



УДК 577.322.6:539.26

СТРОЕНИЕ  $[\text{MeAla}^{2,6}]$  ОКТАВАЛИНОМИЦИНА,  
 $\text{cyclo}[-(D\text{-Val-L-MeAla-L-Val-D-Hyi})_2-]$   
В КРИСТАЛЛЕ

Васильев А. Д., Тищенко Г. Н., Симонов В. И.

Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова Академии  
наук СССР, Москва

Прямими методами рентгеноструктурного анализа определена кристаллическая и молекулярная структура  $\text{MeAla}^{2,6}$ -аналога октавалиномицина,  $\text{cyclo}[-(D\text{-Val-L-MeAla-L-Val-D-Hyi})_2-]$  ( $\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{N}_6\text{O}_{10}$ ). Уточнение атомной модели проведено с учетом водородов до фактора расходимости  $R=0,055$ . Кристаллы характеризуются пространственной группой симметрии  $P2_12_12_1$  с параметрами элементарной ячейки  $a=16,006$ ,  $b=23,094$ ,  $c=12,024$  Å,  $Z=4$ . Молекулы октадекапептида в кристалле обладают псевдоосью симметрии второго порядка и имеют конформацию «скрученного браслета» (или «скрученной бороздки теннисного мяча»), стабилизированную двумя внутримолекулярными водородными связями типа  $5 \rightarrow 1$  и одной связью типа  $4 \rightarrow 1$ . Обсуждается строение исследованного соединения в сравнении со строением других аналогов октавалиномицина.

$[\text{MeAla}^{2,6}]$ октавалиномицин является октааналогом природного антибиотика-инофора валиномицина,  $\text{cyclo}[-(D\text{-Val-Lac-Val-D-Hyi})_3-]$ , отличается от него отсутствием трети полипептидной цепи и двумя аминокислотными остатками N-метилаланина, которые заменяют остатки молочной кислоты.

Исследование циклических октааналогов валиномицина различными физико-химическими методами (см. [1] и ссылки там же) привело к заключению, что в неполярных растворителях конформация молекул «браслетная» (или типа «бороздки теннисного мяча») с четырьмя внутримолекулярными водородными связями (ВМВС) типа  $4 \rightarrow 1$ , а в полярных — «пропеллерная» с двумя ВМВС того же типа. Рентгенографическое исследование кристаллов  $[\text{Hui}^{2,6}]$ октавалиномицина (мезо-Hui-аналога), выращенных из раствора в хлороформе, показало, что «браслетная» конформация действительно существует и стабильна в кристаллах этого аналога [2]. Однако гибкость депептидной цепи создает богатые конформационные возможности, и каждый конкретный октааналог при его изучении демонстрирует свои особенные стороны этого богатства. Так, молекулы  $[\text{Pro}^{2,6}]$ октавалиномицина (кристаллы выращены из раствора в метаноле) [3] и октаизолейциномицина (кристаллы выращены из диметилформамида) [4] не обладают ни «пропеллерной», ни «браслетной» конформацией. В первой молекуле плоский цикл овальной формы не имеет ВМВС, во второй цикл приобретает прямоугольную форму с необычными связями типа  $3 \rightarrow 1$  в двух углах прямоугольника.

В предварительных исследованиях  $[\text{MeAla}^{2,6}]$ октавалиномицина [5] установлено, что его молекула в кристалле, выращенном из раствора в гептане, также не обладает «браслетной» конформацией, в то же время значительно отличаясь в конформационном плане от молекул октаизолейциномицина и  $[\text{Pro}^{2,6}]$ октавалиномицина. В настоящей работе излагаются результаты полного рентгеноструктурного исследования  $[\text{MeAla}^{2,6}]$ октавалиномицина и анализируется конформационное состояние его молекулы в кристалле.

Молекулы  $[\text{MeAla}^{2,6}]$ октавалиномицина в кристалле расположены так, что экваториальная плоскость каждой из них, проходящая с наименьшим отклонением через атомы азота, наклонена к плоскости  $ac$  на  $25^\circ$  (рис. 1). Проекция молекулы на экваториальную ее плоскость представлена на

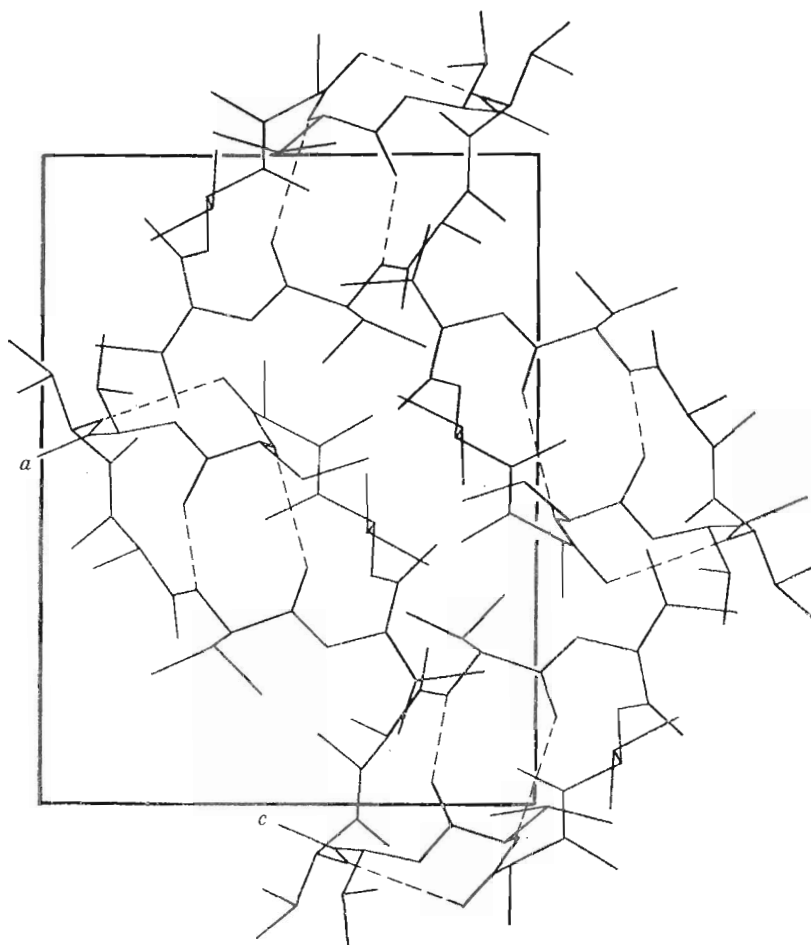


Рис. 1. Упаковка молекул  $[\text{MeAla}^{2,6}]$ октавалиномицина в кристалле. Проекция на плоскость  $ac$  элементарной ячейки. Пунктирными линиями указаны водородные связи

