



УДК 547.96.02 + 548.73

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО  
CYCLO[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>-] — МЕЗО-АНАЛОГА  
ВАЛИНОМИЦИНА

Васильев А. Д., Шибанова Т. А., Андрианов В. И.,  
Симонов В. И.

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

Санасарян А. А. \*, Иванов В. Т., Овчинников Ю. А.

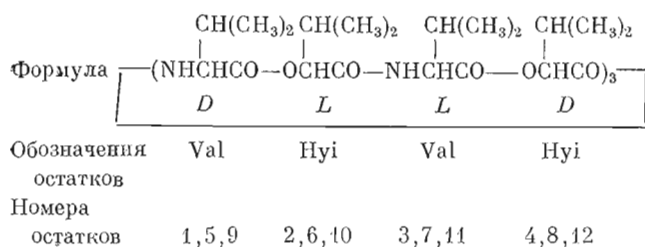
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

Прямыми рентгеноструктурными методами определена кристаллическая структура аналога валиномицина *cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>-] (мезо-валиномицина C<sub>60</sub>H<sub>102</sub>N<sub>6</sub>O<sub>18</sub>). В структуре присутствует центр симметрии и псевдоось симметрии третьего порядка. Деципептидная цепь имеет форму браслета, стабилизированного шестью внутримолекулярными связями типа 4 → 1, образованными амидными C=O- и N—H-группами. Сложноэфирные карбонилы ориентированы по направлению к оси симметрии, образуя центральную полость. Боковые изопропильные группы расположены на периферии молекулы. Найденная структура существенно отличается от структуры кристаллического валиномицина, но полностью соответствует конформации валиномицина и мезо-валиномицина в неполярных растворителях.

Конформационные состояния ионофорного антибиотика валиномицина *cyclo*[-(D-Val-Lac-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>-] и его комплексов с ионами металлов уже в течение ряда лет являются предметом детальных исследований в растворах [1—4] и в кристаллическом состоянии [5—7]. Дополнительная информация о природе сил, ответственных за формирование пространственной структуры валиномицина и за его металлсвязывающие свойства, была получена при изучении синтетических аналогов [8, 9], различающихся размером цикла [10], конфигурацией остатков [11, 12], природой боковых групп [13, 14] или полярных групп основной цепи [15]. Обращало на себя внимание, что если K<sup>+</sup>-комплекс валиномицина имел весьма близкие структуры в кристалле и растворе, то для свободного антибиотика кристаллические конформации существенно отличались от конформаций, найденных в растворе. Представляло интерес выяснить, сохраняются ли подобные взаимоотношения среди других деципептидов валиномицинового ряда.

В настоящей работе рассматриваются результаты рентгеноструктурного исследования мезо-аналога валиномицина (называемого ниже мезо-валиномицин), в котором вместо остатков L-молочной кислоты природного антибиотика присутствуют остатки L-α-оксиизовалериановой кислоты (Hyi).

\* Адрес в настоящее время: Ереванский филиал Института чистых реактивов АН СССР.



