

2.2. Preferencje konformacyjne niemodyfikowanych nukleozydów

W tej części przeanalizuję preferencje konformacyjne naturalnych, niemodyfikowanych nukleozydów purynowych i pirymidynowych, zarówno serii β -rybofuranozy (**1-12**¹¹¹⁻¹²³) jak i β -2'-deoksyrybofuranozy (**13-20**¹²⁴⁻¹³¹, **Tabela 2**, str. 21-23). Dane krystalograficzne tej grupy związków wskazują na tendencję do przyjmowania przez cząsteczki zbliżonych do siebie wartości parametrów opisujących konformację nukleozydów. W zdecydowanej większości analizowanych przypadków kąt torsyjny wokół wiązania glikozydowego (kąt χ) preferował wartości z zakresu *anti* (**1-14**, **16-20**). Zakres przyjmowanych wartości kątów torsyjnych wokół wiązania glikozydowego dla orientacji *anti* mieściła się w zakresie -2° do 47° . Istotne odstępstwo od powyższej preferencji wykazały struktury: **4a** oraz **15**. W **4a** kąt χ przyjmował wartość z zakresu *high-anti*, natomiast w **15** stwierdzono ustawienie zasady względem części cukrowej w orientacji *syn*. Analizując struktury przyjmujące orientację *anti* można zaobserwować istnienie wewnątrzcząsteczkowej zależności pomiędzy zakresem przyjmowanych wartości kąta χ a typem pofałdowania. Na tej podstawie wyodrębniłem dwie grupy struktur: **2**, **4b**, **9**, **11**, **16**, **17b** oraz **1**, **3**, **5a**, **5b**, **7a**, **7b**, **8a**, **8b**, **10**, **12**, **14**, **17a**, **19**. Dla pierwszej grupy wartości parametrów są następujące: pofałdowanie typu C2'-*endo* oraz kąt χ w zakresie $33-47^\circ$ (średnia 40.9°); dla drugiej: C3'-*endo* i $-2-31^\circ$ (średnia 14.9°). Wartym uwagi, potwierdzającym powyższą zależność, jest przykład 2-deoksycytydyny dla której zaobserwowano dwie odmienne struktury (**17a** i **17b**). Wyjątkiem od powyższej tendencji są struktury **4a**, **6**, **13**, **15** i **20** stanowiąc zarazem przykład rozszerzenia wzajemnego współlistnienia zakresów parametrów: pofałdowanie-wiązanie glikozydowe. W szczególności konformacja guanozyny w kompleksie z *cis*-dietylenodiaminoplatyną^{IV} (**6**) potwierdza możliwość decydującego udziału innych oddziaływań w kształtowaniu konformacji cząsteczki nukleozydu, wymuszając przyjęcie przez wiązanie glikozydowe większych wartości kąta do ponad 40° przy pofałdowaniu typu C3'-*endo*. Z kolei struktury **4a** i **15** są przykładem współlistnienia pofałdowania typu C2'-*endo* z wiązaniem glikozydowym przyjmującym wartości kąta z regionu *high-anti* (**4a**) lub *syn* (**15**). W obu przypadkach odmienne preferencje można wytłumaczyć obecnością pofałdowania części cukrowej typu C2'-*endo* zmniejszającego oddziaływanie steryczne cukier-zasada wskutek wymuszenia przyjęcia pseudoekwatorialnej orientacji przez wiązanie glikozydowe, umożliwiając większą wokół niego swobodę rotacji. Natomiast struktury **13** i **20** charakteryzują się współlistnieniem pofałdowań z regionu *South* oraz niższych wartości kąta wokół wiązania glikozydowego.

Rozkład preferencji pofałdowania naturalnych nukleozydów koncentruje się w dwóch regionach: wokół konformerów C3'-*endo* (**1**, **3**, **5a**, **5b**, **6**, **7a**, **7b**, **8a**, **8b**, **10**, **12**, **14**, **17a**, **19**) i

C2'-endo (**2**, **4a**, **4b**, **9**, **11**, **13**, **15**, **16**, **17b**, **20a**, **20b**). Zakres wartości kąta fazowego pseudorotacji (P) w strefie *North* i *South* jest następujący: 3.4→36.2° (średnia- 12.9°) oraz 139.2→194.3° (średnia- 169.1°). Na podstawie przedstawionych w tabeli danych można zauważyć wyraźną różnicę preferencji typu pofałdowania pomiędzy β -rybonukleozydami (**1-12**) a ich 2'-deoksyanalogami (**13-20**). W pierwszej grupie przeważa tendencja do przyjmowania konformerów z regionu *North* (11 struktur z 16) natomiast w drugiej z regionu *South* (8 na 10). Rodzaj zasady wydaje się nie mieć wpływu na preferencje konformacyjne części cukrowej, zdecydowanie większy wpływ na stabilizację konformacji mają oddziaływania wodorowe. Szczególnie widoczne jest to na przykładzie przyjmowania odmiennych typów pofałdowań w adenozyne (**1**, **2**), guanozyne (**4-6**) cytydynie (**8-12**) oraz 2'-deoksytydynie (**17-19**).

Kąt torsyjny pomiędzy wiązaniem O5'-C5' a C4'-C3' (γ) w zdecydowanej większości struktur (19 na 25) występuje w orientacji *sc* (*gg*, *g+*), przybierając wartości kąta w zakresie 39-68° (średnia=50.8°). Znacznie rzadziej kąt γ występował w zakresach *ap* (4) czy *-sc* (2) przybierając wartości odpowiednio: 170.7→186.9° (średnia=177.5°) oraz 285→291° (średnia=288.2°). Analiza porównawcza parametrów konformacyjnych w obrębie wszystkich struktur wskazuje na brak istnienia wyraźnej zależności wyboru orientacji wokół wiązania C4'-C5' od któregośkolwiek z pozostałych parametrów. Wydaje się, że przeważający wpływ na przyjęcie ostatecznej orientacji wokół C4'-C5' ma uczestnictwo atomu 5'O w wiązaniach wodorowych, zarówno w funkcji akceptora i donora jednocześnie.

W każdej pracy autorzy stwierdzali obecność licznych wiązań wodorowych, w przeważającej większości o charakterze międzycząsteczkowym, w tworzeniu których zaangażowane były następujące grupy: NH₂ (N⁶ adeniny, N² guaniny, N⁴ cytozyny), NH (N1 guaniny, N3 uracylu), OH (część cukrowa) pełniące funkcję donorów. Natomiast w roli akceptorów: atomy azotu N1 (adeniny), N3, N7 (adeniny, guaniny), N3 (cytozyny) oraz tlenu zarówno części zasadowej jak i części cukrowej. Ponadto w oddziaływaniu z cząsteczkami nukleozydów udział również biorą obecne w sieci krystalicznej obce molekuly (**2-6**, **9-13**, **15**, **19**) za pośrednictwem wiązań wodorowych i koordynacyjnych (**6**). Przedstawiana w pracach różnorodność schematów oddziaływań w stanie stałym przekłada się na zdolność przyjmowania odmiennych konformacji nawet przez tą samą cząsteczkę nukleozydu (**2** i **3**, **4-6**, **17-19**) aczkolwiek ograniczoną do pewnych zakresów parametrów konformacyjnych.

Tabela 2. Parametry konformacyjne niemodyfikowanych nukleozydów (1-20)

Lp	Związek	Typ pofałdowania części cukrowej	Parametry pofałdowania		Wiązanie glikozydowe ^a		C4'-C5' ^b		Liter
			P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	
1		C3'-endo-C2'-endo	6.9 ^c	36.8 ^c	<i>anti</i>	9.9	<i>ap</i>	177	111
2		C2'-endo	168.8 ^c	40.2 ^c	<i>anti</i>	43	<i>sc</i>	60.9	112
3		C3'-endo	11.2 ^c	40.6 ^c	<i>anti</i>	12.4 ^c	<i>sc</i>	40.9 ^c	113
4a 4b		C2'-endo C2'-endo-C1'-egzo	161.4 ^c 139.2 ^c	36.2 ^c 44.3 ^c	<i>high anti</i> <i>anti</i>	122.5 ^c 46.6 ^c	<i>sc</i> <i>sc</i>	67.9 46.4	114
5a 5b		C3'-endo-C2'-egzo C3'-endo-C4'-egzo	6.8 ^c 30.5 ^c	37.3 ^c 38.3 ^c	<i>anti</i> <i>anti</i>	31.2 -1.8	<i>sc</i> <i>sc</i>	59.3 55.3	115
6		C3'-endo	20.0 ^d	38.2 ^d	<i>anti</i>	224 ^e	<i>sc</i>	44.2	116
7a 7b		C3'-endo-C2'-egzo C3'-endo	3.6 ^c 13.8 ^c	40.4 ^c 42.5 ^c	<i>anti</i> <i>anti</i>	18.3 24.3	<i>sc</i> <i>sc</i>	45.9 39.6	117

Tabela 2. cd.

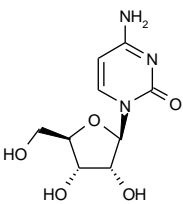
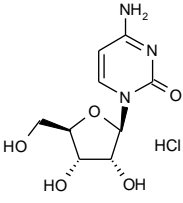
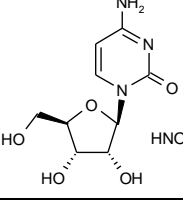
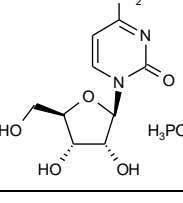
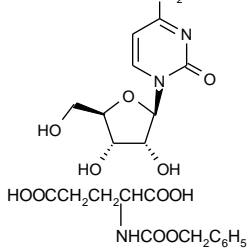
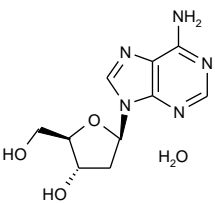
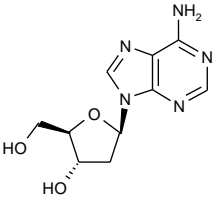
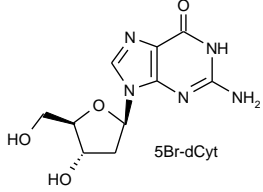
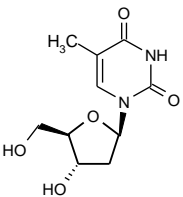
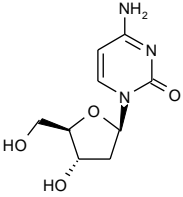
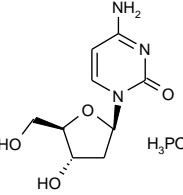
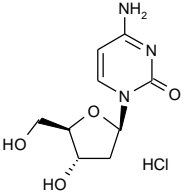
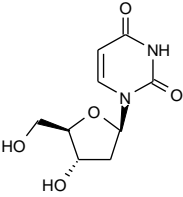
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
8a 8b		C3'-endo-C2'-egzo	9.0 ^c	38.7 ^c	<i>anti</i>	18.4 ^c	<i>sc</i>	47 ^c	118
		C3'-endo-C2'-egzo	7.7 ^d	37.6 ^d	<i>anti</i>	18.1	<i>sc</i>	47.1	119
9		C2'-endo	162.1	39.2	<i>anti</i>	45.7	<i>sc</i>	53.5	120
10		C3'-endo	13.2 ^c	35.1 ^c	<i>anti</i>	16.9 ^c	<i>sc</i>	54.0	121
11		C2'-endo	163.9	40.0	<i>anti</i>	34.4	<i>sc</i>	46.6	122
12		C3'-endo-C2'-egzo	5.4 ^c	39.2 ^c	<i>anti</i>	4.8 ^c	<i>ap</i>	170.7 ^c	123
13		C3'-egzo	194.3 ^c	36.2 ^c	<i>anti</i>	10.9 ^c	<i>ap</i>	-173.1	124
14		C3'-endo	36.2	bd	<i>anti</i>	23.4	<i>ap</i>	175.5	125
15		C2'-endo	165.1 ^c	32.4 ^c	<i>syn</i>	-148.7 ^c	<i>sc</i>	42.8 ^c	126

Tabela 2. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
16		C2'-endo-C3'-egzo	187.5 ^c	37.8 ^c	<i>anti</i>	39.1 ^c	<i>ap</i>	172.8	127
17a 17b		C3'-endo-C2'-egzo	13.3 ^c	37.1 ^c	<i>anti</i>	201.2 ^e 17.8 ^c	<i>sc</i>	56.6	128
		C2'-endo-C3'-egzo	168.8 ^c	39.1 ^c	<i>anti</i>	222.2 ^e 44.1 ^c	<i>sc</i>	62.5	
18		C2'-endo	167.5	36.4	<i>anti</i>	33.7	<i>sc</i>	48.9	129
19		C3'-endo-C2'-egzo	3.4 ^c	37.7 ^c	<i>anti</i>	0	<i>sc</i>	46.3	130
20a 20b		C2'-endo-C3'-egzo	173.0 ^c	38.6 ^c	<i>anti</i>	26.3 ^c	<i>-sc</i>	-69.2 ^c	131
		C2'-endo-C3'-egzo	177.9 ^c	36.5 ^c	<i>anti</i>	28.4 ^c	<i>-sc</i>	-74.4 ^c	

a: kąt χ definiowany jest przez atomy: C8-N9-C1'-O4' dla puryn, C6-N1-C1'-O4' dla pirymidyn

b: kąt γ definiowany przez atomy O5'-C5'-C4'-C3'

c: wartości liczbowe według literatury nr 7

d: wartość obliczona na podstawie podanych w publikacji kątów torsyjnych

e: kąt χ definiowany jest przez atomy C4-N9-C1'-O4' dla puryn, C2-N1-C1'-O4' dla pirymidyn

2.3. Wymuszanie konformacji nukleozydów przez modyfikacje struktury cząsteczki

Liczne publikacje opisujące struktury krystalograficzne modyfikowanych nukleozydów pokazały iż zakres przyjmowania przez nie parametrów konformacyjnych może ulec istotnemu rozszerzeniu w porównaniu z niemodyfikowanymi nukleozydami. Na podstawie zebranych danych literaturowych można wysnuć ogólny wniosek, że istnieje istotna zależność kształtu przestrzennego cząsteczki nukleozydu od charakteru wprowadzonej modyfikacji, które podzieliłem na trzy rodzaje:

- a*: modyfikacje w obrębie części zasadowej polegające na wprowadzeniu dodatkowych podstawników w różne pozycje zasady purynowej lub pirymidynowej jak i zmianach budowy układu heterocyklicznego aglikonu (rozdział 2.3.1)
- b*: modyfikacje w obrębie części cukrowej polegające na wymianie grup hydroksylowych na inne podstawniki lub odmiennej orientacji tychże grup względem płaszczyzny części cukrowej oraz znacznie rzadziej spotykanej modyfikacji polegającej na wymianie atomu tlenu O4' na atom siarki lub węgla przy zachowaniu we wszystkich w/w modyfikacjach pięciocząłkowej struktury części cukrowej. (rozdział 2.3.2)
- c*: wprowadzenie mostków jedno- lub rzadziej dwuatomowych łączących określoną pozycję części zasadowej (najczęściej C8 puryn lub O2/C6 pirymidyn) z jednym z czterech atomów węgla (C2' do C5') części cukrowej lub wiążących poszczególne atomy węgla wyłącznie w obrębie części cukrowej. (rozdział 2.3.3)

Jednoznaczne przypisanie niektórych struktur według powyższego podziału do danej grupy nie zawsze było możliwe, ze względu na jednoczesną obecność modyfikacji typu *a* i *b* lub *a* i *c*, wówczas struktury te przypisywałem odpowiednio do grup *b* lub *c*.

2.3.1. Wpływ modyfikacji części zasadowej na preferencje konformacyjne nukleozydów

Wprowadzenie dodatkowych podstawników bądź zmian strukturalnych w obrębie układu heterocyklicznego części zasadowej nukleozydów purynowych i pirymidynowych wywiera istotny wpływ na konformację całej cząsteczki. Zachowanie swobody rotacji wokół wiązań w części cukrowej oraz wiązania glikozydowego stwarza możliwość szerokiej adaptacji kształtu przestrzennego cząsteczki w zależności od obecnej modyfikacji. W tym rozdziale przeanalizowałem zakres wpływu zmian strukturalnych na konformację oraz relacji pomiędzy poszczególnymi parametrami konformacyjnymi.

2.3.1.1. Pochodne nukleozydów purynowych

Układ heterocykliczny części zasadowej nukleozydów purynowych ze względu na bicykliczną strukturę oraz charakter elektronowy stwarza szeroki zakres możliwości jego modyfikacji. Na podstawie zebranych struktur, zmiany w obrębie części zasadowej podzieliłem na dwie grupy (**Tabela 3**, str. 30-40). Pierwsza z nich obejmuje pochodne adenozyne i guanozyne zawierające w miejsce atomu H8 inne atomy bądź większe podstawniki (**21-41**¹³²⁻¹⁵⁰) albo modyfikacje w obrębie fragmentu pirymidynowego (**42-62**¹⁵¹⁻¹⁷¹). Do drugiej grupy zaliczyłem wszystkie związki zawierające odmienny od imidazo[4,5-d]pirymidyny układ heterocykliczny, przy jednoczesnym zachowaniu jego bicyklicznej, pięcio-sześciocłonowej natury (**63-105**¹⁷²⁻²⁰⁴).

Zastąpienie atomu H8 układu heterocyklicznego innym atomem (**21-26, 37-40, 104, 105**) bądź bardziej rozbudowanym podstawnikiem (**27-36, 41, 86**) prawie zawsze prowadzi do wyraźnej zmiany orientacji wiązania glikozydowego z *anti* na *syn* lub *high-syn*. Wartość przyjmowanych kątów torsyjnych mieściła się w zakresie dla orientacji *syn*: 205-257° dla kąta definowanego przez atomy O4'-C1'-N9-C8 (**21-24, 26-31, 33, 34 36-41, 86**) lub *high-syn* (**25a**) oraz *anti* (**25b**). Powyższe zakresy wartości wskazują iż pierścień pirymidyny układu purynowego znajduje się ponad częścią cukrową. Takie wzajemne usytuowanie się obu fragmentów cząsteczki, niespotykane w naturalnych niemodyfikowanych nukleozydach, następuje z jednej strony wskutek możliwości wytworzenia się wiązania wodorowego między atomem azotu N3 a grupą 5'OH (**21-23, 24c, 27, 28, 31, 33, 37, 39-41, 86**) a z drugiej dzięki odpychającemu oddziaływaniu między podstawnikiem C8 a częścią cukrową. Na podstawie zebranej literatury można stwierdzić iż obecność lub brak wiązania wodorowego 5'OH·····N3 wpływa na zakres przyjmowanych wartości kąta torsyjnego O4'-C1'-N9-C8. W wyżej wymienionych strukturach, w których zaobserwowano to oddziaływanie, kąt wokół wiązania glikozydowego przyjmował wartości pomiędzy 205° a 245° (średnia 232°). Z kolei nieobecność tego wiązania przesuwa kąt w zakres 243-257° (średnia 249°) dla **26, 29, 30, 34, 38, 104, 105** lub 275.4° i 283.9° w **25**. Natomiast w **24a** i **24b** zaobserwowano wiązanie wodorowe 3'OH·····N3 spowodowane obecnością β-D-ksylofuranozy zamiast β-D-rybofuranozy i wartości kąta wokół wiązania glikozydowego wynosiły odpowiednio 241.1° i 256.3°. Należy podkreślić, iż jakkolwiek nie można wykluczyć wpływu podstawienia na C8 na przyjęcie orientacji *syn* to decydującą rolę w determinowaniu wartości kąta χ odgrywają w/w wiązania wodorowe. Wniosek ten wynika z porównania kątów χ w szeregu pochodnych zawierających w pozycji C8 ten sam podstawnik: atom Br (**22-25**) oraz grupę Me (**27-30**). W **25a, 25b** i **30** wobec braku wiązania wodorowego OH·····N3 układ heterocykliczny zasady

wyraźnie preferuje wartości kąta χ wynoszące odpowiednio 275.4°, 283.9° i 250°, a więc z regionu pogranicza *syn/high-syn*. Powyższą prawidłowość można zaobserwować w pochodnych benzimidazolu **104** i **105** w których zastąpienie atomu N3 atomem węgla eliminuje możliwość wytworzenia a więc udziału wiązania wodorowego OH·····N3 w określaniu kąta χ , wynoszące odpowiednio 242.7° i 249.8°. W rezultacie prowadzi to do uzyskania przez podstawnik C8 pełnego wpływu na orientację zasady. Ostatnim przykładem współzawodnictwa wpływów wiązania wodorowego i podstawienia C8 w kształtowaniu konformacji są związki **32** i **35**. Wprowadzenie grupy hydroksyetylo- lub butyloaminowej w C8 nie wymuszało przyjęcia przez zasadę orientacji *syn*, kąt χ wynosił 58.6 i 52.7° a więc nadal pozostawał w regionie *anti*. Przyczyną tego stanu jest obecność wiązania wodorowego 5'O·····HN8, które niwelowało efekt wpływu podstawienia C8 na kąt χ . Natomiast w **33** i **34** brak możliwości utworzenia wiązania wodorowego 5'O·····HN8, wskutek obecności obszernej grupy 1-pirolidynylowej (**33**) lub zablokowania grupy 5'OH, (**34**) powoduje obrót zasady o 230-250°. W przypadku **34**, kąt χ przypada na zakres wartości charakterystycznych dla C8 podstawionych pochodnych nie wykazujących obecności wiązania wodorowego 5'O·····N3.

Pofałdowanie pierścienia części cukrowej C8 podstawionych pochodnych lokowało się wokół dwóch regionów *North* (od C3'-endo-C2'-egzo do C4'-egzo) oraz *South* (od C2'-endo-C1'-egzo do C2'-endo-C3'-egzo), czyli pokrywało się z zakresem obserwowanym dla podstawowych nukleozydów. W większości struktur (16 na 25) obserwowano pofałdowanie z regionu *South*. Zakres przyjmowanych wartości kąta fazowego pseudorotacji (P) w strefie *North* oraz *South* był następujący: 0→52° (średnia 35.5°) oraz 149→175° (średnia 159.1°). Generalnie, zebrane dane potwierdzają istnienie reguły wspólnego występowania orientacji *syn* oraz pofałdowania typu C2'-endo (**21-23**, **24c**, **26-28**, **30-33**, **37-40**, **41b**, **104**, **105**). Istnieją jednak wyjątki od powyższej zależności. Zaobserwowane w związkach **24a**, **24b**, **34**, **36**, **41a** pofałdowania części cukrowej typu C3'-endo-C4'-egzo oraz C4'-egzo (region *North*) współistnieją z konformacją *syn*. W tych przypadkach grupa 5'CH₂OH dąży do zminimalizowania oddziaływania sterycznego z zasadą poprzez wychylenie atomu C4' w stronę *egzo* i ustawienia wiązania C4'-C5' w pozycji pseudoekwatorialnej. Natomiast w **25a** i **86** zanotowano rzadko spotykaną współobecność orientacji *high-syn* i *syn* z konformerami typu C3'-endo-C2'-egzo, C3'-endo. W większości 8-podstawionych pochodnych stwierdzono obecność rotameru *sc* wokół wiązania C4'-C5' w zakresie wartości kąta torsyjnego C3'-C4'-C5'-O5' wynoszącym od 42.4°-59.6° (19 na 25 struktury; średnia 51.6°). Wytlumaczeniem tej preferencji jest udział grupy 5'OH w wiązaniu wodorowym 5'OH·····N3 stabilizującym

konformację *syn* w zakresie wartości 205-245°. W pozostałych strukturach w których nie zaobserwowano w/w wiązania występują rotamery *-sc* oraz *ap*.

Zebrane dane krystalograficzne pochodnych modyfikowanych w obrębie pierścienia pirymidynowego puryny wskazują na istnienie zróżnicowanego wpływu tych zmian na kształt przestrzenny cząsteczek nukleozydów. Obejmują one zarówno obecność podstawników w pozycji N1 i N⁶ adenozyiny (**42-47**¹⁴¹⁻¹⁴⁶), N² guanozyiny (**48, 49**¹⁴⁷⁻¹⁴⁸) jak i zmianę grup funkcyjnych w pozycji C2 i/lub C6 puryny (**50-62**¹⁴⁹⁻¹⁶¹). W zdecydowanej większości w/w pochodnych (**42-52, 53b, 53c, 54b, 55-59, 61**) konformacja części cukrowej preferowała typy pofałdowań pomiędzy C2'-*endo*-C1'-*egzo* a C2'-*endo*-C3'-*egzo*, (P w zakresie 149-186°; średnia 163.1°) a więc konformery należące do regionu *South*. Tylko w **53a, 57, 60, 62** część cukrowa przyjmowała konformacje pomiędzy C3'-*endo*-C2'-*egzo* a C3'-*endo*, (P w zakresie 4-20°; średnia 9.8°) a więc konformery należące do regionu *North*. Jedynie w **54a** występuje rzadziej spotykany konformer C4'-*egzo*. Przedstawiona wyżej przewaga konformerów ze strefy *South* zgrupowanych wokół C2'-*endo*, pozostaje w wyraźnym kontraście z preferencjami pofałdowania zarówno C8 podstawionych jak i niemodyfikowanych nukleozydów purynowych. Powyższa tendencja do regionu *South* jest zaskakująca dlatego iż dotyczy pochodnych zawierających jako fragment cukrowy D-rybozę (poza **43**). Preferencje orientacji zasady względem części cukrowej rozkładały się równomiernie w szerokim zakresie wartości regionu *anti* (χ : -11-67° dla **42b, 43, 44, 47, 50, 52, 53a, 53c, 54, 57, 61, 62**) oraz *syn* (χ : 216-256° dla **42a, 45, 46, 48, 49, 51, 53b, 55, 56, 58, 59**) i *high-syn* (χ : 276.7° dla **60**). We wszystkich przypadkach omawianych wyżej związków o orientacji *syn*, część cukrowa preferowała typy pofałdowań z udziałem konformeru C2'-*endo*. Jednakże tylko w **53** i **57** stwierdzono obecność wiązania wodorowego między N3 a 5'O, kąt χ przyjmował wartości około 240° tym samym potwierdzając powyższego istnienie wpływu wiązania wodorowego na wartość kąta wokół wiązania glikozydowego. W zdecydowanej większości struktur tej grupy orientacja wokół wiązania C4'-C5' przyjmowała rotamery *sc* (w 16 na 24 struktury), przybierając wartości kąta torsyjnego O5'-C5'-C4'-C3' w zakresie 42.9-64° (średnia 53.2°). Częstość występowania pozostałych dwóch rotamerów była jednakowa, wartości kąta wokół wiązania C4'-C5' mieściły się w zakresie 282-292° (średnia 286.3°) dla *-sc* oraz 182-191.1° (średnia 185.9°) dla *ap*. Rotamery *sc* i *-sc* współistniały zarówno z orientacją *anti* jak i *syn*, bez wyraźnej preferencji którejkolwiek z nich. Natomiast rotamer *ap* wykazywał tendencje do współistnienia z orientacją *anti* poza związkiem **49** o orientacji *syn*.

