



УДК 547.96;541,6

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И СВОЙСТВАМИ
ЦИКЛОДЕПСИПЕПТИДОВ ВАЛИНОМИЦИНОВОГО РЯДА5. * АНАЛОГИ ВАЛИНОМИЦИНА С ИЗМЕНЕННОЙ
КОНФИГУРАЦИЕЙ ОКСИКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ ***Иванов В. Т., Санасарян А. А., Сенявина Л. Б.,
Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин Н. И.,
Яковлев Г. И.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва
Институт биохимии и физиологии микроорганизмов
Академии наук СССР, Пущино*

Спектральными и теоретическими методами изучены конформационные состояния восьми аналогов валиномицина и *мезо*-НuIv-валиномицина с измененной конфигурацией одного, двух и трех оксикислотных остатков. Показано, что в неполярных средах у всех диастереомеров сохраняется «браслетная» конформация, при этом изменение конфигурации оксикислотных остатков приводит к изменению ориентации карбонильных групп сложноэфирных связей, образованных модифицированными остатками. В растворителях средней полярности реализуется, как и у валиномицина, «пропеллерная» конформация. Комплексы диастереомеров построены по типу комплексов валиномицина; в них сохраняется «браслетная» система H-связей, лигандами служат сложноэфирные карбонильные группы. Показано, что понижение устойчивости комплексов при последовательном изменении конфигурации оксикислотных остатков связано с понижением конформационной свободы комплексной конформации диастереомеров.

Статья посвящена изучению конформационных состояний диастереомеров антибиотика-ионофора валиномицина (I) [соединения (III) — (VI)] и его близкого аналога — *мезо*-НuIv-валиномицина (II) [соединения (VII) — (X)] (табл. 1). На рис. 1 показаны основные конформации, найденные ранее для валиномицина: «браслетная» конформация, доминирующая в неполярных средах (форма A_1), «пропеллерная» конформация, найденная в средах средней полярности (форма B) и конформация K^+ -комплекса антибиотика (форма A_2), имеющая, как и форма A_1 , систему шести ВМВС, но отличающаяся конформационными параметрами Φ и Ψ *** и ориентацией сложноэфирных карбонильных групп [4]. В полярных средах присутствует смесь конформеров, лишенных ВМВС (так называемая форма C).

Обращение конфигурации оксикислотных остатков форм A_1 , B и K^+ -комплекса валиномицина сопровождается изменением ориентации их боковых цепей, как показано штриховыми линиями на рис. 1. Анализ кон-

* Сообщение 4 см. [1].

** Сокращения см. стр. 214.

*** О конформационной номенклатуре пептидов см. [3].

Константы устойчивости и свободная энергия образования K⁺-комплексов аналогов валиномицина (II) — (VI) и мезо-НуIv-валиномицина (VII) — (X) [2]

| Соединение | Модификации | Константы устойчивости K ⁺ -комплекса в EtOH при 25°, л/моль | Свободная энергия комплексообразования — ΔF _{RT} · ln K, ккал/моль |
|--|--|---|---|
| (I) $\begin{array}{cccc} \text{CHMe}_2 & \text{Me} & \text{CHMe}_2 & \text{CHMe}_2 \\ & & & \\ \text{—(NHCHCO—OCHCO—NHCHCO—OCHCO)}_3\text{—} \\ \text{1} & \text{2} & \text{3} & \text{4} \\ \text{D-Val} & \text{L-Lac} & \text{L-Val} & \text{D-HyIv} \end{array}$ | Валиномицина | 2,0 · 10 ⁶ | 8,6 |
| Валиномицин, $\left[\text{—A}_3 \text{—} \right]^*$ | | | |
| (III) $\left[\text{—D-Val—D-Lac—L-Val—D-HyIv—A}_2\text{—} \right]$ | L-Lac → D-Lac | 7,5 · 10 ⁴ | 6,7 |
| (IV) $\left[\text{—(D-Val—D-Lac—L-Val—D-HyIv)}_3\text{—} \right]**$ | 3L-Lac → → 3D-Lac | *** | *** |
| (V) $\left[\text{—D-Val—L-Lac—L-Val—L-HyIv—A}_2\text{—} \right]$ | D-HyIv → → L-HyIv | ~150 | 2,7 |
| (VI) $\left[\text{—(D-Val—L-Lac—L-Val—L-HyIv)}_3\text{—} \right]$ | 3D-HyIv → → 3L-HyIv | <50 | <2,3 |
| (II) $\begin{array}{cccc} \text{CHMe}_2 & \text{CHMe}_2 & \text{CHMe}_2 & \text{CHMe}_2 \\ & & & \\ \text{—(NHCHCO—OCHCO—NHCHCO—OCHCO)}_3\text{—} \\ \text{1} & \text{2} & \text{3} & \text{4} \\ \text{D-Val} & \text{L-HyIv} & \text{L-Val} & \text{D-HyIv} \end{array}$ | 3L-Lac → → 3L-HyIv | >10 ⁷ | >9,6 |
| мезо-НуIv-валиномицин, $\left[\text{—B}_3 \text{—} \right]^*$ | мезо-НуIv- валиномицина | | |
| (VII) $\left[\text{—D-Val—L-HyIv—L-Val—L-HyIv—B}_2\text{—} \right]$ | D-HyIv → → L-HyIv | 1500 | 4,3 |
| (VIII) $\left[\text{—D-Val—D-HyIv—L-Val—L-HyIv—B}_2\text{—} \right]$ | L-HyIv → → D-HyIv D-HyIv → → L-HyIv | <50 | <2,3 |
| (IX) $\left[\text{—(D-Val—L-HyIv—L-Val—L-HyIv)}_2\text{—B—} \right]$ | 2D-HyIv → → 2L-HyIv | <50 | <2,3 |
| (X) $\left[\text{—D-Val—D-HyIv—L-Val—D-HyIv—} \right]$ $\left[\text{—D-Val—L-HyIv—L-Val—L-HyIv—B—} \right]$ | L-HyIv → → D-HyIv D-HyIv → → L-HyIv | 180 | 3,5 |

* A = D-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv; B = D-Val-L-HyIv-L-Val-D-HyIv.

** Фактически исследовался энантиомер соединения (IV), цикло (L-Val-L-Lac-D-Val-L-HyIv)₃.

*** Константа устойчивости и свободная энергия комплексообразования не измерены из-за плохой растворимости исходного циклодепептида в этаноле.