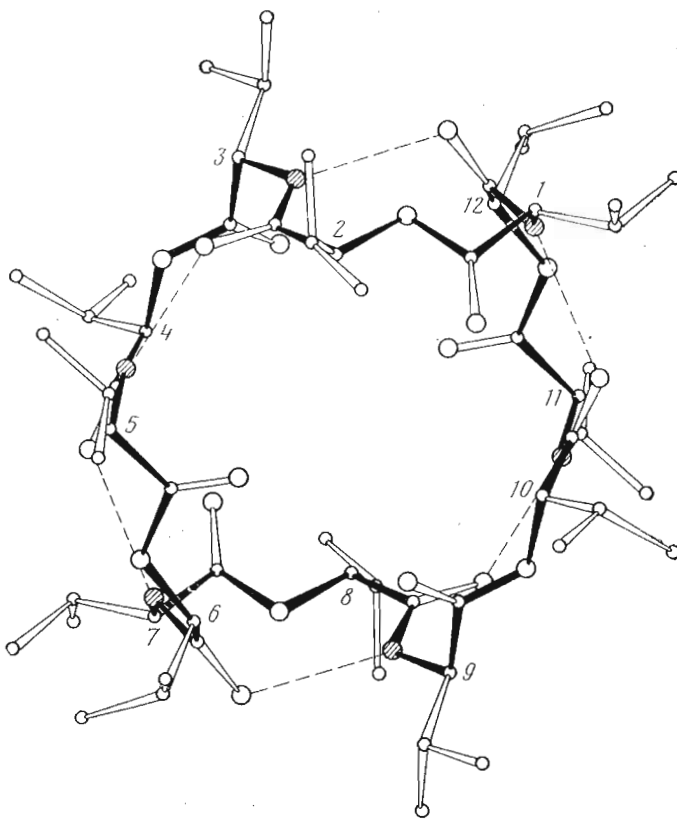
Этот аналог исключительно эффективно связывает ионы калия в растворах (константы устойчивости комплекса в метаноле и этаноле на 1—2 порядка выше, чем у валиномицина [13]) и обладает более медленной, чем у валиномицина, скоростью диссоциации комплекса, обнаруживаемой как в растворах [16], так и в липидных мембранах [17]. Мезо-валиномицин не обнаруживает антимикробной активности [18], что, по-видимому, является следствием упомянутых выше особенностей поведения. Конформационные состояния мезо-валиномицина и его комплекса в растворах рассмотрены в работе [13].

Геометрические параметры найденной структуры приведены в табл. 1—5, внешний вид дан на рисунке. Структура является центросимметричной, имеется также псевдоось симметрии третьего порядка (или зеркальная псевдоось шестого порядка). Амидные группы образуют шесть приблизительно равноценных внутримолекулярных водородных связей NH...OC типа 4 → 1 (табл. 3) со средним расстоянием N...O 2,92 Å, обычным для «β-изгибов» в циклических пептидах (см. [20] и цитированные там работы). Замкнутые водородными связями 10-членные циклы образуют конденсированную цилиндрическую («браслетную») систему, аналогичную найденной ранее для валиномицина, мезо-валиномицина и их комплексов с ионами

Таблица 1

Координаты и параметры изотропного теплового движения базисных атомов молекулы *cyclo*[(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>]