Następny rodzaj modyfikacji nukleozydów purynowych obejmuje grupę pochodnych o odmiennym niż układ purynowy charakterze układu heterocyklicznego, przy równoczesnym zachowaniu nie zmienionej bicyklicznej struktury części zasadowej (**63-105**).¹⁷²⁻²⁰⁴ W

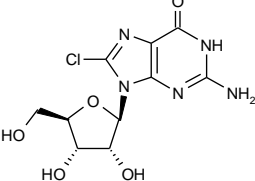
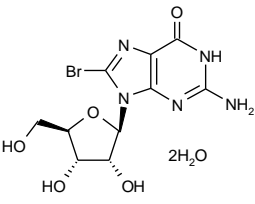
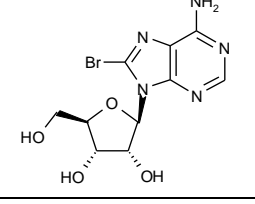
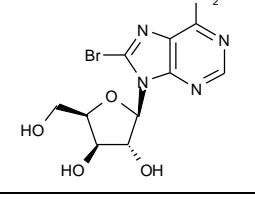
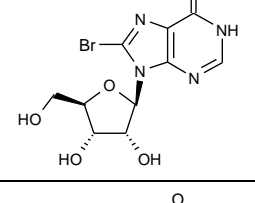
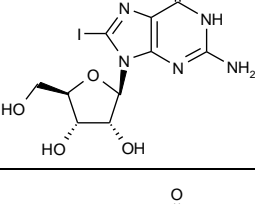
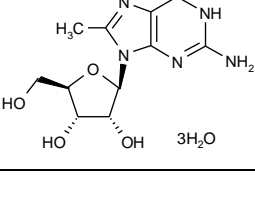
większości prezentowanych struktur zmiany dotyczyły tylko pięcioczłonowego fragmentu części zasadowej polegającej na obecności w miejsce imidazolu układu pirolu (**63-70**¹⁷²⁻¹⁷⁸), pirazolu (**71-87**¹⁷⁹⁻¹⁹¹) lub triazolu (**88, 89**^{192,193}). Nieco mniej prac dotyczyło modyfikacji w obrębie obu pierścieni równocześnie–układ imidazo[1,2-c]pirazolo[4,3-e][1,2,3]triazyny (**90**¹⁹⁴), 1,2,4-triazolo[4,3-b]pirydazyny (**91**¹⁹⁵), 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirymidyny (**92**¹⁹⁶), 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirymidyny (**93**¹⁹⁶) pirazolo[3,4-b]pirydyny (**94-97**¹⁹⁷), pirolo[2,3-c]pirydyny (**98**¹⁹⁸) benzotriazolu (**99**¹⁹⁹), indazolu (**100-102**^{200,201}) lub tylko w obrębie pierścienia pirymidyny-pochodna imidazo[4,5-c] pirydyny (**103**²⁰²) lub benzimidazolu (**104, 105**^{203,204}). Preferencje konformacyjne tej grupy związków różnią się znacząco od poprzednio omawianej. Pierścień cukrowy częściej przyjmował pofałdowanie z regionu *South* (29 struktur na 46), w większości koncentrując się w wąskim zakresie typów pofałdowań pomiędzy C2'-endo-C1'-egzo a C2'-endo (**64, 65, 67, 70, 72, 82, 84, 85, 88, 91, 92b, 94, 98, 99, 104, 105** P w zakresie 141-166°; średnia 152.9°), lub C2'-endo-C3'-egzo a C3'-egzo (**68, 73, 76, 80, 81, 83, 90, 93, 97, 101, 102b**; P w zakresie: 182-205°; średnia 189.4°). Obecność rzadkich pofałdowań C1'-egzo lub C4'-endo-C3'-egzo obserwowano w **66** i **69**. Natomiast w regionie *North* preferowany zakres konformerów części cukrowej mieści się pomiędzy C3'-endo-C2'-egzo a C4'-egzo (P w zakresie 2-49°; **63, 67, 77-79, 86, 87, 89, 92c, 95, 96, 100, 102a, 103**; średnia 21.7°). Obecność nietypowych pofałdowań stwierdzono w **92a** (C2'-egzo, region *North*) oraz w **74** i **75** (C1'-endo, leżący na pograniczu regionów *North* i *West*). Przewaga konformerów regionu *South* jest spowodowana tym, że niemal połowę struktur (19 na 46) w omawianej grupie związków stanowią pochodne zawierające jako fragment cukrowy 2'-deoksyrybozę. Udział konformerów regionu *South* dla pochodnych serii 2'-deoksy- oraz D-rybozy jest następujący: 11 i 14. Rozkład preferencji orientacji wokół wiązania glikozydowego pod wpływem zmian natury układu heterocyklicznego różni się znacząco od poprzednio omawianej grupy. Większość struktur przyjmuje orientację *anti* (26 na 46), natomiast *high-anti* i *syn* występuje rzadziej (odpowiednio 12 i 8 struktur). Wartości kąta χ dla regionu *anti* w zdecydowanej większości przypadają na zakres χ : 59-83°; (**63, 64, 66-70, 73, 76-80, 90, 91, 93, 95, 97, 100, 101**; średnia=70.2°), jedynie w czterech strukturach (**81, 85, 102, 103**) kąt χ przyjmował niższe wartości. W pozostałych regionach rozkład wartości kąta χ jest następujący: *high-anti* (χ :101-110°; **65, 71, 72, 74, 75, 82; 88, 89, 92**, średnia 103.4°) oraz *syn* (χ : 195-250°; **83, 84, 87, 94, 96, 104, 105**; średnia 223.2° lub $\chi=154.8^\circ$ w **86**). W **84, 87, 94** i **96** orientacja *syn* jest stabilizowana wiązaniem wodorowym pomiędzy grupą 5'OH a atomem N3 fragmentu sześcioczłonowego zasady. Wartość kąta χ mieści się w zakresie obserwowanym dla grupy 8-podstawionych o orientacji *syn* i obecnym wiązaniu wodorowym 5'-OH...N3. Ponadto, zaobserwować można potwierdzenie tendencji

współlistnienia orientacji *syn* z pofałdowaniem typu C2'-*endo* (83, 84, 94, 104, 105), jedynie w dwóch strukturach (87, 96) orientacja *syn* występowała z konformerem C3'-*endo*-C4'-*egzo*.

W przypadku orientacji wokół wiązania C4'-C5', grupa 5'OH preferowała rotamery *ap* i *sc* z nieznaczną przewagą tych pierwszych (odpowiednio 25 i 18), natomiast *-sc* występowało tylko w 3 przypadkach. Rozkład wartości kąta γ dla poszczególnych regionów jest następujący: *sc* (42-62°, 64, 70, 71, 76, 84-87, 89, 92b, 92c, 94, 96, 98, 100, 103; 104 średnia 54.5°), *ap* (162-188°, 63, 65, 67-69, 72-75, 77-83, 91, 92a, 93, 95, 97, 99, 102b, 105; średnia 177.8°) oraz *-sc* (66, 101, 102a; średnia 281.6°). Rotamery *ap* i *sc* współlistniają w zdecydowanej większości struktur z orientacją *anti* lub *high-anti*, odpowiednio w 20 i 8 strukturach.

Porównując dane dla obu wyżej omawianych grup zaobserwować można zbliżony rozkład preferencji pofałdowania pierścienia cukrowego jednak zdecydowanie odmienny rozkład orientacji wokół zasady. Z tego podobieństwa można wysnuć przypuszczenie o przewadze w ciele stałym oddziaływań międzycząsteczkowych nad wewnątrzcząsteczkowymi w wymuszaniu kształtu przestrzennego cząsteczki pochodnych nukleozydów purynowych zawierające zmienioną zasadę bądź dodatkowy podstawnik w pozycji innej niż C8. Przedstawiony rodzaj modyfikacji wydaje się mieć słabszy wpływ na konformację cząsteczki w porównaniu z efektem podstawienia w C8. Wobec braku możliwości sterycznych oddziaływań zmienionego fragmentu pirymidynowego puryny z resztą cukrową, cząsteczka posiada swobodę rotacji, jakkolwiek istnieje wyraźna tendencja przyjmowania pofałdowań zgrupowanych wokół C2'-*endo*.

Tabela 3. Parametry konformacyjne modyfikowanych nukleozydów purynowych (21-105)

Lp	Związek	Typ połańdowania części cukrowej	Parametry połańdowania		Wiązanie glikozydowe ^a		C4'-C5' ^b		Lit.
			P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	
21		C2'-endo-C1'-egzo	155.0	35.3	<i>syn</i>	-131.1	<i>sc</i>	54.2	132
22		C2'-endo-C1'-egzo	153.8	37.3	<i>syn</i>	125	<i>sc</i>	54	133
23		C2'-endo	163.9 ^c	40.0 ^c	<i>syn</i>	-120 ^c	<i>sc</i>	45.9 ^c	133
24a 24b 24c		C4'-egzo C4'-egzo C2'-endo	47.8 48.8 166.2	41.7 33.6 41.9	<i>syn</i> <i>syn</i> <i>syn</i>	-118.9 -103.7 -122.6	- <i>sc</i> <i>ap</i> <i>sc</i>	-102.7 201.9 55.3	134
25a 25b		C3'-endo C3'-endo-C2'-egzo	28.9 0	38.7 35.3	<i>high-syn</i> <i>anti</i>	-84.6 -76.1	<i>sc</i> <i>sc</i>	55.1 59.6	135
26		C2'-endo-C3'-egzo	bd	bd	<i>syn</i>	243	<i>ap</i>	182	136
27		C2'-endo	159.5	36	<i>syn</i>	52.7 ^e	<i>sc</i>	bd	137

2. Studia literaturowe

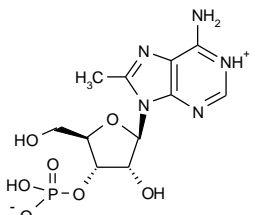
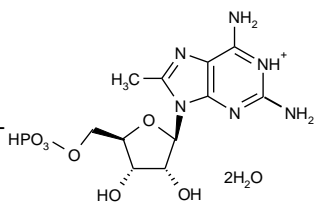
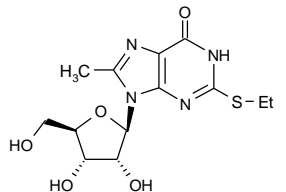
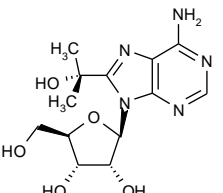
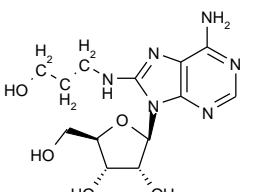
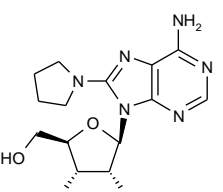
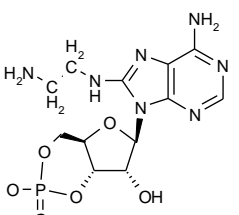
28		C2'-endo	bd	bd	syn	216.8	sc	54.4	138
----	---	----------	----	----	-----	-------	----	------	-----

Tabela 3. cd.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
29		C4'-egzo	51.4	41.7	syn	-110.0	sc	42.4	139
30		C2'-endo	152.8 ^c	44.6 ^c	syn	-110	ap	-178	140
31		C2'-endo	160.3 ^c	40.3 ^c	syn	241.4	sc	51.7	141
32		C2'-endo	153.0	43.5	anti	58.6	sc	54.8	142
33		C2'-endo	159.1	37.0	syn	236.5	sc	58.1	142
34		C4'-egzo	51.0 ^c	48.7 ^c	syn	-107	-sc	-62.9	143

2. Studia literaturowe

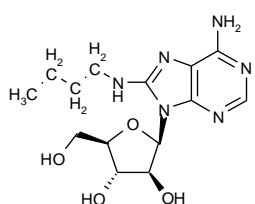
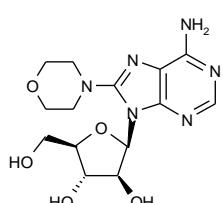
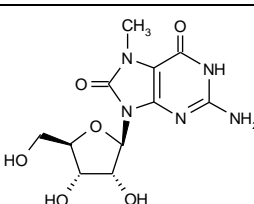
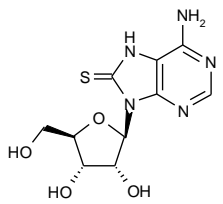
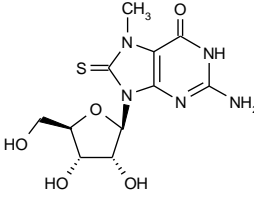
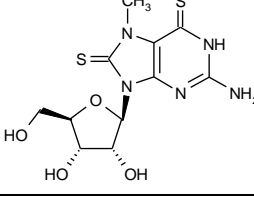
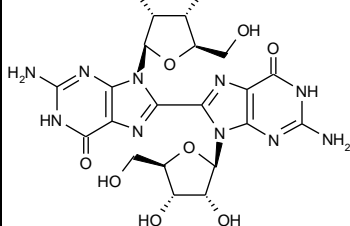
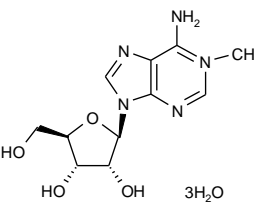
35		C3'-endo-C4'-egzo	38.4	32.9	anti	52.7	sc	43.3	144
36		C3'-endo	24.5	42.1	syn	-142.1	sc	53	145

Tabela 3. cd.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
37		C2'-endo	161.8	39.2	syn	-106 65.1 ^e	sc	47.2	146
38		C2'-endo-C3'-egzo	174.6	43.1	syn	257.5	ap	186. 8	147
39		C2'-endo	156.3	38.7	syn	63.6 ^e	sc	bd	148
40		C2'-endo-C1'-egzo	149.1	34.8	syn	61.1 ^e	sc	bd	149
41a 41b		C3'-endo C2'-endo	28.6 156.2	bd bd	syn syn	35.7 ^e 47.6 ^e	sc sc	59 47.6	150
42a 42b		C2'-endo C2'-endo-C3'-egzo	158.4 182.3	37.4 36.8	syn anti	64.1 ^e -100.2 ^e	sc -sc	bd bd	151

2. Studia literaturowe

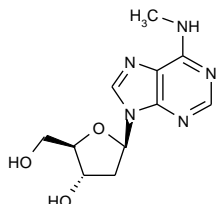
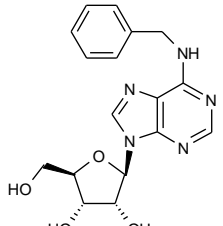
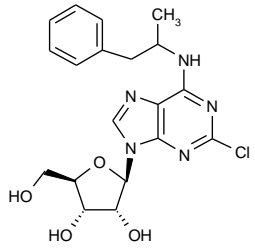
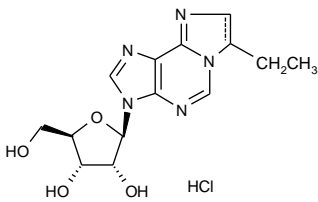
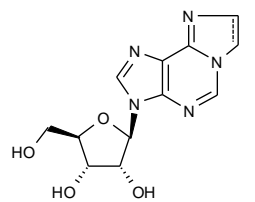
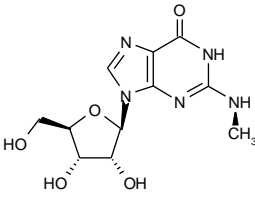
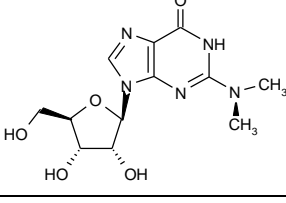
43		C2'-endo-C1'-egzo	bd	bd	anti	67.2	ap	-170.7	152
44		C2'-endo-C3'-egzo	186.2 ^c	38.6 ^c	anti	-11.1	-sc	-75.5	153

Tabela 3. cd.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
45		C2'-endo	161	35	syn	49.5 ^e	sc	52.8	154
46		C2'-endo-C1'-egzo	156.7 ^c	40.9 ^c	syn	-109.1	-sc	-68.5	155
47		C2'-endo	163.5	44.3	anti	26.2	sc	56.7	156
48		C2'-endo	168	36.4	syn	-114.9	-sc	282.8	157
49		C2'-endo-C3'-egzo	173.7 ^c	36.9 ^c	syn	-103.9	ap	-177.5	158

2. Studia literaturowe

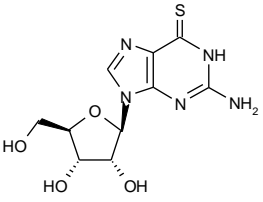
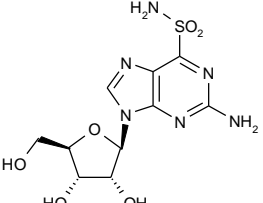
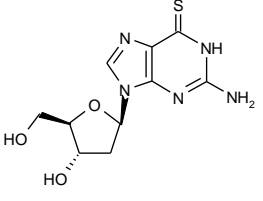
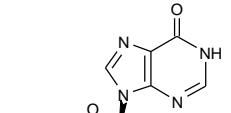
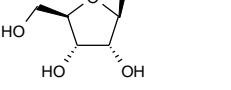
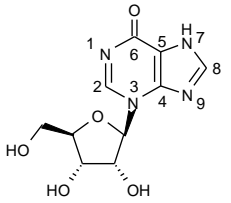
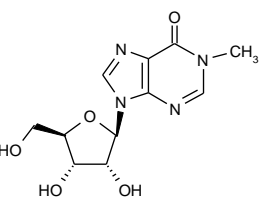
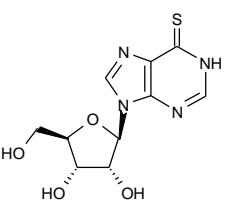
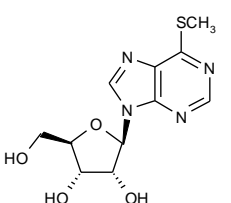
50		<i>C2'-endo</i>	157.1 ^c	37.4 ^c	<i>anti</i>	65.7	<i>ap</i>	-175.4	159
51		<i>C2'-endo</i>	167.0	36.4	<i>syn</i>	54.0 ^e	<i>sc</i>	48.1	160
52		<i>C2'-endo-C1'-egzo</i>	149.4 ^c	38.8 ^c	<i>anti</i>	58.6	<i>ap</i>	-174.4	161

Tabela 3. cd.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
53a		<i>C3'-endo-C2'-egzo</i>	7.8 ^c	41.8 ^c	<i>anti</i>	12.4 ^c	<i>ap</i>	-168.9 ^c	162
53b		<i>C2'endo</i>	163.3 ^d	38.2 ^d	<i>syn</i>	-121.2	<i>sc</i>	64	114
53c		<i>C2'endo-C1'-egzo</i>	150.4 ^c	41.3 ^c	<i>anti</i>	49.1 ^c	<i>sc</i>	47	114
54a		<i>C4'-egzo</i>	46.3	42.3	<i>anti</i>	-159.3 ^e	<i>bd</i>	<i>bd</i>	163
54b		<i>C2'endo</i>	157.2	41.3	<i>anti</i>	-148.8 ^e			
55a		<i>C2'endo</i>	159.8	<i>bd</i>	<i>syn</i>	67.2 ^e	<i>sc</i>	<i>bd</i>	164
55b		<i>C2'endo</i>	156.9	<i>bd</i>	<i>syn</i>	53.6 ^e	<i>sc</i>	<i>bd</i>	
56a		<i>C2'endo</i>	159.6 ^c	40.5 ^c	<i>syn</i>	-143.7 ^c	<i>sc</i>	56.7	165
56b		<i>C2'endo</i>	164.4 ^c	43.3 ^c	<i>syn</i>	-135 ^c	<i>sc</i>	55.4	
57		<i>C3'-endo-C2'-egzo</i>	7.9	37.3	<i>anti</i>	-167.9 ^e 5.8 ^c	<i>sc</i>	51.1	166

2. Studia literaturowe

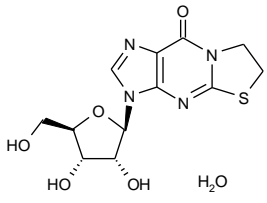
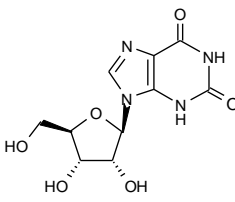
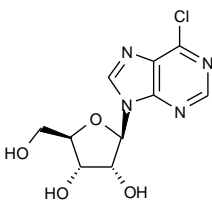
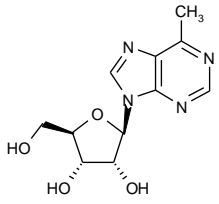
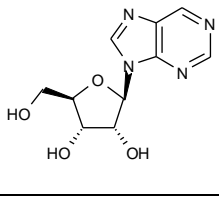
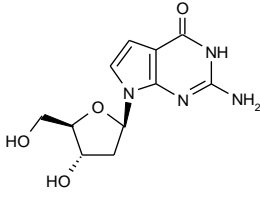
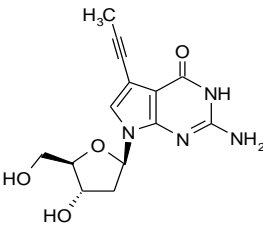
58		C2'-endo	152.2	37.2	syn	bd	sc	bd	167
59		C2'-endo	156.4 ^c	40.5 ^c	syn	-125.7	sc	52.7	168
60		C3'-endo	19.8 ^c	35.2 ^c	high-syn	-83.3	sc	55.1	169

Tabela 3. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
61		C2'-endo-C3'-egzo	167.5 ^c	39.7 ^c	anti	46.2	sc	55.3	170
62		C3'-endo-C2'-egzo	3.9 ^c	38.8 ^c	anti	13.5	sc	42.9	171
63		C3'-endo-C4'-egzo	39.1	40.3	anti	77.9	ap	186.2	172
64		C2'-endo-C1'-egzo	152.5	41.9	anti	61.2	sc	bd	173

2. Studia literaturowe

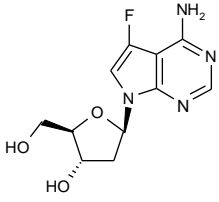
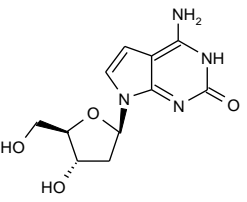
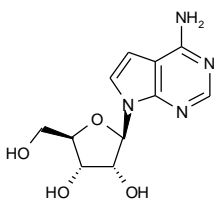
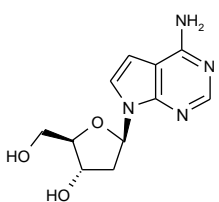
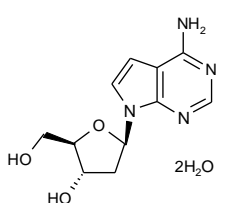
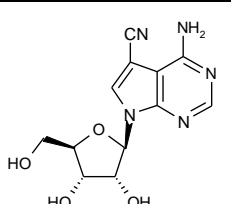
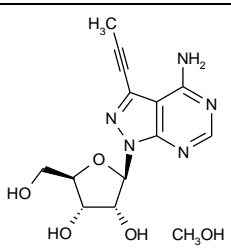
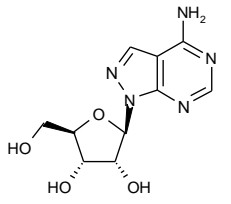
65		C2'-endo	164.7	40.1	high-anti	-101.1 ^e	ap	180.3	174
66		C1'-egzo	132.6	39.1	anti	62.9	-sc	297.1	175
67		C2'-endo-C1'-egzo	149.3	43.8	anti	73.0	ap	-178.3	176
68		C2'-endo-C3'-egzo	186.6	39.2	anti	62.5	ap	179.6	177

Tabela 3. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
69		C4'-endo-C3'-egzo	215.1	33.3	anti	59.3	ap	186.4	177
70		C2'-endo	165.7	42.5	anti	60.7	sc	56.1	178
71		C3'-endo-C2'-egzo	6.3	36.5	high-anti	-101.8 ^e 74.3	sc	55.5	179
72		C2'-endo-C1'-egzo	141.9	41.9	high-anti	102.4	ap	179.5	180

2. Studia literaturowe

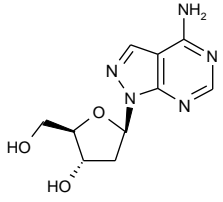
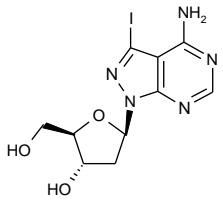
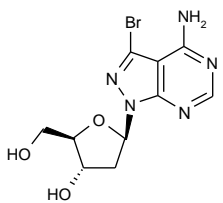
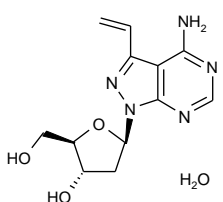
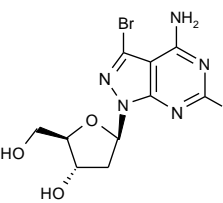
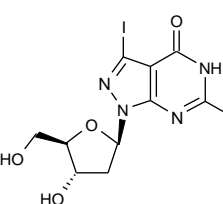
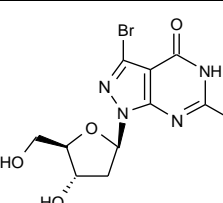
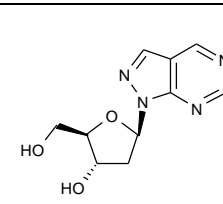
73		C2'-endo-C3'-egzo	182.2	41.2	<i>anti</i>	68.3	<i>ap</i>	181.3	181
74		C1'-endo	309.4	34.8	<i>high-anti</i>	101.6	<i>ap</i>	175.4	182
75		C1'-endo	310.9	35.0	<i>high-anti</i>	101.9	<i>ap</i>	175.2	182
76		C3'-egzo	205.6	30.2	<i>anti</i>	70.7	<i>sc</i>	42.1	183

Tabela 3. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
77		C3'-endo-C2'-egzo	5.8	30.0	<i>anti</i>	70.7	<i>ap</i>	172.0	184
78		C3'-endo-C4'-egzo	28.7	30.7	<i>anti</i>	75.0	<i>ap</i>	171.5	185
79		C3'-endo-C4'-egzo	36.6	33.8	<i>anti</i>	74.3	<i>ap</i>	169.2	185
80		C2'-endo-C3'-egzo	185.6	40.3	<i>anti</i>	73.3	<i>ap</i>	178.0	186