рис. 2а. На таких проекциях молекул циклических пептидов наилучшим образом видно расположение ВМВС. Три водородные связи стабилизируют конформацию молекулы  $[\text{MeAla}^{2,6}]$ октавалиномицина (табл. 1). Две из них — *кросс*-циклические связи типа  $5 \rightarrow 4$ , замыкающие 13-членные циклы [6], образуются между остатками  $\text{Val}^3$  и  $\text{Val}^7$ . Эти связи аналогичны обнаруженным в валиномицине [7–10] и в некоторых его аналогах [11–14]. По своим конформационным параметрам они наиболее близки соответствующим связям в нативном валиномицине [10]. Третья связь является связью  $4 \rightarrow 1$  [6], характерной, например для «браслетных» конформаций молекул *мезо*-Нуи-аналогов валиномицина [11, 12] и октавалиномицина [2], а также валиномицина в  $\text{K}^+$ -комплексах [15–17]. Эта связь замыкает 10-членный цикл, соединяя атомы  $\text{N5}$  и  $\text{O2}$ .

Если первые две связи расположены в молекуле симметрично и способствуют стабилизации молекулярной симметрии  $C_2$ , то третья связь нарушает эту симметрию, приводя, например, к уменьшению характеристического угла одной из водородных связей типа  $5 \rightarrow 4$ , а именно связи  $\text{N3-H} \dots \text{O7}$ , до  $132^\circ$  (см. табл. 1). Таким образом, в отличие от молекулы *мезо*-Нуи-аналога октавалиномицина [2], имеющей «браслетную» конформацию с четырьмя ВМВС типа  $4 \rightarrow 1$ , в молекуле  $\text{MeAla}^{2,6}$ -аналога сохранилась лишь одна такая связь ( $\text{N5} \dots \text{O2}$ ), связи  $\text{N7} \dots \text{O4}$  и  $\text{N3} \dots \text{O8}$  трансформировались в антипараллельные связи  $\text{N7} \dots \text{O3}$  и  $\text{N3} \dots \text{O7}$  типа  $5 \rightarrow 1$ , *транс*, а  $\text{NH}$ -группа остатка *D*- $\text{Val}^1$  не участвует в образовании  $\text{H}$ -связей, как внутри-, так и межмолекулярных. Молекула приобрела кон-

Параметры водородных связей в молекуле [MeAla<sup>2,6</sup>] октавалиномицина

Связь N→O	Длина, Å		Угол, град	
	N...O	O...H	NHO	HNO
N3→O7	3,080	2,413	132,0	35,6
N7→O3	3,290	2,490	154,7	18,9
N5→O2	3,107	2,104	151,9	18,6

Таблица 2

Конформационные углы в молекуле [MeAla<sup>2,6</sup>]октавалиномицина

Номер остатка	Остаток	φ	ψ	ω	χ <sup>1,1</sup>	χ <sup>2,1</sup>	φ <sub>C'</sub>	φ <sub>N</sub> '
1	D-Val	98,3	-116,0	-173,0	-177,2	61,6	2,0	
2	MeAla	-118,8	22,3	180,0			1,5	10,2
3	Val	-71,8	123,7	180,0	-178,3	-57,1	1,1	
4	D-Hyi	67,6	15,7	-172,5	66,6	-58,9	1,7	
5	D-Val	121,3	-84,3	-168,9	177,0	56,9	0,0	
6	MeAla	-142,5	34,3	175,8			2,0	18,8
7	Val	-109,9	128,2	173,0	175,8	-63,6	0,0	
8	D-Hyi	65,0	37,2	-168,0	175,0	52,5	2,8	

формацию «скрученного браслета» (или «скрученной бороздки теннисного мяча» (рис. 2а и б). Параметры этой конформации приведены в табл. 2.

Экспериментальные φ, ψ-точки для молекулы [MeAla<sup>2,6</sup>]октавалиномицина (см. табл. 2, рис. 3) группируются не в трех областях конформационной карты в соответствии с числом различных типов остатков — L- и D-аминокислотных, D-оксикислотных, а в четырех, так как точки для остатков L-MeAla<sup>2,6</sup> попадают в несвойственную им область L-оксикислотных остатков. Эти аминокислотные остатки как бы запоминают конформационное состояние оксикислотных остатков Lac в исходной молекуле октавалиномицина.

Конформационные параметры молекулы [MeAla<sup>2,6</sup>]октавалиномицина в кристалле значительно отличаются от расчетных параметров октавалиномицина как в полярном, так и в неполярном растворителях [1].

Все амидные и сложноэфирные группы молекул имеют плоское транс-строение, отклонения углов ω (C<sup>α</sup> — N(O') — C' — C<sup>α</sup>) (табл. 2) от 180° минимальны для амидных связей между остатками MeAla<sup>2</sup> и Val<sup>3</sup>, MeAla<sup>6</sup> и Val<sup>7</sup> (0 и 4,2°) и максимальны для амидной связи между остатками D-Hyi<sup>8</sup> и D-Val<sup>1</sup> (12°) и для сложноэфирной связи между остатками D-Val<sup>5</sup> и MeAla<sup>6</sup> (11,1°).

Пирамидальность связей, сходящихся на атомах C', незначительна, двугранные углы φ<sub>C'</sub> [6] лежат в пределах 0—2,8°, связи же у метилированных атомов азота N3 и N6 испытывают заметное пирамидальное искажение, соответствующие углы φ<sub>N</sub> составляют 10,2 и 18,8°.

