



УДК 547.96 + 548.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
*Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t**Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г.,
Тарнопольский В. Л., Евстратов А. В.**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва;**Институт химической физики Академии наук СССР, Москва*

Прямыми рентгеноструктурными методами определена кристаллическая структура *Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t* (C₂₄H₃₇NO₆). Кристаллы орторомбические, пространственная группа *P* 2₁2₁2₁, число молекул на ячейку *Z* 4, параметры ячейки: *a* 22,306, *b* 10,969, *c* 10,462 Å. Координаты атомов С, N, O уточнялись в анизотропном приближении, H — в изотропном. Величина фактора расходимости *R* после уточнения равна 0,038. Основная цепь молекулы имеет изогнутую форму. Боковые цепи окси- и аминокислотного остатков ориентированы наружу псевдоэкваториально. Амидные и сложнэфирные группы молекулы реализуются в *транс*-конфигурации. Максимальные абсолютные значения углов Δω, φ_C, φ_N, характеризующие отклонения этих групп от плоского состояния, равны соответственно 6,3; 4,5; 12,2°.

Структурные исследования коротких пептидных молекул с различающимися конфигурациями аминокислотных остатков представляют не только самостоятельный интерес. Такие исследования дают дополнительную информацию о потенциальных конформационных возможностях аналогичных фрагментов в цепи более сложных соединений.

В настоящем сообщении представлены результаты рентгеноструктурного изучения депсипептидной молекулы — *Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t*. Модель молекулы и принятые обозначения показаны на рис. 1. Координаты неводородных и водородных атомов с температурными коэффициентами анизотропных и изотропных тепловых колебаний приведены в табл. 1 и 2 соответственно. На рис. 2 показана упаковка молекул в кристаллической ячейке. Межмолекулярные расстояния в основном превышают суммы ван-дер-ваальсовых радиусов (*r* (C) 1,7—1,8 Å, *r* (O) 1,51—1,53, *r* (N) 1,58, *r* (H) 1,17 Å [1]). Можно привести несколько примеров коротких контактов между атомами, относящимися к разным молекулам: *l* (H₈ . . . O₄) 2,539, *l* (H₁₅ . . . O₄) 2,589, *l* (H₅ . . . O₅) 2,580, *l* (C₁₁ . . . C₂₂) 3,673, *l* (H₄ . . . H₂₂) 2,655, *l* (H₇ . . . H₂₁) 2,560, *l* (H₃ . . . H₃₄) 2,422, *l* (H₆ . . . H₃₀) 2,659. Водородные связи в кристалле не реализуются, так как в молекуле отсутствуют атомы H, способные участвовать в водородном связывании. Повышенные значения коэффициентов *B_{ii}* концевых атомов боковой цепи *-D-MeLeu-* (C₁₈, C₁₉) и третичнобутильной группы (C₂₂, C₂₃, C₂₄) указывают на их относительно высокие амплитуды тепловых колебаний. Этот факт можно объяснить сравнительно большой свободой крутильных колебаний

Сокращения: HyIv — остаток α-оксиизовалериановой кислоты.

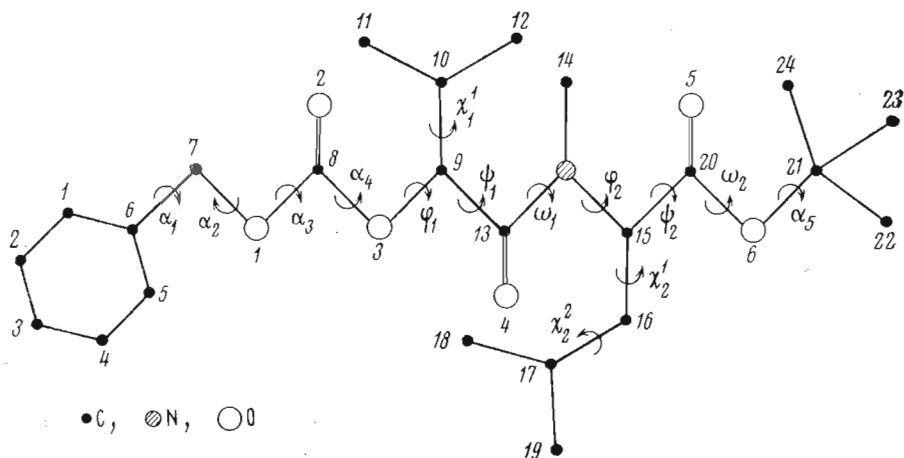


Рис. 1. Модель молекулы $Z\text{-}L\text{-HyIv}\text{-}D\text{-MeLeu}\text{-OBu}^t$

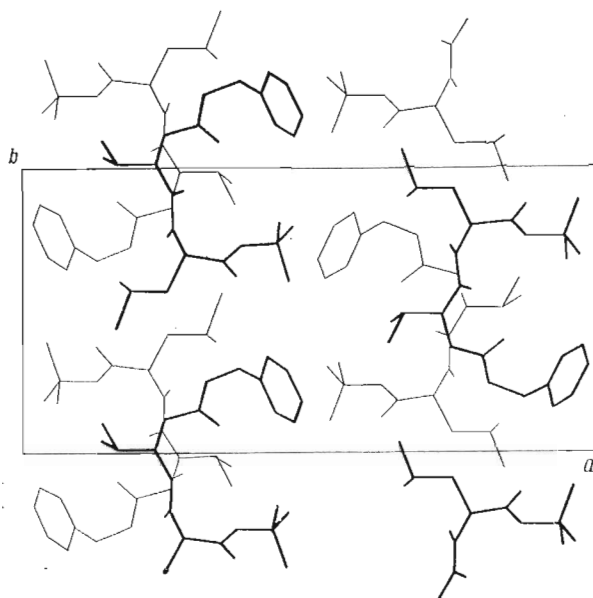


Рис. 2. Упаковка молекул $Z\text{-}L\text{-HyIv}\text{-}D\text{-MeLeu}\text{-OBu}^t$ в проекции на плоскость $a - b$

