



УДК 547.857.4'455.526:539.26

© 1992 г. А. В. Бочкарев, Г. В. Гурская, А. С. Жданов,
Э. М. Газьмина*, В. М. Печеников*, И. И. Федоров*

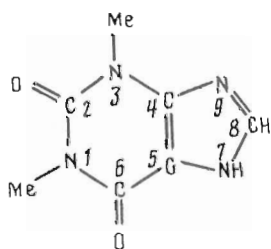
МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 9-β-D-КСИЛОФУРАНОЗИЛТЕОФИЛЛИНА

Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Москва;
* Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

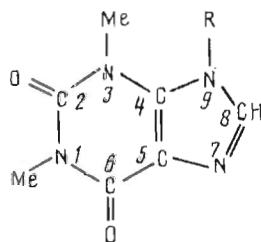
Установлена молекулярная и кристаллическая структура недавно синтезированного соединения — 9-β-D-ксилофуранозилтеофиллина. Пространственная группа кристаллов $P2_12_12_1$, параметры элементарной ячейки: $a=5,892(1)$, $b=14,470(1)$, $c=15,858(1)$ Å; $V=1352$ Å³; $Z=4$. Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК до $R=3,1\%$. Основные конформационные параметры молекулы: $\chi=-84,4$, $\phi_{OO}=176,9$, $\phi_{CO}=-68,3$, $P=33,5$, $\psi_m=40,4^\circ$.

Настоящая работа является продолжением проводимых в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН систематических исследований пространственного строения молекул аналогов нуклеозидов методом рентгеноструктурного анализа. В данном сообщении рассматривается структура 9-β-D-ксилофуранозилтеофиллина (ксилозилтеофиллина).

Теофиллин, одно из основных лекарственных средств, используемых при терапии бронхоспастических состояний, — сравнительно токсичный препарат, поэтому синтез и изучение биологических свойств различных его производных представляет интерес. Синтез исследуемого аналога был осуществлен, как описано в работе [1], по методу Форбрюггена [2]. Ранее считалось, что гликозилирование 7-триметилсиллилтеофиллина перацилированными фуранозами приводит к образованию исключительно N7-изомеров нуклеозидов [3]. В нашем случае гликозилирование произошло по N9-положению, что однозначно подтверждено настоящим рентгеноструктурным исследованием. В отличие от теофиллина ксилозилтеофиллин не влияет на функционирование аденозинорецепторов и не обладает бронхолитической активностью [1]. Интересно проанализировать, связана ли потеря бронхолитической активности в ксилозилтеофиллине с существенными изменениями пространственного строения пуринового цикла по сравнению с теофиллином или она определяется введением в молекулу массивного углеводного заместителя, которое сопровождается потерей протона теофиллина при N7 и перераспределением электронной плотности в молекуле:



теофиллин



N9-производные теофиллина

Сокращения: МНК — метод наименьших квадратов.

