80)	257,232
IIIб	272(3,74), 219(-3,59)	242	IIIг	272(-1,07), 246(1,02)	260,232

Ранее были синтезированы 5'-С-метилуридины (Iв, г) и (IIв, г) [8]. Аналогичной конденсацией 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-6-дезоксид-аллофуранозы [9], 1-О-ацетил-2,3,5-три-О-бензоил-6-дезоксид-*L*-талофуранозы [9] с бис-триметилсилильными производными N<sup>6</sup>-бензоиладенина и цитозина в присутствии SnCl<sub>4</sub> или F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>OSiMe<sub>3</sub> [10] получали защищенные нуклеозиды (IVa, б) и (Va, б). Последующее удаление бензоильных групп раствором аммиака в метаноле приводило к 5'-С-метилнуклеозидам (Ia, б) и (IIa, б). Структура синтезированных соединений доказана сравнением их характеристик с литературными [11—15], а для 5'-С-метилцитидинов (Iб) и (IIб) — данными рентгеноструктурного анализа [16, 17].

Анализ конформации рибозного остатка нуклеозидов (I) — (III) проведен на основании общепринятой в настоящее время концепции псевдовращения [18, 19]. В работе использованы рекомендованные ранее [20] обозначения конформаций и торсионных углов.

Спектры КД нуклеозидов на основе 6-дезоксид-аллофуранозы как по форме, так и по амплитуде близки к спектрам соответствующих производных 6-дезоксид-*L*-талофуранозы и природных соединений (табл. 1). Это означает, что влияние асимметрического центра при С5'-атоме на КД-спектры невелико. Как и в случае природных нуклеозидов, в 5'-С-метилпроизводных (I) и (II) наблюдается положительный эффект Коттона в полосе  $B_{2u}$  (~270 нм) в случае пиримидиновых нуклеозидов [21, 22] и отрицательной для производных аденозина [23].

Следует отметить, что 3-изомеры (Iг) — (IIIг) имеют характерные КД-спектры, принципиально отличающиеся от спектров 1-замещенных (Iв) — (IIIв). Это позволяет использовать данные КД-спектров не только для доказательства конфигурации при С1'-атоме и изучения конформационного равновесия, но и для определения места гликозилирования.

Экспериментально наблюдаемое небольшое уменьшение дихроичности в  $B_{2u}$ -полосе при переходе от уридина (IIIв) и цитидина (IIIб) к их 5'-С-метильным производным (Iб, в) и (IIб, в) может быть объяснено двумя причинами: 1) сдвигом *син-анти*-равновесия в сторону *син*-конформации, так как она обладает отрицательным эффектом Коттона в полосе  $B_{2u}$  [24]; 2) сдвигом *S-N*-равновесия в сторону *S*-конформации. По расчетам Майлса с сотр. [24], он должен приводить к уменьшению амплитуды  $B_{2u}$ -полосы.

Этот вопрос решается анализом параметров ПМР-спектров нуклеозидов (I) — (III). Химические сдвиги протонов углеводного остатка и гетероциклического основания и КССВ в 5'-С-метилнуклеозидах (I) и (II) близки соответствующим значениям для природных нуклеозидов (III) (табл. 2). Слабополюный сдвиг 5'-протонов в аналогах может быть объяснен положительным индуктивным эффектом метильной группы. Химические сдвиги 2'- и 3'-протонов в пиримидиновых *D*-алло-производных (Iб, в) практически совпадают. Основным различием *D*-алло- и *L*-тало-диастереомеров являются КССВ  $J_{1',2'}$  и  $J_{3',4'}$ : первая константа больше для *D*-алло-производных (I), а вторая — для *L*-тало-производных (II).