вокруг связей $C_{16}-C_{17}$ и $O_{6'}-C_{21}$. Величины валентных связей и углов представлены на рис. 3 и в табл. 3, 4. Геометрические параметры имеют в основном нормальные значения, характерные для большинства депептидных соединений [2—11]. В сложноэфирных и амидных группах исследуемой молекулы длины частично кратных связей $C'-O'$ и $C'-N$ располагаются в интервале 1,32—1,36 Å, карбонильных связей $C=O$ — в интервале 1,19—1,22 Å. Величина угла одной из сложноэфирных групп — $C_{20'}-O_{6'}-C_{21}$ ($122,58^\circ$) явно завышена по сравнению с соответствующими углами $C_7-O_1'-C_{8'}$ и $C_{8'}-O_{3'}-C_9$ остальных групп ($115-116^\circ$). Напротив, угол $O_{6'}-C_{21}-C_{22}$, равный $102,51^\circ$, заметно меньше аналогичных углов при тетраэдрических атомах углерода. Наблюдаемые аномалии вызваны напряжениями вследствие стерических взаимодействий третично-бутильной и соседней сложноэфирной групп. Подтверждением этого служат укороченные расстояния между некоторыми атомами обеих групп: $l(C_{20'} \dots C_{23})$ 2,975 Å, $l(C_{20'} \dots C_{24})$ 3,018, $l(C_{20'} \dots H_{34})$ 2,689, $l(O_{6'} \dots C_{23})$ 2,998, $l(O_{6'} \dots C_{24})$ 2,999, $l(O_{6'} \dots H_{34})$ 2,360 Å. Указанные ве-

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры аннотронных тепловых колебаний* (A^2) атомов O, N, C соединения $Zr-Li-NiV-D-MeLeu-Ovite$

в скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
O ₁ '	0,68893(12)	0,76317(26)	0,41736(29)	4,47(14)	4,17(14)	6,46(17)	0,15(13)	0,36(14)	0,19(15)
O ₂	0,66213(14)	0,60464(32)	0,29115(30)	4,55(15)	7,39(20)	5,81(18)	0,21(14)	-0,88(15)	-1,32(17)
O ₃ '	0,75521(13)	0,62881(25)	0,37181(26)	4,33(15)	3,96(13)	4,94(15)	0,33(12)	-0,03(12)	-0,21(12)
O ₄	0,72480(14)	0,43411(25)	0,50172(30)	7,72(18)	4,84(15)	4,06(14)	-0,51(13)	1,68(15)	-0,53(13)
O ₅	0,62810(15)	0,12834(33)	0,50993(37)	6,33(19)	6,98(19)	8,47(23)	-1,18(17)	0,36(18)	2,31(21)
O ₆ '	0,62710(12)	0,24031(28)	0,33057(30)	4,09(15)	5,67(16)	6,03(17)	-0,44(13)	0,14(14)	0,43(17)
N ₁	0,74262(15)	0,29846(29)	0,34428(32)	4,56(17)	3,72(15)	3,88(16)	-0,35(14)	-0,12(16)	-0,30(14)
C ₁	0,56505(22)	0,65456(44)	0,51693(52)	6,94(29)	5,11(26)	6,62(29)	-0,59(22)	0,21(26)	0,27(25)
C ₂	0,52796(25)	0,61818(51)	0,52796(51)	6,87(30)	5,63(29)	9,74(42)	-0,50(26)	1,19(30)	0,91(32)
C ₃	0,51593(23)	0,68972(58)	0,71748(62)	6,27(30)	7,25(34)	7,97(39)	0,85(27)	1,67(27)	-0,23(32)
C ₄	0,54311(27)	0,80190(60)	0,72196(62)	8,30(35)	8,20(37)	8,25(38)	0,69(31)	2,26(33)	-1,83(33)
C ₅	0,57960(22)	0,84400(49)	0,62262(60)	6,06(26)	5,66(28)	9,39(37)	-0,21(24)	1,26(29)	-1,33(29)
C ₆	0,59062(19)	0,76981(40)	0,51885(46)	3,93(19)	4,16(22)	6,20(27)	0,69(18)	-0,58(20)	0,33(22)
C ₇	0,62828(20)	0,81352(41)	0,40896(51)	5,29(24)	4,68(23)	6,87(29)	0,97(20)	-0,11(23)	0,23(23)
C ₈	0,69798(20)	0,65987(42)	0,35302(44)	4,49(23)	4,15(22)	4,22(23)	-0,10(20)	0,32(20)	0,22(19)
C ₉	0,77288(17)	0,51407(38)	0,31657(37)	4,54(21)	4,34(21)	3,32(19)	-0,23(17)	0,26(17)	-0,35(17)
C ₁₀	0,84060(18)	0,50706(41)	0,32055(43)	3,73(19)	4,95(24)	5,46(25)	-0,34(18)	-0,12(20)	-0,28(22)
C ₁₁	0,86460(22)	0,49819(63)	0,45668(51)	5,33(26)	12,47(43)	6,69(29)	1,00(30)	-1,09(25)	0,05(35)
C ₁₂	0,86869(20)	0,61235(51)	0,24793(52)	5,20(23)	7,64(30)	7,50(31)	-2,07(24)	0,31(23)	0,02(29)
C ₁₃	0,74341(19)	0,41256(38)	0,39455(45)	4,24(21)	4,41(22)	3,96(22)	-0,04(18)	0,33(19)	-0,44(17)
C ₁₄	0,75130(22)	0,27354(39)	0,20778(39)	7,52(26)	4,93(22)	3,89(21)	0,33(22)	0,03(22)	-0,63(18)
C ₁₅	0,72028(18)	0,20254(37)	0,42957(45)	4,53(22)	4,29(21)	5,11(24)	-0,39(18)	-0,06(20)	0,52(19)
C ₁₆	0,75080(21)	0,07796(37)	0,40610(49)	4,90(24)	4,36(21)	6,95(28)	0,52(19)	-0,80(24)	0,02(20)
C ₁₇	0,81822(23)	0,07665(47)	0,42790(55)	5,66(27)	5,92(28)	7,47(32)	0,75(22)	-0,10(25)	0,25(27)
C ₁₈	0,83534(27)	0,10831(70)	0,56380(65)	7,38(32)	11,19(45)	9,97(41)	-0,26(34)	-2,57(34)	0,98(41)
C ₁₉	0,84251(27)	-0,04936(53)	0,38799(72)	7,60(33)	7,68(37)	13,74(52)	2,84(29)	0,92(38)	1,85(38)
C ₂₀	0,65339(21)	0,18593(43)	0,42762(53)	5,28(25)	4,05(22)	5,99(29)	-0,27(20)	0,04(25)	0,04(23)
C ₂₁	0,58184(19)	0,24220(42)	0,31435(50)	4,44(22)	4,44(22)	7,18(29)	-0,21(19)	0,17(21)	0,14(24)
C ₂₂	0,55405(24)	0,31907(60)	0,19427(61)	6,99(30)	9,85(39)	9,20(37)	-0,29(28)	-0,90(30)	1,65(36)
C ₂₃	0,53398(26)	0,30662(57)	0,42671(69)	7,62(32)	8,71(37)	11,82(47)	2,98(31)	-0,98(36)	-0,24(38)
C ₂₄	0,53792(24)	0,11354(51)	0,29790(68)	7,23(30)	6,63(29)	12,44(47)	-1,93(27)	-1,14(34)	-0,89(34)