Длины связей и размеры валентных углов в молекуле ксилозилтеофиллина *

| Связи | Длина, Å | Связи | Длина, Å |
|----------------|-----------|----------------|-----------|
| N1-C2 | 1,387 (3) | N3-C3 | 1,470 (3) |
| C2-N3 | 1,393 (3) | C6-O6 | 1,221 (3) |
| N3-C4 | 1,367 (3) | N9-C1' | 1,454 (3) |
| C4-C5 | 1,361 (3) | C1'-C2' | 1,544 (3) |
| C5-C6 | 1,430 (3) | C2'-C3' | 1,525 (3) |
| C6-N1 | 1,400 (4) | C3'-C4' | 1,525 (3) |
| N7-C5 | 1,392 (3) | C4'-O4' | 1,454 (3) |
| N7-C8 | 1,305 (3) | O4'-C1' | 1,420 (3) |
| C8-N9 | 1,397 (3) | C4'-C5' | 1,512 (4) |
| N9-C4 | 1,379 (3) | C5'-O5' | 1,420 (3) |
| N1-C1 | 1,474 (3) | C2'-O2' | 1,425 (3) |
| C2-O2 | 1,218 (3) | C3'-O3' | 1,434 (3) |
| Валентные углы | град | Валентные углы | град |
| C6-N1-C2 | 126,6 (2) | O6-C6-C5 | 126,2 (3) |
| N1-C2-N3 | 118,0 (2) | O6-C6-N1 | 121,9 (2) |
| C2-N3-C4 | 117,8 (2) | C1'-N9-C8 | 125,9 (2) |
| N3-C4-C5 | 123,5 (2) | C1'-N9-C4 | 129,1 (2) |
| C4-C5-C6 | 122,1 (2) | N9-C1'-C2' | 114,9 (2) |
| C5-C6-N1 | 112,0 (2) | N9-C1'-O4' | 109,2 (2) |
| C5-N7-C8 | 104,9 (2) | C2'-C1'-O4' | 107,2 (2) |
| N7-C8-N9 | 112,7 (2) | C1'-C2'-C3' | 102,8 (2) |
| C4-N9-C8 | 105,0 (2) | C2'-C3'-C4' | 101,7 (2) |
| C1-N1-C2 | 115,0 (2) | C3'-C4'-O4' | 103,2 (2) |
| C1-N1-C6 | 118,4 (2) | C1'-O4'-C4' | 108,9 (2) |
| O2-C2-N1 | 121,1 (2) | O2'-C2'-C1' | 105,7 (2) |
| O2-C2-N3 | 120,9 (2) | O2'-C2'-C3' | 111,2 (2) |
| C3-N3-C2 | 116,2 (2) | O3'-C3'-C2' | 108,7 (2) |
| C3-N3-C4 | 124,4 (2) | O3'-C3'-C4' | 109,5 (2) |
| N9-C4-C5 | 106,9 (2) | C5'-C4'-C3' | 117,1 (2) |
| N9-C4-N3 | 129,5 (2) | C5'-C4'-O4' | 106,6 (2) |
| N7-C5-C4 | 110,5 (2) | O5'-C5'-C4' | 107,3 (2) |
| N7-C5-C6 | 127,4 (2) | | |
| Связи | Длина, Å | Связи | Длина, Å |
| C1-H11 | 1,03 (3) | C2'-H2' | 0,98 (3) |
| C1-H12 | 0,98 (4) | O2'-HO2' | 0,85 (3) |
| C1-H13 | 1,04 (4) | C3'-H3' | 1,08 (3) |
| C3-H31 | 0,97 (4) | O3'-HO3' | 0,83 (4) |
| C3-H32 | 1,00 (4) | C4'-H4' | 1,13 (4) |
| C3-H33 | 0,98 (4) | C5'-H5'1 | 1,01 (4) |
| C8-H8 | 1,01 (4) | C5'-H5'2 | 1,16 (4) |
| C1'-H1' | 0,93 (4) | O5'-HO5' | 0,73 (4) |
| Валентные углы | град | Валентные углы | град |
| N9-C8-H8 | 125 (2) | C1'-C2'-H2' | 114 (2) |
| N7-C8-H8 | 123 (2) | O2'-C2'-H2' | 108 (2) |
| N1-C1-H11 | 112 (2) | C3'-C2'-H2' | 114 (2) |
| N1-C1-H12 | 109 (2) | C2'-O2'-HO2' | 108 (3) |
| N1-C1-H13 | 109 (2) | C2'-C3'-H3' | 110 (2) |
| H11-C1-H12 | 106 (3) | O3'-C3'-H3' | 111 (2) |

| Валентные углы | град | Валентные углы | град |
|----------------|---------|----------------|---------|
| H11-C1-H13 | 107 (3) | C4'-C3'-H3' | 115 (2) |
| H12-C1-H13 | 115 (3) | C3'-O3'-HO3' | 100 (3) |
| N3-C3-H31 | 115 (2) | C3'-C4'-H4' | 109 (2) |
| N3-C3-H32 | 110 (2) | C5'-C4'-H4' | 110 (2) |
| N3-C3-H33 | 113 (2) | O4'-C4'-H4' | 110 (2) |
| H31-C3-H32 | 107 (3) | C4'-C5'-H5'1 | 112 (2) |
| H31-C3-H33 | 106 (3) | C4'-C5'-H5'2 | 109 (2) |
| H32-C3-H33 | 106 (3) | O5'-C5'-H5'1 | 110 (2) |
| N9-C1'-H1' | 106 (2) | O5'-C5'-H5'2 | 112 (2) |
| C2'-C1'-H1' | 110 (2) | H5'1-C5'-H5'2 | 107 (3) |
| O4'-C1'-H1' | 110 (2) | C5'-O5'-HO5' | 103 (3) |

* В скобках даны стандартные отклонения.