формационных карт Ac-Lac-NHMe и Ac-HyIv-NHMe — производных молочной и α-оксиэвалериановой кислот, моделирующих оксикислотные фрагменты валиномицина и его диастереомеров (рис. 2), показывает, что обращение конфигурации оксикислотных остатков при сохранении неизменными поворотных углов Φ и Ψ приводит к увеличению энергии невалентных взаимодействий у всех трех пространственных форм (рис. 1). При этом замены D-HyIv → L-HyIv или L-HyIv → D-HyIv у аналога (II) силь-

нее дестабилизируют формы A_1 , B (на $\sim 14,0$ ккал/моль и K^+ -комплекс примерно на $7,9$ ккал/моль), чем замены $L\text{-Lac} \rightarrow D\text{-Lac}$ (увеличение энергии соответственно на $\sim 5,8$ и $4,5$ ккал/моль) [5]. Изложенные соображения послужили основой для интерпретации приведенных ниже спектральных данных.

Аналоги (III) и (V) валиномицина и (VII) мезо-НуIv-валиномицина, содержащие по одному оксикислотному остатку с измененной конфигура-

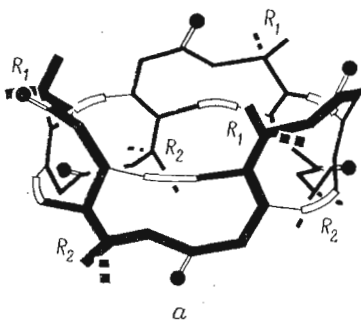
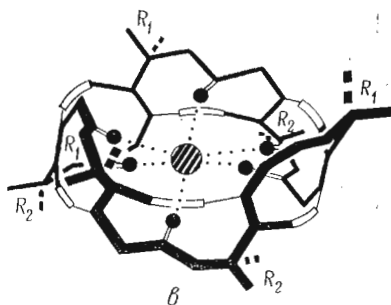
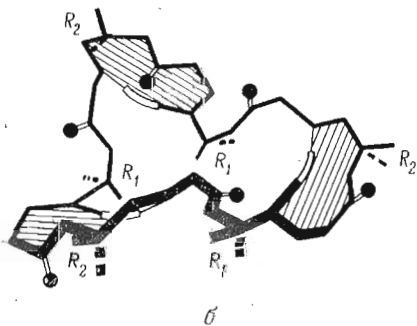


Рис. 1. Конформация валиномицина в неполярных средах A_1 (а), в средах средней полярности B (б), K^+ -комплекса A_2 (в). Схематически изображено обращение конфигурации оксикислотных остатков R_1 и R_2 у валиномицина или мезо-НуIv-валиномицина



цией. Характерные параметры ИК-спектров соединений (III), (V) и (VII) (низкие значения ν_{NH} $3305\text{--}3321\text{ см}^{-1}$ и высокие значения ν_{CO} $1754\text{--}1759\text{ см}^{-1}$, рис. 3) указывают на сохранение системы ВМВС, образованной амидными CO - и NH -группами. Общий вид спектра и значения частот у этих аналогов примерно такие же, как у валиномицина и мезо-НуIv-валиномицина [6], т. е. не наблюдается признаков разрушения «браслетной» системы ВМВС, ожидавшихся для изображенной на рис. 1, а конформации A_1 с ориентированными наружу сложноэфирными карбонильными группами. По-видимому, возникающие в ней стерические напряжения компенсируются поворотом внутрь молекулы сложноэфирной группы фрагмента $D\text{-Val-D-Lac}$ у соединения (III) и фрагмента $L\text{-Val-L-HuIv}$ у соединений (V) и (VII): возникающие на этих участках конформации $[B-L]$ у (III) и $[P-R]$ у (V) и (VII); помещенные сверху скобки обозначают ВМВС] отвечают разрешенным областям конформационных карт (рис. 2 и рис. 2 в работе [1]). Таким образом, если у валиномицина в неполярных средах предпочтительна форма A_1 «все наружу», то у аналогов (III), (V) и (VII) доминирует форма A_1 — «пять наружу, один внутрь». Этот вывод согласуется с найденными из спектра ЯМР соединения (III) в $CDCl_3$ значениями констант $^3J_{NH-SH}$ $7,1\text{--}8,9$ Гц (табл. 2), характерными для всех конформеров A_1 , независимо от ориентации сложноэфирных карбонильных групп. В относительно неполярной смеси $CCl_4\text{--}CH_3CN$ (1 : 1) соединения (V) и (VII) также имеют сходные значения $^3J_{NH-SH}$ $6,5\text{--}8,5$ Гц [1, 4].

Константы $^3J_{C\alpha H-C\beta H}$ четырех валиновых остатков соединения (III) в $CDCl_3$ заметно ниже, чем у валиномицина ($6,1\text{--}8,0$ Гц по сравнению

с 9,5—10,1 Гц), что связано с увеличением доли *gou*-ротамеров по связи $C^\alpha-C^\beta$, вызванным искажением симметрии «браслетной» структуры и, возможно, появлением стерических препятствий в районе метильной группы остатка *D*-Лас, ориентированной в том же направлении, что и соседние валиновые изопронильные группы.

Кривые ДОВ аналога (III) в различных растворителях, близкие соответствующим кривым валиномицина (рис. 4), указывают на разрушение ВМВС при увеличении полярности среды и на последовательную реализа-