Химические сдвиги 1'- и 2'-протонов чувствительны к изменению *син-анти*-равновесия в нуклеозидах вследствие анизотропного влияния

Параметры ЯМР-спектров соединений (I)–(III) в D<sub>2</sub>O при 35° С

Соединение	Химические сдвиги $\delta$ , м.д.										КССВ, Гц						
	H <sub>6</sub> H <sub>8</sub>	H <sub>5</sub> D <sub>2</sub>	H <sub>1</sub> '	H <sub>2</sub> '	H <sub>3</sub> '	H <sub>4</sub> '	H <sub>5</sub> ' a	H <sub>5</sub> ' b	H <sub>6</sub> '	J <sub>1', 2'</sub>	J <sub>2', 3'</sub>	J <sub>3', 4'</sub>	J <sub>4', 5<sub>a</sub>'</sub>	J <sub>4', 5<sub>b</sub>'</sub>	J <sub>5<sub>a</sub>', 5<sub>b</sub>'</sub>	J <sub>5', 6'</sub>	J <sub>5, 6</sub>
Ia	8,322	8,248	6,037	4,802	4,507	4,200	4,173	—	1,302	7,4	5,5	1,9	2,8	—	—	6,6	—
Ia	8,303	8,193	6,034	4,768	4,394	4,098	—	4,068	1,270	6,3	5,5	2,8	—	3,8	—	6,6	—
IIIa	8,250	8,121	6,029	4,791	4,447	4,136	3,936	3,851	—	6,0	5,2	3,5	2,7	3,5	—12,7	—	—
Ib	7,735	6,025	5,863	4,302	4,291	3,954	4,060	—	1,287	5,3	5,7	4,2	3,6	—	—	6,5	7,5
IIb	7,868	6,075	5,918	4,401	4,289	4,013	—	4,135	1,318	4,4	5,4	5,6	—	4,6	—	6,6	7,5
IIIb	7,785	6,044	5,886	4,292	4,195	4,135	3,928	3,810	—	4,0	5,2	6,0	2,8	4,3	—12,7	—	7,6
Ib	7,780	5,872	5,883	4,311	4,302	3,953	4,051	—	1,288	5,4	5,7	4,0	3,7	—	—	6,5	8,0
IIb	7,902	5,902	5,912	4,345	4,217	3,921	—	4,038	1,302	4,9	5,2	5,2	—	4,6	—	6,5	8,0
IIIb	7,810	5,870	5,886	4,332	4,207	4,121	3,896	3,795	—	4,8	5,2	5,3	2,9	4,4	—12,5	—	8,1
IIr	7,510	5,845	6,297	4,845	4,520	3,895	4,045	—	1,250	4,8	6,2	5,7	4,0	—	—	6,6	7,8
IIIr	7,488	6,033	6,273	4,754	4,436	3,753	—	3,960	1,260	3,6	6,4	6,4	—	6,3	—	6,4	7,7
IIIr	7,395	5,753	6,193	4,705	4,270	3,933	3,836	3,600	—	3,4	6,2	6,6	3,0	6,2	—12,1	—	7,6

Конформационные параметры нуклеозидов (I)–(III)

Соединение	$\tau_m$	$S_P$	$N_P$	$S_X$	$K_{\text{равн}}$	$P_+$	$P_a$	$P_-$
Ia	40	169	11	0,80	4			0,13
IIa	40	173	7	0,69	2,23		0,23	
IIIa	42	170	10	0,63	1,70	0,68	0,20	0,12
Iб	39	165	15	0,56	1,27			0,21
IIб	42	161	19	0,44	0,79		0,31	
IIIб	43	162	18	0,40	0,67	0,59	0,28	0,13
Iв	39	167	13	0,57	1,33			0,22
IIв	43	161	19	0,49	0,96		0,31	
IIIв	43	161	19	0,48	0,92	0,57	0,29	0,14
Iг	41	150	30	0,46	0,85			0,25
IIг	38	155	25	0,36	0,56		0,48	
IIIг	38	156	24	0,34	0,52	0,38	0,47	0,15