Судя по величинам углов ω, φ<sub>C'</sub> и φ<sub>N</sub>, молекулярная цепь в области остатков 3—6 (левая полужетвь цепи на рис. 2б) возмущена меньше, чем в области остатков 7, 8, 1, 2 (правая полужетвь цепи на том же рисунке). Этот эффект может быть связан со стабилизирующим действием ВМВС типа 4→1.

Карбонильные группы ориентированы псевдоекваториально, причем атомы кислорода нечетных остатков (Val) образуют искаженный квадрат со сторонами 3,76; 3,65; 3,84 и 4,64 Å, практически не выходя из его плоскости, которая перпендикулярна экваториальной плоскости молекулы. Проекция молекулы на плоскость квадрата из атомов кислорода показана на рис. 2б. Октаэдр, образованный этими атомами кислорода и атомами N3 и N7, формирует внутреннюю полость молекулы, размер которой (2,05 Å), вообще говоря, позволяет ионам Na<sup>+</sup> и Li<sup>+</sup> поместиться в нее,

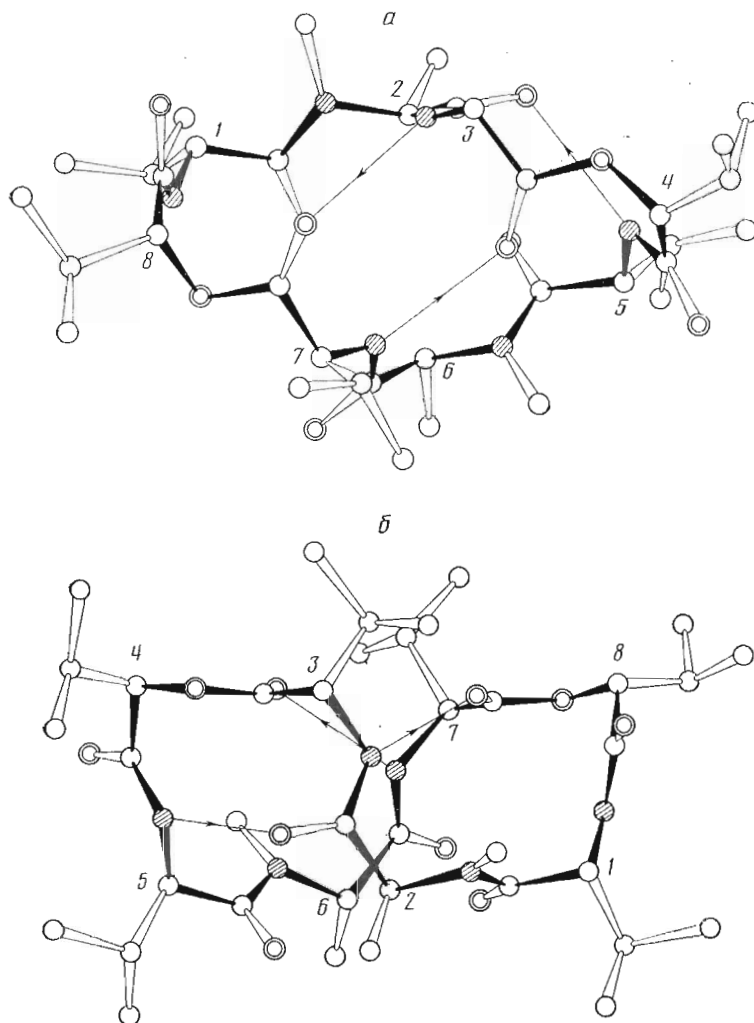


Рис. 2. Строение молекулы  $[\text{McAla}^{2,6}]$ октавалиномицина в кристалле: *a* — проекция на плоскость, проведенную через атомы азота (для упрощения рисунка изопропильный радикал остатка  $\text{Val}^3$  не изображен); *b* — проекция на плоскость, проведенную через атомы  $\text{O}1$ ,  $\text{O}3$ ,  $\text{O}5$  и  $\text{O}7$ . Номера остатков проставлены у  $\text{C}^\alpha$ -атомов, стрелками показаны водородные связи; простые, заштрихованные и двойные кружки — атомы  $\text{C}$ ,  $\text{N}$  и  $\text{O}$  соответственно

по недостаточно вместителен для  $\text{K}^+$ . Действительно,  $[\text{McAla}^{2,6}]$ октавалиномицин не связывает в растворах ион  $\text{K}^+$  [18], данных об устойчивости комплексов с  $\text{Li}^+$  и  $\text{Na}^+$  нет.

Боковые изопропильные радикалы молекул имеют *транс*-ориентацию, кроме радикала остатка *D*- $\text{Phe}^4$ , характеризующегося *гош*-ориентацией.

Длины связей и валентные углы в молекуле (табл. 3 и 4) близки к средним величинам для пептидов [6] и к наблюдаемым для циклических деисипептидов (см., например, [2, 13]). Длины связей  $\text{C}'\text{—O}$  в амидных и сложноэфирных группах, как и следовало ожидать, заметно различаются (средние величины 1,229 и 1,203 Å соответственно), причем связи  $\text{C}'\text{—O}$  в сложноэфирных группах удлинены за счет участия атомов кислорода в ВМВС  $5 \rightarrow 1$  (при отсутствии  $\text{H}$ -связывания длина такой связи равна 1,196 Å [19]). Участие  $\text{NH}$ -групп остатков 3 и 7 в тех же ВМВС типа  $5 \rightarrow 1$  приводит к сокращению связи  $\text{C}'\text{—N}$  в этих остатках до величин 1,329 и 1,330 Å соответственно по сравнению со средней длиной этой связи в других не метилированных по атому  $\text{N}$  остатках, равной 1,345 Å.  $\text{N}$ -Метилирование удлиняет связь  $\text{C}'\text{—N}$  в среднем до 1,352 Å (остатки 2 и 5).