Таблица 2

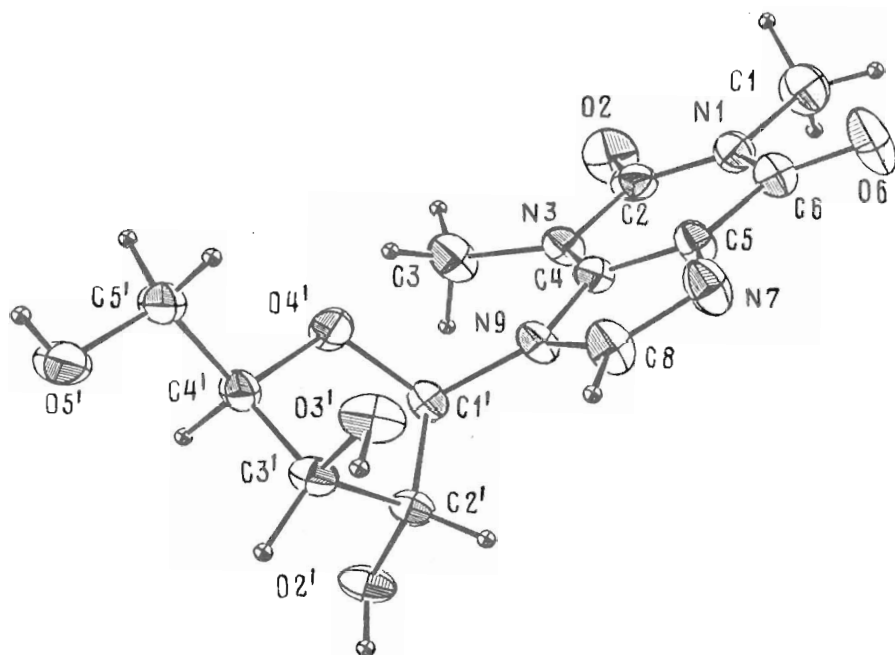
Отклонения атомов (Å) от среднеквадратичных плоскостей, проведенных через атомы, отмеченные звездочкой

| Атомы | Плоскость 1 | Плоскость 2 | Атомы | Плоскость 3 | Плоскость 4 |
|-------|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|
| N1 | 0,021* | 0,019* | C1' | -0,023* | 0,0* |
| C2 | -0,010* | 0,038* | C2' | 0,158* | 0,0* |
| N3 | -0,005* | 0,067* | C3' | -0,238* | -0,381 |
| C4 | -0,014* | 0,031* | C4' | 0,230* | 0,258 |
| C5 | -0,008* | -0,012* | O4' | -0,127* | 0,0* |
| C6 | 0,001* | -0,031* | N9 | -1,182 | -1,124 |
| N7 | -0,010* | -0,031* | O2' | 1,546 | 1,343 |
| C8 | 0,004* | 0,021* | O3' | -1,666 | -1,807 |
| N9 | 0,021* | 0,081* | C5' | -0,438 | -0,322 |
| C1 | 0,057 | 0,032* | | | |
| O2 | -0,033 | 0,037* | | | |
| C3 | -0,302 | -0,178* | | | |
| O6 | 0,003 | -0,073* | | | |
| C1' | 0,072 | 0,181 | | | |

Строение молекулы ксилозилтеофиллина и нумерация атомов представлены на рисунке и в табл. 1. В структуре ксилозилтеофиллина основание приблизительно плоское (плоскость 1, табл. 2), однако метильная группа (атом C3) существенно (на ~0,3 Å) отклонена от среднеквадратичной плоскости, проведенной через атомы пуринового цикла. Это согласуется с результатами рентгеноструктурных исследований теофиллина [4, 5].

Длины связей и величины углов теофиллинового фрагмента в области имидазольного фрагмента имеют значения, близкие к наблюдаемым в пуриновых нуклеотидах [6] и отличающиеся от наблюдаемых в теофиллине [4, 5]. Максимальные отличия в длинах связей обнаружены именно на тех участках фрагмента теофиллина, в которых происходило существенное изменение электронного состояния. Так, длины связей N7-C8 и C8-N9 в теофиллине равны 1,38 и 1,35 Å [5], а в нашем аналоге - 1,31 и 1,40 Å. Эти отличия находятся в соответствии с ожидаемыми в случае переходов от одинарных связей к кратным.

Длины связей и величины углов теофиллинового фрагмента в области пиридинового цикла имеют значения, близкие наблюдаемым в теофиллине [4, 5].



Молекула ксилозилтеофиллина. Атомы С, N, O изображены эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью, атомы Н — сферами произвольного радиуса. Рисунок выполнен с помощью программы ORTEP

Величина гликозидного торсионного угла $\chi(O4'-C1'-N9-C4)$ равна $-84,4^\circ$, что соответствует высокой *анти*-конформации. Взаимная ориентация пуринового основания и углеводного фрагмента, по-видимому, обусловлена стерическими ограничениями, определяющимися *ксило*-конформацией 3'-гидроксильной группы.