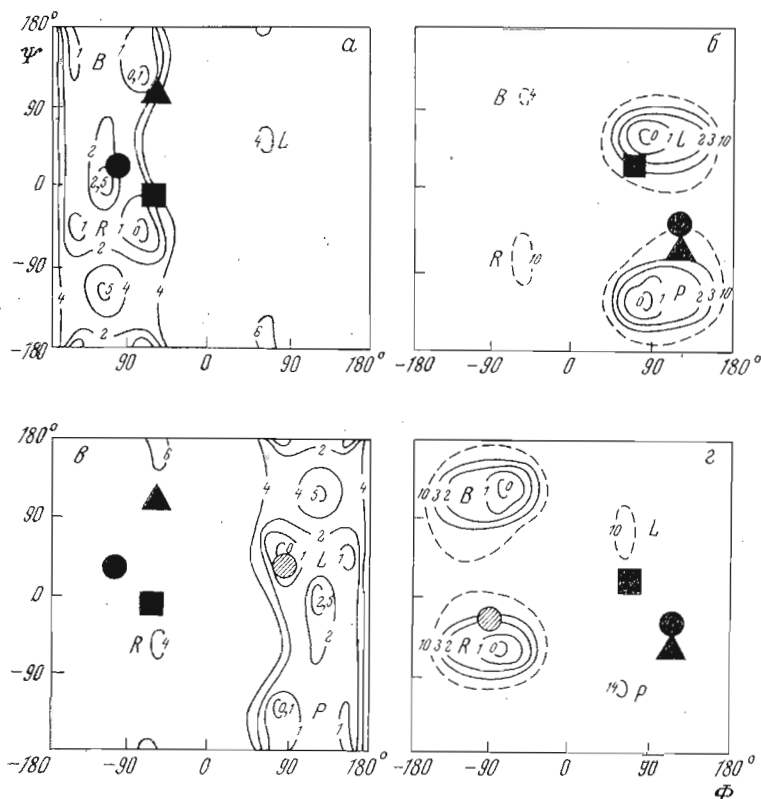


Рис. 2. Конформационные карты производных оксикислот, моделирующие фрагменты валиномицина (*a* и *b*) и его диастереомеров (*v* и *z*): *a* — *Ac-L-Lac-NHMe*; *b* — *Ac-D-HyIv-NHMe*; *v* — *Ac-D-Lac-NHMe*; *z* — *Ac-L-HyIv-NHMe*. Черными кружками показаны конформационные координаты формы A_1 , треугольниками — формы *B* и квадратами — K^+ -комплексов. Положение заштрихованных кружков отвечает координатам оксикислотных остатков с измененной конфигурацией в форме A_1 соединений (III) — (X)

цию форм *B* и *C*. Как и в форме A_1 , ориентация одной из карбонильных групп в форме *B* должна отличаться от изображенной на рис. 1, б.

При образовании комплексов соединений (III), (V) и (VII) с K^+ константа $^2J_{NH-CH}$ принимает сравнительно малые значения (4,7—6,2 Гц), отвечающие конформациям типа A_2 [4]. В комплексе (III)· K^+ с катионом взаимодействуют все шесть сложноэфирных карбонильных групп, дающих в ИК-спектре симметричную узкую полосу при более низких частотах (1740 cm^{-1}), чем свободный циклодекапептид (1755 cm^{-1}). Изложенные данные доказывают для этого комплекса структуру A_2 «все внутрь», отличающуюся от K^+ -комплекса валиномицина лишь ориентацией боковой цепи модифицированного остатка молочной кислоты. Вероятнее всего, аналогичную структуру имеют также комплексы (V)· K^+ и (VII)· K^+ . Высоочастотное плечо в области полос поглощения сложноэфирных CO -групп