Длины валентных связей (Å) в молекуле [MeAla<sup>2,6</sup>]октавалиномицина  
Стандартные отклонения не превышают 0,008 Å

Связь	i=1 D-Val	i=2 MeAla	i=3 Val	i=4 D-Hyi	i=5 D-Val	i=6 MeAla	i=7 Val	i=8 D-Hyi	Среднее значение
$C'_{i-1} - N_i(O'_i)$	1,345	1,354	1,329	1,344	1,342	1,351	1,330	1,350	1,343
$C^\alpha_i - N_i(O'_i)$	1,468	1,466	1,466	1,432	1,462	1,460	1,454	1,463	1,459
$C^\alpha_i - C'_i$	1,509	1,533	1,521	1,497	1,530	1,541	1,501	1,521	1,519
$C^\alpha_i - C^\beta_i$	1,538	1,542	1,536	1,538	1,552	1,531	1,522	1,535	1,537
$C^\beta_i - C^{\gamma_1}_i$	1,546		1,554	1,507	1,542		1,525	1,514	
$C^\beta_i - C^{\gamma_2}_i$	1,512		1,534	1,510	1,508		1,543	1,519	1,526
$C'_i - O_i$	1,233	1,230	1,204	1,246	1,217	1,223	1,202	1,222	1,229 *
$N_i - C_i^{Me}(H)$	0,928	1,464	0,889		1,089	1,478	0,862		1,471

\* Среднее значение вычислено без учета длин связей в остатках 3 и 7, где они изменены за счет взаимодействия со сложноефирной связью C'-O'.

Таблица 4

Валентные углы (град) в молекуле [MeAla<sup>2,6</sup>]октавалиномицина  
Стандартные отклонения не более 0,7°

Угол	i=1 D-Val	i=2 MeAla	i=3 Val	i=4 D-Hyi	i=5 D-Val	i=6 MeAla	i=7 Val	i=8 D-Hyi	Среднее значение
$N_i(O'_i) - C^\alpha_i - C'_i$	106,1	112,6	109,2	113,0	108,0	112,9	108,3	110,5	110,1
$C'_{i-1} - N_i(O') - C^\alpha_i$	121,8	117,7	119,2	118,0	121,4	117,0	122,0	115,7	119,1
$N_i(O') - C^\alpha_i - C^\beta_i$	109,1	111,9	110,4	108,1	112,7	111,3	111,7	106,9	110,3
$C'_{i-1} - N_i - C_i^{Me}$		123,7				122,8			
$C_i^{Me} - N_i - C^\alpha_i$		117,9				117,6			
$C^\alpha_i - C^\beta_i - C^{\gamma_1}_i$	108,4		108,9	110,0	106,8		110,0	109,7	
$C^\alpha_i - C^\beta_i - C^{\gamma_2}_i$	111,3		111,1	111,4	110,0		109,7	109,7	109,7
$C^{\gamma_1}_i - C^\beta_i - C^{\gamma_2}_i$	110,0		109,9	112,5	110,6		109,5	111,2	110,6
$C'_i - C^\alpha_i - C^\beta_i$	110,1	110,8	110,7	112,3	111,0	111,3	110,9	112,1	111,1
$C^\alpha_i - C'_i - N_{i+1}(O')$	119,5	118,4	114,2	118,9	117,4	118,0	111,9	115,4	117,9 *
$C^\alpha_i - C'_i - O_i$	119,0	120,3	124,7	117,8	120,5	119,4	125,2	121,2	119,7 *
$O_i - C'_i - N_{i+1}(O')$	121,5	121,4	124,1	123,3	122,1	122,5	122,8	123,3	122,6

\* Средние значения вычислены без учета величин углов для остатков 3 и 7, где эти величины изменены за счет сложноефирной связи C'-O'.

Существенно различаются углы  $C^\alpha - C' - O$  в амидных (в среднем 119,7°) и сложноефирных (в среднем 125,0°) группах; средние их величины, как и средние величины углов  $C^\alpha - C' - N$  (117,9°) и  $C^\alpha - C' - O'$  (111,5°) в этих группах, близки к найденным, например, в циклических тетрадекапептидах [19] и в других диклодекапептидах [2, 20, 21]. Ожидаемое различие углов  $O' - C' - O$  и  $N - C' - O$  (первый больше второго примерно на 2°) отчетливо не проявляется. Явно выражена тенденция к увеличению угла  $N - C^\alpha - C'$  (среднее значение 112,8 против 107,9°) и уменьшению угла  $C' - N - C^\alpha$  (среднее значение 117,4° против 121,1°) при N-метилировании аминокислотных остатков.

Следует отметить, что без учета вклада атомов H длины некоторых C-C-связей в изопропильных группах превышали 1,6 Å; учет атомов H

Координаты и параметры тепловых колебаний неводородных базисных атомов в структуре  $[\text{MeAla}^{2,6}]_{\text{октаэдрической}}$   
 Все величины умножены на  $10^4$ . Тепловой множитель  $T = \exp(-\Sigma B_{ij}/k_j)$

Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
$N_1$	8 550(3)	2864(2)	3 363(5)	44(2)	27(1)	94(5)	1(3)	20(6)	-13(4)
$C_1^\alpha$	9 353(4)	2554(3)	3 382(5)	40(3)	29(2)	101(6)	40(3)	12(7)	-33(5)
$C_1^\beta$	9 191(5)	4898(3)	3 378(9)	59(4)	31(2)	198(11)	18(4)	-9(12)	-76(8)
$C_1^{\gamma_1}$	10 044(7)	1583(5)	3 458(13)	96(6)	37(3)	287(19)	44(7)	-36(22)	-74(14)
$C_1^{\gamma_2}$	8 735(8)	1713(6)	2 336(13)	104(7)	63(4)	248(17)	33(9)	-74(19)	-178(14)
$C_1'$	9 776(4)	2730(2)	4 452(5)	44(3)	22(1)	81(5)	2(3)	21(7)	-13(5)
$O_1$	9 439(3)	2609(2)	5 345(4)	63(2)	41(1)	98(4)	-30(3)	39(6)	-12(4)
$N_2$	10 501(3)	3031(2)	4 412(4)	40(2)	25(1)	69(4)	0(3)	12(5)	3(3)
$C_2^{\text{Me}}$	10 934(5)	3178(4)	3 376(6)	53(4)	37(2)	82(6)	-4(5)	18(8)	10(6)
$C_2^\alpha$	10 942(3)	3135(2)	5 462(5)	41(2)	20(1)	81(5)	6(3)	-7(6)	2(4)
$C_2^\beta$	11 800(5)	2832(3)	5 488(7)	59(3)	29(2)	124(8)	26(4)	-29(9)	-1(7)
$C_2$	11 030(3)	3781(2)	5 730(5)	37(2)	23(1)	89(5)	0(3)	-5(6)	5(4)
$O_2$	11 570(3)	3948(2)	6 383(4)	50(2)	25(1)	143(5)	6(2)	-56(6)	2(4)
$N_3$	10 498(3)	4150(2)	5 261(4)	42(2)	20(1)	102(5)	1(3)	-33(6)	12(4)
$C_3^\alpha$	10 575(4)	4770(2)	5 501(5)	39(3)	17(1)	115(6)	-2(3)	-6(7)	19(5)
$C_3^\beta$	10 053(4)	5125(3)	4 675(5)	51(3)	23(1)	113(6)	5(4)	10(8)	31(5)
$C_3^{\gamma_1}$	10 172(6)	5779(3)	4 932(7)	82(5)	22(2)	153(9)	14(5)	19(11)	40(6)
$C_3^{\gamma_2}$	10 316(6)	4998(4)	3 472(8)	96(6)	32(2)	121(8)	13(6)	-8(12)	25(7)
$C_3$	10 292(4)	4883(2)	6 689(5)	40(3)	18(1)	113(6)	-2(3)	-14(7)	10(5)
$O_3$	9 621(2)	4747(2)	7 080(4)	40(2)	30(1)	110(4)	-15(2)	-4(5)	5(4)
$O_4$	10 894(2)	5147(1)	7 281(3)	40(2)	22(1)	129(4)	-12(2)	-18(4)	-2(3)
$C_4^\alpha$	10 723(4)	5282(2)	8 421(5)	52(3)	23(1)	114(6)	0(3)	-13(7)	-23(5)
$C_4^\beta$	11 409(4)	5695(3)	8 838(7)	65(4)	29(2)	177(9)	-17(4)	-42(10)	-11(7)

АТОМ	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{12}$	$B_{13}$	$B_{23}$
$C_4^{\text{VI}}$	11 346 (6)	6268 (4)	8 245 (11)	90 (5)	32 (2)	301 (17)	-20 (6)	-62 (16)	-40 (10)
$C_4^{\text{V}}$	12 265 (5)	5426 (4)	8 733 (11)	59 (4)	45 (3)	278 (17)	-28 (5)	-91 (15)	-6 (14)
$C_4^{\text{IV}}$	10 640 (4)	4755 (3)	9 137 (5)	48 (3)	30 (1)	114 (6)	-5 (3)	-6 (7)	-21 (5)
$O_4$	10 329 (3)	4816 (2)	10 080 (4)	88 (3)	36 (1)	132 (4)	4 (3)	29 (6)	-30 (4)
$N_5$	10 919 (3)	4246 (2)	8 749 (5)	48 (2)	22 (1)	92 (4)	10 (3)	-15 (6)	-7 (4)
$C_5^{\alpha}$	10 766 (4)	3705 (3)	9 348 (5)	55 (3)	27 (1)	77 (5)	19 (4)	-12 (7)	-1 (5)
$C_5^{\beta}$	11 584 (5)	3417 (3)	9 768 (7)	72 (4)	35 (2)	119 (7)	21 (5)	-68 (10)	6 (6)
$C_5^{\text{VI}}$	11 323 (7)	2875 (4)	10 432 (8)	127 (7)	43 (3)	125 (9)	30 (8)	-65 (15)	34 (9)
$C_5^{\text{V}}$	12 061 (9)	3833 (5)	10 498 (14)	116 (8)	51 (4)	275 (18)	13 (9)	-232 (23)	9 (15)
$C_5$	10 286 (4)	3298 (3)	8 575 (4)	50 (3)	22 (1)	63 (4)	12 (3)	5 (6)	10 (4)
$O_5$	10 654 (3)	2938 (2)	8 021 (4)	53 (2)	33 (1)	109 (4)	22 (3)	5 (5)	-27 (4)
$N_6$	9 447 (3)	3359 (2)	8 531 (3)	50 (2)	24 (1)	61 (3)	5 (2)	12 (5)	-2 (3)
$C_6^{\text{Me}}$	8 980 (4)	3745 (4)	9 289 (6)	52 (3)	47 (2)	87 (6)	20 (4)	16 (7)	-37 (6)
$C_6^{\alpha}$	8 979 (4)	2905 (2)	7 960 (5)	56 (3)	19 (1)	97 (5)	-8 (3)	12 (7)	10 (4)
$C_6^{\beta}$	8 705 (6)	2429 (3)	8 768 (7)	87 (5)	33 (2)	149 (9)	-20 (5)	-9 (12)	60 (7)
$C_6$	8 232 (3)	3141 (2)	7 290 (5)	50 (3)	23 (1)	19 (5)	-13 (3)	10 (6)	-8 (4)
$O_6$	7 600 (3)	2844 (2)	7 192 (5)	64 (2)	33 (1)	198 (6)	-34 (3)	-39 (7)	34 (5)
$N_7$	8 311 (3)	3657 (2)	6 810 (4)	39 (2)	19 (1)	83 (4)	-8 (2)	3 (5)	-5 (3)
$C_7^{\alpha}$	7 663 (3)	3898 (2)	6 100 (4)	42 (2)	21 (1)	73 (4)	-4 (2)	-4 (5)	-4 (4)
$C_7^{\beta}$	7 417 (4)	4506 (2)	6 463 (5)	50 (3)	23 (1)	115 (6)	10 (3)	-10 (7)	-13 (5)
$C_7^{\text{VI}}$	6 785 (5)	4760 (3)	5 649 (7)	83 (4)	32 (2)	146 (8)	34 (5)	-32 (11)	-8 (7)
$C_7^{\text{V}}$	7 031 (5)	4485 (3)	7 638 (6)	79 (4)	38 (2)	120 (7)	33 (5)	21 (10)	-37 (6)
$C_7$	7 978 (3)	3898 (2)	4 924 (5)	38 (2)	22 (1)	92 (5)	1 (3)	-8 (6)	8 (4)
$O_7$	8 626 (2)	4094 (2)	4 624 (3)	44 (2)	35 (1)	97 (3)	-22 (2)	2 (4)	7 (3)
$O_8$	7 433 (2)	3643 (2)	4 220 (3)	36 (2)	24 (1)	76 (3)	-5 (2)	-3 (4)	-5 (3)
$C_8^{\alpha}$	7 642 (3)	3684 (3)	3 038 (5)	45 (3)	26 (1)	71 (4)	1 (3)	-3 (6)	4 (4)
$C_8^{\beta}$	6 894 (4)	3140 (3)	2 391 (5)	47 (3)	35 (2)	92 (6)	11 (4)	-12 (7)	-4 (5)
$C_8^{\text{VI}}$	7 036 (6)	3519 (6)	1 155 (7)	74 (5)	77 (5)	82 (7)	-3 (8)	-27 (10)	-26 (9)
$C_8^{\text{V}}$	6 098 (5)	3740 (6)	2 766 (8)	55 (4)	67 (4)	127 (8)	40 (7)	-46 (10)	-26 (10)
$C_8$	8 445 (4)	3356 (3)	2 791 (5)	43 (3)	36 (2)	67 (5)	-9 (4)	-7 (7)	2 (5)
$O_8$	8 936 (3)	3527 (2)	2 086 (4)	57 (2)	57 (2)	104 (4)	4 (3)	45 (6)	42 (5)