* Аннотронные тепловые колебания описываются функцией $T_a = \exp[-1/4(B_{11}h^2a^2 + B_{22}b^2 + B_{33}c^2 + 2B_{12}hk + 2B_{13}hb + 2B_{23}hc)]$.

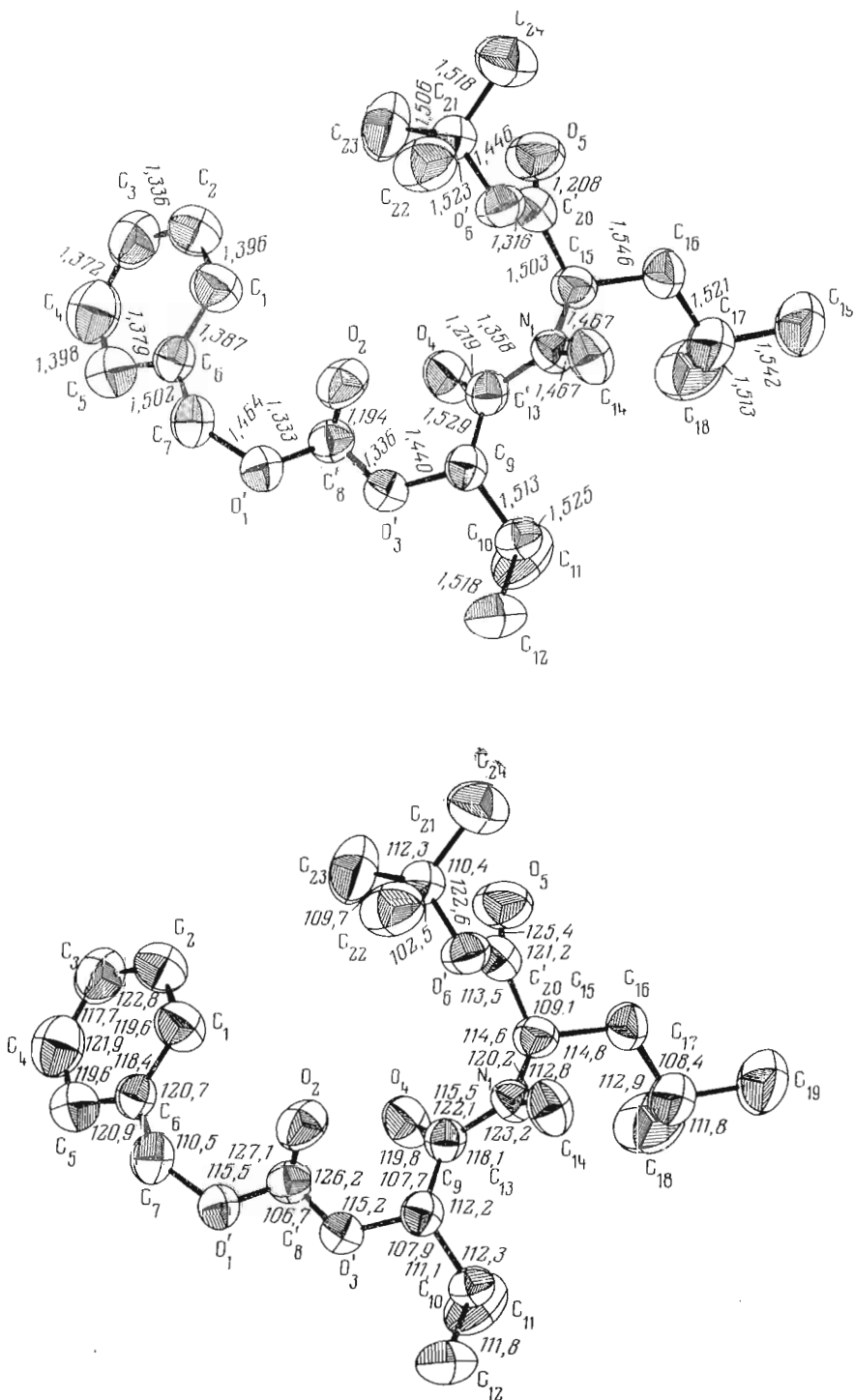


Рис. 3. Структура *Z*-L-HyIV-*D*-MeLeu-OBu^I с изображением эллипсоидов тепловых колебаний атомов и обозначением длин валентных связей (Å) (а) и валентных углов (град) (б)

Таблица 2

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры изотропных тепловых колебаний * (Å^2) атомов водорода соединения $Z\text{-L-HuIv-D-MeLeu-OBu}^t$ в скобках даны стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	B	Атомы, связанные с H_i
H ₁	0,57369(186)	0,60132(410)	0,44061(422)	9,87(125)	C ₁
H ₂	0,51092(167)	0,53420(367)	0,61558(366)	7,90(109)	C ₂
H ₃	0,48477(186)	0,65980(416)	0,80107(420)	9,84(130)	C ₃
H ₄	0,54176(231)	0,86467(565)	0,81483(563)	14,07(169)	C ₄
H ₅	0,59342(227)	0,92704(449)	0,61381(424)	11,83(152)	C ₅
H ₆	0,61494(132)	0,78881(278)	0,32911(300)	4,65(76)	C ₇
H ₇	0,63233(182)	0,91127(373)	0,41549(407)	8,94(121)	C ₇
H ₈	0,75775(119)	0,51072(256)	0,23443(245)	2,91(56)	C ₉
H ₉	0,85178(164)	0,42920(331)	0,28369(371)	7,50(102)	C ₁₀
H ₁₀	0,85332(198)	0,56904(397)	0,49292(474)	9,40(122)	C ₁₁
H ₁₁	0,90975(166)	0,49308(353)	0,45132(332)	7,21(97)	C ₁₁
H ₁₂	0,85559(227)	0,43256(437)	0,49791(530)	10,91(145)	C ₁₁
H ₁₃	0,90601(217)	0,61534(501)	0,27509(449)	9,87(129)	C ₁₂
H ₁₄	0,86263(212)	0,68549(447)	0,30379(528)	10,95(147)	C ₁₂
H ₁₅	0,85439(169)	0,61538(365)	0,17499(402)	7,58(103)	C ₁₂