В исследуемом аналоге конформация сахара — 3T_1 (C3'-*эндо*-C4'-*экзо*). В терминах псевдповращения изгиб фуранозного цикла ксилозилтеофиллина описывается фазовым углом псевдповращения $P=33,5^\circ$. Максимальная амплитуда псевдповращения $\psi_m=40,4^\circ$. Атомы C3', C4' отклоняются от плоскости, проходящей через атомы C1', O4', C2', на 0,381 и 0,258 Å соответственно (плоскость 2 табл. 2).

Длины связей и величины углов ксилофуранозного цикла близки к соответствующим параметрам, наблюдаемым в рибофуранозных фрагментах нуклеозидов [6].

Таблица 3

Геометрические параметры межмолекулярных водородных связей

| Атом-донор (Д) | Атом-акцептор (А) * | Расстояние, Å | | Угол, град Д—Н...А |
|----------------|------------------------|---------------|---------|-----------------------|
| | | Д—А | Н...А | |
| O3' | O2'(x-1; y; z) | 2,771(2) | 2,09(4) | 140(3) |
| O2' | O5'(0,5+x; 1,5-y; 1-z) | 2,680(2) | 1,84(3) | 168(3) |
| O5' | N7(1-x; 0,5+y; 1,5+z) | 2,751(3) | 2,04(4) | 166(4) |

* В скобках даны связывающие операции симметрии.

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

| Атом | x | y | z | $B_{энт}$ (нэо) |
|------|----------|---------|----------|-----------------|
| N9 | 9550(3) | 6369(1) | 7867(1) | 1,77(3) |
| C8 | 7684(5) | 5777(2) | 7918(2) | 2,45(5) |
| N7 | 7536(4) | 5363(2) | 8647(1) | 2,68(4) |
| C5 | 9372(5) | 5693(2) | 9109(1) | 2,05(4) |
| C6 | 10005(5) | 5446(2) | 9950(2) | 2,43(5) |
| O6 | 9016(4) | 4898(2) | 10406(1) | 4,01(5) |
| N1 | 11975(4) | 5904(1) | 10212(1) | 2,21(4) |
| C1 | 12869(6) | 5708(2) | 11061(2) | 3,49(6) |
| C2 | 13197(5) | 6553(2) | 9755(2) | 2,33(5) |
| O2 | 14853(3) | 6933(1) | 10056(1) | 3,41(4) |
| N3 | 12482(4) | 6751(1) | 8937(1) | 1,88(4) |
| C3 | 13524(5) | 7562(2) | 8535(2) | 2,87(5) |
| C4 | 10577(4) | 6316(2) | 8647(1) | 1,66(4) |
| C1' | 10211(4) | 6909(2) | 7134(1) | 1,60(4) |
| C2' | 9383(4) | 6522(2) | 6280(1) | 1,63(4) |
| O2' | 11266(3) | 6600(1) | 5722(1) | 2,23(3) |
| C3' | 7492(4) | 7190(2) | 6037(1) | 1,88(4) |
| O3' | 5450(3) | 6922(1) | 6463(1) | 2,53(3) |
| C4' | 8363(4) | 8097(2) | 6407(1) | 1,93(4) |
| O4' | 9321(3) | 7817(1) | 7212(1) | 2,27(3) |
| C5' | 6618(5) | 8835(2) | 6596(2) | 2,64(5) |
| O5' | 5753(4) | 9150(1) | 5812(1) | 3,57(4) |
| H11 | 1284(7) | 628(2) | 1144(2) | 3,4(9) |
| H12 | 1189(7) | 525(2) | 1133(2) | 4(1) |
| H13 | 1456(7) | 551(3) | 1101(2) | 4(1) |
| H31 | 1246(7) | 797(2) | 825(2) | 3,8(9) |
| H32 | 1465(7) | 736(2) | 810(2) | 4(1) |
| H33 | 1437(7) | 795(2) | 893(2) | 4(1) |
| H8 | 657(7) | 566(2) | 744(2) | 4(1) |
| H1' | 1179(6) | 693(2) | 714(2) | 2,9(9) |
| H2' | 891(6) | 587(2) | 630(2) | 2,6(9) |
| HO2' | 1093(7) | 632(2) | 526(2) | 4(1) |
| H3' | 726(7) | 720(2) | 536(2) | 2,7(9) |
| HO3' | 467(7) | 676(2) | 605(2) | 3,6(9) |
| H4' | 973(7) | 839(2) | 599(2) | 3,2(9) |
| H5'1 | 534(7) | 859(2) | 696(2) | 3,4(9) |
| H5'2 | 749(7) | 942(2) | 697(2) | 3,5(9) |
| HO5' | 502(7) | 953(2) | 593(2) | 4(1) |

Конформационные углы $\varphi_{00}(O5'-C5'-C4'-O4')$ и $\varphi_{00}(O5'-C5'-C4'-C3')$, характеризующие вращение вокруг экзоциклической связи $C4'-C5'$, имеют значения $176,9$ и $-68,2^\circ$, что соответствует *gash*-конформации, которая в молекулах нуклеозидов встречается крайне редко.