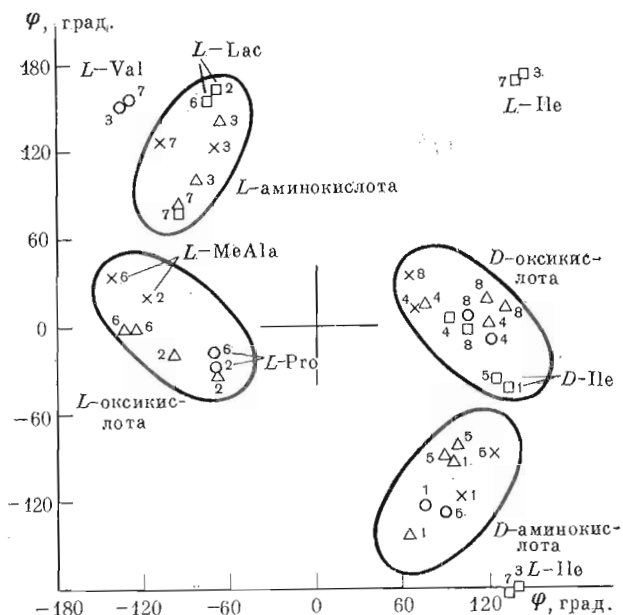


Рис. 3. Сводная конформационная карта для структурно изученных соединений октавалиномицинового ряда. Овалами выделены области, в которых группируются экспериментальные  $\varphi$ - $\psi$ -точки для этих соединений. Крестики, треугольники, кружки и квадраты — конформационные точки для [MeAla<sup>2,6</sup>]-, мезо-Нуй-, [Pro<sup>2,6</sup>]октавалиномицина и октаизолейциномицина соответственно. Цифрами обозначены номера остатков

с последующим уточнением привел к выравниванию длин этих связей и к их приближению к нормальным значениям. Легкость локализации атомов Н указывает на малую вращательную подвижность изопропильных групп, что подтвердилось при анализе либрационного движения по методу, изложенному в работе [22].

### Экспериментальная часть

Бесцветные, призматического габитуса, обладающие ромбической симметрией кристаллы [MeAla<sup>2,6</sup>]октавалиномицина получены в работе [18] при перекристаллизации синтетического продукта из гептана в ходе очистки. Прецессионные рентгенограммы однозначно указали на пространственную группу симметрии  $P2_12_12_1$  с параметрами элементарной ячейки  $a=16,006(5)$ ,  $b=23,094(6)$ ,  $c=12,024(5)$  Å (уточнены на автодифрактометре),  $Z=4$ . Эксперимент проведен на монохроматизированном  $\text{CuK}\alpha$ -излучении до  $(\sin \theta/\lambda)=0,48$ . Измерялись отражения типа  $\pm h, k, l$ . После введения поправок на поглощение и усреднения эквивалентов получен набор из 3367 независимых отражений, который в полном объеме использовался при уточнении модели.

Модель структуры найдена прямыми методами с применением программ комплекса MULTAN-78. Многочисленные попытки решить структуру при варьировании параметров метода не привели к успеху. Однако исключение нескольких сильнейших рефлексов в области  $(\sin \theta/\lambda) < 0,1$  улучшило распределение величин  $|E|$ . Дальнейшие вычисления с исходными значениями параметров (316 наибольших  $|E|$ , 2976 фазовых соотношений) дали 32 набора фаз, один из которых резко выделился по оценкам: ABSFOM=2,84 при минимальных PSIZERO и RESID. E-Синтез, вычисленный по лучшему набору, из 54 сильнейших максимумов имел 45, отвечающих атомов структуры. Оставшиеся неводородные атомы были локализованы на взвешенном  $F$ -синтезе.