2. Studia literaturowe

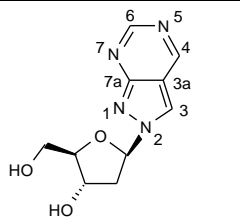
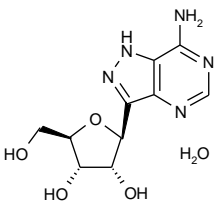
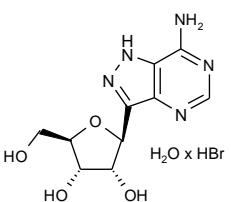
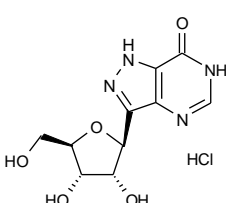
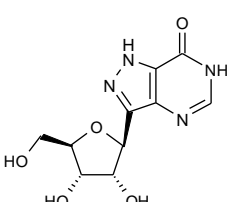
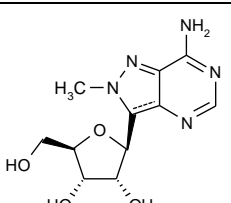
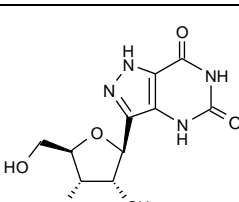
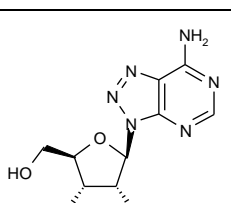
81		C3'-egzo	203.3	37.0	anti	15 ^f	ap	175.7	186
82		C2'-endo-C1'-egzo	148.3	39.6	high-anti	109.8	ap	175.8	187
83		C2'-endo-C3'-egzo	182.9 ^c	36.7 ^c	syn	-149.3	ap	162.4	188
84		C2'-endo	154.9 ^c	36.6 ^c	syn	-140.1	sc	59.2	189

Tabela 3. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
85		C2'-endo-C1'-egzo	144.5 ^c	42.5 ^c	anti	30.4	sc	54.2	190
86		C3'-endo	18.4 ^c	41.7 ^c	syn	154.8	sc	44.9	191
87		C3'-endo-C4'-egzo	30.3 ^c	39.2 ^c	syn	-164.1	sc	60	190
88		C2'-endo-C1'-egzo	144.4 ^c	41.2 ^c	high-anti	103.7	ap	179.1	192

2. Studia literaturowe

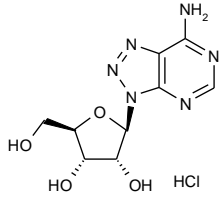
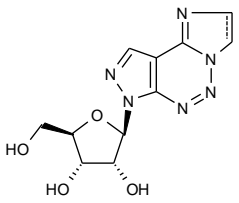
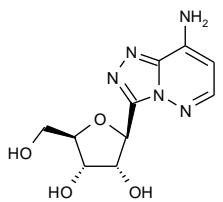
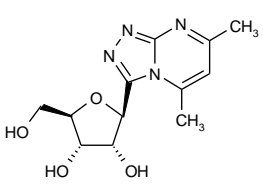
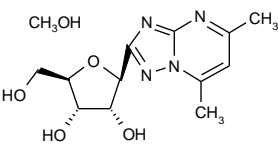
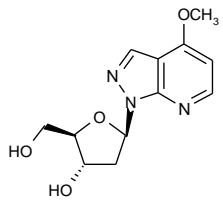
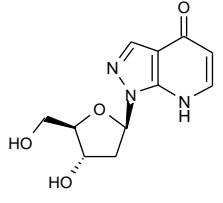
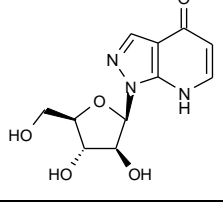
89		C3'-endo	14.4	2.3	high-anti	90.5	sc	60.1	193
90		C2'-endo-C3'-egzo	183.4	42.4	anti	73.7	ap	188	194
91		C2'-endo-C1'-egzo	141.2	42.4	anti	71.3	ap	176.1	195
92a 92b 92c		C2'-egzo C2'-endo-C1'-egzo C3'-endo-C4'-egzo	340.4 145.7 27.7	34.6 ^d 41.7 ^d 38.7 ^d	high-anti high-anti high-anti	109.6 117.0 107.2	ap sc sc	177.6 56.3 38.0	196

Tabela 3. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
93		C2'-endo-C3'-egzo	181.6	34.5	anti	72.0	ap	-177.6	196
94		C2'-endo	160.7	35.2	syn	-120.9	sc	50.2	187
95		C4'-egzo	48.9	38.7	anti	67.7	ap	169.5	197
96		C3'-endo-C4'-egzo	26.2	41.4	syn	-155.6	sc	57.9	197

2. Studia literaturowe

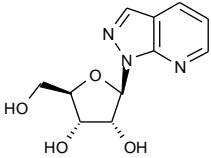
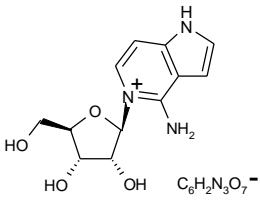
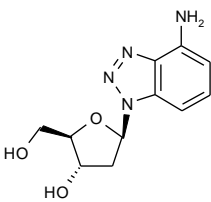
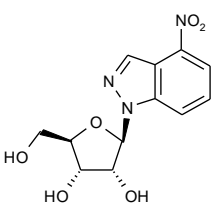
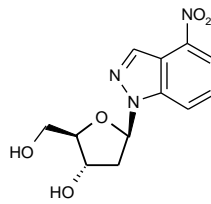
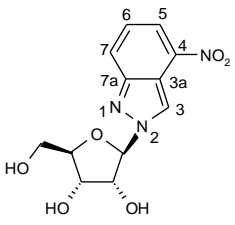
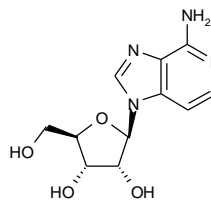
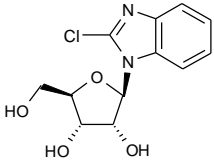
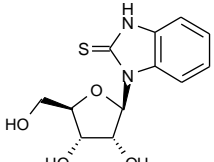
97		C3'-egzo	192.3	38.8	anti	72.7	ap	-171.8	197
98		C2'-endo-C1'-egzo	144.7 ^c	38.8 ^c	anti	121.8	sc	58.5	198
99		C2'-endo	163.3	41.9	high-anti	109.5	ap sc	171.1 52.4	199
100		C3'-endo-C2'-egzo	6.5	38.3	anti	83.5	sc	58.0	200

Tabela 3. cd

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
101		C3'-egzo	192.6	37.5	anti	68.2	-sc	268.5	201
102a 102b		C3'-endo-C2'-egzo C2'-endo-C3'-egzo	2.1 185.4	41.1 40.6	anti anti	43.7 ^f 13.8 ^f	-sc ap	279.1 183.9	200
103		C3'-endo	11.8 ^c	41.2 ^c	anti	4.5	sc	60.5	202

2. Studia literaturowe

104		<i>C2'-endo</i>	154.2	41.4	<i>syn</i>	242.7	<i>sc</i>	45.8	203
105		<i>C2'-endo-C1'-egzo</i>	152.1	37.1	<i>syn</i>	-110.2	<i>ap</i>	179.7 ^c	204
<p>a: kąt χ definiowany jest przez atomy: C8-N9-C1'-O4' dla puryn; b: kąt γ definiowany przez atomy O5'-C5'-C4'-C3' c: wartości liczbowe według literatury nr 7; d: wartość obliczona na podstawie podanych w publikacji kątów torsyjnych e: kąt χ definiowany jest przez atomy C4-N9-C1'-O4' dla puryn; lub C4-N3-C1'-O4' dla zw 54 f: kąt χ definiowany jest przez atomy C3-N2-C1'-O4' bd- brak danych w literaturze</p>									

2.3.1.2. Pochodne nukleozydów pirymidynowych

Podobnie jak w przypadku omawianych wyżej nukleozydów purynowych modyfikowane w części heterocyklicznej nukleozydy pirymidynowe podzieliłem na cztery grupy, podział ten dotyczy zarówno serii D-rybo- i 2'-deoksyrybofuranozy lub w pojedynczych przypadkach innych pochodnych pentofuranozy. (Tabela 4, str. 46-57) Do pierwszej grupy należą wszystkie pochodne zawierające zachowany układ pirymidyny podstawiony dodatkowymi grupami w pozycji C5 (**106-143**^{113,205-241}), C6 (**144-146**²⁴²⁻²⁴⁴), N3 lub N4 (**147-151**^{164,245-248}) oraz pochodne zawierające dodatkowy pierścień (**152-155**²⁴⁹⁻²⁵³). Najliczniej reprezentowanymi pochodnymi pierwszej grupy są związki podstawione w pozycji C5. Do drugiej grupy zaliczyłem pochodne zawierające atom siarki w miejsce atomu tlenu w pozycji 2 lub/i 4 (**156-163**²⁵⁴⁻²⁶¹) z zachowanym układem pirymidyny. Związki **159-161** w swej strukturze obok atomów siarki w pozycji C2 zawierają podstawniki w pozycji C5. Trzecią grupę obejmują pochodne zawierające odmienny niż pirymidyna sześciocłonowy pierścień. Modyfikacje w tej grupie dotyczą obecności dodatkowego atomu azotu lub jego braku w układzie heterocyklicznym zasady (liczba atomów N odpowiednio 3 lub 1) albo zmienione ich położenie względem siebie (**164-178**^{98, 262-273}), braku wiązania podwójnego w pozycji C5-C6 (**179-185**²⁷⁴⁻²⁸¹). W tej grupie występują struktury posiadające obok zmienionej natury zasady, dodatkowy podstawnik w pozycji C5. Ostatnią grupę stanowią przykłady struktur zawierające β -rybofuranozę połączone wiązaniem C1' $_{\beta}$ z aglikonami różnymi od puryn i pirymidyn (**186-194**²⁸²⁻²⁹⁰).

Wprowadzenie podstawnika w pozycje C5 lub C6 układu pirymidyny wyraźnie ujawnia różnice wpływu podstawienia na konformacje wokół wiązania glikozydowego. Zastąpienie atomu H6 grupą metylową (**144, 145**) propylową (**146**) lub obecność atomu azotu (**152**) wymusza przyjęcie orientacji *syn*. Zakres przyjmowanych wartości kąta χ jest następujący: od 240.8° do 260.6°, średnia 250.9°. Wartości te wskazują, że płaszczyzna zasady przyjmuje dość rzadkie ustawienie względem części cukrowej z pogranicza *syn* i *high syn*. Taka orientacja części zasadowej wydaje się być wypadkową tendencji do zminimalizowania oddziaływania sterycznego z częścią cukrową przez grupę metylową w C oraz atomu tlenu w C2, jakkolwiek w przypadku struktur **144a, 144b** obserwowano niewielką odległość między H2' a O2 (odpowiednio 2.29 Å i 2.26 Å). W **144a** i **152** orientacja *syn* jest stabilizowana dodatkowo wiązaniem wodorowym między grupą 5'OH a atomem O2 zasady. Natomiast pochodne podstawione w pozycji 5 atomami, grupami bądź dłuższymi łańcuchami przyjmowały wartości z szerokiego zakresu *anti* (od -70° do 65.1°, średnia 32.0°; **106-124, 126-136, 138-143**). Wyjątkiem od powyższej reguły jest związek **125** zawierający duży

objętościowo podstawnik cykloheksylowy w położeniu C5, który wymusza orientację *syn* $\chi=251.1^\circ$.

Część cukrowa w C6 podstawionych pochodnych przyjmuje pofałdowanie w wąskim zakresie typów pomiędzy C2'-*endo* a C2'-*endo*-C1'-*egzo* (*P* w zakresie 139.4-169.1°, średnia 156.2°) a więc konformacje w których istnieją optymalne steryczne warunki przyjęcia przez zasadę orientacji *syn*. Jedynie w **146** zawierającym grupę propylową, część cukrowa przyjęła pofałdowanie C4'-*egzo*, w której oddziaływanie steryczne pomiędzy atomem O2 zasady a łańcuchem 5'-CH₂OH zostaje zminimalizowane wskutek pseudoekwatorialnego ustawienia się wiązania C4'-C5'. Pofałdowanie części cukrowej C5 podstawionych zarówno 2'-deoksy- jak i β-rybonukleozydów pirymidynowych w zdecydowanej większości preferowało konformery z regionu *South*, przyjmując typy pofałdowań pomiędzy C2'-*endo*-C1'-*egzo* a C3'-*egzo* (*P* w zakresie 129-205°; średnia 163.5°, **107-111**, **114b**, **116**, **118**, **120**, **121**, **126-136**, **138-141**). Nieco rzadziej obserwowano w strukturach pofałdowanie regionu *North*, przyjmujące typy pomiędzy C3'-*endo*-C2'-*egzo* a C3'-*endo*-C4'-*egzo* (*P*=0-62.8°, średnia=17.9° **106**, **112**, **114a**, **115**, **117**, **119**, **122-125**, **142**, **143**). Rozpatrując rozkład preferencji pofałdowania jedynie w β-rybonukleozydach pirymidynowych podstawionych w C5 (**106-124**), zauważyć można znaczny udział struktur zawierających pofałdowanie pomiędzy C2'-*endo*-C3'-*egzo* a C2'-*endo*-C1'-*egzo* (11 na 22 struktur). Powyższy fakt może sugerować istnienie wpływu podstawnika C5 na konformację części cukrowej, w porównaniu z naturalnymi β-rybonukleozydami pirymidynowymi (**7-12**) preferującymi konformery z regionu *North*. W przypadku pochodnych 2'-deoksy-β-rybonukleozydów pirymidynowych podstawionych w C5 (**125-143**) przewaga struktur z pofałdowaniami grupującymi się wokół typu C2'-*endo* (16 na 21 struktur) jest zgodna z ogólną tendencją przyjmowania przez 2'-deoksy-β-rybonukleozydy pofałdowania z regionu *South*. W kilku przypadkach stwierdzano przyjmowanie przez ten sam związek konformerów należących do obu regionów (**110-112** oraz **114a** i **114b**). Obok wyżej przedstawionej tendencji występowania pofałdowań części cukrowej w jednym z dwóch zakresów, istnieją przykłady C5 podstawionych nukleozydów pirymidynowych, w których obserwowano mniej uprzywilejowany energetycznie konformer O4'-*endo*-C1'-*egzo* (**113**, **137**), należący do regionu *East*. Związek **113** stanowi przykład wpływu zmiany konfiguracji grupy OH na C2' na preferencje konformacyjne w porównaniu z jego β-D-rybofuranozylu analogami **110-112**. Obecność rzadkich pofałdowań typu C4'-*egzo* oraz C1'-*egzo* obserwowano w **125**, **135**, **141**. Według autorów obecność nietypowej konformacji C1'-*egzo* w **135** jest stabilizowana rzadko spotykanym wiązaniem wodorowym pomiędzy O4' a H-C6.

W zdecydowanej większości struktur (32 na 48) C5 i C6 podstawionych pochodnych kąta γ przyjmował wartości z zakresu *sc* (36-75°, średnia 53.5°). Orientacja *ap* występowała w 14 przypadkach (158-186.4°, średnia 177.0°), natomiast *-sc* tylko w 4 przypadkach (-66° do -70°). W niektórych strukturach zawierających rotamer *sc*, grupa 5'OH uczestniczy w wiązaniach wodorowych pełniąc rolę donora z atomem O2 zasady, stabilizując jednocześnie orientację *syn* (**144a**, **145**, **152**) lub w rzadko obserwowanym wiązaniu wodorowym z typu O5'...H-C6, pełniąc wówczas rolę akceptora (**107**, **115**).

Obecność podstawnika w pozycji N1 (**147-150**^{164,245-247}), N4 (**151**²⁴⁸) lub dodatkowego pierścienia (**152-155**²⁴⁹⁻²⁵³) nie wywiera istotnego wpływu na pojawienie się nietypowych konformerów. Pofałdowanie cukru częściej przyjmuje konformery regionu *South*, pomiędzy C2'-endo-C1'-egzo a C2'-endo-C3'-egzo (P=150.7-184.1°, średnia=165.6°; **147-149**, **151-154**), natomiast konformery z regionu *North* występują w dwóch przypadkach (**150**, **155**). Związki **149** i **150** stanowią kolejny przykład przyjmowania odmiennych konformerów przez tę samą strukturę. Kąt wokół wiązania glikozydowego częściej przyjmował wartości z zakresu *anti* (-14.6-52°, średnia=29.7°; **147-151**, **153**, **154**) lub *high-anti* (**155**). Tylko dla **152** obserwowano orientację *syn*. Rotamery *sc* występowały w większości struktur, (51.3-66.4°, średnia 56.0°; **147-150**, **152-155**), rotamer *ap* tylko w **151**.

Kolejna grupa pochodnych obejmuje analogi nukleozydów pirymidynowych zawierających zamiast atomu tlenu w pozycji 2 lub/i 4 atom siarki (**156-163**²⁴⁴⁻²⁵¹). Preferencje konformacyjne zarówno wokół wiązania glikozydowego jak i C4'-C5' były zbliżone do preferencji C5 podstawionych analogów. Rozkład występowania wartości kąta χ i γ jest następujący: dominujący udział konformerów z regionu *anti* (zakres 3-20.3°, średnia 15.9°, **156**, **158-163**), tylko w jednym przypadku (**157**) z dalekiego regionu *syn* (96.6°); przeważający udział rotamerów *sc* (zakres 40.7-65.7°, średnia 50.5°, **157**, **158**, **160-163**), rotamer *ap* zaobserwowano tylko w dwóch strukturach **156** i **159** (wartości odpowiednio 191° i 176°). Zupełnie odmiennie przedstawiały się preferencje pofałdowania części cukrowej. We wszystkich przypadkach typy konformerów lokowały się wyłącznie w regionie *North* pomiędzy C3'-endo-C2'-egzo a C3'-endo-C4'-egzo z dominującym udziałem konformera C3'-endo (zakres 6.4-34.1°, średnia 16.0°). Warto zwrócić uwagę, że obecność podstawnika w pozycji C5 w **159-161** nie wymusza zmiany typu pofałdowania w stronę bardziej uprzywilejowanych konformerów regionu *South*. Struktura **157** jest rzadkim przykładem współistnienia konformera z regionu *North* (C3'-endo-C4'-egzo) a orientacji *syn*, prowadząc do skrócenia odległości (2.27 Å) pomiędzy pseudoaksjalnie zorientowanym atomem H3' a atomem zasady O2.

Następny rodzaj modyfikacji obejmuje pochodne zawierające zmiany w układzie heterocyklicznym zasady czyli: obecności atomu azotu zamiast węgla w pozycji 6 (**164-171**^{98,262-266}), zmienionej ich względem siebie położenia (typ pseudopirymidyny, **172-174**²⁶⁷⁻²⁶⁹, pochodna pirydazyny **175**²⁷⁰) lub ich braku (**176-178**²⁷¹⁻²⁷³).

Preferencje pofałdowania 6-azanukleozydów pirymidynowych (**164-170**) koncentrują się w regionie *North* przyjmując konformery pomiędzy C3'-endo-C2'-egzo a C3'-endo (P w zakresie 359.6-27.6°, średnia 9.2°). Warto zwrócić uwagę na struktury **167-170** które jako 2'-deoksynukleozydy przyjmują typowe pofałdowania z regionu *North*. Natomiast w **171**, której część cukrowa stanowi przyjmowała rzadko obserwowany konformer C2'-egzo. Orientacja zasady wokół wiązania glikozydowego wykazuje wysoką tendencję do przyjmowania wartości kąta χ definowanego przez atomy O4'-C1'-N1-N6 w wąskim zakresie wartości (64.7-86.3°; średnia 75.1°) a więc w dalekim rejonie *anti* (**164, 165, 168-171**) lub *high anti* (**166, 167**). Tendencję przyjmowania podobnych wartości kąta χ obserwowano również w większości pochodnych purynowych zawierających atom azotu zamiast węgla w pozycji 8, jakkolwiek pofałdowanie części cukrowej preferowało konformery z regionu *South*. Obserwowanymi rotamerami wokół wiązania C4'-C5' były *ap* (**164, 165, 168-171**; zakres 179.5-189.7°, średnia 186.9°) oraz mniej uprzywilejowany z powodu elektrostatycznego odpychania między O5' a N6 rotamer *sc* (**168, 167**).

Pochodne pseudopirymidyn (**172-174**) preferują konformery C3'-endo /C3'-endo-C4'-egzo (**172a, 173**) lub C2'-endo (**172b**). Nietypową konformację części cukrowej zaobserwowano w **174** typu C1'-egzo, a więc identyczną jak w przypadku **135** i **141**. Natomiast część zasadowa we wszystkich strukturach przyjmowała orientację *anti*, kąt χ przyjmuje wartości w zakresie 8.5-36.9° (średnia 20.6°). W **141** i **174** kąt χ jest mniejszy niż w **135** co prowadzi do zbliżenia do siebie atomów C6 i O4'. Wydaje się, że to zmniejszenie wartości kąta χ jest rekompensowane wzrostem amplitudy pofałdowania z 32.1° (**135**) do wartości 39-40°. Rotameru *ap* jest najczęściej obserwowanym w wyżej omówionej serii pochodnych.

Pochodne 3-deazaurydyny (**176, 177**) oraz 3-deazacytydina (**178**) przyjmują typowe konformery z regionu *South*: C2'-endo/C2'-endo-C1'-egzo. Natomiast w **175** występuje pofałdowanie C3'-endo-C2'-egzo a więc z przeciwnego regionu. Orientacja zasady w/w strukturach preferuje wartości kąta χ w najczęściej obserwowanym zakresie regionu *anti* (52.3-67.8°; średnia 57.9°) z wyjątkiem **175** gdzie zaobserwowano *high-anti*. Kąt γ przyjmuje orientację *sc* w **176** i **177** oraz *ap* w **175** i **178**.

Następną grupą są związki zawierające nasycone wiązanie pomiędzy C5 a C6 a więc planarność pierścienia zasady jest znacznie zaburzona (**179-185**²⁷⁴⁻²⁸¹). We wszystkich

strukturach obserwowano orientację *anti*, jakkolwiek zdecydowana większość struktur przyjmowała wartości pomiędzy 52.8° a 77.2° (średnia 63.5°; **179**, **182-185**) natomiast pozostałe dwie (**180**, **181**) w znacznie niższym przedziale 23.5-27.3°. Część cukrowa przyjmowała konformery C3'-*endo* czyli typowe dla regionu regionu *North*: (**180-182**), natomiast z regionu *South*, pofałdowania typu C2'-*endo*/ C2'-*endo*-C1'-*egzo* (**179**) lub C1'-*egzo* (**185**). Wyjątkowo rzadki typ pofałdowania O4'-*endo* stwierdzono w strukturach **183** i **184**. Najczęściej obserwowanym rotamerem był rotamer *ap* (5 na 10 struktur), rotamery *sc* oraz *-sc* odpowiednio w 2 i 3 strukturach.

Ostatnia grupa obejmuje przykłady struktur zawierających β-rybofuranozę połączonych wiązaniem C1'_β z aglikonami różnymi od puryn i pirymidyn (**186-194**²⁸²⁻²⁹⁰). Rolę zasady pełnią pochodne imidazolu (**186**, **187**), 1,2,4-triazolu (**188-191**), pirolu (**192**), pyrimido[5,4-d]pyrimidyny (**193**) oraz bicykliczny układ koformycyny (**194**). Preferencje konformacyjne części cukrowej tej grupy wykazują tendencję do przyjmowania pofałdowań C3'-*endo*, C3'-*endo*-C2'-*egzo* (**186**, **187**, **188a**, **189**) albo C3'-*egzo*, C2'-*endo*, C2'-*endo*-C1'-*egzo* (**190-192**, **194**) czyli leżących w typowych regionach *North* i *South*. Jedynie w **188b** i **193** obserwowano rzadko występujące pofałdowania odpowiednio C2'-*egzo* oraz O4'-*endo*. Przedstawione przez autorów przypisanie orientacji wokół wiązania glikozydowego do *syn* lub *anti* jest dla mnie niejednoznaczne, stąd pomijam omówienie preferencji tego parametru. Orientacja *sc* występuje najczęściej (5 na 10 struktur), natomiast rotamery *ap* i *-sc* odpowiednio w 4 i 1 przypadku. Wyniki powyższej grupy struktur pokazują, iż niezależnie od charakteru aglikonu tendencja do przyjmowania określonych konformacji rybofuranozy oraz rotamerów wokół kąta γ zostaje silnie zachowana.

Tabela 4. Parametry konformacyjne modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych (106-194)

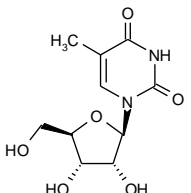
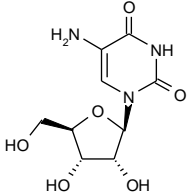
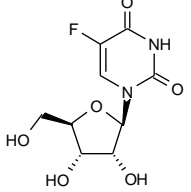
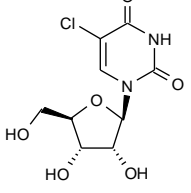
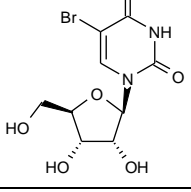
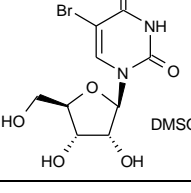
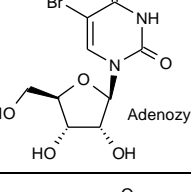
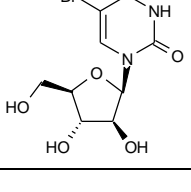
Lp	Związek	Typ pofałdowania części cukrowej	Parametry pofałdowania		Wiązanie glikozydowe ^a		C4'-C5' ^b		Lit.
			P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	
106		C3'-endo	15.2 ^c	40.6 ^c	<i>anti</i>	29.4 ^c	<i>sc</i>	49.3	205
107		C2'-endo	169.7 ^c	37.8 ^c	<i>anti</i>	61.1 ^c	<i>sc</i>	50.1	206
108		C2'-endo	171.6	34.5	<i>anti</i>	53.1	<i>sc</i>	49.1	207
109a 109b		C2'-endo C2'-endo	168.8 ^f 168.7 ^c	35.4 ^f 35.4 ^c	<i>anti</i> <i>anti</i>	51.4 ^f 51.4 ^c	<i>sc</i> <i>sc</i>	52.3 52.3 ^c	208 209
110		C2'-endo	161.6 ^f	36.5 ^f	<i>anti</i>	51 ^f	<i>sc</i>	55 ^f	210
111		C2'-endo-C3'-egzo	170.5 ^f	41.1 ^f	<i>anti</i>	62.2 ^f	<i>sc</i>	53 ^f	211
112		C3'-endo	22.8 ^f	41.5 ^f	<i>anti</i>	20.0 ^f	<i>sc</i>	36 ^f	113
113		O4'-endo-C1'-egzo	108.0 ^d	36.3 ^d	<i>anti</i>	30.0	<i>sc</i>	61	212

Tabela 4. cd.