АТОМЫ	x/a	y/b	z/c	B <sub>j</sub> , Å	АТОМЫ	x/a	y/b	z/c	B <sub>j</sub> , Å
N <sub>1</sub>	0,3695	0,7521	0,5604	5,26	O' <sub>4</sub>	0,3918	0,2596	0,4547	5,17
C <sup>α</sup> <sub>1</sub>	0,3574	0,7544	0,6896	5,71	C <sup>α</sup> <sub>4</sub>	0,4426	0,2372	0,3946	5,63
C <sup>β</sup> <sub>1</sub>	0,3692	0,8606	0,7413	6,36	C <sup>β</sup> <sub>4</sub>	0,4335	0,1601	0,2932	7,29
C <sup>γ</sup> <sub>1</sub>	0,3347	0,9400	0,6738	8,19	C <sup>γ</sup> <sub>4</sub>	0,4044	0,0655	0,3405	10,49
C <sup>γ</sup> <sub>1</sub>	0,3549	0,8611	0,8762	8,99	C <sup>γ</sup> <sub>4</sub>	0,4085	0,2147	0,1833	11,53
C' <sub>1</sub>	0,3908	0,6699	0,7490	7,00	C' <sub>4</sub>	0,4820	0,1989	0,4863	5,00
O <sub>1</sub>	0,4378	0,6756	0,7753	10,34	O <sub>4</sub>	0,5250	0,1626	0,4533	6,27
O' <sub>2</sub>	0,3616	0,5865	0,7662	5,97	N <sub>5</sub>	0,4699	0,2109	0,6041	5,22
C <sup>α</sup> <sub>2</sub>	0,3888	0,4922	0,7973	6,84	C <sup>α</sup> <sub>5</sub>	0,5116	0,1883	0,6946	5,11
C <sup>β</sup> <sub>2</sub>	0,3799	0,4593	0,9299	8,44	C <sup>β</sup> <sub>5</sub>	0,4864	0,1874	0,8216	6,22
C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	0,4126	0,5249	1,0121	13,92	C <sup>γ</sup> <sub>5</sub>	0,4452	0,1016	0,8316	8,03
C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	0,3199	0,4544	0,9593	9,90	C <sup>γ</sup> <sub>5</sub>	0,5305	0,1727	0,9176	8,66
C' <sub>2</sub>	0,3680	0,4094	0,7128	6,12	C' <sub>5</sub>	0,5532	0,2699	0,6827	5,05
O <sub>2</sub>	0,3826	0,3178	0,7295	8,02	O <sub>5</sub>	0,5449	0,3602	0,6839	9,37
N <sub>3</sub>	0,3353	0,4376	0,6218	5,96	O' <sub>6</sub>	0,6022	0,2298	0,6688	4,78
C <sup>α</sup> <sub>3</sub>	0,3208	0,3617	0,5294	6,16	C <sup>α</sup> <sub>6</sub>	0,6468	0,2999	0,6472	5,33
C <sup>β</sup> <sub>3</sub>	0,2704	0,3965	0,4641	7,83	C <sup>β</sup> <sub>6</sub>	0,6956	0,2587	0,7185	5,96
C <sup>γ</sup> <sub>3</sub>	0,2580	0,3203	0,3575	10,33	C <sup>γ</sup> <sub>6</sub>	0,6861	0,2620	0,8520	9,32
C <sup>γ</sup> <sub>3</sub>	0,2237	0,4002	0,5532	10,15	C <sup>γ</sup> <sub>6</sub>	0,7127	0,1503	0,6740	8,27
C' <sub>3</sub>	0,3684	0,3500	0,4452	6,89	C' <sub>6</sub>	0,6593	0,3050	0,5160	5,01
O <sub>3</sub>	0,3822	0,4162	0,3744	10,87	O <sub>6</sub>	0,6962	0,3604	0,4827	5,76



○ C      ◐ N      ○ O

Пространственное расположение атомов в молекуле кристаллического мезо-валиномицина (указаны номера атомов  $C^\alpha$ )

металлов в растворе [4, 13], а также для кристаллического  $K^+$ -комплекса валиномицина [7]. Сложноэфирные карбонилы ориентированы по направлению к оси симметрии и образуют молекулярную полость, выполняющую

Таблица 2

Длины связей (А) в молекуле *cislo* [ $-(D\text{-Val-Hyi-Val-D-Hyi})_3-$ ]

Связь	Остаток						среднее значение
	1,7	2,8	3,9	4,10	5,11	6,12	
$N_j - C_j^\alpha$	1,47	—	1,47	—	1,47	—	1,47
$O'_j - C_j^\alpha$	—	1,44	—	1,46	—	1,47	1,46
$C_j^\alpha - C'_j$	1,52	1,52	1,52	1,50	1,50	1,49	1,51
$C'_j - O_j$	1,21	1,25	1,22	1,22	1,19	1,23	1,22
$C'_j - O'_{j+1}$	1,33	—	1,31	—	1,33	—	1,32
$C'_j - N_{j+1}$	—	1,35	—	1,35	—	1,34	1,35
$C_j^\alpha - C_j^\beta$	1,53	1,55	1,52	1,53	1,54	1,55	1,54
$C_j^\beta - C_j^{\gamma 1}$	1,54	1,54	1,53	1,53	1,54	1,55	1,54
$C_j^\beta - C_j^{\gamma 2}$	1,53	1,50	1,58	1,54	1,53	1,50	1,53

щую при комплексообразовании роль ионсвязывающего центра. Боковые изопропилные группы расположены на периферии молекулы. Приведенные в табл. 5 поворотные углы \*  $\Phi, \psi, \omega$  и  $\chi$  близки к расчетным значениям, отвечающим минимуму потенциальной энергии модельного депсипептида Ac-Val-D-Hyi-NHMe [2]. Значения  $|\Delta\omega| = 3,1-13,0^\circ$ , характеризующие степень отклонения амидных и сложноэфирных групп от планарности, как и приведенные в табл. 2 и 4 длины связей и валентные углы, находятся в обычных пределах.