H ₁₆	0,71592(262)	0,21573(582)	0,17492(632)	15,42(196)	C ₁₄
H ₁₇	0,78280(216)	0,21168(482)	0,19336(536)	12,20(158)	C ₁₄
H ₁₈	0,74912(142)	0,33323(307)	0,16150(321)	5,98(84)	C ₁₄
H ₁₉	0,73603(133)	0,21963(277)	0,51804(311)	5,32(80)	C ₁₅
H ₂₀	0,73035(198)	0,02238(444)	0,46666(482)	10,80(139)	C ₁₆
H ₂₁	0,74221(180)	0,04862(330)	0,32965(411)	8,33(107)	C ₁₆
H ₂₂	0,84199(173)	0,13990(394)	0,36918(374)	7,87(106)	C ₁₇
H ₂₃	0,82335(221)	0,21610(470)	0,57993(488)	11,55(153)	C ₁₈
H ₂₄	0,88206(335)	0,09077(696)	0,56985(676)	19,22(256)	C ₁₈
H ₂₅	0,81248(221)	0,06641(433)	0,62682(458)	11,24(143)	C ₁₈
H ₂₆	0,88967(195)	-0,05180(350)	0,40987(386)	9,07(122)	C ₁₉
H ₂₇	0,82449(206)	-0,10299(422)	0,45330(442)	10,16(130)	C ₁₉
H ₂₈	0,83370(231)	-0,05175(460)	0,29041(524)	13,16(168)	C ₁₉
H ₂₉	0,57600(188)	0,40245(459)	0,21187(411)	9,64(131)	C ₂₂
H ₃₀	0,50270(183)	0,32766(374)	0,17123(414)	8,97(120)	C ₂₂
H ₃₁	0,56780(127)	0,27362(295)	0,12938(289)	4,75(77)	C ₂₂
H ₃₂	0,49257(216)	0,33094(442)	0,40285(485)	10,61(142)	C ₂₃
H ₃₃	0,54620(251)	0,39244(540)	0,42744(551)	12,35(166)	C ₂₃
H ₃₄	0,54213(173)	0,25321(402)	0,49711(412)	9,07(110)	C ₂₃
H ₃₅	0,55938(187)	0,07872(398)	0,23347(452)	9,74(133)	C ₂₄
H ₃₆	0,53171(226)	0,08023(455)	0,39396(499)	11,43(153)	C ₂₄
H ₃₇	0,48406(200)	0,12198(481)	0,27714(488)	10,85(140)	C ₂₄

* Изотропные тепловые колебания описываются функцией $T_i = \exp(-B \cdot \sin^2 \theta / \lambda^2)$.

личины меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов соответствующих атомов.