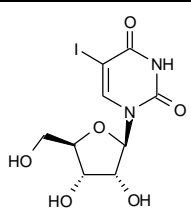
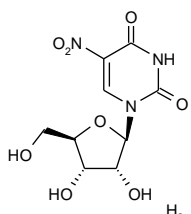
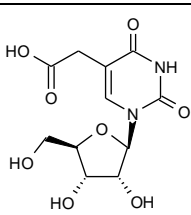
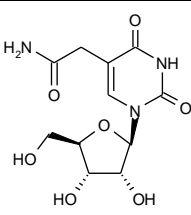
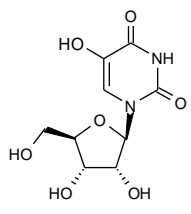
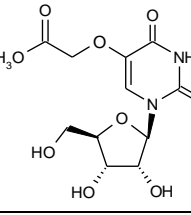
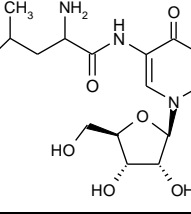
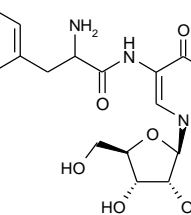
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
114a 114b		C3'-endo-C2'-egzo C2'-endo-C3'-egzo	8.9 ^f 174.8 ^f	36.1 ^f 42.1 ^f	anti anti	11.8 ^f 55.8 ^f	sc -sc	62 -66	213
115		C3'-endo	bd	bd	anti	25.6	sc	57	214
116		C2'-endo	159.9 ^c	40.9 ^c	anti	49.4	sc	60	215
117		C3'-endo-C2'-egzo	4.2 ^c	39.7 ^c	anti	5.2	ap	180	215
118		C2'-endo-C1'-egzo	147.2 ^c	43.9 ^c	anti	42.1	sc	52.8	216
119		C3'-endo	13.9 ^c	38.8 ^c	anti	34.3	sc	58.8	217
120		C2'-endo-C3'-egzo	170.6	39.9	anti	50.5	sc	41.3	218
121		C2'-endo-C3'-egzo	176.8 ^c	37.5 ^c	anti	63.4	ap	-174.2	219

Tabela 4. cd.

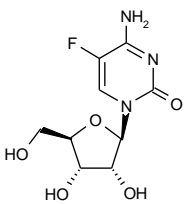
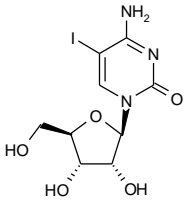
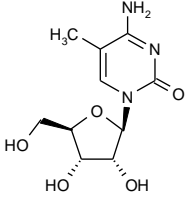
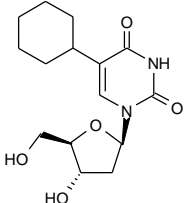
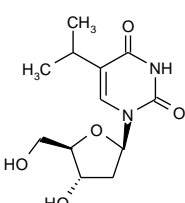
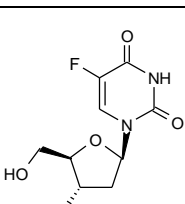
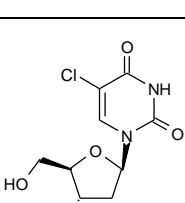
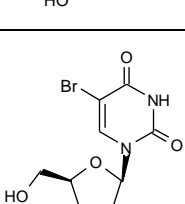
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
122a 122b		C3'-endo C3'-endo	14.4 20.5	39.4 40.4	<i>anti</i> <i>anti</i>	20.0 15.0	<i>sc</i> <i>sc</i>	54.7 51.4	220
123		C3'-endo-C2'-egzo	bd	bd	<i>anti</i>	14.3	<i>sc</i>	52	221
124a 124b		C3'-endo C3'-endo	17.4 17.0	36.0 34.4	<i>anti</i> <i>anti</i>	3.2 6.7	<i>sc</i> <i>sc</i>	47.7 46.0	222
125		C4'-egzo	62.8	31.7	<i>syn</i>	-108.9	<i>ap</i>	-173.6	223
126		C2'-endo	169.9	33.9	<i>anti</i>	64.4	<i>sc</i>	53	224
127a 127b		C2'-endo-C3'-egzo C2'-endo	171.1 ^c 172.8	41.6 ^c 35.6	<i>anti</i> <i>anti</i>	59.1 ^c 60.6	<i>-sc</i> <i>sc</i>	-68.2 ^c 49.8	225 226
128		C2'-endo-C1'-egzo	146.8 ^c	43.5 ^c	<i>anti</i>	41.1	<i>ap</i>	168.1	227
129		C2'-endo-C1'-egzo	145.5 ^c	41.2 ^c	<i>anti</i>	47.2 ^c	<i>ap</i>	166.7 ^c	210

Tabela 4. cd.

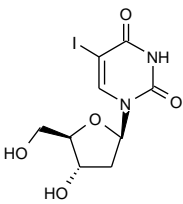
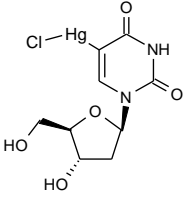
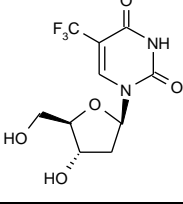
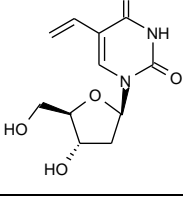
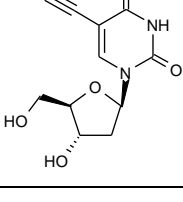
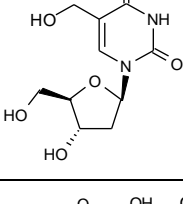
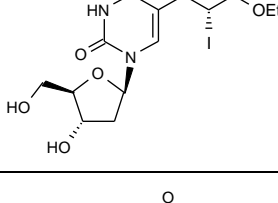
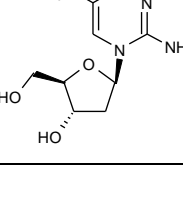
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
130		C2'-endo	153.3 ^c	38.5 ^c	anti	63.3 ^c	sc	51.4 ^c	228
131		C2'-endo	161.1	42.2	anti	-134 ^e	ap	171.1	229
132		C2'-endo	161	42	anti	-143 ^e	sc ap	67 158	230
133		C2'-endo-C3'-egzo	190.0 ^c	38.0 ^c	anti	38.7	ap	170.2	231
134		C2'-endo	156.3 ^c	42.7 ^c	anti	18.6	ap	-174.2	232
135		C1'-egzo	129.0	32.1	anti	56.4	sc	46.1	233
136		C2'-endo	168.3	38.2	anti	166.4 ^e	sc	74.9	234
137		O4'-endo-C1'-egzo	102.4	26.1	syn	58.2 ^e	sc	62.7	235

Tabela 4. cd.

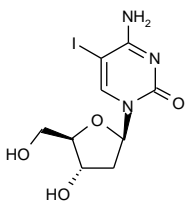
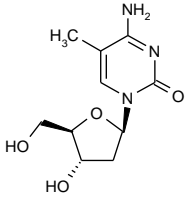
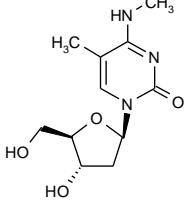
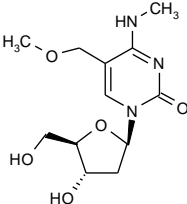
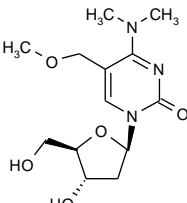
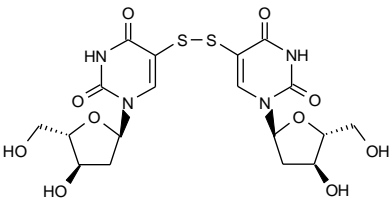
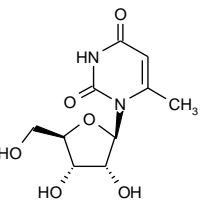
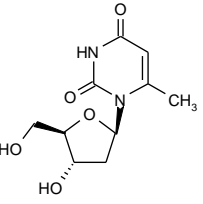
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
138		C3'-egzo	205	38	anti	2	ap	177	236
139		C2'-endo	161.5	37.9	anti	46.3	ap	178.7	237
140		C2'-endo	168.9	33.9	anti	245.1 ^e	sc	55.0	238
141		C1'-egzo	130.9	39.4	anti	15.5	ap	184.1	239
142		C3'-endo-C2'-egzo	6.8	38.2	anti	193.5 ^e	sc	47.7	240
143a 143b		C3'-endo C3'-endo-C4'-egzo	18.4 27.3	32.6 22.5	anti anti	-30 -72	-sc sc	-70 49.5	241
144a 144b		C2'-endo C2'-endo	156.1 ^c 169.1 ^d	37.5 ^c 36.5 ^d	syn syn	-109.1 ^c -107.3	sc ap	51.4 -179.9	242
145		C2'-endo-C1'-egzo	139.4	31.3	syn	-117.7	sc	53.9	243

Tabela 4. cd.

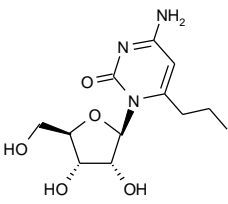
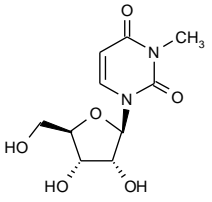
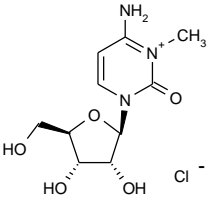
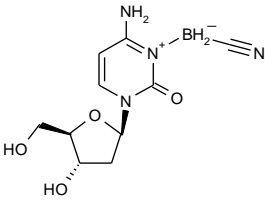
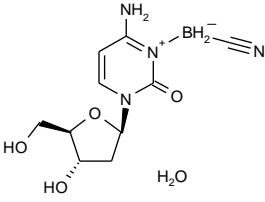
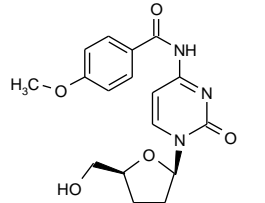
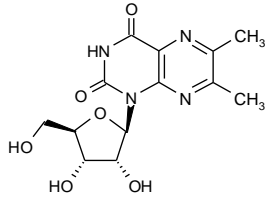
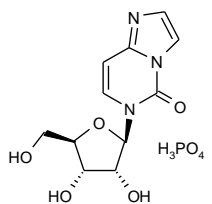
Lp	Związek	Typ pofaldowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
146		C4'-egzo	50.7	40.6	<i>syn</i>	73.9 ^e	<i>ap</i>	186.3	244
147		C2'-endo-C3'-egzo	175.5	bd	<i>anti</i>	-133.1 ^e	<i>sc</i>	bd	164
148		C2'-endo	163.0	40.3	<i>anti</i>	45.2	<i>sc</i>	55.2	245
149		C2'-endo	166.8	34.2	<i>anti</i>	-14.6	<i>sc</i>	66.4	246
150		C3'-endo-C4'-egzo	32.9	36.9	<i>anti</i>	-150.8 ^e	<i>sc</i>	53.1	247
151		C2'-endo-C3'-egzo	184.1	40.0	<i>anti</i>	-158.1 ^e	<i>ap</i>	179.3	248
152a		C2'-endo-C1'-egzo	151.3 ^c	40.0 ^c	<i>syn</i>	-106.0 ^c	<i>sc</i>	51.7 ^c	249
152b		C2'-endo	163.6 ^c	38.9 ^c	<i>syn</i>	-99.4 ^c	<i>sc</i>	51.3 ^c	249
152c		C2'-endo	163.3 ^d	37.2 ^d	<i>syn</i>	72.1 ^e	<i>sc</i>	51.3	250
152d		C2'-endo-C1'-egzo	150.7 ^d	39 ^d	<i>syn</i>	60.8 ^e	<i>sc</i>	54.7	250
153		C2'-endo	164.5	38.2	<i>anti</i>	-128.0 ^e	<i>sc</i>	55	251

Tabela 4. cd.

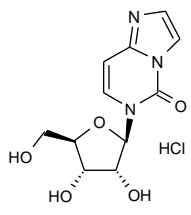
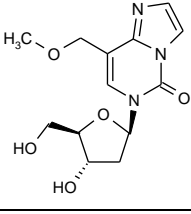
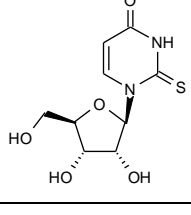
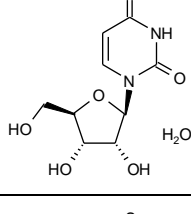
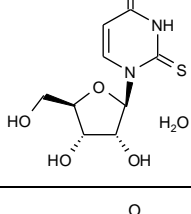
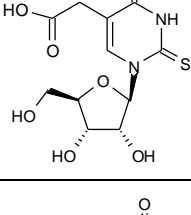
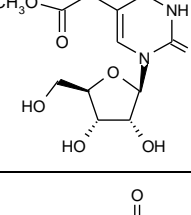
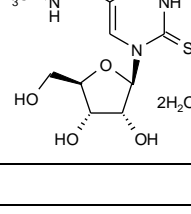
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
154		C2'-endo-C3'-egzo	170.5	38.7	<i>anti</i>	42.6	<i>sc</i>	58.4	252
155		C3'-endo-C2'-egzo	2.5	27.8	<i>high-anti</i>	-93.2 ^e	<i>sc</i>	57.2	253
156		C3'-endo	13.4 ^c	41.6 ^c	<i>anti</i>	17	<i>ap</i>	-169	254
157		C3'-endo-C4'-egzo	34.1 ^c	41.0 ^c	<i>syn</i>	-96.6 ^c	<i>sc</i>	65.7	255
158a		C3'-endo	12.4 ^c	38.8 ^c	<i>anti</i>	19.5	<i>sc</i>	40.7	256
158b		C3'-endo	15.7 ^c	39.1	<i>anti</i>	18.0	<i>sc</i>	41.3	257
159		C3'-endo	Bd	Bd	<i>anti</i>	3	<i>ap</i>	176	258
160		C3'-endo	Bd	Bd	<i>anti</i>	16	<i>sc</i>	47	258
161		C3'-endo	Bd	Bd	<i>anti</i>	15	<i>sc</i>	51	259

Tabela 4. cd.

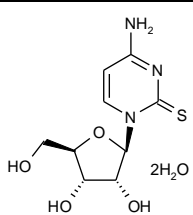
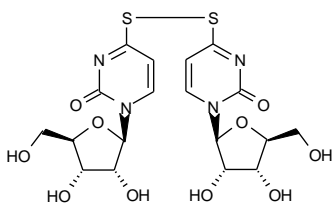
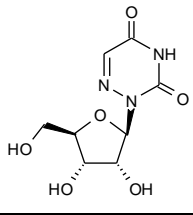
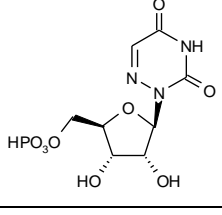
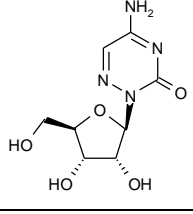
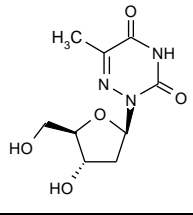
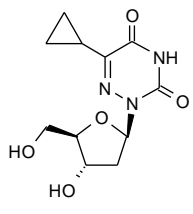
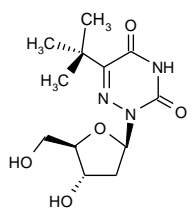
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
162		C3'-endo	11.2 ^c	38.7 ^c	<i>anti</i>	20.3	<i>sc</i>	54.6	260
163a 163b		C3'-endo-C2'-egzo C3'-endo	6.4 ^c 12.3 ^c	35.4 ^c 37.6 ^c	<i>anti</i> <i>anti</i>	16.6 ^c 18.1 ^c	<i>sc</i> <i>sc</i>	57.4 ^c 46.3 ^c	261
164a 164b		C3'-endo C3'-endo	27.6 ^c 6.4 ^c	37.6 ^c 31.7 ^c	<i>anti</i> <i>anti</i>	81.3 76.3	<i>ap</i> <i>ap</i>	189.7 186.7	98
165		C3'-endo-C2'-egzo	359.7 ^c	38.1 ^c	<i>anti</i>	86.3 ^c	<i>ap</i>	188	262
166		C3'-endo	15.1 ^c	38.3 ^c	<i>high-anti</i>	99.1	<i>sc</i>	55.4	263
167		C3'-endo-C2'-egzo	359.6 ^c	35.9 ^c	<i>high-anti</i>	88.0	<i>sc</i>	64.7	264
168		C3'-endo	14.2	32.8	<i>anti</i>	70.3	<i>ap</i>	192.2	265
169		C3'-endo-C2'-egzo	4.0	31.5	<i>anti</i>	64.7	<i>ap</i>	185.5	265

Tabela 4. cd.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
170		C3'-endo-C2'-egzo	7.0	34.3	<i>anti</i>	70.0	<i>ap</i>	186.8	265
171		C2'-egzo	344.6	26.3	<i>anti</i>	-103.4 ^e	<i>ap</i>	179.5	266
172a 172b		C3'-endo C2'-endo	bd bd	bd bd	<i>anti</i> <i>anti</i>	8.5 36.9	<i>ap</i> <i>-sc</i>	bd bd	267
173a 173b 173c		C3'-endo-C4'-egzo C3'-endo-C4'-egzo C3'-endo-C4'-egzo	28 30 35	44.1 41.6 45.8	<i>anti</i> <i>anti</i> <i>anti</i>	18.4 16.8 21.4	<i>ap</i> <i>ap</i> <i>-sc</i>	187.5 179.7 289.3	268
174		C1'-egzo	130.3	40.4	<i>anti</i>	21.6	<i>ap</i>	175.3	269
175		C3'-endo-C2'-egzo	bd	bd	<i>high-anti</i>	98.6	<i>ap</i>	-176.2	270
176		C2'-endo	162.4 ^c	37.9 ^c	<i>anti</i>	52.3	<i>sc</i>	55.1	271
177		C2'-endo	167.9 ^c	34.1 ^c	<i>anti</i>	53.5	<i>sc</i>	50.7	272

Tabela 4. cd.

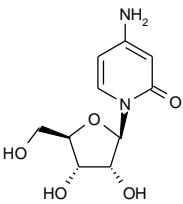
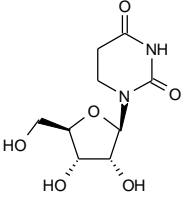
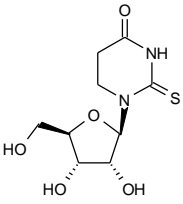
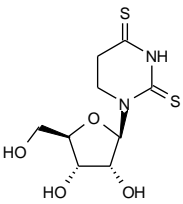
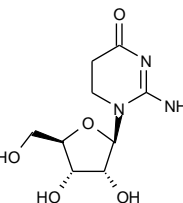
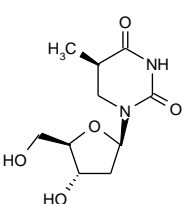
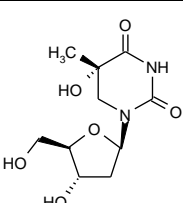
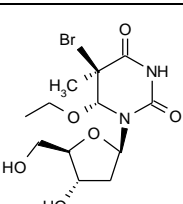
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
178		C2'-endo-C1'-egzo	148.6 ^c	42.8 ^c	anti	67.8	ap	180.5	273
179a		C2'-endo	154.2 ^c	42.5 ^c	anti	65.4	ap	169.6	274
179b		C2'-endo	153.4 ^c	32.8 ^c	anti	57.8	-sc	-53.6	274
179c		C2'-endo-C1'-egzo	153.0 ^d	42.2 ^d	anti	65.5	ap	169.1	275
179d		C2'-endo-C1'-egzo	151.3 ^d	33.1 ^d	anti	57.1	-sc	-65.2	275
180		C3'-endo	9.6 ^c	37.6 ^c	anti	27.3 ^c	ap	170	276
181		C3'-endo	11.1 ^c	39.4 ^c	anti	23.5	ap	-171.2	277
182		C3'-endo	32.3 ^c	37.8 ^c	anti	77.2	sc	56.0	278
183		O4'-endo	84.3 ^c	31.6 ^c	anti	52.8	ap	-168.7 ^c	279
184		O4'-endo	95.5	37.4	anti	68.7	sc	49.4	280
185		C1'-egzo	121.7 ^d	39.6 ^d	anti	39.4 -134 ^e	-sc	-61	281

Tabela 4. cd.

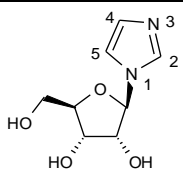
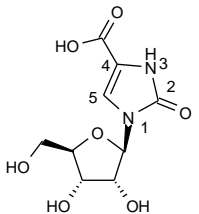
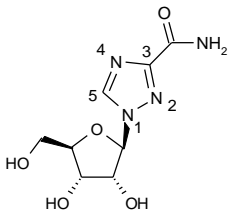
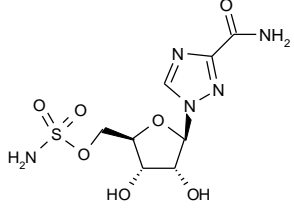
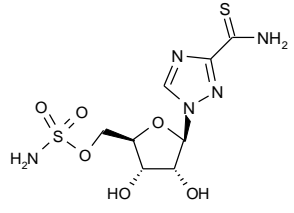
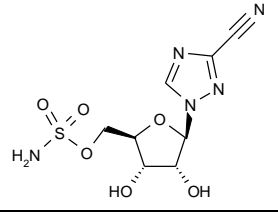
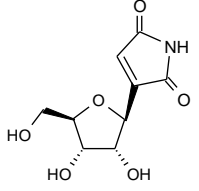
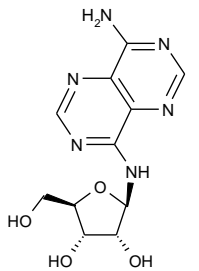
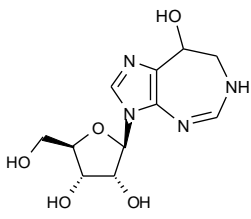
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
186		C3'-endo	21.6 ^c	37.0 ^c	<i>syn</i>	76.8 ^g	<i>ap</i>	180.4	282
187		C3'-endo	26.9	32	<i>anti</i>	-122.7 ^g	<i>ap</i>	-175.9	283
188a 188b		C3'-endo C2'-egzo	11.7 335.8	39.7 36.4	<i>anti</i> <i>syn</i>	10.4 ^g 119.0 ^g	<i>sc</i> <i>ap</i>	55.1 ^c -179.9 ^c	284
189		C3'-endo-C2'-egzo	2.6	40.2	<i>anti</i>	175.0 ^g	<i>sc</i>	57.4	285
190		C2'-endo	155.9	36.4	<i>syn</i>	50.6 ^g	<i>sc</i>	47.4	286
191		C3'-egzo	192.2	38.0	<i>syn</i>	64.2 ^g	<i>ap</i>	177.0	287
192		C2'-endo-C1'-egzo	151.1 ^c	38.8 ^c	<i>syn</i>	-131.5 ^c	<i>sc</i>	54.7	288
193		O4'-endo	88.6	45	-----	-99.2	- <i>sc</i>	-58.3	289

Tabela 4. cd.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
194		C2'-endo-C1'-egzo	139.5 ^c	44.5 ^c	anti	73.3	sc	44.6	290
<p>a: kąt χ definiowany jest przez atomy: C6-N1-C1'-O4', b: kąt γ definiowany przez atomy O5'-C5'-C4'-C3' c: wartości liczbowe według literatury nr 7 d: wartość obliczona na podstawie podanych w publikacji kątów torsyjnych e: kąt χ definiowany jest przez atomy C2-N1-C1'-O4' f: wartości liczbowe według literatury nr 6 g: kąt χ definiowany jest przez atomy C2-N1-C1'-O4' dla 186-187 lub N2-N1-C1'-O4' dla 188-191 Bd- brak danych w literaturze</p>									

2.3.2. Wpływ modyfikacji części cukrowej na preferencje konformacyjne nukleozydów

Zdecydowana większość zebranych i analizowanych przeze mnie przykładów obejmuje pochodne nukleozydów purynowych i pirymidynowych z zachowanym pierścieniem tetrahydrofuranu lub w pojedynczych przypadkach cyklopentanu, tetrahydrotiofuranu oraz dihydrofuranu.

Zebrane struktury podzieliłem według następujących kryteriów (**Tabela 5**, str. 66-80):

- A: obecność różnorodnych podstawników na jednej lub więcej grup OH (acetylowa, metylowa, tetrahydropiranylowa, metylofosfonianowa, *tert*-butyloдимetylosilylowa, tosyłowa, trityłowa; **195-222**²⁹¹⁻³¹⁹)
- B: obecność atomu fluoru (**222-241**³¹⁹⁻³³⁵) lub podstawników (**242-263**³³⁶⁻³⁵³) w miejsce grupy OH a także braku tych grup w pozycji C2' i C3' (analogi 3'-deoksy- **264-267**³⁵⁴⁻³⁵⁷ oraz 2',3'-dideoksynukleozdów **268-275**³⁵⁸⁻³⁶¹)
- C: zmiany w konfiguracji grup OH w pozycjach C2' lub C3' lub wiązania glikozydowego. Grupa ta obejmuje pochodne nukleozydów purynowych i pirymidynowych posiadających jako część cukrową β -D-arabinofuranozę (**35**, **36**, **96**, **113**, **276-288**³⁶²⁻³⁷⁴), β -D-liksofuranozę (**289**³⁷⁵), β -D-ksylofuranozę (**24**), oraz anomery α **290-300**^{181,376-385}
- D: wymiana atomu O4' na atom węgla lub siarki **301-308**^{265,386-391}

W kilku przypadkach zdecydowałem się przedstawić struktury posiadające obok zmian w obrębie części cukrowej dodatkowe modyfikacje w obrębie części zasadowej.

W pierwszej kolejności omówię ogólnie preferencje konformacyjne pochodnych nukleozydów purynowych i pirymidynowych, w dalszej części, przechodząc do bardziej szczegółowego omówienia, uwzględnię wpływ poszczególnych modyfikacji na tendencję do przyjmowania określonych konformacji.