В кристаллической структуре ксилозилтеофиллина реализован принцип насыщения водородных связей (табл. 3). Каждая молекула вовлечена в шесть межмолекулярных водородных связей: в трех — в качестве донора и в трех — в качестве акцептора. Молекулы, связанные водородными связями $O2'-H2' \dots O5'$, образуют псевдоспираль, параллельные оси *a*, которые дополнительно стабилизированы межмолекулярной водородной связью $O3'-H3' \dots O2'$. Каждая спираль связана с четырьмя соседними через систему водородных связей $O5'-H5' \dots N7$, образуя тем самым в кристалле трехмерную сеть водородных связей.

Приведенные данные подтверждают получение по методике [1] N9-производного теофиллина и свидетельствуют, что гликозилирование теофиллина по положению 9 не приводит к существенному изменению конформации теофиллинового фрагмента молекулы. Поэтому потеря ксило-

зилтеофиллином бронхолитических свойств определяется, по-видимому, введением объемного углеводного заместителя и перераспределением электронной плотности.

Экспериментальная часть

Кристаллы для проведения рентгеноструктурного исследования были выращены из насыщенного раствора ксилозилтеофиллина в метаноле. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 1604 отражений измерены на четырехкружном дифрактометре САД-4Г (ω/θ -сканирование, $\text{CuK}\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор). Экспериментальные данные были скорректированы на факторы Лорентца и поляризации. В структурном исследовании использованы интенсивности 1517 независимых отражений с $I > 3\sigma(I)$.

Пространственная группа кристаллов $P2_12_12_1$, параметры элементарной ячейки: $a=5,892(1)$; $b=14,470(1)$; $c=15,858(1)$ Å; $V=1352$ Å³; $Z=4$. Структура расшифрована прямыми методами и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Координаты водородных атомов определены по разностным синтезам Фурье. Значения координат атомов представлены в табл. 4. Все расчеты проведены по комплексу программ SDP [7]. Окончательное значение фактора расхождения $R=3,1\%$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kazmina E. M., Bezchinsky Ya. E., Novicov N. A., Rosenberg S. G., Bochkarev A. V., Zdanov A. S., Fedorov I. I. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1990. V. 55. № 1. Special issue. VIII Symposium on the Chemistry of Nucleic Acid Components. P. 41-44.
2. Vorbruggen H., Bennua B. // Chem. Ber. 1981. V. 114. № 4. P. 1234-1255.
3. Buhler E., Pfeider W. // Chem. Ber. 1967. V. 100. № 2. P. 492-502.
4. June Sutor D. // Acta Cryst. 1958. V. 11. P. 83-87.
5. Katsuyuki A., Tadayoshi I. // Acta Cryst. 1978. B34. P. 2333-2336.
6. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М.: Мир, 1987. С. 84.
7. Frenz B. A. // Enraff-Nonius SDP-Plus Structure Determination Package. Version 3.0, Enraff-Nonius, Delft, The Netherlands. 1985.

Поступила в редакцию
9.XII.1991

A. V. BOCHKAREV, G. V. GURSKAYA, A. S. ZDANOV, E. M. KAZMINA*,
V. M. PECHENICOV*, I. I. FEDOROV*

MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF 9- β -D-XYLOFURANOSYLTHEOPHYLLINE

V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow
*I. M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

The structure of 9- β -D-xylofuranosyltheophylline was determined by X-ray analysis. The space group is $P2_12_12_1$, cell dimensions are: $a=5,892(1)$, $b=14,470(2)$, $c=15,858(1)$ Å; $V=1352$ Å³, $Z=4$. The structure was elucidated by direct methods and refined by the full-matrix least square method to $R=3,1\%$. The molecule of 9- β -D-xylofuranosyltheophylline has the high *anti*-conformation with respect to the glycosidic bond ($\chi(O4'-C1'-N1-C2)=-84,4^\circ$), $C3'$ -*endo*- $C4'$ -*exo* puckering of the sugar moiety (phase angle and maximal amplitude of pseudorotation are $P=33,5$, $\psi_m=40,4^\circ$) and the rare *gauche*-conformation about exocyclic $C4'-C5'$ -bond ($\varphi(C3'-C4'-C5'-O5')=-68,3^\circ$).