Таблица 3

Длины водородных связей (Å)  
в молекуле  
*cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>-]

Связь	Длина
N <sub>5</sub> ...O <sub>2</sub> , N <sub>11</sub> ...O <sub>8</sub>	2,92
N <sub>4</sub> ...O <sub>10</sub> , N <sub>7</sub> ...O <sub>4</sub>	2,88
N <sub>3</sub> ...O <sub>12</sub> , N <sub>9</sub> ...O <sub>6</sub>	2,96

Найденная конформация близка к описанной недавно в кратком сообщении конформации кристаллического мезо-валиномицина, выращенного из смеси гексан — диметилформамид [21]. Вместе с тем она существенно отличается от конформации кристаллического валиномицина, в которой вместо шести водородных связей 4 → 1 присутствуют четыре связи 4 → 1 и две связи 5 → 1 [5, 6]. Полученные данные свидетельствуют об увеличении энергетической предпочтительности браслетных форм при замене метильных групп остатков Lac валиномицина на стерически более затруд-

Таблица 4

Валентные углы (град) в молекуле *cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>-]

Угол	Остаток					
	1,7	2,8	3,9	4,10	5,11	6,12
C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —O <sub>j</sub>	125,6	118,8	123,7	119,6	125,6	118,5
O <sub>j</sub> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —N <sub>j+1</sub>	—	122,4	—	121,9	—	122,9
O <sub>j</sub> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —O <sub>j+1</sub>	123,9	—	123,9	—	122,3	—
C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —N <sub>j+1</sub> —C <sub>j+1</sub> <sup>α</sup>	—	119,7	—	118,7	—	121,2
C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —O <sub>j+1</sub> —C <sub>j+1</sub> <sup>α</sup>	118,2	—	121,2	—	118,5	—
N <sub>j</sub> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup>	107,4	—	107,3	—	107,1	—
O <sub>j</sub> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup>	—	107,0	—	108,7	—	110,4
C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —N <sub>j+1</sub>	—	118,8	—	118,4	—	118,6
C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup> —O <sub>j+1</sub>	110,4	—	112,3	—	112,1	—
N <sub>j</sub> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>β</sup>	110,1	—	110,2	—	109,7	—
O <sub>j</sub> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>β</sup>	—	113,3	—	109,3	—	107,7
C <sub>j</sub> <sup>γ1</sup> —C <sub>j</sub> <sup>β</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ2</sup>	110,2	115,7	110,4	116,6	110,2	112,5
C <sub>j</sub> <sup>γ1</sup> —C <sub>j</sub> <sup>β</sup> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup>	108,8	110,9	109,3	110,5	110,0	111,0
C <sub>j</sub> <sup>γ2</sup> —C <sub>j</sub> <sup>β</sup> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup>	108,1	109,8	110,0	110,2	110,5	111,9
C <sub>j</sub> <sup>β</sup> —C <sub>j</sub> <sup>α</sup> —C <sub>j</sub> <sup>γ</sup>	112,2	109,8	112,4	112,8	111,9	110,6

\* Отсчет углов соответствует номенклатуре IUPAC — IUB — 1974 [19]; за нулевую точку отсчета углов в вращения боковых изопропилных цепей вокруг связей C<sup>α</sup> — C<sup>β</sup> (χ<sub>i</sub>) в остатках L-Val (L-Hyi) и D-Val (D-Hyi) принято затененное положение связей C<sup>α</sup> — N (C<sup>α</sup>—O') и C<sup>α</sup>—C' с C<sup>β</sup>—C<sup>γ1</sup> и C<sup>β</sup>—C<sup>γ2</sup> соответственно.