Примечание. Параметры псевдоповорота  $\tau_m$ ,  $S_P$  и  $N_P$  рассчитаны по диаграмме из работы [18],  $S_P = 180 - N_P$ ;  $S_X$  — мольная доля S-конформера, определяемая по соотношению  $S_X = J_{1'}$ ,  $2/(J_{1'} + J_{3'} + J_{4'})$ ;  $K_{\text{равн}} = S_X/N_X = S_X/(1 - S_X)$ ;  $P_+$ ,  $P_a$ ,  $P_-$  — мольные доли соответственно *гош-гош-*, *гош-транс-* и *транс-гош-* ротамеров, рассчитанные из уравнений  $P_+ = [13 - (J_{4'} + J_{5'} + J_{4'} + J_{5'})]/10$ ,  $P_a = (J_{4'} + J_{5'} - 1,5)/10$ ,  $P_- = (J_{4'} + J_{5'} - 1,5)/10$ .

Таблица 4

Энергетически запрещенные конформации 5'-С-метилнуклеозидов ( $E_a - E_n > 10$  ккал/моль)

Соединение	Конформация	Энергетически запрещенные области $\chi$ , град	
		син-область	анти-область
IIa, $\gamma = 300^\circ$ (Ia, $\gamma = 180^\circ$ )	$P = 0 \quad {}^3_2T$	345—360—0—70	180—235
	$P = 18 \quad {}^3E$	355—360—0—55	195—205
	$P = 36 \quad {}^3_4T$	10—40	—
	$P = 54 \quad {}^4_4E$	—	—
	$P = 126 \quad {}^1_1E$	—	—
	$P = 144 \quad {}^2_1T$	—	—
	$P = 162 \quad {}^2_2E$	20—80	225—240
IIв, $\gamma = 300^\circ$ (Iв, $\gamma = 180^\circ$ )	$P = 0 \quad {}^3_2T$	350—360—0—70	175—235
	$P = 18 \quad {}^3E$	355—360—0—55	190—220
	$P = 36 \quad {}^3_4T$	0—40	—
	$P = 54 \quad {}^4_4E$	—	—
	$P = 126 \quad {}^1_1E$	—	—
	$P = 144 \quad {}^2_1T$	—	—
	$P = 162 \quad {}^2_2E$	20—80	210—245
	$P = 180 \quad {}^2_3T$	10—100	190—275

2-карбонильной группы в пиримидинах и азота в 3-положении в пуринах [18, 25]. Так, в 3-изомерах (Iг — IIIг) независимо от конформации вокруг гликозидной связи одна из карбонильных групп располагается около 1'-протона, а вторая — вблизи 2'-протона, чем и объясняется слабый сдвиг этих протонов относительно 1-изомеров (Iв — IIIв).

Практическое совпадение химических сдвигов протонов аналогов (I), (II) и природных соединений (III) свидетельствует о сходной конформационной ситуации в растворе этих соединений (табл. 3). Равновесие  $S - N$  в случае 5'-С-метилпроизводных сдвинуто в сторону S-семейства, причем в D-алло-производных (I) в большей степени. Для расчета конформационных параметров в данной работе использованы упрощенные формулы, однако сходство конформаций 5'-С-метилнуклеозидов и природных соединений подтверждается анализом и по другим уравнениям [18].

Наличие в аналогах (I) и (II) только одной КССВ  $J_{4',5'}$  не позволяет определить все мольные доли ротамеров вокруг экзоциклической  $C4'—C5'$ -связи. Суммируя данные ПМР- и КД-спектров, можно заключить: введение метильной группы в  $5'$ -положение существенно не сказывается на конформации молекулы в целом, наблюдается некоторое увеличение доли  $S$ -конформеров.