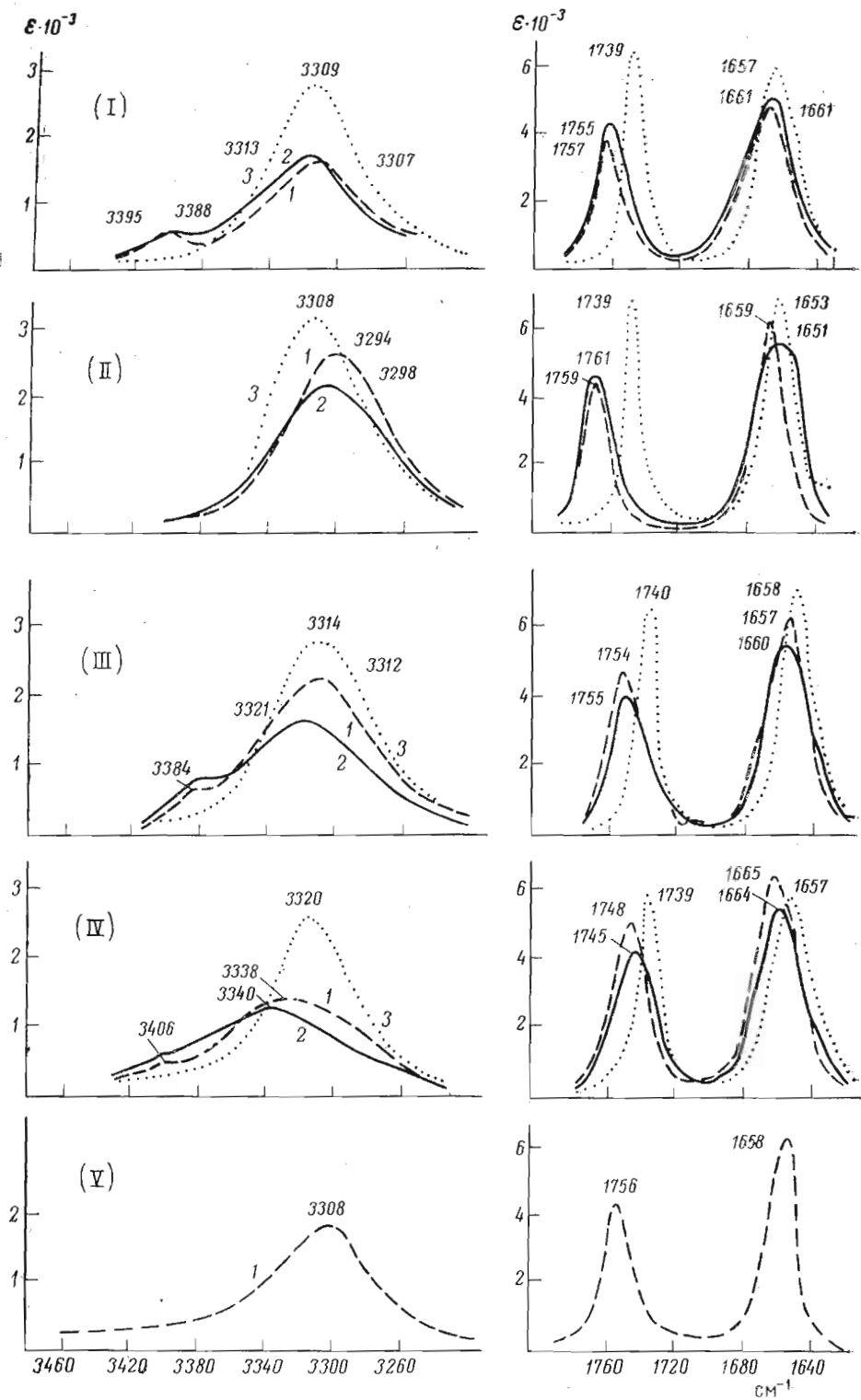


Рис. 3

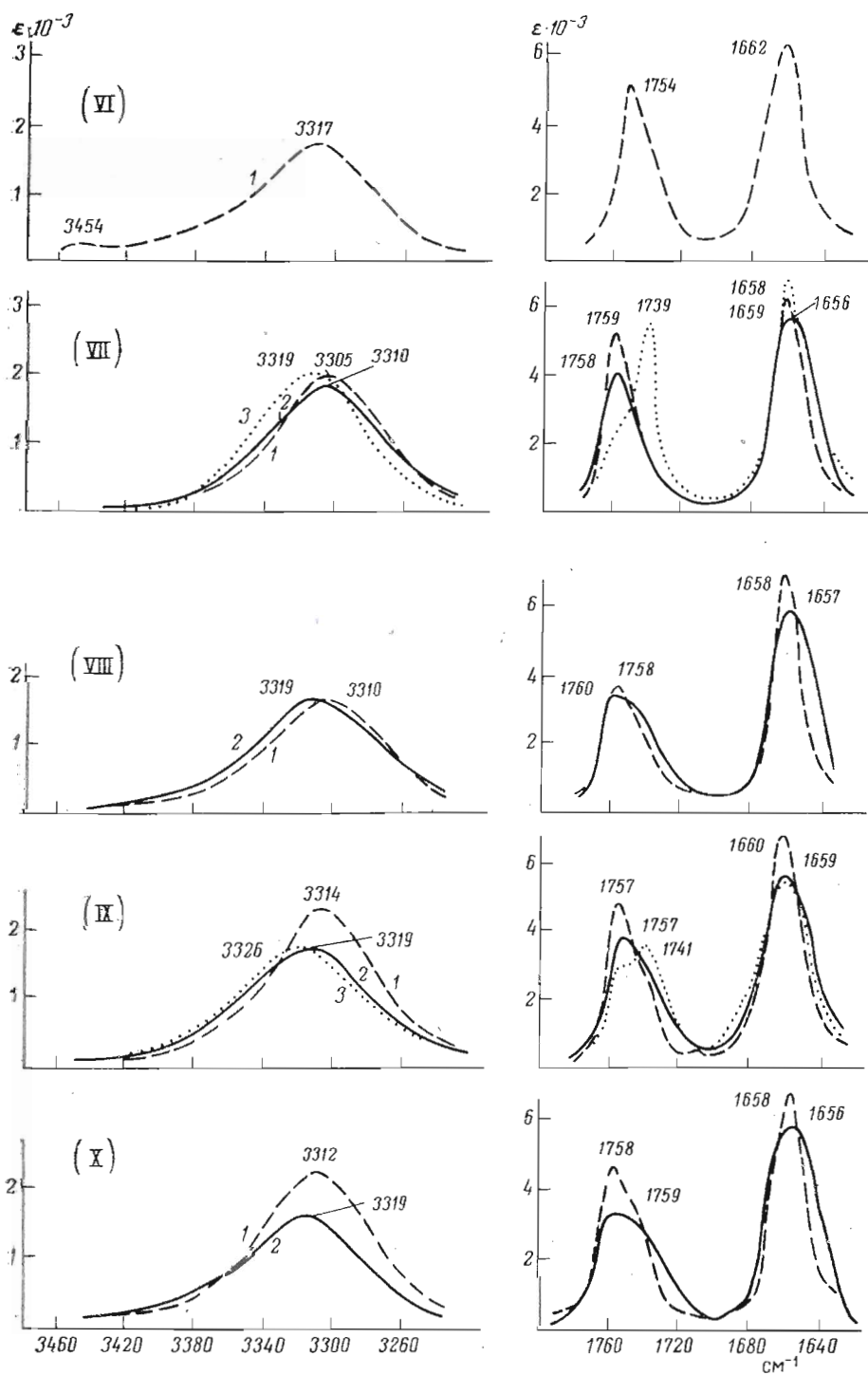


Рис. 1. ИК-спектры соединений (I) - (X): 1 - в CCl_4 ; 2 - в CHCl_3 , 3 - K^+ -комплексов соединений (I) - (IV), (VII), (IX) в CHCl_3

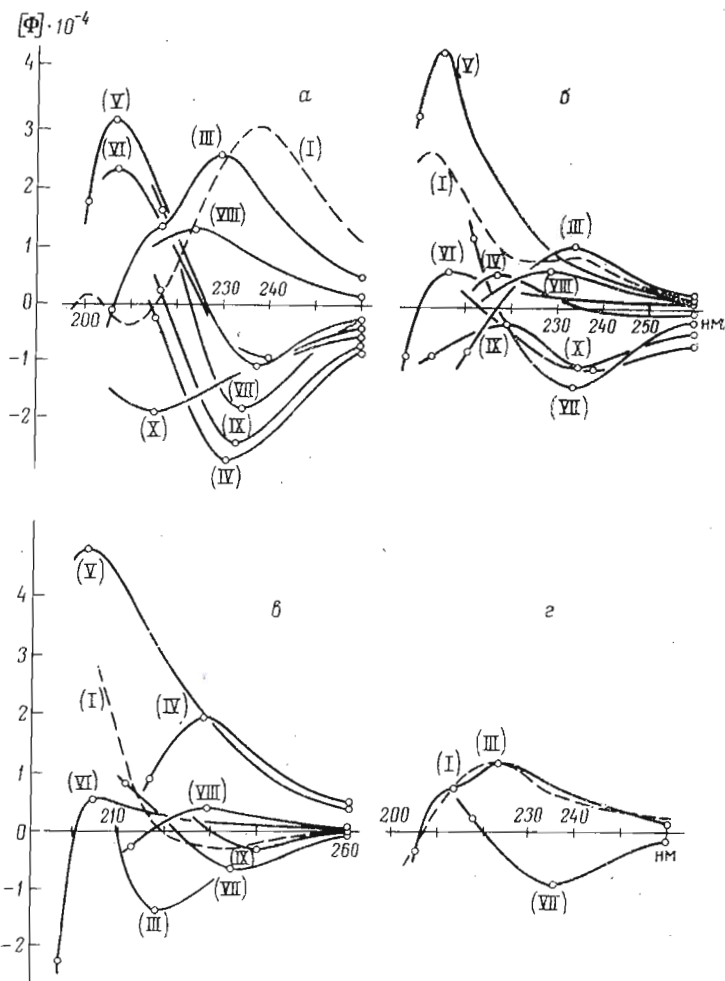


Рис. 4. Кривые ДОВ соединений (I), (III) — (X): а — гептан (для соединения IV — гептан — диоксан, 1:1, для соединения VI — 10:1), б — этанол, в — этанол — вода, 1:1 (для соединения IV диоксан — вода, 2:1), г — K^+ -комплексов в этаноле