Конформационные параметры (град) в молекуле *cis*- $[(D\text{-Val-Hyi-Val-D-Hyi})_3]$ 

Оста-ток	$\Phi$	$\Psi$	$\omega$	$ \Delta\omega $	$\chi$	Оста-ток	$\Phi$	$\Psi$	$\omega$	$ \Delta\omega $	$\chi$
<i>D</i> -Val	91,0	-98,7	167,0	13,0	178,7	<i>L</i> -Val	-91,0	98,7	-167,0	13,0	-178,7
<i>L</i> -Hyi	-130,2	7,0	171,5	8,5	-75,4	<i>D</i> -Hyi	130,2	-7,0	-171,5	8,5	75,4
<i>L</i> -Val	-77,1	111,2	-171,3	8,7	174,4	<i>D</i> -Val	77,1	-111,2	171,3	8,7	-174,4
<i>D</i> -Hyi	125,6	-13,3	-170,7	9,3	77,4	<i>L</i> -Hyi	-125,6	13,3	170,7	9,3	-77,4
<i>D</i> -Val	69,5	-126,9	175,7	4,3	-175,3	<i>L</i> -Val	-69,5	126,9	-175,7	4,3	175,3
<i>L</i> -Hyi	-98,5	-0,6	-176,9	3,1	-64,7	<i>D</i> -Hyi	98,5	0,6	176,9	3,1	64,7

ненные изопропильные группы остатков  $\alpha$ -оксиизовалериановой кислоты мезо-валиномицина. Обнаруженная конформационная жесткость мезо-валиномицина, по-видимому, ответственна как за упоминавшуюся выше относительно медленную кинетику диссоциации  $K^+$ -комплекса, так и за его высокую термодинамическую стабильность.

### Экспериментальная часть

Кристаллы мезо-валиномицина были получены медленным охлаждением раствора в изопропиловом спирте. Для получения рентгеновских экспериментальных данных был отобран монокристалльный образец неправильной формы с максимальным диаметром 0,46 мм. Рентгенографическое исследование выявило моноклинную симметрию кристаллов; анализ закономерностей погасаний дифракционных отражений однозначно указал на принадлежность их к centrosymmetricной федоровской группе симметрии  $P2_1/n$ . В примитивной элементарной ячейке размерами  $a$  24,995,  $b$  12,996,  $c$  11,110 Å и  $\gamma$  89,20° подлежали размещению две молекулы состава  $C_{60}H_{102}N_6O_{18}$ . Учитывая четырехкратность общего кристаллографического положения в группе  $P2_1/n$  и то, что единственным частным положением в ней является центр симметрии, уже на этой стадии анализа была ясна точная centrosymmetricность молекул  $C_{60}H_{102}N_6O_{18}$  в исследуемых кристаллах. Другими словами, в независимой области указанной выше элементарной ячейки предстояло локализовать 30 атомов С, 3 атома N, 9 атомов O и 51 атом H. Атомы второй половины молекулы связаны с базисным центром инверсии.

Трехмерный набор интегральных интенсивностей дифракционных отражений получен в автоматическом дифрактометре фирмы Syntex (США) на монохроматизированном отражении от монокристалла графита медном излучении и состоял из 3433 независимых рефлексов. Для корректного применения статистических методов этот набор был расширен до 4801 отражения за счет включения слабых («экспериментальные нули») рефлексов. Определение атомной структуры выполнено прямыми методами по программам «Рентген-75» [22]. Первоначальные попытки расшифровки этой структуры в автоматическом режиме не привели к положительным результатам. Задача была решена путем «ручного» подбора некоторых параметров метода. Для определения знаков структурных амплитуд были выбраны 400 рефлексов с  $E \geq 1,5$ , которые дали возможность составить около 2000 тройных структурных произведений. Всего по этим данным было просчитано 512 вариантов знаков. Три лучших по статистическим оценкам набора знаков использовались для построения соответствующих  $E$ -синтезов. Один из трех синтезов выделялся сравнительно равномерным распределением высот его пиков, и фактор расходимости, вычисленный с учетом положения 42 сильнейших максимумов этого синтеза, составил по амплитудам  $E$ -набора 30,3%. Два других синтеза приводили к  $R$ -факторам, которые превосходили 50%.