В табл. 5 даны величины двугранных углов φ , ψ , ω , χ молекулы (рис. 1) и углов φ_N и $\varphi_{C'}$, характеризующих степень отклонения связей, сходящихся на атомах N и C' в sp^2 -гибридизации, от плоского расположения. В соответствии с работой Рамачандрана и сотр. [13, 14], φ_N описывает угол между плоскостями C'NC α и C'NH, $\varphi_{C'}$ — между NC'C α и NC'O. Введение этих углов дополнительно к углу ω более полно характеризует пептидную связь. Как видно из таблицы, сложноэфирные и метиламидная группы реа-

Длины валентных связей (Å) в структуре *Z-L-НyIv-D-MeLeu-OBu^t* *
в скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина	Связь	Длина	Связь	Длина
C ₁ -C ₂	1,396 (8)	C' ₈ -O' ₃	1,336 (5)	C ₁₅ -C ₁₆	1,546 (6)
C ₁ -C ₆	1,387 (7)	C ₉ -O' ₃	1,440 (5)	C ₁₅ -C' ₂₀	1,503 (6)
C ₂ -C ₃	1,336 (9)	C ₉ -C ₁₀	1,513 (6)	C ₁₆ -C ₁₇	1,521 (7)
C ₃ -C ₄	1,372 (9)	C ₉ -C' ₁₃	1,529 (6)	C ₁₇ -C ₁₈	1,513 (9)
C ₄ -C ₅	1,398 (9)	C ₁₀ -C ₁₁	1,525 (7)	C ₁₇ -C ₁₉	1,542 (8)
C ₅ -C ₆	1,379 (8)	C ₁₀ -C ₁₂	1,518 (7)	C' ₂₀ -O ₅	1,208 (6)
C ₆ -C ₇	1,502 (7)	C' ₁₃ -O ₄	1,219 (6)	C' ₂₀ -O' ₆	1,316 (6)
C ₇ -O' ₁	1,464 (5)	C' ₁₃ -N ₁	1,358 (5)	C ₂₁ -O' ₆	1,466 (5)
C' ₈ -O' ₁	1,333 (5)	C ₁₄ -N ₁	1,467 (5)	C ₂₁ -C ₂₂	1,523 (8)
C' ₈ -O ₂	1,194 (6)	C ₁₅ -N ₁	1,467 (5)	C ₂₁ -C ₂₃	1,506 (8)
				C ₂₁ -C ₂₄	1,518 (7)

* Штриховой индекс указывает на *SP²*-гибридное состояние атома в пептидной и сложноэфирной связях.

Таблица 4

Валентные углы (град) в структуре *Z-L-НyIv-D-MeLeu-OBu^t* *
в скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина	Угол	Величина
C ₂ -C ₁ -C ₆	119,57 (48)	O ₄ -C' ₁₃ -N ₁	122,05 (40)
C ₁ -C ₂ -C ₃	122,77 (55)	C' ₁₃ -N ₁ -C ₁₄	123,18 (34)
C ₂ -C ₃ -C ₄	117,70 (57)	C' ₁₃ -N ₁ -C ₁₅	115,47 (34)
C ₃ -C ₄ -C ₅	121,85 (57)	C ₁₄ -N ₁ -C ₁₅	120,23 (33)
C ₁ -C ₅ -C ₆	119,61 (51)	N ₁ -C ₁₅ -C ₁₆	112,81 (34)
C ₁ -C ₆ -C ₅	118,41 (45)	N ₁ -C ₁₅ -C' ₂₀	114,57 (36)
C ₅ -C ₆ -C ₇	120,93 (43)	C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	114,82 (39)
C ₁ -C ₆ -C ₇	120,65 (42)	C ₁₅ -C' ₂₀ -O ₅	121,16 (44)
C ₆ -C ₇ -O' ₁	110,51 (37)	C ₁₅ -C' ₂₀ -O' ₆	113,45 (40)
C ₇ -O' ₁ -C' ₈	115,48 (34)	C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₈	112,86 (46)
O' ₁ -C' ₈ -O ₂	127,12 (42)	C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₉	108,37 (44)
O' ₁ -C' ₈ -O' ₃	106,69 (36)	C ₁₆ -C ₁₅ -C' ₂₀	109,13 (37)
O ₂ -C' ₈ -O' ₃	126,19 (42)	C ₁₈ -C ₁₇ -C ₁₉	111,81 (49)
C' ₈ -O' ₃ -C ₉	115,18 (32)	O ₅ -C' ₂₀ -O' ₆	125,39 (46)
O' ₃ -C ₉ -C ₁₀	107,86 (32)	C' ₂₀ -O' ₆ -C ₂₁	122,58 (36)
O' ₃ -C ₉ -C' ₁₃	107,74 (32)	O' ₆ -C ₂₁ -C ₂₂	102,51 (38)
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	112,30 (38)	O' ₆ -C ₂₁ -C ₂₃	109,04 (40)
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₂	111,09 (37)	O ₆ '-C ₂₁ -C ₂₄	110,42 (39)
C ₉ -C' ₁₃ -N ₁	118,05 (36)	C ₂₂ -C ₂₁ -C ₂₃	109,70 (45)
C ₉ -C' ₁₃ -O ₄	119,75 (38)	C ₂₂ -C ₂₁ -C ₂₄	112,39 (44)
C ₁₀ -C ₉ -C' ₁₃	112,19 (34)	C ₂₃ -C ₂₁ -C ₂₄	112,31 (45)
C ₁₁ -C ₁₀ -C ₁₂	111,79 (40)		

* См. подпись к табл. 3.