комплекса (VII) · K^+ объясняется примесью свободной формы, а более низкие константы устойчивости комплексов аналогов (V) и (VII) по сравнению с (III) (табл. 1) отражают предсказанные выше различия стерических напряжений, возникающих при обращении конфигурации остатков Las и $HuIv$. Следует, правда, отметить, что экспериментальные данные не исключают и возможного присутствия форм A_2 «пять внутрь, один наружу», в этом случае плечо в области ν_{CO} отвечает ориентированной наружу карбоксильной группе, а устойчивость комплекса (VII) · K^+ понижена из-за меньшего числа лигандных CO -групп (пять вместо шести). При титровании соединений (VII) роданистым калием в смеси CCl_4 — CH_3CN (1:1) происходит постепенное смещение сигналов в спектрах ЯМР, вплоть до предельных значений, отвечающих полному комплексообразованию (рис. 5). Указанная картина резко отличается от описанной для валиномицина (где при недостатке соли сигналы сильно уширены или наблюдаются хорошо разрешенные сигналы от свободной формы и комплекса [4, 8, 9]) и свидетельствует о значительно большей скорости миграции иона между двумя молекулами циклодепептида (ЦДП):



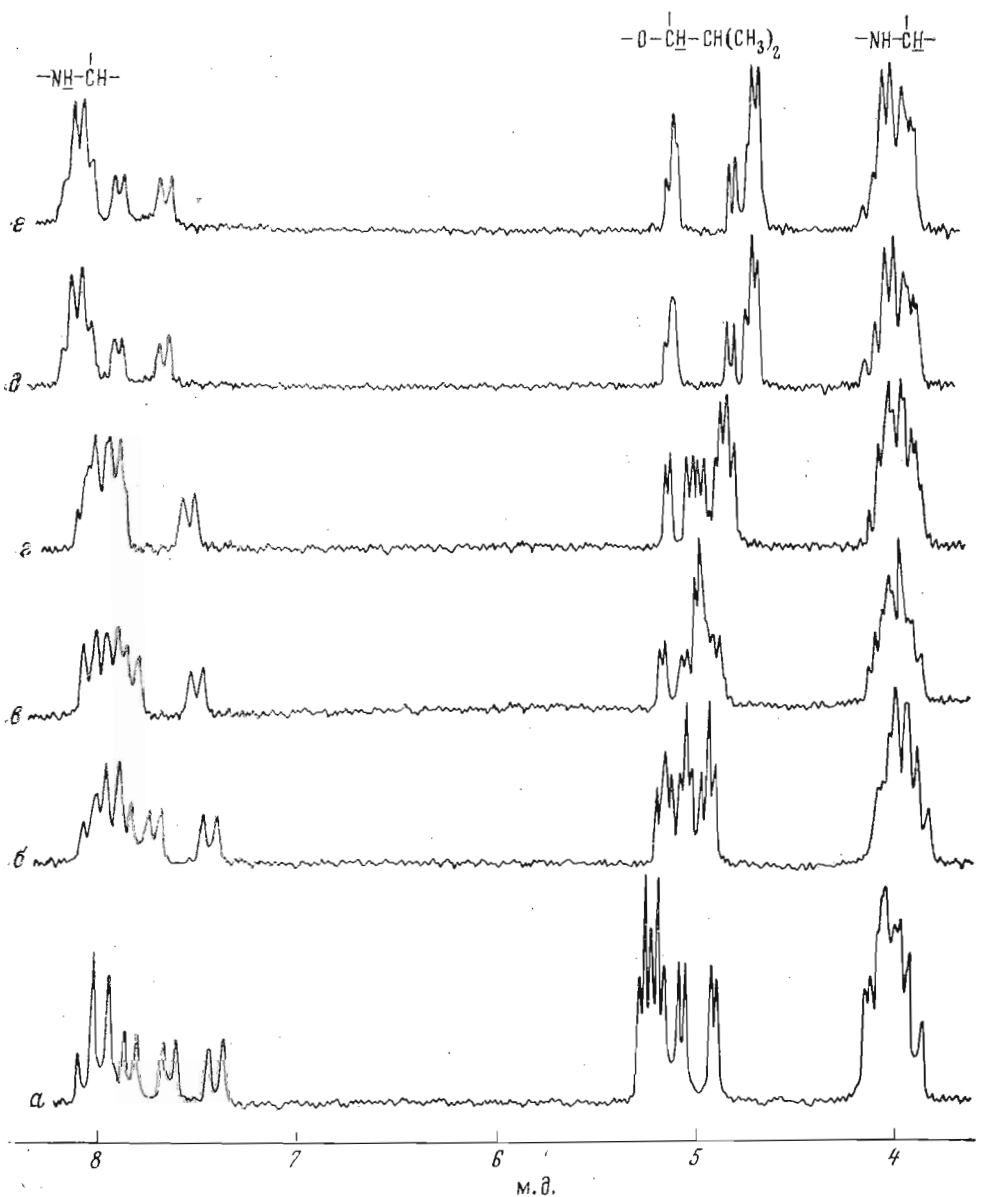


Рис. 5. Спектры ЯМР соединения (VII) в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (1:1 (a) и его равновесных смесей с K^+ -комплексом (б-е). Спектры б-е сняты при последовательном увеличении концентрации KNCS вплоть до 1,5-кратного избытка

В случае валиномицина малая скорость миграции иона вызвана высокими барьерами конформационных перестроек, сопровождающих комплексообразование [4, 10—13]. Результаты исследования аналога (VII) показывают, что эти барьеры заметно снижаются у несимметричных аналогов.