Wśród prezentowanych 54 struktur pochodnych nukleozydów purynowych odnotowałem nieznaczną przewagę pofałdowań części cukrowej typu *North* (29 struktur) nad *South* (25 struktur). Dla regionu *North*, kąt fazowy pseudorotacji *P* przyjmował wartości w zakresie 349° do 49°, najczęściej obserwowanym konformerem był C3'-endo (195a, 201, 224b, 230, 252, 253, 254, 264a, 266, 267, 276, 290b, 292 *P* w zakresie 9-25°, średnia 18.6°), nieco rzadziej występującymi były C3'-endo-C2'-egzo (206b, 256, 264b, 265, 277, 290a; *P* w zakresie 354.8-9.3°, średnia 4.1°) oraz C3'-endo-C4'-egzo (202a, 205b, 227a, 231b, 262b *P* w zakresie 29-41°; średnia 36.1°). Konformacje C2'-egzo i C4'-endo występują odpowiednio w 195b, 206a, 225, 255 i 202b. Natomiast w rejonie *South* najczęściej obserwowanym typem pofałdowania są C2'-endo-C3'-egzo (198, 223, 257, 262a, 262b, 291, 293, 295 *P* w zakresie 172-187°, średnia 180.7°) oraz C2'-endo (196, 200, 205c, 208, 211, 217, 261, 294; *P* w zakresie 154-172° średnia 164.7°) Pozostałe konformery tego regionu są następujące: C3'-egzo (203, 217, 224a, 268a, 268b), C2'-endo-C1'-egzo (205a, 207), C2'-endo-C1'-egzo (263a) oraz C4'-endo (275). Zdecydowanie przeważającą orientacją wokół wiązania glikozydowego jest orientacja *anti* występująca w 39 strukturach. Natomiast orientacje *syn* i *high anti* pojawiały się odpowiednio w 11 i 4 strukturach. Kąt χ przyjmuje wartości z bardzo szerokiego zakresu dla orientacji *anti* od -73° do 87.3°, z kolei dla *syn* od 195° do 264°. W przypadku rozkładu populacji rotamerów wokół wiązania C4'-C5', orientacja *sc* oraz *ap* występują najczęściej z wyraźną przewagą pierwszej (29 vs. 17), jedynie 8 struktur preferuje rotamer -*sc*. Zakres przyjmowanych wartości kąta torsyjnego γ dla poszczególnych rotamerów jest następujący: 38-68° dla *sc* (średnia 52.4°); 158-186° dla *ap* (średnia 177.2°) oraz od 261-305° dla -*sc* (średnia 286°).

Zupełnie odmienne preferencje pofałdowania części cukrowej w porównaniu z nukleozydami purynowymi wykazują analogi pirymidynowe. W zdecydowanej większości bo w 76 strukturach na 103 przedstawione, część cukrowa przyjmuje konformacje z regionu *South*, natomiast konformery z regionu *North* występują tylko w 22 strukturach. W pozostałych 4 strukturach stwierdzono obecność rzadko występujących typów pofałdowań należących do regionu *East*, w jednym przypadku pierścień jest płaski (274). Zakres przyjmowanych wartości kąta fazowego pseudorotacji *P* dla regionu *South* jest szeroki od 118° do 215° obejmując sześć typów pofałdowań. Najczęściej obserwowanymi konformerami regionu *South* są C2'-endo (197b, 199, 210, 212a, 212b, 213, 215, 216a, 219a, 221, 235, 236a, 238b, 240a, 240b, 240c, 240d, 241a, 241b, 243b, 249a, 249c, 260, 271a, 278, 281, 282, 283, 284, 286, 287, 288, 298, 33 struktury, *P*=153-171°; średnia 165°) oraz C2'-endo-C3'-egzo (197a, 219b, 236b, 237b, 238a, 239, 242, 245, 247, 248b, 250a, 250c, 250e, 250g, 270a, 289, 302, 305, 306, 19 struktur, *P*=167-186° średnia 175.9°). Pozostałymi konformerami są :

C1'-egzo (214, 301), C2'-endo-C1'-egzo (216b, 220, 244, 251, 259a, 259b, 304, P=135-149°, średnia 140,9°), C3'-egzo (243a, 248a, 249b, 307a, 307b; P=192-203°, średnia 198.6°) oraz C4'-endo-C3'-egzo (237a, 273a, 273b, 250d, 251b, 251d, 251f, 251h P=208-215°, średnia 211.2°). Preferencje pofałdowań dla regionu *North* są następujące: C3'-endo-C2'-egzo (227, 234b, 269, 270b, 296 P=357-8°, średnia 3.7°), C3'-endo (228a, 228b, 233, 234a, 246, 271b, 272, 279, 285, 297, 303 P=9.9-22°, średnia 15.1°), C3'-endo-C4'-egzo (204, 209, 222, 229; 36-46°, średnia 40,1°), C4'-egzo (300) oraz C2'-egzo (299). Konformery regionu *East* są następujące: O4'-endo-C4'-egzo (232), O4'-endo (258), O4'-endo-C1'-egzo (226, 280). Preferencje orientacji wokół wiązania glikozydowego pochodnych pirymidynowych są zbliżone do pochodnych purynowych. Tylko w pięciu przypadkach ustawienie płaszczyzny zasady względem części cukrowej przyjmuje orientację *syn* (209, 222, 285, 300, 303), w jednym obserwowano *high-anti* (274). W pozostałych strukturach, orientacja wokół wiązania glikozydowego wykazuje tendencję do przyjmowania konformacji typu *anti*. Zakres przyjmowanych wartości kąta torsyjnego χ mieści się w szerokim przedziale od -28° do 78°. W przypadku orientacji wokół wiązania C4'-C5', w zdecydowanej większości struktur (66) występuje rotamer *sc*, natomiast obecność pozostałych rotamerów, *-sc* i *ap* stwierdzono odpowiednio w 10 i 27 strukturach. W 271a autorzy zaobserwowali w tym samym kryształce dwie struktury posiadające kąty γ z regionu *sc* i *ap*. Zakres przyjmowanych wartości kąta torsyjnego γ dla poszczególnych rotamerów jest następujący: 42-70° dla *sc*, 147-193° dla *ap*, 281-308° dla *-sc*.

Obecnie przeanalizuję wpływ rodzaju modyfikacji części cukrowej na przyjmowany przez nią typ pofałdowania oraz na pozostałe parametry konformacyjne, według podziału podanego na wstępie tego rozdziału.

A: Pierwszą grupę obejmują związki posiadające zablokowane grupy hydroksylowe w położeniu 2', 3' lub 5'.

Obecność grupy metylowej w położeniu O^{2'} (195a, 195b, 197a, 197b) oraz O^{3'} (196) wywiera zróżnicowany wpływ na pofałdowanie części cukrowej w zależności od rodzaju zasady oraz podstawienia. W obu strukturach 2'-O-metyloadenozyny (195a, 195b) część cukrowa preferuje pofałdowania w przybliżeniu C3'-endo oraz C2'-egzo czyli z regionu *North*. Natomiast w analogicznych pochodnych cytozyny (197a, 197b) zaobserwowano konformacje należące do regionu *South*: C2'-endo-C3'-egzo i C2'-endo. W przypadku obecności grupy metylowej w położeniu O^{3'} czyli w 1-deaza-3'-O-metyloadenozynie (196), stwierdzono pofałdowanie C2'-endo, a więc konformacja zupełnie odmienna niż w 2'-O-metyloadenozynie (195). Porównując konformację cukru adenozyny (I) z jej 2'-

metyloanalogiem (**195**) nie można stwierdzić znaczącego wpływu na zmianę typu pofałdowania w przeciwieństwie do pary cytozyna (**8a, 8b**) i 2'-metylocytozyna (**197a, 197b**), gdzie wprowadzeniu grupy metylowej towarzyszy zmiana konformeru z regionu *North* (C3'-endo-C2'-egzo dla obu struktur **8a, 8b**) w stronę regionu *South*. Przedstawione wyżej 2'-O-metylowe pochodne przyjmowały orientację *anti*, natomiast 1-deaza-3'-O-metyloadenozyna (**196**) orientację *syn* ($\chi=236.3^\circ$) stabilizowanej obecnością wiązania wodorowego N3...H-O5'. Wartości kąta χ dla 2'-O-metyloadenozyny (**195**) nie różniły się istotnie od adenozyny (**1**), jednak dla analogu cytozyny (**197**) kąt ten był większy o 26-29° w porównaniu z cytozyną. Takie ustawienie się płaszczyzny zasady w **197** stwarza dogodne warunki tworzenia wiązania wodorowego pomiędzy C6-H i O5', jakkolwiek długość wytworzonego wiązania byłaby znaczna (3.3 Å). Preferowaną orientacją wokół wiązania C4'-C5' w strukturach **195-197** był rotamer *sc* (47.4-55.9°), tylko w jednym przypadku (**195b**) zaobserwowano rotamer *ap* (179.3°). Wprowadzenie w pozycję O2' objętościowo większej grupy tetrahydropiranylowej (**198, 199**) lub *p*-toluenosulfonylowej (**200**) wymuszało przyjęcie konformerów z regionu *South* czyli C2'-endo-C3'-egzo oraz C2'-endo. Kąt wokół wiązania glikozydowego przyjmuje wartości z regionu *anti* dla **198** i **199** (odpowiednio 44.8° i 49.7°) natomiast w **200** zasada przyjmuje orientację *syn* (62.7° dla kąta C4-N9-C1'-O4'), stabilizowaną wiązaniem wodorowym N3...H-O5'. Wartość kąta χ w **198** jest większa o 34.9° w porównaniu z **1** co może być skutkiem oddziaływania podstawnika tetrahydropiranylowego z płaszczyzną zasady. Podobną tendencję można zaobserwować dla par **199/7a** (25.4°) oraz **199/7b** (31.4°). Kąt wokół wiązania C4'-C5' przyjmuje wartości z regionu *sc* (**199, 200**) albo -*sc* (**198**). Znaczące zmiany wartości kąta γ zaobserwowano jedynie dla pary **198/1**-przejście z rotameru *ap* do -*sc*; natomiast dla par **199/7a** i **199/7b** nastąpił wzrost wartości kąta torsyjnego γ o 10.0° i 20.3° przy zachowaniu orientacji *sc*. Konformacje pochodnych zablokowanych w O5' obszernymi podstawnikami (**201-204**) są do siebie zbliżone. Związek **204** oprócz podstawnika na O5' zawiera dodatkowe modyfikacje w pozycji C3'. Pierścień części cukrowej preferuje konformery z regionu *North* - C3'-endo (**201**), C3'-endo-C4'-egzo (**202a, 204**) i C4'-egzo (**202b**). Obecność C4'-egzo umożliwia maksymalne oddalenie się podstawnika O5' od zasady wskutek przyjęcia w przybliżeniu pseudoekwatorialnej orientacji przez wiązanie C4'-C5'. W jednym przypadku część cukrowa preferuje C3'-egzo, (**203**) czyli pofałdowanie regionu *South*. We wszystkich związkach omawianej serii kąt wokół wiązania glikozydowego przyjmuje wartości w szerokim zakresie regionu *anti* - od -18° i 13° (**203** i **201**) do -52-56° (**202a, 202b** i **204**). Tendencja do przyjmowania jednej orientacji jest prawdopodobnie efektem oddziaływania sterycznego zasady z rozbudowanym podstawnikiem w pozycji O5'. Preferowaną orientacją wokół

wiązania C4'-C5' jest *sc* (201-203), w jednym przypadku stwierdzono rotamer *ap* (204).

Kolejną serią związków omawianej grupy są pochodne zawierające jedną, dwie lub trzy grupy acetylowe w pozycjach O2', O3' i O5'. (205-222). Związek 222 obok dwóch grup acetylowych zawiera w pozycji C1' atom fluoru. Generalnie, najczęściej występującym typem pofałdowania są konformery z regionu *South*. Jednak w zależności od liczby grup acetylowych preferencje pofałdowania części cukrowej są nieco odmienne dla poszczególnych serii. Pochodne triacetylowe (205-209) wykazują równomierną tendencję do pofałdowań typu *North*: C3'-endo-C4'-egzo (251b, 209), C3'-endo-C2'-egzo (206b), C2'-egzo (206a) oraz *South*: C2'-endo (205c, 208) C2'-endo-C1'-egzo (205a, 207). W przypadku 3',5'-di-O-acetylowych pochodnych (210-216, 222) jak i 3'-O-acetylowych (217-221) w części cukrowej stwierdzono konformery regionu *South*: C2'-endo (210-213, 215, 216a, 217, 219a, 221), C2'-endo-C1'-egzo (216b, 220) C2'-endo-C3'-egzo (219b) C3'-egzo (218) lub rzadko występujący C1'-egzo (214). Jedynie w 222 stwierdzono pofałdowanie C3'-endo-C4'-egzo (*North*), co wydaje się być efektem wpływu atomu fluoru w pozycji C2' na przyjęcie takiej konformacji. Potwierdzeniem powyższego przypuszczenia może być konformacja C2'-endo w 210, gdzie w C2' występuje grupa OH. Tendencja do tworzenia się konformerów regionu *South* omawianej serii nie wynika raczej z obecności grup acetylowych, ile przeważającej obecności w zestawieniu pochodnych 2'-deoksy (13 na 16 struktur). Kąt wokół wiązania glikozydowego acetylowanych pochodnych (205-222) w zdecydowanej większości (17 na 23 struktury) przyjmował wartości w szerokim zakresie orientacji *anti* (-1~67°, średnia 42.8°). Związki 208, 209, 217 i 222 wykazują orientację *syn*, która w przypadku struktury 217 była stabilizowana obecnością wiązania wodorowego N3...H-O5'. Wartość kąta χ dla 217 jest niższa (227°) niż w pozostałych (241~254°) co potwierdza stwierdzoną wcześniej prawidłowość wpływu wiązania wodorowego N3...H-O5' na wartość kąta χ . W przypadku orientacji wokół wiązania C4'-C5', najczęściej obserwowanym rotamerem był *sc* (20 struktur), rotamery *ap* i *-sc* występowały w 207 i 213, 222.

B: Omawianą grupę stanowią związki posiadające w miejsce grup hydroksylowych części cukrowej atom fluoru (222-241) lub inne grupy funkcyjne (242-263) w miejsce grupy OH a także brak tych grup w pozycji C2' i C3' (analogi 3'-deoksy- 264-267 oraz 2',3'-dideoksynukleozdów 268-275). Wprowadzenie atomu fluoru w pozycję C2' lub/i C3' wywiera różnorodny wpływ na typ pofałdowania części cukrowej, który zależy od jego pozycji w części cukrowej. Pochodne fluorowe podstawione w C2' β (223-228), C2' $\alpha\beta$ (229) lub C2' α (230-234) częściej przyjmują konformację regionu *North*: C3'-endo-C2'-egzo (227, 234b), C3'-endo (224b, 228a, 228b, 230, 233, 234a), C3'-endo-C4'-egzo (229, 231a, 231b) lub rzadko obserwowany C2'-egzo (215). W pozostałych strukturach obserwowano

pofałdowanie regionu *South*: C2'-endo-C3'-egzo (223) i C3'-egzo (224a), oraz rzadko spotykany typ pofałdowania z regionu *East*: O4'-endo-C1'-egzo (226) lub O4'-endo-C4'-egzo (232). Obecność fluoru w pozycji C3' (235-241) zasadniczo zmienia preferencje pofałdowania w kierunku regionu *South*. Stwierdzono następujące konformery: C2'-endo (235, 236a, 238b, 240a, 240b, 240c, 240d, 241a, 241b), C2'-endo-C3'-egzo (236b, 237b, 238a, 239) lub C4'-endo-C3'-egzo (237a). Powyższa tendencja wynika z faktu iż związki 235-241 stanowią pochodne 2'-deoksy co potwierdza prawidłowość obecności konformerów regionu *South*. W tej grupie związków, niezależnie od pozycji fluoru w części cukrowej, orientacja wokół wiązania glikozydowego jest *anti* jakkolwiek przyjmująca wartości kąta χ w szerokim zakresie (7-87°; średnia 40.9°) z wyjątkiem 231a dla którego orientacja jest *syn*. Struktura 231a jest rzadkim przykładem β -rybonukleozydu purynowego w którym orientacja *syn* nie jest stabilizowana wewnątrzcząsteczkowym wiązaniem wodorowym N3...H-O5' a raczej oddziaływaniem zbliżonym do charakteru wiązania wodorowego pomiędzy H3' a N3. Świadczyć o tym mogą zbliżone wartościami do wiązania wodorowego odległość 2.38 Å między H3' a N3 i kąt 123° między C3'-H3'...N3.³²⁷ Nieco mniejszy dystans zaobserwowano między H3' a O2 dla pochodnych urydyny (157, 222) wynoszący odpowiednio 2.27 Å i 2.23 Å. Zaistnienie takiego oddziaływania uwarunkowane jest obecnością konformacji w której obecne jest pofałdowanie C3'-endo-C4'-egzo oraz odpowiedniej wartości kąta χ . Wówczas wiązanie C3'-H3' przyjmuje orientację pseudoaksjalną prowadząc do zmniejszenia dystansu między H3' a centrum akceptorowym zasady o orientacji *syn*. Zdecydowanie najczęściej występującym rotamerem wzdłuż wiązania C4'-C5' jest *sc* (24 na 30 struktur), rotamery *ap* i *-sc* występowały rzadziej (odpowiednio 4 i 2 struktury).

W dalszej kolejności omówię preferencje konformacyjne związków podstawionych w pozycji C3' atomem azotu w różnorodnych grupach funkcyjnych (242-256). Pochodne zawierające grupę izocyjanową (242) lub nitrową (243, 244) preferują pofałdowanie typu *South*: C2'-endo-C1'-egzo (244), C2'-endo (243b), C2'-endo-C3'-egzo (242), C3'-egzo (243a). Płaszczyzna zasady rzyjmuje orientację *anti* w typowym zakresie wartości kąta χ (7.6°-58.9°), preferowanym rotamerem jest *sc*.

Pochodne 2',3'-dideoksyurydyny (245-251) podstawione w pozycji C3' grupą azydową w zdecydowanej większości preferują pofałdowanie części cukrowej typu *South* (P w zakresie 135-214.5°, średnia 180.2°): C2'-endo (249a, 249c), C2'-endo-C3'-egzo (245, 247, 248b, 250a, 250c, 250e, 250g), C2'-endo-C1'-egzo (251), C3'-egzo (248a, 249b), C4'-endo-C3'-egzo (249d, 250b, 250d, 250f, 250h). Tylko w 246 występował konformer *North* – C3'-endo. We wszystkich 3'-azydopochodnych wiązanie glikozydowe występuje w orientacji *anti* w

szerokim zakresie kąta χ od 2.3° do 71.2° , natomiast wiązanie C4'-C5' preferowało bardziej rotamery *sc* (11 na 18 struktur) pozostałe *ap* i *-sc* obserwowano odpowiednio w 6 i 1. W przypadku tej serii pochodnych można wyraźnie zauważyć istnienie współzależności pomiędzy parametrami konformacyjnymi. Pofałdowania typu C2'-endo-C3'-egzo oraz C2'-endo współlistnieją z rotamerem *sc* oraz wartościami kąta χ oscylującymi w granicach $50.1-71.2^\circ$ (**249a**, **249c**, **250a**, **250c**, **250e**, **250g**, **251**) jedynie dla struktury **245** wartość kąta χ była zdecydowanie niższa (20.2°). Takie ustawienie się płaszczyzny oraz wiązania C4'-C5' stwarza możliwość utworzenia wiązania wodorowego O5'...H6-C6, co zostało zaobserwowane w strukturze **250c**. Natomiast w strukturach, w których stwierdzono konformery C4'-endo-C3'-egzo lub C3'-egzo występuje rotamer *ap* oraz zakres wartości kąta torsyjnego χ przesunięty w stronę niższych wartości od 2.3° do 9.2° (**249b**, **250b**, **250d**, **250f**, **250h**). Wyjątkiem od tych przedstawionych wyżej zależności jest struktura **249d**, w której niewielka wartość kąta glikozydowego (9.4°) i pofałdowanie typu C4'-endo-C3'-egzo współlistnieje z rotamerem *sc*.

Dalsze przykłady związków posiadających atom azotu w C3' to pochodne aminowe (**252-256**). Konformacje związków tej serii są bardzo zbliżone. Część zasadowa przyjmuje orientację *anti*, zakres wartości kąta χ wynosi $-1.3^\circ \sim 19.2^\circ$. W części cukrowej stwierdzono typy pofałdowań: C3'-endo (**252-254**), C3'-endo-C2'-egzo (**256**), lub rzadko spotykane C2'-egzo (**255**). Preferowanym rotamerem jest *sc*, poza **254** gdzie występuje *ap*.

Związki **257-263** obejmują struktury zawierające w miejsce grupy 5'OH różnorodne podstawniki: grupę aminową (**257**, **258**), azydową (**259**, **260**), fenyloalaninę (**262**), chlor (**261**), metylotiol (**263**). Preferowanym typem pofałdowania są konformacje z regionu *South*: C2'-endo-C1'-egzo (**259a**, **259b**), C2'-endo (**260**, **261**), C2'-endo-C3'-egzo (**262a**, **263b**), C4'-endo-C3'-egzo (**262b**, **263a**). Jedynie **258** charakteryzuje się bardzo rzadkim pofałdowaniem części cukrowej O4'-endo. Preferowaną orientacją wokół wiązania glikozydowego jest *anti* w szerokim zakresie wartości kąta χ ($-37.9^\circ \sim 77.8^\circ$). W **257** i **262b** stwierdzono orientację *syn*, która w **257** jest stabilizowana przez wiązanie wodorowe między atomem zasady N3 a grupą 5'NH₂.

Pochodne 3'-deoksy (**264-267**) w przeciwieństwie do 2'-deoksy analogów preferują konformacje regionu *North*: C3'-endo (**264a**, **266**, **267**), C3'-endo-C2'-egzo (**264a**, **265**). Zasada przyjmuje orientację *anti*, poza **267** gdzie stwierdzono orientację *syn*, stabilizowaną przez wiązanie wodorowe. Brak zdecydowanej preferencji któregośkolwiek rotamerów wokół wiązania C4'-C5'. Nieobecność grup OH w obu pozycjach C2' i C3' nie wymusza tendencji do przyjmowania typów pofałdowań należących do jednego regionów w kole pseudorotacji. Obserwowane wartości kąta pseudorotacji P należą do często spotykanych zakresów,

reprezentując konformery zarówno *North*: C3'-endo-C2'-egzo (**269**, **270b**), C3'-endo (**271b**, **272**); jak i *South*: C2'-endo (**271a**), C3'-endo-C2'-egzo (**270a**) oraz rzadziej obserwowane C3'-egzo (**268a**, **268b**), C4'-endo-C3'-egzo (**273a**, **273b**). Natomiast w **274** i **275** zawierające jako część cukrową 2',3'-didehydro-2',3'-dideoksyrybozę stwierdzono obecność płaskiego pierścienia części cukrowej (**274**) lub rzadką konformację C4'-endo (**275**). Autorzy zaobserwowali w strukturze **275** znaczne odchylenia od standardowych długości wiązania podwójnego C-C jak i kątów których wartość oscylowała w granicach 109°~111°. Preferowaną orientacją wokół wiązania glikozydowego była orientacja *anti*, w szerokim zakresie wartości 9.8°~51.1° Wyjątek stanowi **268a**, w której płaszczyzna zasady przyjmowała konformację *syn*, jakkolwiek na pograniczu regionów *syn* i *anti* natomiast w **275** zaobserwowano orientację *high-anti*. Preferowanym rotamerem wokół wiązania C5'-C4' był rotamer *ap*, we wszystkich strukturach, oprócz **270**, **271** i **274** gdzie obserwowano rotamer *sc*.

C: Kolejna grupa modyfikowanych w reszcie cukrowej związków obejmuje pochodne nukleozydów posiadające zmienioną konfigurację na atomach C2' lub/i C1' oraz C2' lub/i C3'. (**276-300**). Generalnie, zakres przyjmowanych pofałdowań części cukrowej β -D-arabinofuranozydów (**35**, **36**, **96**, **113**, **276-288**) nie różni się zasadniczo od zakresu β -D-rybofuranazydów. W przypadku β -D-arabinonukleozydów purynowych (w przypadku **96** zasadę stanowiła pirazolo[3,4-b]pirydyna) część cukrowa przyjmuje pofałdowania pomiędzy C3'-endo-C2'-egzo a C3'-endo-C4'-egzo (**35**, **36**, **96**, **276**, **277**), czyli w typowym zakresie regionu *North*. Natomiast w pochodnych uracylu (**278-281**) i cytozyny (**282-288**) preferencje przesunęły się w stronę C2'-endo a więc regionu *South*. Z kolei modyfikowane w części zasadowej pochodne uracylu (**279**) i cytozyny (**285**) preferowały konformery C3'-endo oraz bardzo rzadko występujące konformery z regionu *East* O4'-endo-C1'-egzo (**113**, **280**). Znalezione w literaturze struktury β -D-arabinofuranozylocytozyny w kompleksach z HCl (**282**) lub PtCl₂ [NH₂CH₂CH₂NH₂] (**287**) oraz pochodna 2'-O-metylo (**286**) wykazywały tendencję do przyjmowania pofałdowania C2'-endo. W większości przedstawionych struktur zawierających β -D-arabinofuranozę stwierdzono obecność orientacji *anti* wokół wiązania glikozydowego w odmiennych zakresach wartości dla analogów pirymidynowych (14-36°, średnia 27.5°, poza **284** gdzie $\chi=-16$) oraz purynowych (29.7°, 57.8°). Natomiast w strukturach **36**, **96** i **285** zasada przyjmowała orientację *syn*, która była stabilizowana wiązaniem wodorowym N3...H-O5' (**36**) lub O5'...H-N3 (**96**). Orientację wokół wiązania C4'-C5' charakteryzuje zbliżona częstość występowania rotamerów *sc* i *ap* przyjmująca zakresy wartości wynoszące odpowiednio 43.3-70° oraz 178.8-188.5°. Dane dotyczące struktur nukleozydów zawierające inne pentofuranozy niż wyżej omawiane są nieliczne i obejmują przykłady obecności β -D-liksofuranazy (**289**) oraz β -D-ksylofuranazy (**24**). W

części cukrowej stwierdzono typowe dla regionu *South* konformery $C2'$ -endo (**24c**), $C2'$ -endo- $C3'$ -egzo (**289**) oraz rzadziej występujący typ $C4'$ -egzo (**24a**, **24b**). Część zasadowa względem części cukrowej przyjmowała orientację *anti* w **289**, natomiast we wszystkich strukturach związku **24** obserwowano orientację *syn*, stabilizowaną obecnością wiązań wodorowych $N3\cdots H-O2'$ (**24b**) oraz $N3\cdots H-O5'$ (**24c**).