лизуются в *транс*-конфигурации. Как следует из ¹H-ЯМР-спектров раствора *Z-L-НyIv-D-MeLeu-OBu^t* в дейтерохлороформе при комнатной температуре (~ 30°), содержание форм с *транс*- и *цис*-конфигурациями метиламидной группы составляет соответственно 80 и 20% *. Другими словами,

* Данные Т. А. Балашовой (группа ЯМР, ИВХ АН СССР).

Двугранные углы * (град) Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t

Углы	Величина	Углы	L-HyIv (i=1)	D-MeLeu (i=2)	Углы	Величина
			Величина			
α_1	-79,98	φ_i	-71,37	86,67	ϑ_N	12,16
α_2	93,41	ψ_i	166,00	14,55	$\vartheta_{C'_8}$	-0,49
α_3	180,00	ω_i	173,73	-177,84	$\vartheta_{C'_{13}}$	-4,50
α_4	177,01	χ_i^1	-58,77	61,49	$\vartheta_{C'_{20}}$	0,65
α_5	177,61	χ_i^2	—	61,20		

* Отсчет углов соответствует номенклатуре IUPAC — IUB, 1970 [12]. В полностью вытянутой цепи (рис. 1) $\alpha_i = \varphi_i = \psi_i = \omega_i = 180^\circ$. Углы α_i и α_5 равны 180° при *транс*-положениях связей C₆ — C₁ и C₇ — O'₁, O'₆ — C'₂₀ и C₂₁ — C₂₂ соответственно.

Таблица 6

Параметры средних плоскостей $A \cdot x + B \cdot y + C \cdot z + D = 0$, проведенных через группы атомов молекулы Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t, и величины двугранных углов β_{ij} между плоскостями $i-j$

Плоскость	Группы атомов	A	B	C	D	G*
I	C ₁ , C ₂ , C ₃ , C ₄ , C ₅ , C ₆ , C ₇	-0,8019	0,3783	-0,4623	9,8675	0,030
II	C ₇ , O' ₁ , C' ₈ , O ₂ , O' ₃ , C ₉	0,2740	0,5135	-0,8131	-4,9636	0,037
III	C ₉ , C' ₁₃ , O ₁ , N ₁ , C ₁₄ , C ₁₅	-0,9009	0,1727	-0,3982	15,8300	0,045
IV	C ₁₅ , C' ₂₀ , O ₅ , O' ₆ , C ₂₁	0,0891	-0,8262	-0,5562	2,8837	0,030
β_{ij} (град)						
I — II	I — III	I — IV	II — III	II — IV	III — IV	
69,49	13,62	97,29	80,47	86,99	90,09	

* Максимальное отклонение (λ) атомов данной группировки от соответствующей плоскости.

в кристаллическом состоянии реализуется форма, наиболее предпочтительная в растворе. Сходное соединение, H-D-HyIv-L-MeVal-OBu^t* (без защитной N-бензидоксикарбонильной группы), принимает в кристалле конформацию с *цис*-конфигурацией метиламидной группы. Здесь соотношение *транс*- и *цис*-форм в растворе составляет 60 : 40, т. е. в данном случае менее выгодная в растворе форма становится оптимальной с точки зрения межмолекулярных взаимодействий в кристалле и обеспечивает энергетически наиболее выгодную упаковку молекул.

В исследованном нами соединении сложноэфирные группы имеют почти плоское строение. Небольшое отклонение от планарного состояния наблюдается у единственной амидной группы ($|\Delta\omega_1| 6,27^\circ$, $|\vartheta_N| 12,16^\circ$). Заметное отклонение угла ϑ_N от нулевого значения указывает на пирамидальное расположение связей с вершиной при атоме N. В целом цепь молекулы Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t включает в себя четыре плоские атомные группировки. Параметры уравнений соответствующих средних плоскостей, значения двугранных углов между ними (β_{ij}), а также величины максимальных отклонений атомов данных группировок (G) от этих плоско-

* Шишова Т. Г., Давыдова Т. С., Симонов В. И. (1975) I Всесоюзное совещание по органической кристаллохимии. Сборник тезисов докладов, с. 49, Изд-во «Зинатне», Рига.

стей приведены в табл. 6. Из данных следует, что последовательный переход по цепи от одной плоской группировки атомов к другой сопровождается поворотом соответствующей плоскости на $70-90^\circ$.

Углы φ , ψ остатков *L*-HyIv и *D*-MeLeu (углы приведены к *L*-конфигурации) заметно отклонены от положений минимумов на соответствующих картах модельных соединений Ac-*L*-HyIv-N(Me)₂ и Ac-*L*-MeAla-OMe [15], причем в первом случае относительная энергия φ, ψ -точки существенно выше, чем во втором. Частично это объясняется выбором для MeLeu более простой модели (с остатком MeAla), характеризующейся достаточно мягким рельефом карты. Кроме того, при расчете карты Ac-*L*-HyIv-N(Me)₂ априорное фиксирование ориентации изопропильной боковой цепи при χ 180° (по сравнению с $\chi -59^\circ$ в настоящей работе) также оказывает заметное влияние на профиль потенциальной поверхности и положение минимумов на ней. И наконец, отсутствие в модельных соединениях характерных для исследуемой молекулы взаимодействий более дальнего порядка вносит свой дополнительный вклад в наблюдаемые различия конформационных параметров.