Аналоги (VIII)—(X) мезо- NuIv -валиномицина, содержащие по два остатка NuIv измененной конфигурации. Интенсивные полосы Н-связанных групп NH в ИК-спектрах соединений (VIII)—(X) в CCl_4 и CHCl_3 (ν_{NH} 3310—3319 cm^{-1} , рис. 3) указывают на присутствие у них «браслетных» конформаций, судя по изменчивости кривых ДОВ (рис. 4), разрушающихся в полярных средах. Как и ожидалось, K^+ -комплексы со-

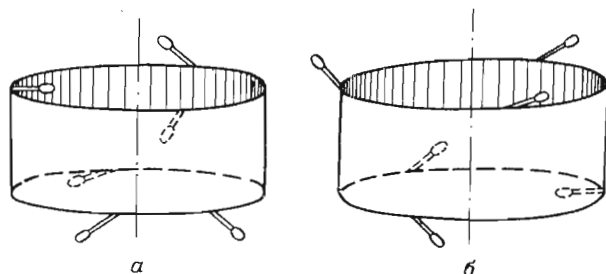


Рис. 6. Схематическое изображение принципа построения «браслетных» конформаций соединений (IV) и (VI) (соответственно *а* и *б*)

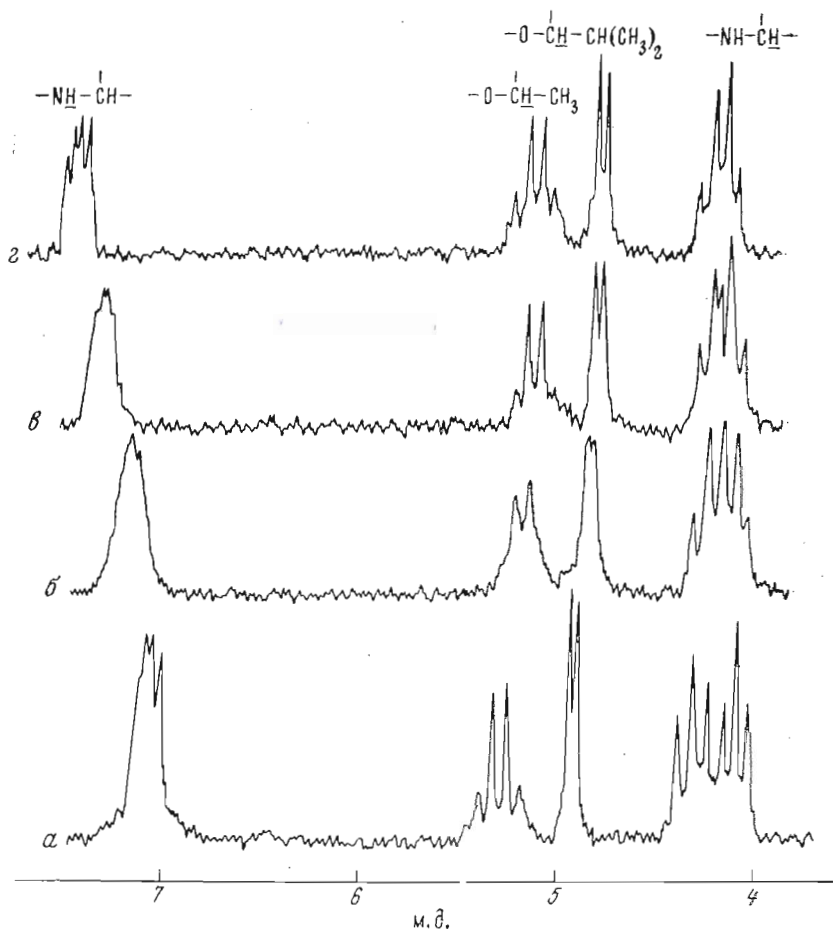


Рис. 7. Спектры ЯМР соединения (VI) в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (1:1) (*а*) и его равновесных смесей с K^+ -комплексом (*б-з*). Спектры *б-з* сняты при последовательном увеличении концентрации KNCS вплоть до 1,5-кратного избытка

единений (VIII) — (X) еще менее устойчивы, чем у аналога (VII) (табл. 1). Комплексы аналогов (VIII) в (X) в хлороформе получить не удалось, а в случае аналога (IX) наблюдалось нестойкое комплексообразование. Приводимый на рис. 3 ИК-спектр показывает, что в комплексе (IX) · K^+ сохраняется система VMBC (ν_{NH} 3326 cm^{-1}), и лигандами служат сложноэфирные CO -группы (ν_{CO} 1741 cm^{-1}), т. е. он построен по тем же принципам, что и валиномициновый комплекс.

Параметры спектров ЯМР аналогов (III) — (VII) и их K⁺-комплексов

| Соединение, растворитель | Химические сдвиги δ (м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия J (Гц, в скобках) | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|
| | $C^{\beta}-\underline{C(H)_2}$ | $C^{\alpha}-\underline{CH_3}$ | $C^{\beta}-H(\underline{CH_2})_2$ | $O-C^{\alpha}-\underline{HCH_3}$ | $O-C^{\alpha}H-\underline{C^{\beta}H}$ | $N-C^{\alpha}H-\underline{C^{\beta}H}$ | $NH-\underline{C^{\alpha}H}$ * |
| (III), $CDCl_3$ | 1,05 | 1,35 1,35 1,44 | 2,38 | 5,25 (7,0) 5,30 (7,0) 5,39 (7,0) | 4,92 (3,2) 5,04 (3,0) 5,16 (3,0) | 3,91 (8,0) 4,42 (6,1) 3,97 (7,7) 3,92 (7,3) 4,05 (10,8) 3,98 (10,6) | 7,34 (7,1) 7,62 (8,9) 7,80 (8,2) 7,92 (7,3) 7,94 (7,1) 7,99 (7,2) |
| (III)·K ⁺ , $CDCl_3$ | 1,05 | 1,56 1,56 1,63 | 2,26 | 4,79 (6,0) 4,89 (7,0) 4,97 (7,0) | 4,62 (3,2) 4,62 (3,2) 4,62 (3,2) | 3,66 (~12) 3,74—3,94 | 7,22 (6,2) 8,27 (5,1) 8,27 (5,1) 8,27 (5,1) 8,38 (5,0) 8,38 (5,0) |
| (IV), $CDCl_3$ | 1,05 | 1,29 | 2,38 | 5,34 (6,8) | 5,16 (2,9) | 3,99 (10,8) 4,08 (7,4) | 7,29 (5,9) 7,55 (6,7) |
| (IV), CCl_3-CH_2CN (1:1) | ** | ** | ** | 5,18 (6,8) | 5,06 (3,2) | 3,99 (6,7) 4,05 (5,9) | 7,20 (6,9) 7,47 (6,3) |
| (IV)·K ⁺ , CCl_3-CH_2CN (1:1) | ** | ** | ** | 4,91 (6,8) | 4,71 (3,2) | 3,83 (10,2) 3,83 (10,2) | 7,98 (5,3) 3,7*** 8,10 (5,7) 2,9*** |
| (V), CCl_3-CH_2CN (1:1) | ** | ** | ** | ~5,0 | ~5,4 | ~4,0 | 7,38 (7,7) 7,53 (6,5) 7,69 (7,3) 7,76 (8,5) 7,90 (7,1) 7,90 (7,1) |