Аналогичные результаты были получены при конформационном расчете нуклеозидов (I)—(III) методом силового поля в приближении «жестких» длин связей. Потенциальные функции для расчета ван-дер-ваальсовых взаимодействий и искажения валентных углов описаны ранее [26, 27]. Конформационные энергетические карты (зависимость  $\chi$  —  $P$ -энергия) для  $5'$ - $C$ -метиладенозина (Ia) и аденозина (IIa) при фиксированной конформации экзоциклической  $5'$ - $CN_2OH$ -группы ( $\gamma = 300^\circ$ , *транс-гош*) практически совпадают. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае нуклеозидов (Iв) и (IIIв). Различия появляются, когда  $5'$ -метильная группа располагается над фуранозным кольцом. В этом случае в *син*- и *анти*-областях происходит наталкивание гетероциклического основания на метильную группу. В дальнейшем энергетически запрещенной мы будем называть такую конформацию, где выполняется условие:  $E_a - E_n^* > 10$  ккал/моль. В табл. 4 приведены энергетически запрещенные области углов  $\chi$  для основных конформеров  $5'$ - $C$ -метилнуклеозидов (IIa, в) в *транс-гош*-конформации и *D-алло*-производных (Ia, в) в *гош-транс*-конформации. Как в  $N$ -, так и в  $S$ -семействе конформаций имеются энергетически запрещенные значения  $\chi$  в *син*- и *анти*-областях, а в конформациях с  $P = 54—144^\circ$  таких областей нет.

При фиксировании аналога в определенной конформации при образовании фермент-субстратного комплекса различное расположение метильной группы относительно  $C4'—C5'$ -связи в  $5'$ - $C$ -метилнуклеозидах и их фосфорных эфирах является причиной дискриминации этих соединений ферментами. Возможное внутримолекулярное наталкивание метильной группы на гетероциклическое основание должно учитываться при рассмотрении ферментативных реакций данных аналогов.

Здесь мы рассмотрим два крайних случая применимости этого подхода: 1) аналог трансформируется и хорошо связывается с ферментом, 2) аналог не связывается с ферментом. В первом случае для конформации субстрата в фермент-субстратном комплексе выполняется условие  $E_a \approx E_n$ . Во втором случае конформации субстрата следует искать в области, где  $E_a \gg E_n$  при условии, что введение объемной метильной группы вызывает внутримолекулярные, а не межмолекулярные стерические трудности.

### Экспериментальная часть

УФ-спектры снимали в воде (рН 7) на приборе Specord UV VIS (ГДР), КД-спектры — на дихрографе Jobin-Yvon Dichrograph III (Франция) в 1-см кювете при чувствительности  $5 \cdot 10^{-6}$ . Спектры ПМР измеряли на спектрометрах Varian XL-100 (США) и Bruker WM-360 (ФРГ) с рабочей частотой соответственно 100 и 360 МГц при концентрации образцов  $\sim 5 \cdot 10^{-2}$  М и температуре  $35^\circ$  С. Химические сдвиги протонов ( $\delta$ ) приведены относительно внутреннего стандарта  $Me_4Si$  для растворов в  $CDCl_3$ . Для растворов в  $D_2O$  измерения проводили с внутренним стандартом *трет*-бутанолом и пересчитывали относительно  $Me_4Si$ , принимая химический сдвиг *трет*-бутанола относительно  $Me_4Si$  равным 1,27 м. д. Величины КССВ измерены в герцах. Значения химических сдвигов и КССВ для растворов в  $D_2O$  получены в результате сравнения экспериментальных спектров с теоретическими, рассчитанными с помощью стандартной программы «Spinsim», позволяющей одновременно учитывать до шести спинов. Температуры плавления определены на приборе ТП (СССР) и не исправлены. Препаративную хроматографию проводили на силикагеле L 40-100 (ЧССР), ТСХ — на пластинках Silufol UV<sub>254</sub> (ЧССР).

\*  $E_a$  и  $E_n$  — потенциальная энергия аналога и природного нуклеозида.