Уточнение неводородных атомов выполнено в полиматричном анизотропном приближении до  $R=0,081$  по программам комплекса SHELX-76. Из 80 сильнейших максимумов различного  $F$ -синтеза (с уменьшенным в 2 раза вкладом атомов в области  $(\sin \theta/\lambda) < 0,3$ ) на этой стадии уточнения 51 отвечал атомам Н, причем был обнаружен по крайней мере один атом Н из каждой метильной группы. Все атомы Н, связанные с атомами  $\text{C}^\alpha$ ,  $\text{C}^\beta$  и N, также были обнаружены на этом синтезе. Недостающие Н-атомы были введены на основе стереохимических соображений, а положение локализованных атомов Н (кроме  $\text{H}_N$ ) было искусственно приближено к идеальному. Далее уточнение всех атомов структуры было продолжено с наложением некоторых условий, а именно: атомы Н при атомах  $\text{C}^\alpha$  и  $\text{C}^\beta$  оставались жестко свя-



Координаты ( $\times 10^3$ ) и изотропные параметры тепловых колебаний атомов водорода в структуре  $[\text{MeAla}^{2,6}]$ октаваляниомицина

Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B_{\text{изо}}$	Связан с атомом
H1	826 (4)	289 (3)	403 (5)	6 (2)	$N_1$
H2	973	266	266	6 (1)	$C_1^\alpha$
H3	881	177	408	10 (2)	$C_1^\beta$
H4	1035 (5)	177 (3)	277 (5)	9 (4)	$C_1^{Y_1}$
H5	1032 (5)	181 (3)	422 (4)	15 (3)	$C_1^{Y_1}$
H6	988 (6)	115 (2)	357 (7)	22 (4)	$C_1^{Y_1}$
H7	813 (4)	187 (3)	232 (7)	17 (4)	$C_1^{Y_2}$
H8	906 (5)	180 (4)	155 (6)	18 (4)	$C_1^{Y_2}$
H9	864 (5)	120 (2)	230 (8)	18 (4)	$C_1^{Y_2}$
H10	1119 (4)	283 (2)	295 (6)	5 (2)	$C_2^{\text{Me}}$
H11	1043 (3)	337 (2)	290 (5)	6 (2)	$C_2^{\text{Me}}$
H12	1137 (4)	349 (2)	363 (6)	7 (3)	$C_2^{\text{Me}}$
H13	1056	294	610	7 (2)	$C_2^\alpha$
H14	1161 (5)	237 (2)	525 (6)	11 (2)	$C_2^\beta$
H15	1208 (4)	303 (3)	478 (4)	10 (2)	$C_2^\beta$
H16	1201 (5)	287 (3)	624 (4)	12 (3)	$C_2^\beta$
H17	1014 (3)	405 (2)	473 (5)	4 (1)	$N_3$
H18	1122	490	541	8 (1)	$C_3^\alpha$
H19	941	501	479	6 (2)	$C_3^\beta$
H20	1101 (3)	504 (3)	342 (8)	15 (3)	$C_3^{Y_0}$
H21	1018 (4)	454 (2)	318 (6)	12 (3)	$C_3^{Y_2}$
H22	997 (4)	525 (3)	294 (6)	14 (3)	$C_3^{Y_2}$
H23	1002 (4)	576 (4)	580 (4)	22 (3)	$C_3^{Y_1}$
H24	1086 (3)	582 (3)	484 (6)	12 (2)	$C_3^{Y_1}$
H25	984 (4)	605 (3)	443 (5)	12 (2)	$C_3^{Y_1}$
H26	1012	551	846	6 (1)	$C_4^\alpha$
H27	1131	579	974	8 (1)	$C_4^\beta$
H28	1225 (6)	500 (2)	906 (6)	24 (4)	$C_4^{Y_2}$
H29	1244 (6)	541 (3)	788 (3)	21 (4)	$C_4^{Y_2}$
H30	1260 (4)	576 (2)	920 (5)	11 (2)	$C_4^{Y_2}$
H31	1139 (5)	604 (4)	743 (4)	15 (3)	$C_4^{Y_1}$
H32	1082 (3)	653 (3)	829 (7)	18 (3)	$C_4^{Y_1}$
H33	1191 (3)	649 (3)	850 (6)	11 (2)	$C_4^{Y_1}$
H34	1110 (4)	429 (3)	788 (6)	9 (2)	$N_5$
H35	1040	380	1008	7 (2)	$C_5^\alpha$
H36	1200	329	910	6 (2)	$C_5^\beta$
H37	1086 (4)	305 (4)	1102 (6)	24 (4)	$C_5^{Y_1}$
H38	1113 (4)	258 (3)	985 (6)	15 (3)	$C_5^{Y_1}$
H39	1190 (3)	278 (3)	1086 (6)	16 (3)	$C_5^{Y_1}$

Атом	x/a	y/b	z/c	В <sub>нзо</sub>	Связан с атомом
H40	1221(5)	416(3)	992(5)	15(3)	C <sub>5</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H41	1159(4)	391(4)	1106(6)	11(4)	C <sub>5</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H42	1261(3)	366(3)	1092(6)	15(3)	C <sub>5</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H43	913(4)	364(3)	1014(4)	10(2)	C <sub>6</sub> <sup>Me</sup>
H44	917(5)	420(2)	903(6)	17(3)	C <sub>6</sub> <sup>Me</sup>
H45	836(3)	371(3)	905(6)	19(3)	C <sub>6</sub> <sup>Me</sup>
H46	939	272	734	7(2)	C <sub>6</sub> <sup>α</sup>
H47	927(3)	220(3)	896(6)	11(3)	C <sub>6</sub> <sup>β</sup>
H48	838(4)	255(3)	949(5)	11(3)	C <sub>6</sub> <sup>β</sup>
H49	835(3)	207(2)	838(4)	7(1)	C <sub>6</sub> <sup>β</sup>
H50	877(4)	385(3)	687(6)	4(2)	N <sub>7</sub>
H51	711	363	616	6(1)	C <sub>7</sub> <sup>α</sup>
H52	797	478	646	5(1)	C <sub>7</sub> <sup>β</sup>
H53	652(3)	415(2)	756(6)	9(2)	C <sub>7</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H54	745(3)	430(2)	820(5)	8(2)	C <sub>7</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H55	678(3)	488(2)	791(5)	9(2)	C <sub>7</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H56	716(3)	480(3)	488(4)	8(2)	C <sub>7</sub> <sup>Y<sub>1</sub></sup>
H57	636(4)	440(2)	546(7)	14(3)	C <sub>7</sub> <sup>Y<sub>1</sub></sup>
H58	656(4)	514(2)	590(6)	11(3)	C <sub>7</sub> <sup>Y<sub>1</sub></sup>
H59	775	413	279	5(1)	C <sub>8</sub> <sup>α</sup>
H60	684	298	256	7(2)	C <sub>8</sub> <sup>β</sup>
H61	701(4)	401(2)	108(7)	12(3)	C <sub>8</sub> <sup>Y<sub>1</sub></sup>
H62	759(3)	335(3)	86(7)	13(3)	C <sub>8</sub> <sup>Y<sub>1</sub></sup>
H63	649(3)	333(3)	80(7)	16(3)	C <sub>8</sub> <sup>Y<sub>1</sub></sup>
H64	596(5)	371(3)	365(3)	17(3)	C <sub>8</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H65	618(6)	422(2)	258(7)	16(4)	C <sub>8</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>
H66	563(4)	354(3)	231(6)	16(3)	C <sub>8</sub> <sup>Y<sub>2</sub></sup>