Таблица 2 (продолжение)

| Соединение, растворитель | Химические сдвиги δ (м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия J (Гц, в скобках) | | | | | | | |
|---|---|-------------------------------|----------------------------------|--|--|---|--|---------------------|
| | $C^{\beta}-\underline{CH_2}$ | $C^{\alpha}-\underline{CH_3}$ | $C^{\beta}H(\underline{CH_2})_2$ | $O-C^{\alpha}H-\underline{CH_3}$ | $O-C^{\alpha}H-C^{\beta}H$ | $N-C^{\alpha}H-C^{\beta}H$ | $NH-C^{\alpha}H^*$ | |
| (V)·K ⁺ , CCl ₄ -CH ₃ CN (1:1) | ** | ** | ** | 4,93 (7,0) 5,04 (7,0) 5,35 (7,0) | 4,57 (3,8) 4,57 (4,4) 5,13 (4,4) | 3,7—4,0 | 7,49 (5,5) 7,74 (5,8) 7,9 (~5,5) 7,9 (~5,5) 8,04 (5,7) | |
| (VI), CCl ₄ | 1,00 | 1,47 | 2,26 | 5,64 (7,0) | 5,20 (4,0) | 4,08 (6,4) 4,24 (6,7) | 7,09 (6,5) 7,17 (7,2) | |
| (VI), CCl ₄ -CH ₃ CN (1:1) | ** | ** | ** | 5,26 (7,0) | 4,88 (3,8) | 4,06 (6,0) 4,28 (7,4) | 7,08 (6,5) 7,06 (8,1) | |
| (VI)·K ⁺ , CCl ₄ -CH ₃ CN (1:1) | ** | ** | ** | 5,13 (7,0) | 4,79 (5,0) | 4,21 (7,2) 4,15 (6,3) | 7,47 (7,8) 7,57 (7,3) | 5,00 *** 8,3 *** |
| (VII), CCl ₄ -CH ₃ CN (1:1) | 0,97 | — | ** | — | 4,87 (2,4) 5,03 (3,5) 5,14 (3,4) 5,18 (3,0) 5,24 (2,9) 5,27 (2,6) | 4,02 (10,2) 4,01 (7,5) 3,90 (10,5) 4,05 (4,5) 3,94 (4,5) 3,96 (9,5) | 7,39 (8,3) 7,61 (6,5) 7,81 (7,3) 7,96 (7,1) 7,96 (7,9) 8,04 (7,9) | |
| (VII)·K ⁺ , CCl ₄ -CH ₃ CN (1:1) | 1,06 | — | ** | — | 4,60 (3,0) 4,60 (3,0) 4,64 (3,4) 4,74 (4,8) 5,04 (1,5) 5,06 (4,5) | 3,91 (10,5) 3,91 (11,0) 4,00 (11,0) 3,87 (9,6) 3,91 (9,6) 3,94 (8,9) | 7,63 (6,0) 7,87 (4,7) 8,03 (6,0) 8,09 (5,7) 8,09 (5,7) 8,14 (5,4) | |

* Константы J NH-C α H приведены с учетом поправки на электростатический эффект заместителей ($J_{дспр.э} = 1,09J_{эксп.}$) [7].

** Область закреста сигналами растворителя.

*** Значения $\Delta\delta/\Delta T$ 10⁻⁴ м.д./град.

Аналоги (IV) и (VI) валиномицина с тремя остатками Lас или НyIv с измененной конфигурацией. ИК-спектр соединения (VI) в CCl_4 типичен для «браслетных» структур (ν_{NH} 3317 см^{-1} , рис. 3); сравнительно высокие значения констант ${}^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ (6,5 и 7,2 Гц в CDCl_3 ; 6,5 и 8,1 Гц в $\text{CCl}_4-\text{CH}_3\text{CN}$, 1:1, табл. 2) позволяют отнести ее к типу A_1 . Конформационный анализ, аналогичный проведенному выше для соединения (V), позволяет сделать вывод о предпочтительности структур A_1 , «три наружу, три внутрь». При этом ориентированные внутрь сложноэфирные карбонилы, вероятнее всего, направлены под разными углами к оси «браслета» (рис. 6, б), что приводит к увеличению расстояния между отрицательно заряженными O-атомами и снижению их электростатического отталкивания. Сравнительно низкие значения констант ${}^3J_{\text{C}\alpha\text{H}-\text{C}\beta\text{H}}$ (6,0—7,4 Гц) указывают на пространственные затруднения всех валиновых изопропильных групп [ср. данные по соединениям (III) и (VII)]. Аналогичный принцип построения (рис. 6, а), согласующийся с данными ИК- и ЯМР-спектров, естественно было предположить и для (IV) в неполярных средах.

Пространственное строение соединений (IV) и (VI) в более полярных средах детально не исследовалось. Отметим лишь, что аналог (IV) последовательно меняет свои кривые ДОВ, а следовательно, и конформацию при переходе от смеси диоксан — гептан к этанолу и далее — к водным средам, в то время как аналог (VI) конформационно менее подвижен: для него из данных ДОВ следует присутствие только двух основных форм — «неполярной» (в смеси гептан — диоксан, 10:1) и «полярной» (в этаноле и смеси вода — этанол, 1:1).