*N*<sup>6</sup>-Бензоил-9-(2',3',5'-три-*O*-бензоил-6'-дезоксид-β-*D*-аллофуранозил)аденин (IVa). Смесь 1,2 г (5 ммоль) *N*<sup>6</sup>-бензоиладенина, 10 мл гексаметилдисульфана и 10 мл сухого пиридина кипятили до полного растворения (~10 ч), упаривали с сухим толуолом (3 × 10 мл). К остатку добавляли 30 мл сухого 1,2-дихлорэтана, 1,8 г (3,5 ммоль) 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил-6-дезоксид-*D*-аллофуранозы [9] и 0,72 мл (4 ммоль) F<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>OSiMe<sub>3</sub>. Полученный раствор кипятили 2 ч, после охлаждения до 20° С к раствору добавляли 100 мл хлороформа и 30 мл 10% NaHCO<sub>3</sub>, смесь перемешивали 20 мин при 20° С, органический слой отделяли, промывали 20 мл воды и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат упаривали в вакууме досуха и остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля. Элюцию осуществляли хлороформом. Выход 1,1 г (52%) (пена). ПМР-спектр в CDCl<sub>3</sub>: 8,95ус (1H, NH), 8,54с (1H, H8), 8,10—7,20 м (16H, Vz, H2), 6,40м (3H, H1', 2', 3'), 5,65дк (1H, J<sub>5',4'</sub> 3,5, J<sub>5',6'</sub> 6,5, H5'), 4,62т (1H, J<sub>4',3'</sub> = J<sub>4',5'</sub> = 3,5, H4'), 1,51д (3H, J<sub>6',5'</sub> 6,5, Me).

*N*<sup>6</sup>-Бензоил-9-(2',3',5'-три-*O*-бензоил-6'-дезоксид-α-*L*-талофуранозил)аденин (Va) получали аналогично соединению (IVa) из 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил-6-дезоксид-*L*-талофуранозы [9]. Выход 54% (пена). ПМР-спектр в CDCl<sub>3</sub>: 8,98 ус (1H, NH), 8,79с (1H, H8), 8,37с (1H, H2), 8,11—7,22м (15H, Vz), 6,53д (1H, J<sub>1',2'</sub> 5,0, H1'), 6,29т (1H, J<sub>3',2'</sub> = J<sub>3',4'</sub> = 5,5, H3'), 6,11дд (1H, J<sub>2',1'</sub> 5,0, J<sub>2',3'</sub> 5,5, H2'), 5,66дк (1H, J<sub>5',4'</sub> 4,0, J<sub>5',6'</sub> 6,5, H5'), 4,65дд (1H, J<sub>4',5'</sub> 4,0, J<sub>4',3'</sub> 5,5, H4'), 1,55д (3H, J<sub>6',5'</sub> 6,5, Me).

1-(2',3',5'-Три-*O*-бензоил-6'-дезоксид-β-*D*-аллофуранозил)цитозин (IVб) получали аналогично конденсацией 5 ммоль бис-триметилсилилцитозина и 3,5 ммоль 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил-6-дезоксид-*D*-аллофуранозы в 40 мл 1,2-дихлорэтана в присутствии 4 ммоль SnCl<sub>4</sub> при 20° С в течение 16 ч. Выход 85% (пена). ПМР-спектр в CDCl<sub>3</sub>: 8,12—7,20м (16H, Vz, H6), 6,32д (1H, J<sub>1',2'</sub> 5,5, H1'), 6,05дд (1H, J<sub>3,2</sub> 6,0, J<sub>3',4'</sub> 4,5, H3'), 5,74дд (1H, J<sub>2',1'</sub> 5,5, J<sub>2',3'</sub> 6,0, H2'), 5,61д (1H, J<sub>5,6</sub> 7,5, H5), 5,51дк (1H, J<sub>5',4'</sub> 4,0, J<sub>5',6'</sub> 6,5, H5'), 4,46дд (1H, J<sub>4',3'</sub> 4,5, J<sub>4',5'</sub> 4,0, H4'), 1,51д (3H, J<sub>6',5'</sub> 6,5, Me).