занными с уточняемыми атомами С, уточнялись только тепловые факторы этих атомов. На атомы Н метильных групп налагались ограничения по длине связи С—Н (1,08 Å) и расстоянию Н—Н (1,76 Å) с дисперсией 0,05 Å. Н-Атомы амидных групп уточнялись изотропно без ограничений. Результирующие координаты атомов, отвечающие R-фактору 0,055, приведены в табл. 5 и 6.

В заключение хотелось бы заметить, что в плане дальнейших исследований представляется интересным определение структуры кристаллов октаваляниомидина, выращенных из растворов разной полярности.

Авторы выражают признательность чл.-корр. АН СССР В. Т. Иванову (ИБХ АН СССР) за предоставленные образцы [MeAla<sup>2,6</sup>]октаваляниомидина, за интерес к работе и помощь в подготовке рукописи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т. А., Фомина Л. А., Гуревич А. З., Старовойтова Н. В., Сенявина Л. Б., Авогони Г. Я., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 11. С. 1462–1473.
2. Васильев А. Д., Некрасов Ю. В., Тищенко Г. Н., Симонов В. И. // Кристаллография. 1984. Т. 29. № 2. С. 266–273.
3. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Лэнгс Д. А., Дюакс В. Л. // Биоорган. химия. 1980. Т. 6. № 1. С. 5–20.
4. Duax W. L., Smith G. D., Weeks C. M., Pletnev V. Z., Galitsky N. M. // Acta crystallogr. 1980. В. 36. № 11. S. 2651–2654.

5. *Tishchenko G. N.* // XII Congr. Internat. Union Crystallography, Symposium on Biologically Active Molecules. Abstrs. Buffalo, N. Y.: Medical Foundation of Buffalo, 1981. P. 45.
6. *Тищенко Г. Н.* // Итоги науки и техники. Т. 13. Кристаллохимия/Ред. Гилинская Э. А. М.: ВИННИГИ, 1979. С. 189–249.
7. *Duax W. L., Hauptman H., Weeks C. M., Norton D. A.* // Science. 1972. V. 176. № 4037. P. 911–913.
8. *Duax W. L., Hauptman H.* // Acta crystallogr. 1972. B. 28. № 10. P. 2912–2916.
9. *Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., DeTitta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M.* // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 25. P. 7242–7247.
10. *Karle I. L.* // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 15. P. 4379–4385.
11. *Васильев А. Д., Шибанова Т. А., Андрианов В. И., Симонов В. И., Санасарян А. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А.* // Биоорганич. химия. 1978. Т. 4. № 9. С. 1157–1163.
12. *Pletnev V. Z., Galitski N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A.* // Biopolymers. 1979. V. 18. № 9. P. 2145–2166.
13. *Плетнев В. З., Попович В. А., Дюакс В. Л.* // Биоорганич. химия. 1982. Т. 8. № 1. С. 50–60.
14. *Pletnev V. Z., Galitski N. M., Smith G. D., Weeks C. M., Duax W. L.* // Biopolymers. 1980. V. 19. № 8. P. 1517–1534.
15. *Pinkerton M., Steinrauf L. K., Dawkins P.* // Biochem. and Biophys. Res. Commun. 1969. V. 35. № 4. P. 512–518.
16. *Neupert-Laves K., Dobler M.* // Helv. chim. acta. 1975. V. 58. № 3. P. 432–442.
17. *Hamilton J. A., Sabesan M. N., Steinrauf L. K.* // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 19. P. 5880–5885.
18. *Виноградова Е. И., Фомина Л. А., Рябова И. Д., Иванов В. Т.* // Химия природных соединений. 1974. № 3. С. 278–286.
19. *Смирнова В. И., Тищенко Г. Н.* // Кристаллография. 1985. Т. 30. № 3. С. 497–503.
20. *Тищенко Г. Н., Каримов З.* // Кристаллография. 1981. Т. 26. № 5. С. 984–995.
21. *Смирнова В. И., Тищенко Г. Н.* // Кристаллография. 1984. Т. 29. № 2. С. 252–259.
22. *Schotmaker V., Trueblood K. N.* // Acta crystallogr. 1968. B 24. № 1. P. 63–76.

Поступила в редакцию  
1.IX.1986  
После доработки  
3.XII.1986

## STRUCTURE OF [MeAla<sup>2,6</sup>] OCTAVALINOMYCIN, cyclo[-(D-Val-L-MeAla-L-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]

VASILYEV A. D., TISHCHENKO G. N., SIMONOV V. I.

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography, Academy of Sciences  
of the USSR, Moscow*

The crystal structure of a valinomycin analogue cyclo[-(D-Val-MeAla-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-], octa[MeAla<sup>2,6</sup>]valinomycin, has been determined by direct methods of the X-ray analysis. The structure model was refined to the *R*-factor 0,055 taking into account H-atoms contribution. The crystals belong to the space group of symmetry *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2, the unit cell parameters are *a*=16,006, *b*=23,094, *c*=12,024 Å, *Z*=4. The octadepsipeptide molecule possesses a two-fold pseudo-axis of symmetry and has a «twisted bracelet» (or «twisted tennis-ball-furrow») conformation stabilized by one 4→1 and two 5→1 intramolecular H-bonds. The structure of the compound investigated is discussed in comparison with structures of other octavalinomycin analogues.