Сопоставим конформации остатков в изученной молекуле и в других линейных соединениях. Анализ геометрических параметров -HyIv- в *Z*-*L*-HyIv-*D*-MeLeu-OBu^t и HBr·H-*D*-MeVal-*D*-HyIv-OH [2] указывает на близость их конформационных состояний. Различие двугранных углов остатков, приведенных к одной конфигурации, не более 4° . Напротив, отклонение зеркально инвертированных углов φ, ψ остатка *D*-MeLeu от углов *L*-Leu в защищенных тетра- и пентапептидах — Cys(Bzl)-Pro-Leu-Gly-NH₂, (*o*-Br)-*Z*-Gly-Pro-Leu-Gly-Pro-OH [16, 17] достигает 20° . Наблюдаемый эффект вызван прежде всего стерическим влиянием *N*-метильной группы и в определенной мере объемной и малолабильной третичнобутильной группы. Боковая цепь -*D*-MeLeu- реализуется в одной из двух встречающихся для этого остатка ориентаций ($\chi^1, \chi^2 \approx -60^\circ$, $\chi^1, \chi^2 \approx 180^\circ$ для *L*-конфигурации [18]), а именно в χ_2^1 $61,49^\circ$, χ_2^2 $61,20^\circ$. Основная цепь молекулы принимает изогнутую форму, а боковые цепи остатков *L*-HyIv и *D*-MeLeu направлены наружу псевдоэкваториально (рис. 3). Ориентации боковых цепей и 8 метильных групп в молекуле, а также близкое к планарному строение амидных и сложноэфирных групп благоприятны с точки зрения торсионной энергии [19]. Как видно из полученных результатов, сочетание различных конфигураций остатков способствует изгибу цепи. Эта особенность ярко проявляется у некоторых биологически активных циклических пептидных и депсипептидных систем, таких, как энниатины (6 остатков с последовательностью конфигурации *cyclo*(LD)₃) [6, 20], валиномицин (12 остатков, *cyclo*(LDDL)₃) [9—11, 21], грамицидин S (10 остатков, *cyclo*(LLLLD)₂) [22]. Здесь условие образования замкнутой системы молекулы не вступает в противоречие с реализацией на локальных участках форм, оптимальных с точки зрения невалентных взаимодействий. Поразителен, например, факт подобия конформационных состояний участка *L*-HyIv-*D*-MeLeu в исследуемой молекуле и фрагмента *L*-Val-*D*-HyIv в комплексной и свободной формах валиномицина [9—11]. Так, в случае K⁺-комплекса валиномицина [9] различие углов φ, ψ у этих фрагментов (у остатков в одноименных конфигурациях) составляет в среднем $\sim 17^\circ$. Это указывает на весьма существенную (порой решающую) роль определенной последовательности конфигураций остатков (несмотря на их различную природу) в выборе оптимальной формы на локальных участках основной цепи. Сочетания конфигураций остатков, встречающиеся в природных циклических пептидах и депсипептидах, могли быть отобраны в процессе эволюции для обеспечения эффективного образования цикла из сравнительно короткой цепи.

В структуре *Z*-*L*-HyIv-*D*-MeLeu-OBu^t имеются две области коротких внутримолекулярных контактов атомов удаленных по цепи гидрофобных групп. Одна из них включает в себя дисперсионные взаимодействия кон-

цевых бензильной и третичнобутильной групп, другая — аналогичные взаимодействия боковых цепей. Доказательством этого служат короткие расстояния между соответствующими атомами, близкие сумме их ван-дер-ваальсовых радиусов l ($H_2 \dots C_{23}$) 3,225 Å, l ($H_2 \dots H_{33}$) 2,629, l ($H_{12} \dots H_{23}$) 2,625 Å.

Экспериментальная часть

Кристаллы соединения $Z-L-HyIv-D-MeLeu-OBu'$ получены из петролейного эфира при комнатной температуре. Они представляли собой вытянутые, прозрачные, бесцветные призмы, устойчивые на воздухе. Основные характеристики кристалла: $C_{24}H_{37}NO_6$, M 435,62; пространственная группа $P2_12_12_1$; параметры ячейки: a 22,306 (6), b 10,969 (1), c 10,462 (1); Z 4; V 2559,8 Å³, размеры: 0,10 × 0,10 × 0,15 мм; $\rho_{теор}$ 1,13 г/см³; $\mu(CuK\alpha)$ 6,6 см⁻¹; F_{000} 944.

Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводили на четырехкружном дифрактометре P1 (Syntex, США). Излучение $CuK\alpha$ (λ 1,5418 Å). Режим работы трубки: 50 кВ, 20 мА. Для монохроматизации рентгеновского пучка использовали графитовый монохроматор. Интенсивности отражений измеряли в режиме $2\theta/\theta$ до величины 2θ 155° (1526 независимых рефлексов). Интервал 2θ сканирования профиля пика выбран равным $2^\circ + 2\theta(\alpha_2) - 2\theta(\alpha_1)$. Общее число точек измерения на профиле 97. Суммарное время измерения фона слева и справа равнялось времени измерения интегральной интенсивности. Скорость сканирования варьировали от 2 до 24 град/мин с последующим приведением интенсивности к скорости 1 град/мин. Через каждые 50 измерений перемеряли 3 контрольных рефлекса. Проведена коррекция интенсивностей отражений на Lp -фактор. Поправки на поглощение не вводились.

Расшифровку структуры (31 независимый неводородный атом) осуществляли прямыми методами на ЭВМ БЭСМ-6 по системе программ «Рентген-75». Расчет основан на многовариантном методе получения наборов фаз структурных амплитуд [23] (по принципу, реализованному в программе «Multan» [24]) и уточнения фаз по тангенс-формуле Карле и Хауптмана [25] с дальнейшим автоматическим исследованием синтезов Фурье [26]. Были выбраны 284 наибольших E -факторов с ограничением $E \geq 1,21$, число составленных независимых Σ_o -соотношений 1103. При расшифровке были получены 1024 варианта наборов фаз, из которых по специальной оценке отобрано 15 лучших.