1-(2',3',5'-Три-*O*-бензоил-6'-дезоксид-α-*L*-талофуранозил)цитозин (Vб) получали аналогично из 1-*O*-ацетил-2,3,5-три-*O*-бензоил-6-дезоксид-*L*-талофуранозы. Выход 62% (пена). ПМР-спектр в CDCl<sub>3</sub>: 8,08—7,23м (16H, Vz, H6), 6,17д (1H, J<sub>1',2'</sub> 4,0, H1'), 5,92д (1H, J<sub>5,6</sub> 7,5, H5), 5,81 м (2H, H2', 3'), 5,54дк (1H, J<sub>5',4'</sub> 4,0, J<sub>5',6'</sub> 6,5, H5'), 4,50дд (1H, J<sub>4',3'</sub> 5,0, J<sub>4',5'</sub> 4,0, H4'), 1,52д (3H, J<sub>6',5'</sub> 6,5, Me).

9-(6'-Дезоксид-β-*D*-аллофуранозил)аденин (Ia). Раствор 1,0 ммоль соединения (IVa) в 20 мл 5 М аммиака в метаноле выдерживали 25 сут при 20° С и упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в смеси 20 мл хлороформа и 20 мл воды, слои разделяли, хлороформный слой промывали 10 мл воды и объединенные водные слои промывали 10 мл хлороформа. Водные слои упаривали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из смеси спирт — эфир — вода. Выход. 85%. Т. пл. 133—135° С ([11]: 135—142° С (вода); [13]: 134—135° С (ацетон)). УФ-спектр: λ<sub>max</sub><sup>pH 1</sup> 257 нм (ε 14 900), λ<sub>max</sub><sup>pH 7-13</sup> 260 нм (ε 15 000).

Аналогично получали следующие соединения:

9-(6'-Дезоксид-α-*L*-талофуранозил)аденин (IIa). Выход 75%. Т. пл. 122—124° С (ацетон). [13]: 124—126° С (разл., спирт). УФ-спектр: λ<sub>max</sub><sup>pH 1</sup> 257 нм (ε 14 500), λ<sub>max</sub><sup>pH 7-13</sup> 259 нм (ε 14 800).

1-(6'-Дезоксид-β-*D*-аллофуранозил)цитозин (Iб). Выход 74%. Т. пл. 235—236° С (спирт). [15]: 243—246° С (водный спирт). УФ-спектр: λ<sub>max</sub><sup>pH 1</sup> 280 нм (ε 12 700), λ<sub>max</sub><sup>pH 7-13</sup> 272 нм (ε 9300).

1-(6'-Дезоксид-α-*L*-талофуранозил)цитозин (IIб). Выход 65%. Т. пл. 219—220° С (спирт). [15]: 221—224° С (спирт). УФ-спектр: λ<sub>max</sub><sup>pH 1</sup> 280 нм (ε 12 800), λ<sub>max</sub><sup>pH 7-13</sup> 272 нм (ε 9300).