Ввиду низкой растворимости соединения (IV) в этаноле константу устойчивости его K^+ -комплекса определить не удалось (табл. 1). Вместе с тем, соединение легко образовывало комплекс в CHCl_3 и смеси $\text{CCl}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) по частотам ν_{NH} 3320; ν_{CO} 1739 см^{-1} (рис. 3) и константам ${}^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ 5,3 и 5,7; ${}^3J_{\text{C}\alpha\text{H}-\text{C}\beta\text{H}}$ 10,2 Гц (табл. 2), а следовательно, и по параметрам Φ , Ψ и χ , весьма близким валиномициновому комплексу. Иначе ведет себя соединение (VI). Изменение конфигурации трех остатков НyIv настолько сильно дестабилизирует K^+ -комплекс, что его не удается обнаружить по ИК-спектрам или кривым ДОВ. Однако добавление KNCs к раствору соединения (VI) в смеси $\text{CCl}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) сопровождается некоторым изменением параметров спектров ЯМР, причем при недостатке ионов сигналы в спектре заметно уширены (рис. 7), что не оставляет сомнений в образовании комплекса. Структура полученного комплекса существенно иная, чем у всех рассмотренных выше комплексов. Об этом свидетельствуют следующие данные: 1) высокие константы ${}^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ (7,3 и 7,8 Гц), которые не согласуются с присутствием «браслетных» структур типа A_2 ; 2) высокая чувствительность химических сдвигов сигналов NH к температуре ($\Delta\delta/\Delta T$ $5,0 \cdot 10^{-3}$ и $8,3 \cdot 10^{-3}$ м.д./ $^\circ\text{C}$, в то время как для K^+ -комплекса валиномицина соответствующие значения составляют $1,5 \cdot 10^{-3}$ и $1,8 \cdot 10^{-3}$ м.д./ $^\circ\text{C}$ [4], а для комплекса (IV)· K^+ $2,9 \cdot 10^{-3}$ и $3,7 \cdot 10^{-3}$ м.д./ $^\circ\text{C}$, см. табл. 2), указывающая на отсутствие ВМВС и сольватацию NH-групп растворителем; 3) присутствие значительных количеств *gauche*-ротамеров по связям $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$ валиновых остатков (${}^3J_{\text{C}\alpha\text{H}-\text{C}\beta\text{H}}$ 6,3 и 7,2 Гц), чего не наблюдалось ни у одного из аналогов рассматриваемой серии. Для более конкретной характеристики полученного комплекса необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, результаты данной и предыдущих работ [4, 6] показывают, что «браслетная» конформация свободного валиномицина обладает ярко выраженной способностью компенсировать стерические затруднения, возникающие при разнообразных модификациях первичной структуры антибиотика, путем локальных конформационных перестроек. Значительно более жесткая конформация K^+ -комплекса не допускает таких перестроек, что приводит к высокой структурной чувствительности комплексообразования в ряду валиномицина и его аналогов.

Экспериментальная часть

Аналоги (III) — (X) получены ранее полным синтезом [14, 15]. Условия физико-химических измерений такие же, как в предыдущей работе [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фоница Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1975) Биорган. химия, **1**, 214–225.
2. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рябова И. Д., Фоница Л. А., Санасарян А. А. (1970). Химия природн. соедин. 241–248.
3. Kendrew J. C., Klyne W., Lifson S., Miyazawa T., Nemethy G., Phillips D. S., Ramachandran G. N., Scheraga H. A. (1970) J. Mol. Biol., **52**, 4; Biochemistry, **9**, 3471.
4. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Сенявина Л. Б., Мещерякова Е. И., Попов Е. М., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1971). Химия природн. соедин., 221–246.
5. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Плетнев В. З., Архипова С. Ф. (1971) Химия природн. соедин., 184–189.
6. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фоница Л. А., Сычев С. В., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1974). Изв. АН СССР. Сер. хим., № 10, 2319.
7. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1973). Tetrahedron, **29**, 873–882.
8. Haynes D. H., Kowalsky A., Pressman B. C. (1969). J. Biol. Chem., **244**, 502.
9. Haynes D. H. (1972). FEBS Lett., **20**, 221–230.
10. Grell E., Funk Th., Eggers F. (1972) in Molecular Mechanisms of Antibiotic Action on Protein Biosynthesis and Membranes (Muñoz E., Garcia-Ferrandiz F., and Vazquez D., eds.), p. 648 Elsevier. Amsterdam.
11. Grell E., Eggers F., Funk Th. (1972). Chimia, **26**, 632–637.
12. Funk Th., Eggers F., Grell E. (1972) Chimia, **26**, 637–645.
13. Grell E., Funk Th. (1973) J. Supramol. Struct., 307.
14. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Фейгина М. Ю., Алданова Н. А., Швецов Ю. Б., Фоница Л. А. (1966) Ж. общ. химии, **26**, 1391–1406.
15. Санасарян А. А., Фоница Л. А., Швецов Ю. Б., Виноградова Е. И. (1971). Химия природн. соедин., 81–93.

Поступила в редакцию
30.VII.1974

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP FOR CYCLIC DEPSIPEPTIDES OF VALINOMYCIN SERIES. V. VALINOMYCIN ANALOGS WITH ALTERED CONFIGURATION OF HYDROXY ACID RESIDUES

IVANOV V. T., SANASARYAN A. A., SENYAVINA L. B., VINOGRADOVA E. I., OVCHINNIKOV Yu. A., CHERVIN I. I., YAKOVLEV G. I.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow,
Institute of Biochemistry and Physiology of Microorganisms,
Academy of Sciences of the USSR, Pushchino*

Conformational states were studied of eight valinomycin and *meso*-HyIv-valinomycin analogs with altered configuration of one, two or three hydroxy acid residues. All the diastereomers were shown to retain «bracelet» conformations in non-polar media, the orientation of ester carbonyls in the modified hydroxy acids being altered. In solvents of medium polarity the so-called «propeller» conformation is predominant. Spatial structure of the respective complexes is similar to that of valinomycin complex. The stability decrease observed in the complexes on successive replacement of the hydroxy acids with enantiomeric forms was shown to be due to the growing conformation rigidity.