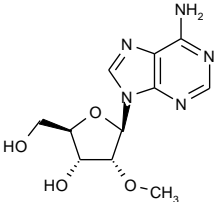
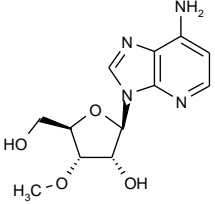
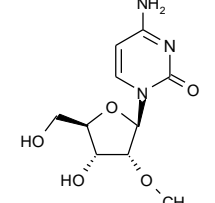
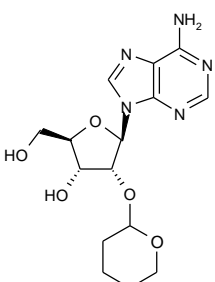
Zmiana położenia grupy OH na atomie $C2'$ z anomeru α na anomer β stwarza możliwość wytworzenia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego $O5'\cdots H-O2'$. Obecność takiego wiązania stwierdzono jedynie w **278**, **283**, **287**, co jest uwarunkowane koniecznością współlistnienia pofałdowania $C2'$ -endo oraz rotameru *sc*. Obserwowane wartości kąta χ dla β -D-arabinonukleozydów pirymidynowych o konformacji $C2'$ -endo są stosunkowo niskie w porównaniu z najczęściej obserwowanym zakresem wartości 40 - 65° dla β -D-rybo- i $2'$ -deoksy- β -D-rybonukleozydów o konformacji $C2'$ -endo oraz *anti*. Niskie wartości kąta χ prowadzą do zwiększenia odległości między atomem H6 a pseudoaksjalnie zorientowanym atomem $O2'$.

Dalszymi przykładami struktur omawianej grupy są pochodne o zmienionej konfiguracji na anomerycznym atomie węgla $C1'$ czyli α - nukleozydy (**290-300**). Zakres preferencji typów pofałdowań dla α -D-rybofuranozydów jest zróżnicowany obejmując zarówno konformery *North* od $C2'$ -egzo (**299**) poprzez $C3'$ -endo- $C2'$ -egzo (**290a**, **296**) do $C3'$ -endo (**290b**, **292**, **297**) jak i konformery *South*: $C2'$ -endo (**294**, **298**) $C2'$ -endo- $C3'$ -egzo (**291**, **295**) Związek **300** wskutek usztywnienia fragmentu $C1'-C2'-C3'$ grupą ketonową W $C2'$ przyjmuje konformację $C4'$ -egzo. Wiązanie glikozydowe w tej serii struktur preferowało orientację *anti* przyjmując odmienne dla analogów purynowych i pirymidynowych zakresy wartości kąta torsyjnego χ wynoszące odpowiednio 287° do 300.2° ($O4'-C1'-N9-C8$) oraz 3.2° do -28.4° ($O4'-C1'-N1-C6$). Podobnie jak w poprzednio omawianej serii struktur β -D-arabinofuranozydów, obserwowanymi rotamerami są *sc* oraz *ap*, aczkolwiek częstość ich występowania jest jednakowa. Analizując dane konformacyjne dla omawianej serii, można zauważyć istnienie pewnej współzależności pomiędzy pofałdowaniem a orientacją wokół wiązania $C4'-C5'$. Rotamer *sc* współlistnieje z konformerami w których w pofałdowaniu uczestniczy atom $C3'$ zajmując pozycję *endo* ($C3'$ -endo- $C2'$ -egzo/ $C3'$ -endo), natomiast rotamer *ap* występuje razem z typem pofałdowania koperty w których bierze udział z kolei atom $C2'$ zarówno w pozycji *endo* i *egzo*.

D: Grupa ta obejmuje pochodne $2'$ -deoksynukleozydów pirymidynowych zawierające w miejsce endocyklicznego atomu $O4'$, atom węgla (**301**) lub siarki (**302-308**). W większości struktur stwierdzono ustawienie zasady względem części cukrowej w orientacji *anti*, kąt χ przyjmował wartości w często spotykanym dla nukleozydów pirymidynowych zakresie od 36

do 73°, jedynie w **302** kąt ten wynosił -26.2°. Natomiast w **303** zaobserwowano orientację *syn*. Pofałdowanie części cukrowej w przypadku 4'-tio-2'-deoksynukleozydów (**302-308**) preferowały typowe konformery regionu *South*: C2'-endo-C1'-egzo (**304**), C2'-endo-C3'-egzo (**305**, **307**), C3'-egzo (**307a**, **307b**) oraz *North* C3'-endo (**303**). W **301** i **308** część cukrowa preferowała rzadkie konformery odpowiednio C1'-egzo, (rejon *East*) oraz C4'-endo-C3'-egzo (pogranicze rejonów *South* i *West*) Konformacja rybozy w **301** jest prawdopodobnie rezultatem odpychającego oddziaływania między H6 a H6' części cukrowej. W tej serii struktur stwierdzono przewagę rotamerów *ap* oraz rzadko występującego *-sc*.

Tabela 5. Parametry konformacyjne nukleozydów modyfikowanych w części cukrowej (**195-308**)

Lp	Związek	Typ pofałdowania części cukrowej	Parametry pofałdowania		Wiązanie glikozydowe ^a		C4'-C5' ^b		Lit.
			P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	
195a 195b		C3'-endo C2'-egzo	11.1 349.9	37.3 36.2	<i>anti</i> <i>anti</i>	14.5 0.5	<i>sc</i> <i>ap</i>	48.7 179.3	291
196		C2'-endo	167.1 ^d	37.2 ^d	<i>syn</i>	64.7 ^e -123.7	<i>sc</i>	47.4	292
197a 197b		C2'-endo-C3'-egzo C2'-endo	174.8 170.2	38 ^d 37.6 ^d	<i>anti</i> <i>anti</i>	47.4 ^c 44.2 ^c	<i>sc</i> <i>sc</i>	55.9 51.6	293
198		C2'-endo-C3'-egzo	181.6 ^c	39.4 ^c	<i>anti</i>	44.8	<i>-sc</i>	-79.1 ^c	294

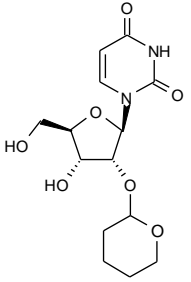
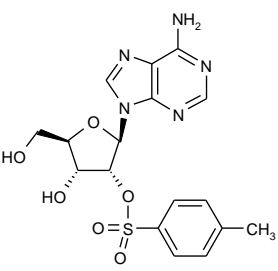
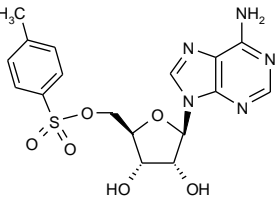
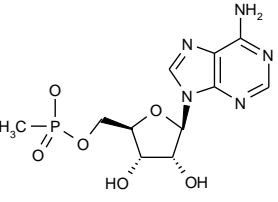
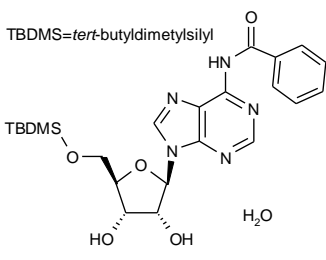
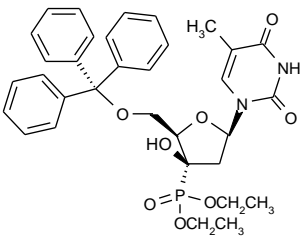
199		C2'-endo	168.3 ^c	40.1 ^c	anti	49.7	sc	55.9	295
-----	---	----------	--------------------	-------------------	------	------	----	------	-----

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
200		C2'-endo	172.3	39.1	syn	62.7 ^e	sc	38.5	296
201		C3'-endo	19.1	35.5	anti	-166.5 ^e	sc	53.2	297
202a 202b		C3'-endo-C4'-egzo C4'-egzo	34.5 49.1	39.2 33.1	anti anti	56.5 52.9	sc sc	50.1 51.5	298
203	TBDMS= <i>tert</i> -butyldimetylsilyl 	C3'-egzo	190	bd	anti	161.8 ^e	sc	56.0	299
204		C3'-endo-C4'-egzo	39.5 ^d	38.1 ^d	anti	52.8 -128.8 ^e	ap	-169	300

2. Studia literaturowe

205a 205b 205c		C2'-endo-C1'-egzo	147	44	anti	-158 ^e	sc	49	301
		C3'-endo-C4'-egzo	44	42	anti	179 ^e	sc	46	301
		C2'-endo	167.5	28.4	anti	-160.6 ^e	sc	50.8	302
206a 206b		C2'-egzo	341	22	high-anti	98.1 ^e	sc	41.7	303
		C3'-endo-C2'-egzo	5	8	high-anti	85.6 ^e	sc	51.3	

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
207		C2'-endo-C1'-egzo	149.5	36.3 ^d	anti	23.8	ap	173.9	304
208		C2'-endo	171.1	37.5	syn	61.1 ^e	ap	178.8	305
209		C3'-endo-C4'-egzo	46.5	42.4	syn	74.2 ^e	sc	bd	306
210		C2'-endo	165.3	41.2	anti	60.4	sc	63.6	307
211		C2'-endo	155	33	high-anti	-86 ^e	-sc	284	308

2. Studia literaturowe

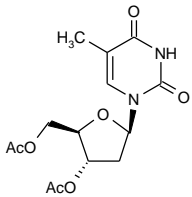
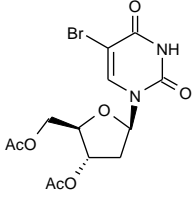
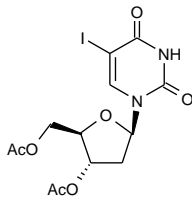
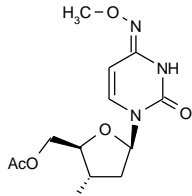
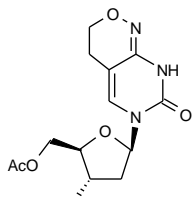
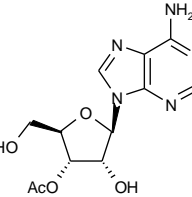
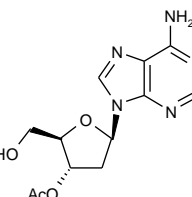
212a 212b		C2'-endo	164.3	30.1	anti	-115.3 ^e	sc	bd	309
		C2'-endo	153.2	32.3	anti	-136.3 ^e	sc	bd	
213		C2'-endo	166.4	33.1	anti	-113 ^e	sc	47.7	310

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
214		C1'-egzo	132.1	32.2	anti	-138.3 ^e	sc	62.8	311
215		C2'-endo	155.5	bd	anti	-123.4 ^e	sc	48.6	312
216a 216b		C2'-endo C2'-endo-C1'-egzo	165 143	bd bd	anti anti	-113.3 ^e -120.9 ^e	sc sc	58.8 50.1	313
217		C2'-endo	154.2 ^d	36.9 ^d	syn	-132.9 ^c	sc	58.0	35
218		C3'-egzo	197	21	anti	-165.7 ^e	sc	48.3	314

2. Studia literaturowe

219a 219b		C2'-endo	169.3	34.9	anti	-116.8 ^e	sc	bd	315
		C2'-endo-C3'-egzo	173.9	26.0	anti	-123.5 ^e	sc	50.1	316
220		C2'-endo-C1'-egzo	148.9	33.4	anti	-137.6 ^e	sc	42.4	317
221		C2'-endo	167.9 ^d	34.7 ^d	anti	54.1	sc	51.4	318

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofaldowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
222		C3'-endo-C4'-egzo	38.5 ^d	34.5 ^d	syn	-108.3 68.5 ^e	-sc	-78.3	319
223		C2'-endo-C3'-egzo	184.2	34.9	anti	-92.7 ^e	ap	-177.4	320
224a 224b		C3'-egzo C3'-endo	199.8 16.2	31.8 41.5	anti	-149.6 ^e	ap sc	-178.9 47	320
225		C2'-egzo	346.5	34.5	anti	62.4	-sc	290	321
226		O4'-endo C1'-egzo	101.6	43.2	anti	21.4	sc	bd	322

2. Studia literaturowe

227		C3'-endo C2'-egzo	359.2	31.4	anti	-125.4 ^e	ap	177.0	323
228a 228b		C3'-endo C3'-endo	9.9 ^d 11.6 ^d	38.0 ^d 38.7 ^d	anti anti	20.1 18.2	sc sc	59.1 58.6	324
229		C3'-endo C4'-egzo	bd	bd	anti	46.4	sc	52.9	325
230		C3'-endo	8.8	35.7	anti	15.7	ap	177.3	326

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
231a 231b		C3'-endo-C4'-egzo C3'-endo-C4'-egzo	29 41	38 44	syn anti	-123 56	sc sc	68 50	327
232		O4'-endo-C4'-egzo	71	38	anti	54	sc	bd	327
233		C3'-endo	22	39	anti	29	sc	Bd	327
234a 234b		C3'-endo C3'-endo C2'-egzo	12 8	35 35	anti anti	-155.2 ^e -168.0 ^e	sc sc	55.1 49.7	328

2. Studia literaturowe

235		C2'-endo	169.8	36	anti	-119.6 ^e	sc	49.3	329
236a 236b		C2'-endo C2'-endo-C3'-egzo	165 176	35 26	anti anti	-121.1 ^e -150.5 ^e	sc sc	51.3 47.4	330
237a 237b		C4'-endo-C3'-egzo C2'-endo-C3'-egzo	208 169.3	29 29	anti anti	-167.6 ^e -125.1 ^e	sc sc	62.2 49.1	331
238a 238b		C2'-endo-C3'-egzo C2'-endo	179 161	31 35	anti anti	-168.8 ^e -131.8 ^e	sc sc	53.9 51.2	330

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
239		C2'-endo-C3'-egzo	184	29	anti	-107.0 ^e	sc	43.8	332
240a 240b 240c 240d		C2'-endo C2'-endo C2'-endo C2'-endo	164 169 164 169	36 32 36 32	anti anti anti anti	46.6 26.5 -138.4 ^e -159.6 ^e	sc sc sc sc	50.3 53.4 50.2 52.8	333 333 334 334
241a 241b		C2'-endo C2'-endo	154 164	40 36	anti anti	-143.5 ^e -153.0 ^e	sc -sc	63.4 288.6	335
242		C2'-endo-C3'-egzo	173.2	33.1	anti	-150.5 ^e	sc	44.6	336

2. Studia literaturowe

243a 243b		C3'-egzo C2'-endo	202.5	30.9	<i>anti</i>	-172.4 ^e	<i>ap</i>	174.4	337
			169.6	30.2	<i>anti</i>	-127.1 ^e	<i>sc</i>	53.1	
244		C2'-endo-C1'-egzo	140.9	39.7	<i>anti</i>	-121.1 ^e	<i>sc</i>	50.6	337
245		C2'-endo-C3'-egzo	176	35.8	<i>anti</i>	-159.8 ^e	<i>sc</i>	57.3	338
246		C3'-endo	15	30	<i>anti</i>	-149 ^e	<i>-sc</i>	-72	339

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
247		C2'-endo-C3'-egzo	174	35	<i>anti</i>	-160 ^e	<i>sc</i>	56	339
248a 248b		C3'-egzo	203	37	<i>anti</i>	-168.4 ^e	<i>sc</i>	50.5	330
		C2'-endo-C3'-egzo	173	33	<i>anti</i>	-129.8 ^e	<i>ap</i>	172.1	330
249a 249b 249c 249d		C2'-endo	169	36.9	<i>anti</i>	-129.9 ^e	<i>sc</i>	54.0	338
		C3'-egzo	203	34.3	<i>anti</i>	-170.8 ^e	<i>ap</i>	175.1	
		C2'-endo	168	32.8	<i>anti</i>	-108.8 ^e	<i>sc</i>	48.6	
		C4'-endo-C3'-egzo	210	31.2	<i>anti</i>	-170.6 ^e	<i>sc</i>	49.6	

2. Studia literaturowe

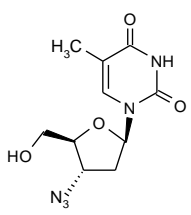
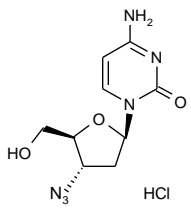
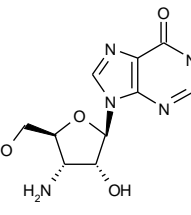
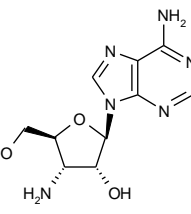
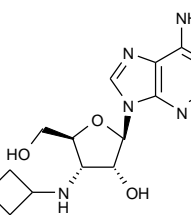
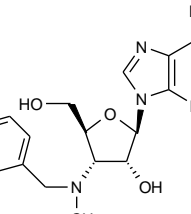
250a		C2'-endo-C3'-egzo	175	32.3	anti	-124.4 ^e	sc	50.9	338
250b		C4'-endo-C3'-egzo	215	36.2	anti	-173.6 ^e	ap	173.4	338
250c		C2'-endo-C3'-egzo	175.2	32.3	anti	53.4	sc	50.9	340
250d		C4'-endo-C3'-egzo	214.5	36.6	anti	2.3	ap	173.8	340
250e		C2'-endo-C3'-egzo	174	33	anti	52.9	sc	50.7	341
250f		C4'-endo-C3'-egzo	213	37	anti	3.5	ap	173.6	341
250g		C2'-endo-C3'-egzo	171	14	anti	-125.9 ^e	sc	49.7	342
250h		C4'-endo-C3'-egzo	213	11	anti	-172.0 ^e	ap	173.7	342
251	 HCl	C2'-endo-C1'-egzo	135	38	anti	-130 ^e	sc	48	343
252		C3'-endo	bd	bd	anti	18.1	sc	57.4	344
253		C3'-endo	bd	bd	antii	10.0	ap	175.7	345

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
254		C3'-endo	bd	bd	anti	16.5	sc	59.8	345
255		C2'-egzo	bd	bd	anti	-1.3	sc	46.6	345

2. Studia literaturowe

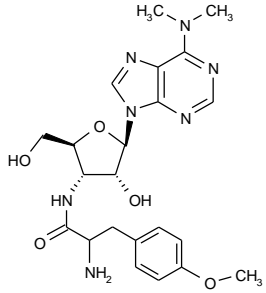
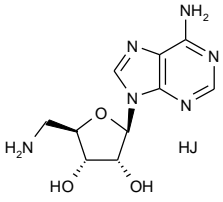
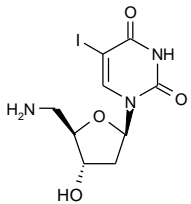
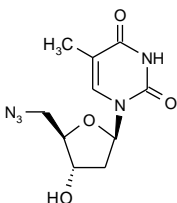
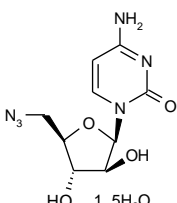
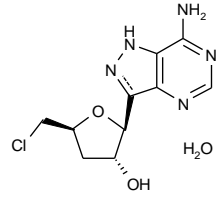
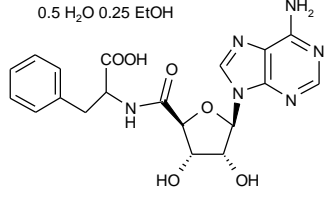
256		C3'-endo-C2'-egzo	3.4	39.9	anti	19.2 ^c	sc	54.1	346
257		C2'-endo-C3'-egzo	180.8 ^c	37.9 ^c	syn	-151.2 29.2 ^e	ap	158.3	347
258		O4'-endo	84.2 ^d	40.6 ^d	anti	53.6	ap	167	348
259a 259b		C2'-endo-C1'-egzo C2'-endo-C1'-egzo	136.7 146.2	42.3 40.1	anti anti	45.2 50.7	sc sc	54.6 55.6	349
260		C2'-endo	163.4	36.6	anti	27.6	-sc	-69.6	350

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofaldowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
261		C2'-endo	163.9	37.8	anti	142.1 ^e	ap	175.6	351
262a 262b		C2'-endo-C3'-egzo C3'-endo-C4'-egzo	177.8 31.8	39.4 40.2	anti syn	77.8 -129.4	sc -sc	95.4 -98.8	352

2. Studia literaturowe

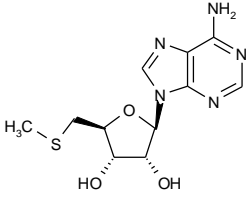
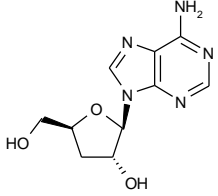
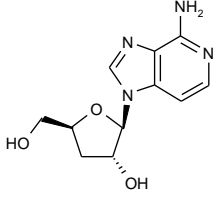
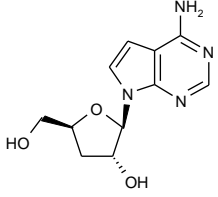
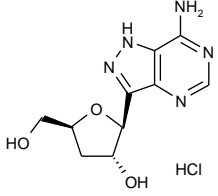
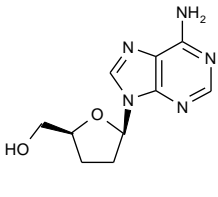
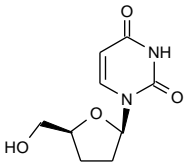
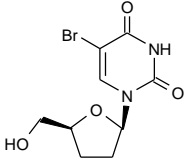
263a 263b		C4'-endo-C3'-egzo	217	35.1 ^d	<i>anti</i>	163 ^e	-sc	-69	353
		C2'-endo-C3'-egzo	172	42.4 ^d	<i>anti</i>	-119 ^e	-sc	-73	
264a 264b		C3'-endo	bd	bd	<i>anti</i>	205.6 ^e	<i>ap</i>	180.0	354
		C3'-endo-C2'-egzo	4.4	38.4	<i>anti</i>	-172.5 ^e	<i>sc</i>	57.3	355
265		C3'-endo-C2'-egzo	7.7	bd	<i>anti</i>	-126.4 ^e	-sc	-54.2	356
266		C3'-endo	25.7	bd	<i>anti</i>	-106.4 ^e	<i>ap</i>	175.5	356
267		C3'-endo	24.8	bd	<i>syn</i>	14.9 ^e	<i>sc</i>	55.5	357
268a 268b		C3'-egzo	193	35.6	<i>syn</i>	-96.1	<i>ap</i>	180.0	338
		C3'-egzo	190.5	36.5	<i>anti</i>	264 ^e	<i>ap</i>	bd	358

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
269		C3'-endo-C2'-egzo	7	36.7	<i>anti</i>	-163.5 ^e	<i>ap</i>	177.9	338
270a 270b		C2'-endo-C3'-egzo	167.2	37.1	<i>anti</i>	-130.0 ^e	<i>sc</i>	61.4	359
		C3'-endo-C2'-egzo	7.5	37.7	<i>anti</i>	-168.9 ^e	<i>sc</i>	62.0	

2. Studia literaturowe

271a 271b		C2'-endo C3'-endo	166 13	37.2 36.5	anti anti	-128.9 ^e -170.2 ^e	sc sc	66.0 63.5	338
272		C3'-endo	16	31.5	anti	-161.6 ^e	ap	179.4	338
273a 273b		C4'-endo-C3'-egzo C4'-endo-C3'-egzo	208 208	34.0 34.4	anti anti	-156.9 ^e 203.2 ^e	ap ap	164.5 bd	338 358
274		Płaski	---	---	high-anti	-82.7 ^e	sc	47.2	360
275		C4'-endo	bd	bd	anti	72.9	ap	-178.3	361
276		C3'-endo	25.2 ^d	37 ^d	anti	57.8	ap	178.8	362
277		C3'-endo-C2'-egzo	9.3	40.2	anti	29.7	sc	55.1	363

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
278		C2'-endo	156.3 ^c	39.3 ^c	anti	34.0	sc	55.8	364

2. Studia literaturowe

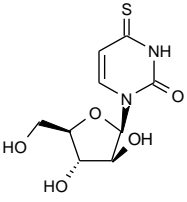
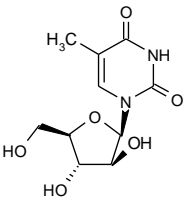
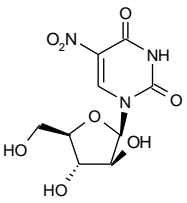
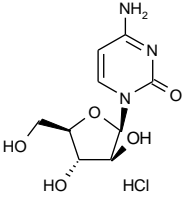
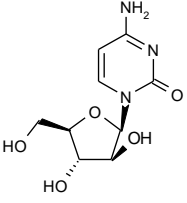
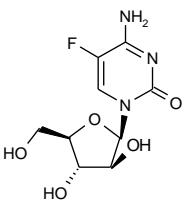
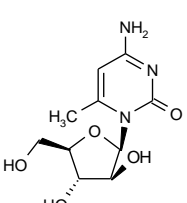
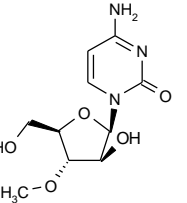
279		C3'-endo	13.0 ^c	39.7 ^c	anti	36.0	sc	62.2	365
280		O4'-endo-C1'-egzo	105.5 ^c	41.4 ^c	anti	24.1	sc	60.2	366
281		C2'-endo	bd	bd	anti	27.8	sc	57.1	367
282		C2'-endo	169.0 ^c	35.9 ^c	anti	26.7	ap	-171.5	368
283		C2'-endo	162.3 ^c	36.4 ^c	anti	28.8	-sc	-51.7	369
284		C2'-endo	165.4	37.3	anti	164 ^e	ap	173.8	370
285		C3'-endo	18.5	21.4	syn	-72.7 ^e	ap	185.5	371

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
286		C2'-endo	167.8	37.5 ^d	anti	28.7	ap	-166.6	372

2. Studia literaturowe

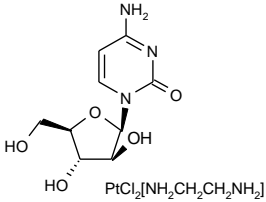
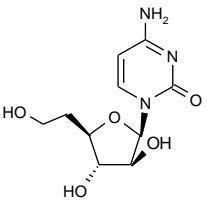
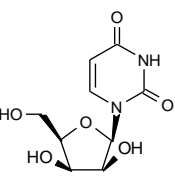
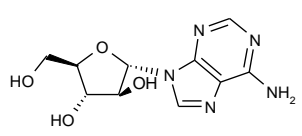
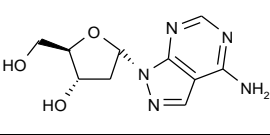
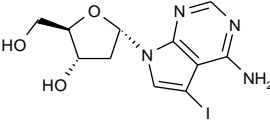
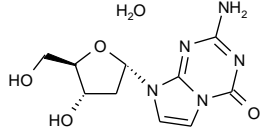
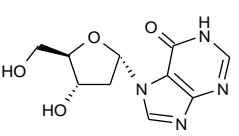
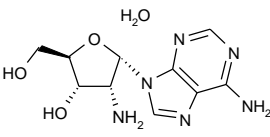
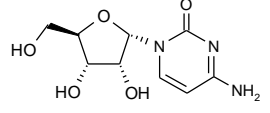
287		C2'-endo	170.9 ^d	43.3 ^d	anti	14.1	sc	70.0	373
288		C2'-endo	bd	bd	anti	17.1	ap	173.6	374
289		C2'-endo-C3'-egzo	183.5	37.2 ^d	anti	27	ap	182.1	375
290a 290b		C3'-endo-C2'-egzo C3'-endo	354.6 ^d 17.5 ^d	48.2 ^d 38.8 ^d	anti anti	-64 -73	sc sc	bd bd	366
291		C2'-endo-C3'-egzo	183.9	33.1	anti	-62.8	sc	62.9	181
292		C3'-endo	21.7	37.7	anti	128.7 ^e	ap	186.1	377
293		C2'-endo-C3'-egzo	177.4	30.5	high-anti	87.5 ^e	-sc	288.4	378
294		C2'-endo	166.4	30.4	syn	-98.4	sc	56.4	379
295		C2'-endo-C3'-egzo	187.7 ^d	29.8 ^d	anti	-59.8	ap	171.2	380