Правильный вариант имел наилучший R -фактор 0,30, рассчитанный по 1,2 N -пикам с E -синтеза (N — число неводородных атомов структуры). В E -синтезе среди принятых во внимание наивысших 37 пиков 24 принадлежали структуре, т. е. оказались правильными. Два последовательных синтеза Фурье позволили выявить все 31 неводородный атом. Величина R -фактора на этой стадии равнялась 0,25. Дальнейшие этапы поиска атомов N и уточнение координат атомов по полноматричной схеме проводились на ЭВМ НОВА-1200 по системе программ XTL (Syntex, США). Координаты атомов C, N, O уточнялись в анизотропном приближении. Координаты атомов H, найденные из дифференциального синтеза Фурье и априорной стереохимической информации, уточнялись в изотропном приближении. Уточнение проводили по 1480 независимым рефлексам с ограничением $F_o > 3,92 \sigma_F$. Минимизируемая функция имела вид

$$P = Sqrt[\sum(\omega_F(|F_o| - |F_c|)^2)/(N_o - N_v)]$$

(N_o — число рефлексов; N_v — число переменных; вес $-\omega_F = 1/[\sigma_F^2 + (0,01 F_o)^2]$). Окончательный фактор расходимости $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ равен 0,038.

ЛИТЕРАТУРА

1. Китайгородский А. И. (1971) Молекулярные кристаллы, «Наука», М.
2. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Арутюнян Э. Г., Евстратов А. В. (1977) Биоорган. химия, **3**, 725—732.
3. Konnert J., Karle I. L. (1969) J. Amer. Chem. Soc., **91**, 4888—4892.
4. Тищенко Г. Н., Каримов З., Борпсов В. В. (1975) Биоорган. химия, **1**, 378—385.
5. Тищенко Г. Н., Назимова Н. В., Андрианов В. И., Каримов З. (1975) Биоорган. химия, **1**, 386—392.
6. Dobler M., Dunitz J. D., Krajewski J. (1969) J. Mol. Biol., **42**, 603—606.
7. Шишова Т. Г., Симонов В. И. (1976) Кристаллография, **21**, 912—921.
8. Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И., Плетнев В. З., Евстратов А. В., Иванов В. Т., Овчинников Ю. Г. (1977) Биоорган. химия, **3**, 172—179.
9. Neupert-Laves K., Dobler M. (1975) Helv. chim. acta, **58**, 432—442.
10. Karle I. L. (1975) J. Amer. Chem. Soc., **97**, 4379—4386.
11. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., De Titta G. T., Edmond J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. (1975) J. Amer. Chem. Soc., **97**, 7242—7248.
12. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) Biochemistry, **9**, 3474—3478.
13. Ramachandran G. N., Lakshminarayanan A. V., Kolaskar A. S. (1973) Biochim. et biophys. acta, **303**, 8—13.
14. Ramachandran G. N., Kolaskar A. S. (1973) Biochim. et biophys. acta, **303**, 385—388.
15. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Плетнев В. З., Архипова С. Ф. (1971) Химия природн. соединений., 184—191.
16. Dudko A. D., Low B. W. (1975) Acta crystallogr., **B31**, 713—725.
17. Ueki T., Bando S., Ashida T., Kakudo M. (1971) Acta crystallogr., **B27**, 2219—2231.
18. Pattabhi V., Venkateson K., Hall S. K. (1974) J. Chem. Soc. (Perkin Trans II), 1722—1727.
19. Scheraga H. A. (1968) Adv. Phys. Org. Chem., vol. 6, pp. 119—124, Acad. Press, London — N. Y.
20. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Evstratov A. V., Mikhaleva I. I., Bystrov V. F., Portnova S. L., Balashova T. A., Meshcheryakova E. N., Tulchinsky V. M. (1974) Int. J. Pept. Prot. Res., **6**, 465—498.
21. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдулаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Сенявина Л. Б., Мещерякова Е. Н., Попов Е. М., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1971) Химия природн. соединений., 224—245.
22. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Bystrov V. F., Miroshnikov A. I., Shepel E. N., Abdullaev N. D., Efremov E. S., Senyavina L. B. (1970) Biochem. and Biophys. Res. Commun., **39**, 217—225.
23. Андрианов В. И., Тарнопольский Б. Л. (1972) Кристаллография, **17**, 745—749.
24. Germain G., Main P., Woolfson M. M. (1971) Acta crystallogr., **A27**, 368—376.
25. Karle J., Karle I. L. (1966) Acta crystallogr., **21**, 849—857.
26. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1971) Ж. структурн. химии, **12**, 1052—1057.

Поступила в редакцию
2.XII.1976

THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF *Z*-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t

PLETNEV V. Z., GALITSKII N. M., TURKIN N. G.,
TARNOPOLSKII B. L., EVSTRATOV A. V.

†M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry and Institute
of Chemical Physics, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

The crystal structure of *Z*-L-HyIv-D-MeLeu-OBu^t has been solved by direct X-ray method. The orthorhombic crystals belong to the space group $P2_12_12_1$, the number of molecules in the cell is Z 4, cell dimensions are a 22, 306, b 10,969, c 10,462 Å. The coordinates of the C, N, O atoms were refined with anisotropic and H — with isotropic approach to R 0,038. The backbone of the molecule has a conformation of bent type. The side chains of hydroxy- and amino acid residues have pseudo-equatorial outward orientation. The amide and ester groups are in *trans*-configuration. The maximum absolute angle values $\Delta\omega$, φ_C , φ_N , defining the deviation of these groups from planarity are 6,3; 4,5; 12,2°, respectively.