3-(β-*D*-Рибофуранозил)урацил получали согласно работе [28].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hampton A., Harper P. J., Sasaki T. // *Biochemistry*. 1972. V. 11. № 11. P. 4736—4739.
2. Калининченко Е. Н., Бейгельман Л. И., Михайлов С. Н., Михайлопуло И. А. // *Биоорган. химия*. 1988. Т. 14. № 9. С. 1157—1161.
3. Hai T. T., Picker D., Abo M., Hampton A. // *J. Med. Chem.* 1982. V. 25. № 7. P. 806—812.
4. Hai T. T., Abo M., Hampton A. // *J. Med. Chem.* 1982. V. 25. № 10. P. 1184—1188.
5. Карпейский М. Я., Сенченко В. И., Яковлев Г. И., Колбановская Е. Ю. // *Биоорган. химия*. 1982. Т. 8. № 3. С. 386—395.
6. Яковлев Г. И., Бочаров А. Л., Моисеев Г. П., Михайлов С. Н. // *Биоорган. химия*. 1985. Т. 10. № 2. С. 205—210.
7. Айвазашвили В. А., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Библиашвили Р. Ш., Карпейский М. Я. // *Молекуляр. биология*. 1987. Т. 21. № 4. С. 1080—1091.
8. Карпейский М. Я., Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш. // *Биоорган. химия*. 1982. Т. 8. № 7. С. 933—939.
9. Михайлов С. Н., Падюкова Н. Ш., Стручкова М. И., Яроцкий С. В. // *Биоорган. химия*. 1982. Т. 8. № 7. С. 926—932.
10. Vorbrüggen H. // *Nucleoside Analogues. Chemistry, Biology and Medical Applications*. NATO Adv. Study Inst. N. Y.—L.: Plenum Press, 1980. V. 26. Ser. A. P. 35—69.
11. Reist E. J., Goodman L., Spencer R. R., Baker B. R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. V. 80. № 15. P. 3962—3966.
12. Reist E. J., Goodman L., Baker B. R. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1958. V. 80. № 21. P. 5775—5779.
13. Howgate P., Hampton A. // *Carbohydr. Res.* 1972. V. 21. № 2. P. 309—315.
14. Карпейский М. Я., Михайлов С. Н. // *Биоорган. химия*. 1979. Т. 5. № 6. С. 895—905.
15. David S., de Senney G. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. 1982. № 2. P. 385—393.
16. Gurskaya G. V., Zdanov A. S., Mikhailov S. N., Tsapkina E. N. // *Crystal Struct. Commun.* 1982. V. 11. № 3—4. P. 1245—1252.
17. Джавадова Р. М., Гурская Р. В., Горелик Е. Ш.-Б., Михайлов С. Н. // *Кристаллография*. 1988. Т. 33. № 6. С. 1408—1414.
18. Davies D. B. // *Progress in NMR Spectroscopy*. 1978. V. 12. P. 135—225.
19. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М.: Мир, 1987.
20. IUPAC — IUB ICBN. Abbreviations and Symbols for the Description of Conformations of Polynucleotide Chains. // *Eur. J. Biochem.* 1983. V. 131. № 1. P. 9—15.
21. Miles D. W., Robins M. J., Robins R. K., Winkley M. W., Eyring H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1969. V. 91. № 4. P. 824—831.
22. Miles D. W., Robins M. J., Robins R. K., Winkley M. W., Eyring H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1969. V. 91. № 4. P. 831—838.
23. Ingwall J. S. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1972. V. 94. № 15. P. 5487—5495.
24. Miles D. W., Inskip W. H., Robins M. J., Winkley M. W., Robins R. K., Eyring H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1970. V. 92. № 13. P. 3872—3881.
25. Schweizer H. P., Banta E. B., Witkowski J. T., Robins R. K. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1973. V. 95. № 11. P. 3770—3778.
26. Журкин В. Б., Полтев В. И., Флорентьев В. Л. // *Молекуляр. биология*. 1980. Т. 14. № 5. С. 1116—1130.
27. Zhurkin V. B., Lysov Yu. P., Ivanov V. I., Florentiev V. L. // *Nucl. Acids Res.* 1982. V. 10. № 5. P. 1811—1830.
28. Михайлов С. Н. // *Биоорган. химия*. 1984. Т. 10. № 7. С. 940—945.

Поступила в редакцию  
8.XII.1988

## CONFORMATIONAL PECULIARITIES OF 5'-C-METHYLNUCLEOSIDES

MIKHAILOV S. N., MESHKOV S. V., KUZNETSOV D. A., LYSOV Yu. P.,  
GORELIK E. Sh.-B., FOMITCHEVA M. V., BEIGELMAN L. N., PADYUKOVA N. Sh.

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

The comparative conformational analysis of 5'-C-methylnucleosides with *D-allo*- and *L-talo*-configuration and of the natural nucleosides was carried out using CD and PMR spectroscopy and force-field method of calculation. Introduction of a bulky methyl group at 5'-position did not change essentially the conformation of nucleosides. Differences arise only when the methyl group is fixed above the furanose ring, causing steric hindrances due to repulsive interaction between the methyl group and the heterocyclic base.