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
296		C3'-endo-C2'-egzo	357	39.1 ^d	anti	-28.4	sc	59.4	381

2. Studia literaturowe

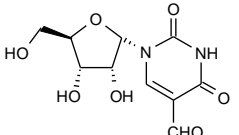
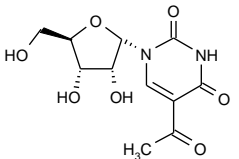
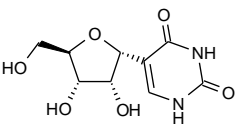
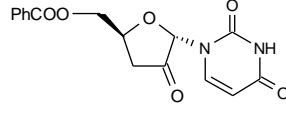
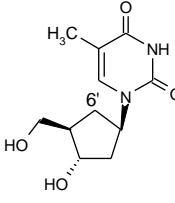
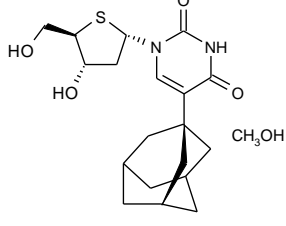
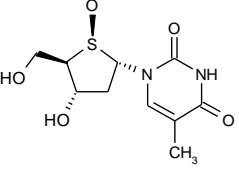
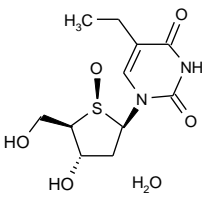
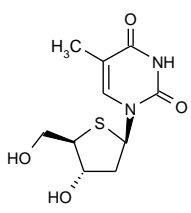
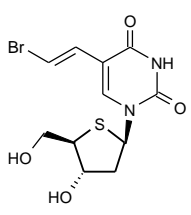
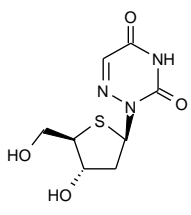
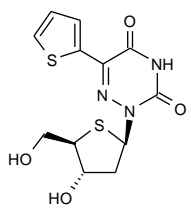
297		C3'-endo	17.2 ^d	39.4 ^d	anti	-21.6	sc	61.7	382
298		C2'-endo	167.6 ^d	33.6 ^d	anti	-11.7	ap	147.6	383
299		C2'-egzo	341.9 ^d	36 ^d	anti	3.2	ap	-170.4	384
300		C4'-egzo	61.0	19.8	syn	-76.9 ^e	ap	177.1	385
301		C1'-egzo	118.6	41.2 ^d	anti	37.5 ^f	sc	69.5	386
302		C2'-endo-C3'-egzo	185.7	48.0	anti	-26.2	-sc	294.5	387
303		C3'-endo	17.9	48.9	syn	131.1	ap	166.5	388
304		C2'-endo-C1'-egzo	135.7	49.9	anti	78.4	ap	192.6	389

Tabela 5. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
----	---------	------------------	-------	------------------	--------	-------------------------	--------	---------------------------	-----

2. Studia literaturowe

305		C2'-endo-C3'-egzo	177.7	47.9	anti	-144.2 ^g	ap	179.0	390
306		C2'-endo-C3'-egzo	179.5	48.6	anti	-139.0 ^g	ap	-174.0	390
307a 307b		C3'-egzo C3'-egzo	192.4 192.3	49.6 44.5	anti anti	59.6 ^h 60.9 ^h	-sc -sc	-76.2 -57.5	391
308a 308b		C4'-endo-C3'-egzo C4'-endo-C3'-egzo	207.5 209.0	43.6 41.3	anti anti	59.8 ^h 73.2 ^h	-sc -sc	295.9 294.8	265
<p>a: kąt χ definiowany jest przez atomy: C6-N1-C1'-O4' b: kąt γ definiowany przez atomy O5'-C5'-C4'-C3' c: wartości liczbowe według literatury nr 7 d: wartość obliczona na podstawie podanych w publikacji kątów torsyjnych e: kąt χ definiowany jest przez atomy C4-N9-C1'-O4' dla puryn, C2-N1-C1'-O4' dla pirymidyn f: kąt χ definiowany jest przez atomy C6-N1-C1'-C6' (301) g: kąt χ definiowany jest przez atomy C2-N1-C1'-S4' (305, 306) h: kąt χ definiowany jest przez atomy N6-N1-C1'-S4' (307, 308) bd- brak danych w literaturze</p>									

2.3.3. Wpływ obecności dodatkowych wiązań kowalencyjnych na preferencje konformacyjne nukleozydów

Naturalna elastyczność struktury cząsteczki nukleozydów umożliwiająca przyjmowanie szerokiego zakresu konformacji może zostać w znacznym stopniu ograniczona przez wprowadzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania pomiędzy częścią cukrową a częścią zasadową lub w obrębie tylko części cukrowej.

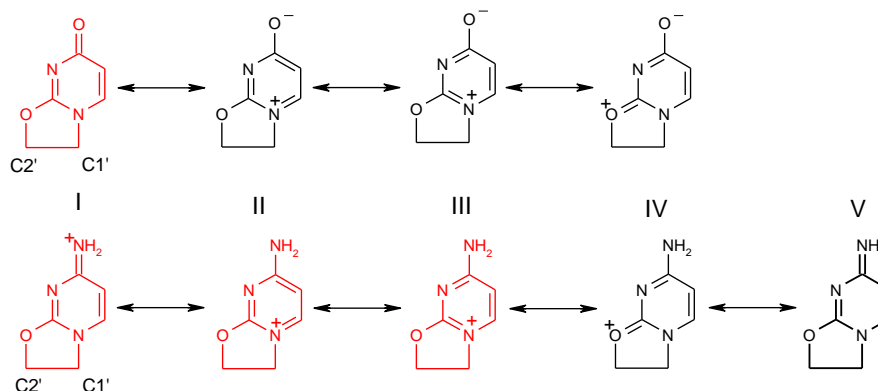
2.3.3.1. Wiązanie pomiędzy częścią zasadową a cukrową nukleozydów

W tej części omówię wybrane przykłady struktur nukleozydów zawierających wiązanie kowalencyjne pomiędzy częścią cukrową a zasadową (cyklonukleozydy). Obecność dodatkowego pierścienia prowadzi do usztywnienia struktury cząsteczki poprzez zahamowanie swobody rotacji wokół wiązania glikozydowego. Zamrożenie położenia zasady w orientacji *syn* lub *anti* zależy od udziału w wiązaniu określonych pozycji układu heterocyklicznego pirymidyn (C2 lub C6) i puryn (C8 lub N3). Natomiast zakres wartości kąta χ może być nieznacznie modyfikowany przez udział w mostku zasada-cukier atomów C2', C3' lub C5' części cukrowej. (**Tabela 6**, str. 85-90)

Wprowadzenie modyfikacji typu C2'-X-C^{zasada} powoduje koplanarne ustawienie nowopowstałego pięcioczłonowego pierścienia obejmującego atomy C1'-C2'-X oraz układu heterocyklicznego. W rezultacie orientacja wokół wiązania glikozydowego zostaje zamrożona w bliskim sąsiedztwie *high syn* lub *high anti*. Natomiast w części cukrowej rotacja wokół wiązania C1'-C2' zostaje zahamowana i kąt torsyjny ν_1 (O4'-C1'-C2'-C3') przybiera wartości około 0°. Powoduje to przyjęcie przez część cukrową dwóch teoretycznie możliwych konformacji kopertowych: C4'-*egzo* (P około 54°) lub C4'-*endo* (P około 234°).

Literaturowe dane odnośnie struktur krystalicznych nukleozydów pirymidynowych zawierające modyfikację typu C2'-X-C2^{zasada} lub C2'-X-C6^{zasada} w przybliżeniu potwierdzają teoretyczne przewidywania struktury (309-322)³⁹²⁻⁴⁰⁵. Kąt wiązania glikozydowego w związkach zawierających modyfikację typu C2'-X-C2 przyjmował orientację *anti* pomiędzy wartościami od -57° do -71° (309-315, 318, 319). Natomiast dla pochodnych zawierających mostek typu C2'-X-C6 (316, 317, 320-322) kąt χ przyjmował wartości z pogranicza dalekiego *anti* oraz *high-anti* (88-111.4°). W części cukrowej stwierdzono konformacje, w których udział atomów pierścienia cukrowego w pofałdowaniu ogranicza się do C3', C4' i O4'. Zakres stwierdzanych konformacji jest zawężony do dwóch przeciwnych regionów: *South-West* oraz *North-East*, niezależnie od rodzaju zasady. W przypadku pochodnych uracylu (309-317) obserwowano pofałdowanie pomiędzy C4'-*endo*-C3'-*egzo* a C4'-*endo*-O4'-*egzo* (P=214-261°, 309a-d, 311, 313a, 314b), w drugiej: od C4'-*egzo* do O4'-*endo* (P=51-86°, 310b, 312, 313b, 314a, 315). W pochodnych cytozyny (318-322), część cukrowa preferowała konformacje C4'-*endo* lub C4'-*endo*-O4'-*egzo* (318-321) oraz O4'-*endo*-C4'-*egzo* (322).

Orientacja wokół wiązania C4'-C5' jest wyraźnie uzależniona od rodzaju zasady pirymidynowej. Pochodne uracylowe preferowały orientację *ap* (zakres kąta γ 175-187°) natomiast pochodna cytozyny-orientację *+sc* (49°). Zróżnicowaną preferencję wokół wiązania C4'-C5' można wytłumaczyć analizując możliwe formy mezoeryczne układu heterocyklicznego cytozyny i uracylu. (**Rysunek 6**)



Rysunek 6. Struktury mezoeryczne uracylu (górną) oraz cytozyny w 2,2'-anhydropirymidynach. Formy dominujące zaznaczone są na czerwono. Dla uproszczenia przedstawiono fragment części cukrowej (atomy C1' i C2') W. Saenger (1984), Principles of Nucleic Acids Structure; Springer-Verlag New York Inc, Rozdział 7.1 Covalent bonds bridging base and sugar in fixed conformations: calipers for spectroscopic methods, strona 166

Obecność ładunku dodatniego w preferowanych strukturach mezoerycznych pierścienia cytozyny (atom N1 i N4, struktura I-III; **Rysunek 6**) pozwala na ustawienie się wolnych par elektronowych atomu tlenu 5'O (**318**) lub atomów tlenu grupy fosforanowej (2,2'-anhydro-1- β -O-arabinofuranozylo-2',3'-CDP; **319**) w bezpośrednim sąsiedztwie elektrofilowego pierścienia zasady wskutek oddziaływań elektrostatycznych a tym samym przyjęcie orientacji *+sc* wokół wiązania C4'-C5'. Podobny bliski kontakt grupy 5'O i zasady zaobserwowano dla 5-Cl-2,2'-CC (**320**) i 5-S(CH₃)₂-2,2'CC (**321**). Natomiast w pochodnej uracylowej układ heterocykliczny nie przyjmuje wyraźnego ładunku dodatniego w swej dominującej formie mezoerycznej stąd preferencja rotameru *ap* wokół wiązania C4'-C5'. W przypadku 6,2'-anhydro-1- β -O-arabinofuranozylo-6-hydroksycytozyny (**322**) zawierającej mostek typu C2'-X-C6 część cukrowa preferowała C4'-*egzo*-O4'-*endo* ⁴T₀ czyli konformację przeciwną na kole pseudorotacji do jej 2,2'-anhydro analogu. Obecność mostka typu C2'-X-C6 wymusza obrót zasady o 180°, powodując przyjęcie orientacji *high-anti* (**317**, **322**) lub dalekiego *anti* (**316**).

Dodatkowym uzupełnieniem powyższych wyników jest struktura krystalograficzna 2,2'-anhydro-1- α -D-ksylofuranosylouracylu (**315**). Zmiana konfiguracji wiązania glikozydowego na anomerycznym atomie węgla C1' z β na α implikuje zmianę połałdowania części cukrowej z C4'-*endo*-C3'-*egzo* na C4'-*egzo* (P=51.5°) Preferowanym rotamerem wokół wiązania C4'-C5' jest *+sc*, stabilizowany przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe 3'OH \cdots O5'.

W świetle powyższych danych pofałdowanie części cukrowej typu O1'-endo ($P=86^\circ$) w 2,2'-anhydro-1- β -arabinofuranozylotyminie (**319**) oraz orientacja *-sc* wokół C4'-C5' wydaje się być zaskakująca. Według autorów tej pracy prawdopodobnym wytłumaczeniem preferencji tej konformacji może być podwójny układ wiązań wodorowych 5'OH \cdots O3' oraz 3'OH \cdots O4'. Dane krystalograficzne struktur (**313b**, **314a**) są kolejnym dowodem na możliwość przyjmowania mniej uprzywilejowanych konformacji w grupie związków 2,2-anhydropirymidyn. Autorzy zaobserwowali obecność typu pofałdowania O4'-endo-C4'-egzo, ponadto w strukturze **313a** rzadki przypadek występowania orientacji *sc* wokół wiązania C4'-C5' wśród pochodnych uracylu.

W przypadku pochodnych 8,2'-cykloadenozyny (**323-326**)⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁹ zawierających w mostku pojedynczy atom tlenu, siarki bądź grupę metylenową zaobserwowano zgodnie z teoretycznymi przewidywaniami preferencje konformacji części cukrowej tj. C4'-endo-C3'-egzo lub C4'-endo. Orientacja wokół wiązania glikozydowego lokalizowała się w zakresie *high-anti* (**323**, **325a-b**, **326**; $\chi=107-114^\circ$) lub dalekiego *syn* (**324**, $\chi=118.8^\circ$) natomiast wokół wiązania C4'-C5' preferowała rotamer *sc* lub *ap*.

Zwiększenie liczby atomów w mostku C2'-X-C(zasada) do dwóch eliminuje płaskość nowo powstałego pierścienia oraz sztywność układu stwarzając możliwość większej swobody rotacji wokół wiązania C1'-C2' jak i wokół wiązania glikozydowego. W rezultacie preferowanym konformerem jest C1'-egzo w **327**⁴⁰⁹ i **317** lub O4'-endo-C4'-egzo w **316**. Część zasadowa przyjmowała orientację *high-anti* (**317**, **327**) lub dalekiego *anti* (**316**).

Literaturowe doniesienia danych krystalograficznych cyklonukleozydów zawierających mostek typu C3'-X-C(zasada) są zaskakująco nieliczne i ograniczają się do 8,3'-anhydro-8-merkapto-9- β -ksylofuranozyladeniny (**328**)⁴¹⁰, 5'-O-acetylo-6,3'-anhydro-2'-deoksy-6-metylo-1- β -D-ksylofuranozylouracylu (**329**)⁴¹¹, 5'-O-tritylo-2,3'-cycloanhydro-N³-tymidyny (**330**)⁴¹² 5'-O-tritylo-2,3'-cycloanhydro-N³-tymidyny (**331**)⁴¹². Obecność dodatkowego sześciocząłowego pierścienia wymusza we wszystkich przypadkach konformację typu C2'-egzo ($P=341-345^\circ$) oraz orientację *anti* wokół wiązania glikozydowego. Zaskakujące jest zwiększenie wartości kąta zaledwie do 74° wokół wiązania C4'-C5' w **328** co pozostaje w znacznym kontraście z wartością $163-176^\circ$ obserwowaną dla **324** i **325a-b**.

Ostatnią możliwością wiązania kowalencyjnego między zasadą a częścią cukrową jest mostek typu C5'-X-C^{zasada} (**332-349**)⁴¹³⁻⁴²⁶. W przedstawionych w **Tabeli 6** strukturach jako fragment X łączący obie części występuje atom tlenu (**332-334**, **336**), siarki (**335**, **337**, **338**, **339**), grupa metylenowa (**340**). Ponadto istnieją przykłady związków w których atom C5' jest bezpośrednio związany z częścią zasadową (**341-346**) lub połączony *via* CH₂O/CH(OH)O (**347-349**). Wprowadzenie tej modyfikacji powoduje zamrożenie orientacji położenia

wiązania C5'-X ponad częścią cukrową tym samym zbliżenie do siebie podstawnika C5' i zasady prowadząc do udziału w pofałdowaniu części cukrowej fragmentu C4'-O4'-C1'. Bezpośrednie wiązanie pomiędzy atomem C5' a zasadą prowadzi do obecności konformacji typu O4'-*egzo* (P=266-279°) niespotykanej ze względów sterycznych wśród naturalnych nukleozydów co zostało zaobserwowane w **343-345** Natomiast w przypadku pochodnych adenozy (341, 342) zawierających analogiczny mostek C5'-C8 pofałdowanie cukru przyjmuje typ C1'-*endo*-O4'-*egzo* (P=289°). Z kolei obecność w mostku C5'-X-C atomu tlenu (332-334, 336), siarki (335, 337-339) czy grupy metylenowej (340) przesługuje preferencje pofałdowania części cukrowej w stronę C4'-*endo*-O4'-*egzo* (P=244-257°) lub O4'-*egzo* (337). Konformacja cukru w 337 prawdopodobnie wynika z obecności dodatkowego podstawnika izopropylidenu który znacząco ogranicza swobodę rotacji wokół wiązania C2'-C3'. Wiązanie C5' z inną pozycją zasady np N4 w 346 również wymusza przyjęcie nietypowej konformacji - C1'-*endo*. Zwiększenie liczby atomów jak w pochodnych O5',6-metanopirymidyn (347-349) przywraca swobodę pseudorotacji części cukrowej przyjmującej już często spotykaną konformację C3'-*egzo*. Orientacja wokół wiązania glikozydowego dla pochodnych z mostkiem C5'-X-C6/8 pozostaje zamrożona w rejonie *anti* w szerokim zakresie wartości (21-71°). Z doniesień literaturowych, które analizowałem nie udało mi się wywnioskować wyraźnej zależności wartości kąta χ od wielkości dodatkowego mostka C5'-X-C6/8. W przypadku obecności fragmentu C5'-X-C2/4 kąt χ przyjmuje wartości z zakresu *syn*. Ostatni przykład (350⁴²⁷) dotyczy wiązania pomiędzy C6 zasady a atomem węgla będącym w miejscu O4'. Część cukrowa przyjmuje pofałdowanie C3'-*egzo*, a więc typową dla rejonu *South*. Orientacja wokół wiązania glikozydowego jest *anti*, a kąt $\chi=-0.2^\circ$ wskazuje na niemal naprzeciwległe usytuowanie grupy C=O względem wiązania C1'-O4'.

Tabela 6. Parametry konformacyjne nukleozydów zawierające wiązania między częścią cukrową a zasadową. (309-350)

Lp	Związek	Typ pofałdowania części cukrowej	Parametry pofałdowania		Wiązanie glikozydowe ^a		C4'-C5' ^b		Liter.
			P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	
309a 309b 309c 309d		C4'-endo	227.2 ^d	29.0 ^d	<i>anti</i>	-69.2	<i>ap</i>	174.9	392
		C4'-endo-C3'-egzo	213.2 ^d	34.3 ^d	<i>anti</i>	-65.9	<i>ap</i>	173.7	392
		C4'-endo	227.2 ^c	29.3 ^c	<i>anti</i>	-65.6	<i>ap</i>	174.7	393
		C4'-endo-C3'-egzo	212.5 ^c	34.7 ^c	<i>anti</i>	-70.0	<i>ap</i>	173.5	393
310a 310b		O4'-endo-C4'-egzo	76.1	36.0	bd	bd	bd	bd	394
		O4'-endo-C4'-egzo	71.7	38.2					
311		C4'-endo	232.8 ^d	33.4 ^d	<i>anti</i>	-64.3	<i>ap</i>	-173.2	395
312		O4'-endo	86	bd	<i>anti</i>	-71	<i>-sc</i>	bd	396
313a 313b		C4'-endo-C3'-egzo	218	22.3	<i>anti</i>	-69.7	<i>sc</i>	57.8	397
		O4'-endo-C4'-egzo	67	33.2	<i>anti</i>	-70.8	<i>ap</i>	185.1	
314a 314b		O4'-endo-C4'-egzo	68.2 ^c	40.3 ^c	<i>high-syn</i>	-68	<i>ap</i> <i>-sc</i>	174.2	398
		C4'-endo	229.3 ^c	27.4 ^c				-71.8	
315		C4'-egzo	51.5	38.9 ^d	<i>anti</i>	66.5	<i>sc</i>	48.8	399
316		O4'-endo-C4'-egzo	81.5	40.7	<i>anti</i>	268.1 ^e	<i>-sc</i> , <i>ap</i>	bd	400
317		C1'-egzo	132.1	41.4	<i>high-anti</i>	92.7	<i>sc</i>	48.8	401

Tabela 6. c.d.

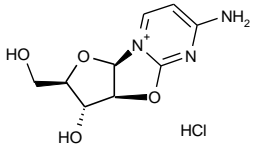
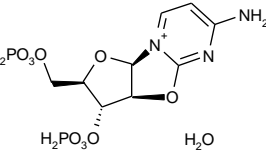
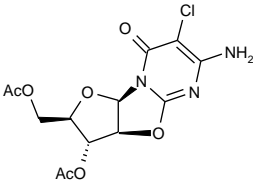
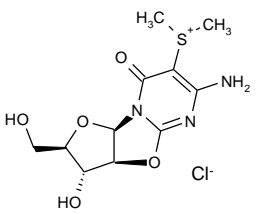
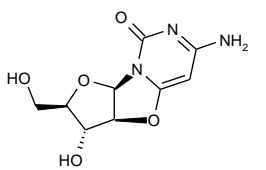
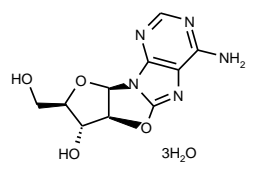
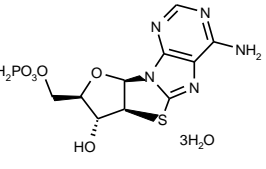
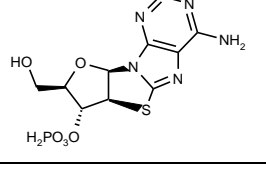
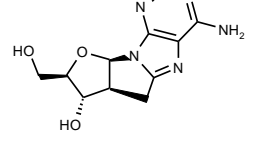
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
318		C4'-endo	233	bd	anti	-61	sc	51.0	402
319		C4'-endo-O4'-egzo	247.0 ^d	21.7 ^d	anti	-61.1	sc	48.8	403
320		C4'-endo	237 ^c	18 ^c	anti	-68.9	sc	50.2	404
321		C4'-endo-O4'-egzo	261 ^c	21 ^c	anti	-57.3	sc	43.5	404
322		O4'-endo-C4'-egzo	63.0 ^c	44.2 ^c	high-anti	111.4	sc	56.8	405
323		C4'-endo-C3'-egzo	217.5	18.9	high-anti	107.0	sc	59.3	406
324		C4'-endo	232.7	33.8 ^d	syni	118.8	ap	163.2	407
325a 325b		C4'-endo-C3'-egzo C4'-endo-C3'-egzo	220.6 ^d 218.8 ^d	30.3 ^d 30.3 ^d	high-anti high-anti	110.9 109.7	ap ap	175.6 172.3	408
326		C4'-endo-C3'-egzo	215	22	high-anti	113.9	sc	59.0	409

Tabela 6. c.d.

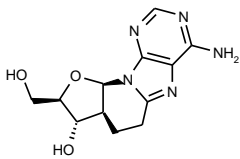
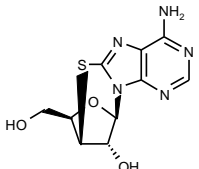
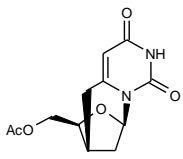
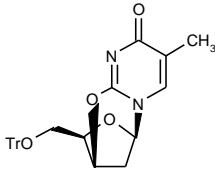
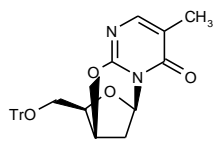
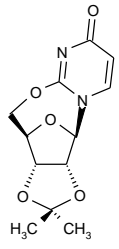
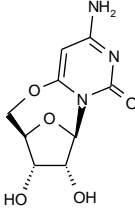
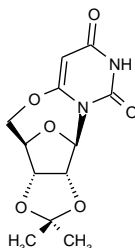
Lp	Związek	Typ pofaldowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
327b 327b		C1'-egzo C1'-egzo	128 125	41 45	high-anti high-anti	104.5 101.8	sc ap	58.4 174.0	409
328		C2'-egzo	344.6	44	anti	75.5	sc	74	410
329		C2'-egzo	340.8	46.6	anti	265.3 ^e	-sc	bd	411
330		C2'-egzo	bd	bd	bd	bd	bd	bd	412
331a 331b		C3'-endo-C2'-egzo C2'-egzo	bd	bd	bd	bd	bd	bd	412
332		C4'-endo-O4'-egzo	254.0 ^d	41.3 ^d	syn	-113.8	sc	42	413
333		C4'-endo-O4'-egzo	244	44	anti	64.9	sc	47.8	414
334a 334b		C4'-endo-O4'-egzo C4'-endo-O4'-egzo	bd bd	38.2 40.5	anti anti	-112.1 ^e -107.6 ^e	sc sc	43.5 43.7	415

Tabela 6. c.d.

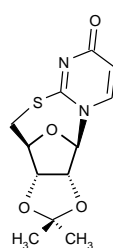
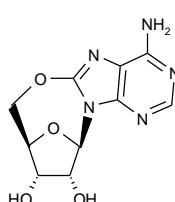
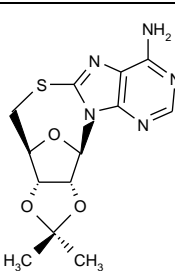
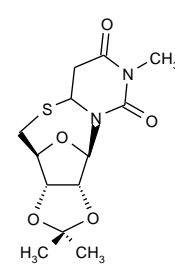
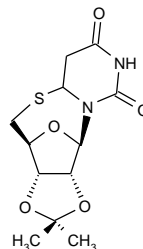
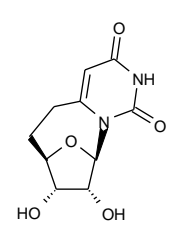
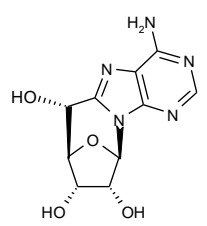
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
335		C4'-endo-O4'-egzo	250.5 ^d	35.1 ^d	<i>syn</i>	-115.8	<i>sc</i>	39	416
336a 336b		C4'-endo-O4'-egzo C4'-endo-O4'-egzo	255 254	42 42	<i>anti</i> <i>anti</i>	67.4 68.2	<i>sc</i>	bd	417
337		O4'-egzo	262.8 ^d	31.9 ^d	<i>anti</i>	251 ^e	<i>sc</i>	39	416
338		C4'-endo-O4'-egzo	253.8	28.9	<i>anti</i>	32.5	<i>sc</i>	54.4	418
339a 339b		C4'-endo-O4'-egzo C4'-endo-O4'-egzo	249.4 254.5	28.7 27.4	<i>anti</i> <i>anti</i>	21.6 29.4	<i>sc</i> <i>sc</i>	bd bd	419
340		C4'-endo-O4'-egzo	251	37	<i>anti</i>	59.1	<i>sc</i>	bd	420
341		C1'-endo-O4'-egzo	289.0	49.0	<i>anti</i>	29.8	<i>ap</i>	-176.4	421

Tabela 6. c.d.

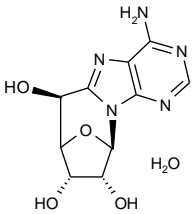
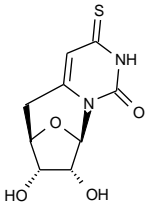
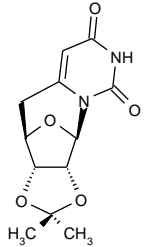
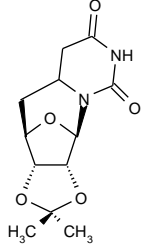
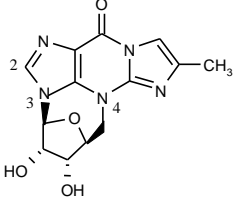
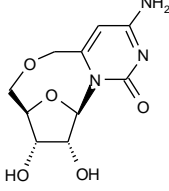
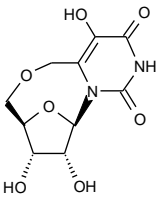
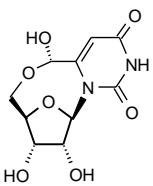
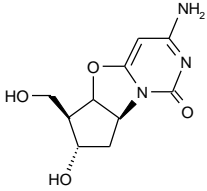
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
342		C1'-endo-O4'-egzo	288.6	47.7	<i>anti</i>	27.4	-sc	-51.5	422
343		O4'-egzo	279	46	<i>anti</i>	35.4	-	-	420
344		O4'-egzo	266	48	<i>anti</i>	41.1	-	-	420
345		O4'-egzo	267	47	<i>anti</i>	60.7	-	-	423
346		C1'-endo	309.2	40.0	<i>syn</i>	-151.6 ^f	<i>sc</i>	56.9	424
347		C3'-egzo	206	bd	<i>anti</i>	-152 ^e	<i>sc</i>	73	425
348		C3'-egzo	200	bd	<i>anti</i>	-138 ^e	<i>sc</i>	63	425

Tabela 6. c.d.

Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
349		C3'-egzo	197	38	anti	137 ^e	sc	bd	426
350		C3'-egzo	195.7	39.9	anti	-0.2	ap	178.7	427

a: kąt χ definiowany jest przez atomy: C8-N9-C1'-O4' dla puryn, C6-N1-C1'-O4' dla pirymidyn
b: kąt γ definiowany przez atomy O5'-C5'-C4'-C3'
c: wartości liczbowe według literatury nr 7;
d: wartość obliczona na podstawie podanych w publikacji kątów torsyjnych
e: kąt χ definiowany jest przez atomy C4-N9-C1'-O4' dla puryn, C2-N1-C1'-O4' dla pirymidyn
f: kąt χ definiowany jest przez atomy C2-N3-C1'-O4'
bd- brak danych w literaturze

2.3.3.2. Wiązania w obrębie części cukrowej

Utworzenie połączeń pomiędzy atomami węgla części cukrowej usztywnia wybrane fragmenty pierścienia w określonej pozycji jednocześnie pozostawiając swobodę rotacji wokół pozostałych wiązań C-C oraz wiązania glikozydowego. (**Tabela 7**, str. 94-99)

Bardzo często używaną podczas procedur syntetycznych modyfikacją w β -rybonukleozydach jest zablokowanie wicynalnych grup hydroksylowych 2'-OH i 3'-OH za pomocą grupy izopropylidenu. Dane krystalograficzne 2',3'-izopropylidenu pochodnych urydyny, guanozyny i adenozy (351-363)^{281,428-439} jednoznacznie wskazują na znaczące różnicowanie konformacji części cukrowej. Generalną tendencją jest zmniejszanie wartości amplitudy pofałdowania ν_{\max} czyli stopnia pofałdowania pierścienia rybofuranozy w porównaniu ze średnią wartością $\nu_{\max}=38^\circ$ dla niemodyfikowanych nukleozydów.^{6,7} W zdecydowanej większości struktur amplituda pofałdowania ν_{\max} przybiera wartości od 11° do 32° , jakkolwiek w 361 wynosi 40° . W przypadku 2',3'-izopropylidenoadenozyny (351a) oraz jej 8-bromo analogu (354a) zaobserwowano rzadki przypadek całkowitego spłaszczenia pięciocłonowego pierścienia.^{428,431} Warto wspomnieć iż w obu związkach zaobserwowano obecność form krystalicznych, w których konformację części cukrowej określono jako C4'-endo-C3'-egzo (351b) i C2'-endo (354b). Interesującym jest fakt iż obecność grupy izopropylidenu nie wymusza przyjęcia przez część cukrową jednego typu pofałdowania, preferencje konformacyjne cukru są bardzo zróżnicowane. Stwierdzono obecność typowych konformerów dla regionu North (C3'-endo-C2'-egzo w 356, C3'-endo w 357) jak i South (od C2'-endo do C4'-endo-C3'-egzo w 351, 353, 354b, 355, 358a/b, 362). Oprócz wyżej

wymienionych pofałdowań zaobserwowano rzadziej spotykane C1'-endo (**352a/b**), C4'-egzo (**359, 360**) C1'-egzo (**361**) oraz z pogranicza rejonu *South-West* (**363**). Przedstawiona wyżej różnorodność konformacyjna dowodzi braku specyficznego i dominującego wpływu grupy 2',3'-*O*-izopropylidenu na konformację cukru. Wytlumaczeniem powyższego faktu może być istnienie innych oddziaływań determinujących pofałdowanie cukru.

Orientacja wokół wiązania glikozydowego przyjmuje wartości w szerokim zakresie rejonów *syn* (**352a/b, 354, 356, 357, 359, 360**) oraz *anti* (**351, 353, 355, 358a/b, 361**). Obecność wiązania wodorowego 5'-OH \cdots N3/O2 stabilizującego orientację *syn* stwierdzono jedynie w **354b** i **359, 360**. W pozostałych strukturach o orientacji *syn* nie stwierdzono w/w wiązania wodorowego wskutek obecności rotameru *ap* lub *-sc*. Często spotykane współistnienie orientacji *syn* z konformacją C2'-endo występuje jedynie w **354b**. W pozostałych strukturach cukier przyjmował pofałdowania typu *North* (**356, 357, 359, 360**) lub rzadko spotykany C1'-endo (**352a/b**). W **359, 360** orientacja *syn* jest wymuszona podstawnikiem w C6 przy obecności pofałdowania C4'-egzo. Dominującym rotamerem jest *sc* (8 na 15 struktur), pozostałe rotamery *ap* i *-sc* występują rzadziej (5 i 2 struktury).

Połączenie wicynalnych atomów O2' oraz O3' za pomocą innych grup jak cykloheksylidenu (**364**) czy metoksymetylenowej (**365**) nie ogranicza zdolności adaptacyjnych części cukrowej umożliwiając przyjęcie kolejnych typów pofałdowań nawet z regionu *East* (O4'-endo-C1'-endo, **364**).^{440,441} Potwierdzeniem istnienia „względnej” swobody jest odmienna konformacja cukru w pochodnych urydyny (**355** i **365**) przy zachowaniu preferencji wokół wiązania glikozydowego i C4'-C5'. Orientacja wokół wiązania glikozydowego przyjmuje typowe wartości dla *anti* (**365**) lub *syn* (**364**), które to jest stabilizowane wiązaniem wodorowym 5'-OH \cdots O2.

Wytlumaczenie takiego zróżnicowania konformerów β -D-rybofuranozy można przypisać elastyczności nowopowstałego pięciocłonowego pierścienia dioksolanu, którego poszczególne konformery można opisać stosując te same parametry: kąta fazowego pseudorotacji *P* oraz maksymalnej amplitudy pofałdowania v_{\max} . Przyjęta w pracach definicja kątów torsyjnych w pierścieniu dioksolanu jest następująca:

λ_0 [O2'-C6'-O3'-C3'], λ_1 [C6'-O3'-C3'-C2'], λ_2 [O3'-C3'-C2'-O2'], λ_3 [C3'-C2'-O2'-C6'], λ_4 [C2'-O2'-C6'-O3'].^{428,431,434,436,437} Porównując pofałdowania części cukrowej oraz dioksolanu można zaobserwować współistnienie konformerów C4'-endo-C3'-egzo z O3'-egzo [$P'=120-148^\circ$, $\lambda_{\max}=32-35^\circ$, **351, 355, 358**] oraz C3'-endo z O2'-egzo [**356, 357**].

W obecności grupy blokującej jak tetraisopropyl-1,3-disiloksadienylowej (**366a/b**) lub pierścienia izoksazolidyny (**367**) w części cukrowej stwierdzono typowe dla *South* i *North*

konformery C2'-endo (**366a/b**) lub C3'-endo-C2'-egzo (**367**).^{442,443} Część zasadowa przyjmuje orientację *anti*, natomiast wiązanie C5'-O5' rotamer *sc*.

Pełne zahamowanie rotacji wokół wiązania C2'-C3' następuje po wprowadzeniu mostka metylenowego (**368**) lub epoksy wiążącego oba atomy (**369a/b**, **370a/b**).^{444,445} Autorzy zaobserwowali konformacje typu koperta z udziałem atomów C1', O4' i C4' zgrupowane wokół regionu *East* (**368**, **369a**, **370a/b**) lub w sąsiedztwie regionu *West* (**369b**) oraz dość drastyczne obniżenie wartości amplitudy pofałdowania (**368** i **369a/b**). Wyraźną różnicę w stopniu pofałdowania między **370a/b** a parą **368** i **369a/b** autorzy przypisali orientacji β podstawnika epoksy w **370a/b**.⁴⁴⁵ Część zasadowa częściej przyjmowała orientację *anti* (**368**, **369b**, **370a/b**) aniżeli *syn* (**369**) lub *high-syn* (**370b**), preferowanymi rotamerami są *sc* i *ap*.

W ciągu ostatnich 10 lat pojawiło się szereg prac dotyczących wprowadzenia takich modyfikacji w obrębie części cukrowej, które zamrażając jej konformację jednocześnie pozwoliłyby na zastosowanie w ten sposób zmienionych nukleozydów do otrzymania modyfikowanych oligonukleotydów tzw. LNA lub BNA (Locked Nucleic Acid lub Bridged Nucleic Acid). Wiąże się to z koniecznością zachowania układu pierścienia tetrahydrofuranu oraz elementów strukturalnych uczestniczących w tworzeniu wiązań z grupą fosforanową. Jedną z tych modyfikacji jest związanie pozycji C2' z C4' za pomocą różnorodnych mostków dwu-, trój- lub czteroczłonowych określanych w literaturze jako LNA (**371-376**).^{17,20,446-448} Połączenie pozycji C2' α i C4' α β -D-rybofuranozy za pośrednictwem grupy oksometylenowej (**371**, **372**)^{17,446}, metylenoksymetylenowej (**373**, **374**)⁴⁴⁷ czy metylenoksymetyloksylowej (**375**)²⁰ wymusza przyjęcie pofałdowania C3'-endo, czyli typowego konformeru *North*. Z kolei utworzenie wiązań z pomocą mostka oksometylinowego między C2' β a C3' β i C5' β (**376**)⁴⁴⁸ wymusza konformację C2'-endo-C3'-egzo lokując pofałdowanie pierścienia w regionie *South*, w przeciwieństwie do wyżej omówionych struktur zawierających mostek po przeciwnej stronie.⁴⁴⁸ Kąt χ przyjmuje wartości w zakresie 169-209° (O4'-C1'-N1-O2) czyli zasada przyjmuje orientację *anti*.

Pokrewną strukturę posiadają związki zawierające połączenia pomiędzy C3' a C4' lub C5', określane w literaturze jako BNA (**377-379**).^{19,449-450} Podobnie jak w LNA, cechą BNA jest obecność usztywniającego część cukrową pierścienia przy jednoczesnym zachowaniu grup hydroksylowych. Związanie pozycji C3' i C4' (**377**, **378**) czteroczłonowym łańcuchem wymusza konformery typu *South* czyli C4'-endo-C3'-egzo (**377**) oraz C4'-endo-C3'-egzo (**378**). Natomiast obecność grupy etylenowej pomiędzy C3' i C5' (**379**) wymusza konformer C1'-egzo czyli z pogranicza regionów *South-East*. W wyżej przedstawionych związkach

obserwowano jedynie orientację *anti*, jednak w nieco innym zakresie wartości niż w serii LNA ($\chi=233-247^\circ$, O4'-C1'-N1-O2).

Konformacje cukru w związkach **380-382** posiadające często stosowane w syntezie grupy blokujące 3'OH i 5'OH są do siebie zbliżone, przyjmując pofałdowania od C3'-*endo* do C4'-*egzo*.⁴⁵¹⁻⁴⁵³ Preferowaną orientacją wokół wiązania glikozydowego jest *anti*, jedynie w **381b** obserwowano orientację *syn*.

Efekt wyraźnego usztywnienia pofałdowania zaobserwowano w strukturach karbocyklicznych nukleozydów zawierających mostek metylenowy łączący C4' z C6' lub C6' z C1' czyli układ bicyklo [3.1.0] heksanu (**383-389**).^{21-23,25,454} Pierścień cyklopentanu przyjmował konformacje w przybliżeniu kopertowe C2'-*egzo* lub C3'-*egzo* [P w zakresie odpowiednio 339.3-343.5° oraz 190-201.2] charakteryzujące się umiarkowaną tendencją do spłaszczenia [$\nu_{\max}=22-31.8^\circ$]. Warto podkreślić, że atom pierścienia uczestniczący w pofałdowaniu leży zawsze naprzeciw usztywnionego wiązania C-C, co również jest widoczne w **368**, **369b**, **370a/b**. Pofałdowania typu C2'-*egzo* (**383**, **386a/b**, **389**) prawdopodobnie powodują przyjęcie orientacji *anti* przez zasadę wskutek pseudoaksjalnego ustawienia się wiązania glikozydowego.^{21,22,25} Natomiast w przypadku konformeru C3'-*egzo* (**384a/b**, **385**, **387b**, **388**) pseudoekwatorialne ustawienie wiązania glikozydowego zwiększa odległość pomiędzy atomem O2/N3 zasady a układem bicyklo[3.1.0]heksanu w porównaniu z C2'-*egzo* umożliwiając przyjęcie przez część zasadową orientacji *syn*.^{22,23,454} Ponadto w w/w strukturach zaobserwowano stabilizację orientacji *syn* przez utworzenie wiązania wodorowego z udziałem grupy 5'O jako jako donora, przyjmującego orientację *sc*.

Tabela 7. Parametry konformacyjne nukleozydów zawierające wiązania w obrębie części cukrowej. (351-389)

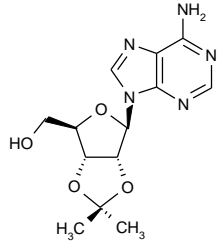
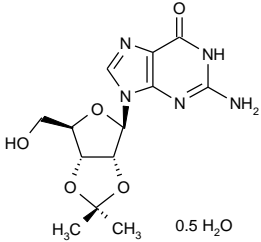
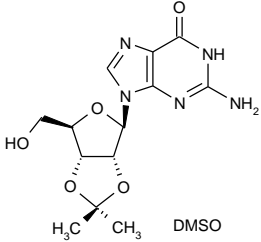
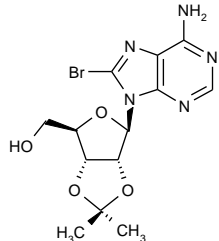
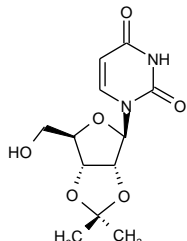
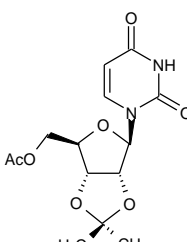
Lp	Związek	Typ pofałdowania części cukrowej	Parametry pofałdowania		Wiązanie glikozydowe ^a		C4'-C5' ^b		Liter.
			P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	
351a 351b		Płaski C4'-endo-C3'-egzo	-- 215.3	-- 31.5	<i>anti</i> <i>anti</i>	10.5 15.9	<i>sc</i> <i>ap</i>	53.6 174.5	428
352a 352b		C1'-endo C1'-endo	314 295	11.3 17.9	<i>syn</i> <i>syn</i>	74.1 ^c 77.5 ^c	- <i>sc</i> - <i>sc</i>	-68.1 -57.0	429
353		C3'-egzo	196.4	25.7	<i>anti</i>	-94.1 ^c	<i>sc</i>	51.0	430
354a 354b		Płaski C2'-endo	--- bd	--- bd	<i>syn</i> <i>syn</i>	-108 -121	<i>ap</i> <i>sc</i>	191 42	431
355		C4'-endo-C3'-egzo	216.3	23.7	<i>anti</i>	3.4	<i>sc</i>	51.3	432
356		C3'-endo-C2'-egzo	352.9	16.8	<i>syn</i>	-103.9	<i>ap</i>	-171.4	433

Tabela 7. c.d.

Lp	Związek	Typ pofaldowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit
357		C3'-endo	16.4	20.5	<i>syn</i>	116.0	<i>ap</i>	bd	434
358a 358b		C4'-endo-C3'-egzo C4'-endo-C3'-egzo	216.6 211	19.9 22	<i>anti</i> <i>anti</i>	13.1 13.5	<i>sc</i> <i>sc</i>	47.3 48.0	435 436
359		C4'-egzo	59.1 ^d	20.5 ^d	<i>syn</i>	-117.9 62.5 ^c	<i>sc</i>	50.1	281
360		C4'-egzo	51	30	<i>syn</i>	-102.6	<i>ap</i>	-178.2	437
361		C1'-egzo	125.1 ^d	40.0 ^d	<i>anti</i>	48.5	<i>sc</i>	45.9	438
362		C4'-endo-C3'-egzo	214.6	30.2	----	-82.3 ^e	<i>sc</i>	57.4	439

Tabela 7. c.d.

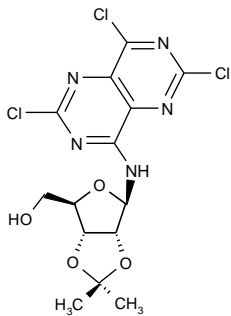
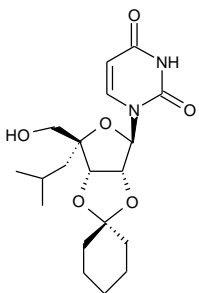
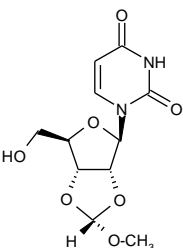
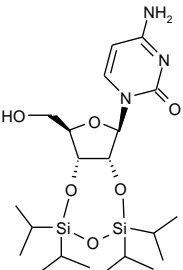
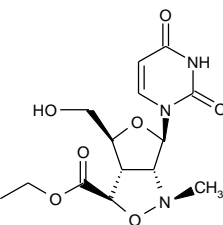
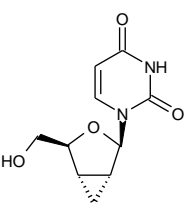
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
363		C4'-endo-O4'-egzo	243	31.8	----	-101.2 ^e	sc	46.8	439
364		O4'-endo-C1'-egzo	107.0	27.0	syn	-118.1	sc	52.0	440
365		C2'-endo	162.8	23.1	anti	56.5	sc	52.9	441
366a 366b		C2'-endo C2'-endo	160.3 163.2	40.5 41.0	anti anti	39.9 55.6	sc sc	50.4 57.7	442
367		C3'-endo-C2'-egzo	354.2	13.1	anti	54.3	sc	bd	443
368		O4'-endo	86.7	8.8	anti	-106.9 ^c	ap	-174.7	444

Tabela 7. c.d.

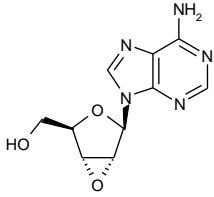
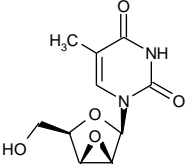
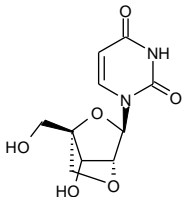
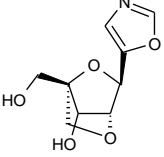
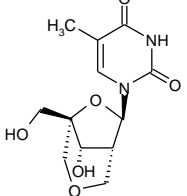
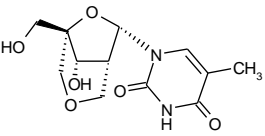
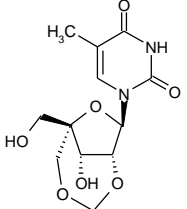
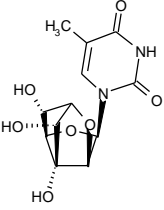
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
369a 369b		C1'-egzo C4'-endo-O4'-egzo	123.0 249.8	8.1 9.3	<i>syn</i> <i>anti</i>	56.8 ^c 170.8 ^c	<i>sc</i> <i>sc</i>	42.9 44.0	444
370a 370b		O4'-endo-C1'-egzo O4'-endo-C1'-egzo	98.9 97.6	29.2 33.1	<i>anti</i> <i>high-syn</i>	-121.9 ^c 121.2 ^c	<i>ap</i> <i>ap</i>	-167.7 -177.5	445
371		C3'-endo	17.4	56.5	<i>anti</i>	195.7	bd	bd	17
372		C3'-endo	18	58.9	bd	bd	bd	bd	446
373a 373b		C3'-endo C3'-endo	16.5 12.7	bd bd	<i>anti</i> <i>anti</i>	-159.7 -178.8	<i>sc</i> <i>sc</i>	56.6 51.7	447
374a 374b 374c 374d		C3'-endo C3'-endo C3'-endo C3'-endo	11.1 14.8 16.4 19.3	bd bd bd bd	<i>anti</i> <i>anti</i> <i>anti</i> <i>anti</i>	176.5 168.5 169 169.9	bd	bd	447
375		C3'-endo	17	38	<i>anti</i>	bd	<i>sc</i>	38	20
376		C2'-endo-C3'-egzo	182.2	42.8	<i>anti</i>	-151.2	<i>ap</i>	137	448

Tabela 7. c.d.

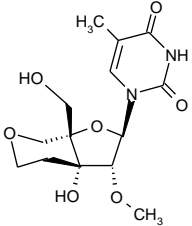
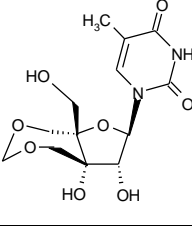
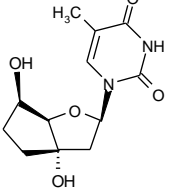
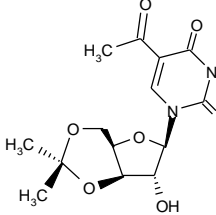
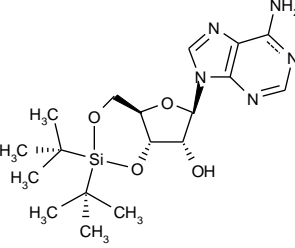
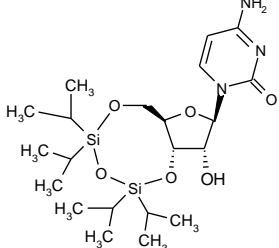
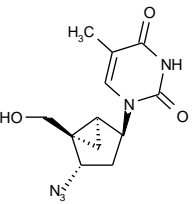
Lp	Związek	Typ pofałdowania	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
377		C4'-endo-C3'-egzo	211.4	51.9	<i>anti</i>	-125.8 ^c	<i>ap</i>	167.9	449
378		C2'-endo-C3'-egzo	174.2	44.7	<i>anti</i>	-126.1 ^c	<i>ap</i>	-178.8	19
379		C1'-egzo	128.4	43.9	<i>anti</i>	-112.7 ^c	<i>ap</i>	149.3	450
380		C3'-endo-C4'-egzo	31.0	39.7	<i>anti</i>	16.9	<i>sc</i>	42	451
381a 381b		C3'-endo-C4'-egzo C4'-egzo	43.4 52.2	41.7 45.2	<i>anti</i> <i>syn</i>	71.8 248.2	<i>bd</i>	<i>bd</i>	452
382		C3'-endo	16.1	46.3	<i>anti</i>	21.4 -161.0	<i>sc</i>	46.3	453
383		C2'-egzo	343.5	29	<i>anti</i>	-147.3 ^c	<i>sc</i>	61	21

Tabela 7. C.d.

Lp	Związek	Typ połączoności	P (°)	ν_{\max} (°)	Zakres	χ (°) ^a	Zakres	γ (°) ^b	Lit.
384a 384b		C3'-egzo C3'-egzo	197.8 193.7	22 24	<i>syn</i> <i>syn</i>	62.5 ^c 66.5 ^c	<i>sc</i> <i>-sc</i>	53.7 -73.6	21
385		C3'-egzo	201.2	28.6	<i>syn</i>	58.2 ^c	<i>sc</i>	47.5	454
386a 386b		C2'-egzo C2'-egzo	339.3 342.8	31.8 30.5	<i>anti</i> <i>anti</i>	-167.6 ^c -154.8 ^c	<i>ap</i> <i>sc</i>	-177.6 54.8	25 25
387a 387b		C3'-egzo C3'-egzo	200.2 199.1	bd bd	<i>anti</i> <i>syn</i>	-129.8 ^c 50.9 ^c	<i>ap</i> <i>sc</i>	-171.9 54	23 23
388		C2'-endo-C3'-egzo	190	27	<i>syn</i>	59 ^c	<i>sc</i>	56	22
389		C2'-egzo	343	27	<i>anti</i>	-147 ^c	<i>sc</i>	67	22

a a: kąt χ definiowany jest przez atomy: C8-N9-C1'-O4' dla puryn, C6-N1-C1'-O4' dla pirymidyn

b: kąt γ definiowany przez atomy O5'-C5'-C4'-C3'

c: kąt χ definiowany jest przez atomy C4-N9-C1'-O4' dla puryn, C2-N1-C1'-O4' dla pirymidyn

d: wartość obliczona na podstawie podanych w publikacji kątów torsyjnych

e: kąt χ definiowany jest przez atomy C8-N1'-C1'-O4' dla **362**, **363**

bd- brak danych w literaturze