К лучшему из *E*-синтезов была применена процедура уточнения фаз структурных амплитуд [23, 24]. На *E*-синтезе локализовались 42 (по числу базисных атомов структуры без учета атомов Н) сильнейших максимума и использовались для вычисления знаков структурных амплитуд. Вклад каждого такого пика был строго пропорционален его высоте на исходном синтезе. Полученные таким способом знаки использовались совместно с экспериментальными модулями структурных амплитуд для построения следующего приближения распределения электронной плотности в кристалле. На этом распределении вновь локализовались 42 сильнейших пика, и процедура повторялась. Всего было сделано 4 цикла уточнения фаз. Если на исходном *E*-синтезе из 42 сильнейших пиков атомам структуры отвечали 37, то уже после двух итераций все 42 наиболее мощных максимума синтеза отвечали положению базисных атомов структуры. Два заключительных цикла уточнения привели к более правильному распределению высот максимумов и к координатам атомов, которые были пригодны для дальнейшего уточнения структуры методом наименьших квадратов. Фактор расходимости по полному массиву независимых структурных амплитуд в процессе уточнения знаков менялся следующим образом: 55,7; 49,8; 35,1; 31,2 и 30,8%.

Учет высот пиков и межатомных расстояний уже на этом этапе анализа структуры позволил провести практически однозначное сопоставление полученной модели молекулы со структурной формулой соединения. Дополнительной проверки требовала дифференциация остатков Val и Hu<sub>i</sub>, так как без учета атомов Н, которые пока еще не локализованы, необходимо надежно различить атомы N и O. Такая проверка была сделана в процессе уточнения структуры методом наименьших квадратов. В изотропном приближении тепловых колебаний базисных атомов C, N и O (без учета атомов Н) структура была уточнена до *R* 18,3%. Учет анизотропии тепловых колебаний неводородных атомов снизил этот фактор до *R* 12,1%. Работа по уточнению структуры с целью локализации 51 базисного атома Н продолжается.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ivanov V. T., Laine I. A., Abdullaev N. D., Senyavina L. B., Popov E. M., Ovchinnikov Yu. A., Shemyakin M. M. (1969) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, 34, 803—815.
2. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев 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. соедин.*, 221—246.
3. Davies D. G., Tosteson D. C. (1975) *Biochemistry*, 14, 3962—3969.
4. Bystrov V. F., Gavrilov Yu. D., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1977) *Eur. J. Biochem.*, 78, 63—82.
5. Karle I. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 4379—4386.
6. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., De Titta G. T., Edmonds J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, 97, 7242—7247.
7. Neupert-Laves K., Dobler M. (1975) *Helv. chim. acta*, 58, 432—442.
8. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. (1974) Мембрано-активные комплексы, «Наука», М.
9. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. (1974) *Tetrahedron*, 30, 1871—1890.
10. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. П. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 5—16.
11. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 214—225.
12. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 226—238.
13. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Сычев С. В., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1974) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2310—2319.
14. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T. (1977) in *Biochemistry of Membrane Transport* (Semenza G., Sarafoli E., eds.), pp. 123—146, Springer-Verlag, Berlin — Heidelberg.
15. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) *Биоорган. химия*, 1, 869—875.

16. Санасарян А. А. (1974) Канд. дис. Структура и функция аналогов валлиномицина с модифицированными боковыми цепями и измененной конфигурацией асимметрических центров, М.
17. Eisenman G., Krasne S., Ciani S. (1975) Ann. N. Y. Acad. Sci., 264, 34—60.
18. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Фейгина М. Ю., Алданова Н. А., Швецов Ю. Б., Фовина Л. А. (1966) Ж. орган. химии, 36, 1391—1405.
19. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1974) Pure Appl. Chem., 40, 293—308.
20. Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1976) Биоорганическая химия, 2, 1597—1605.
21. Плегнев В. З., Галицкий Н. М., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1977) Биоорганическая химия, 3, 1427—1429.
22. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1974) Ж. структуры химии, 15, 911—916.
23. Simonov V. I. (1976) in Crystallographic Computing Techniques (Ahmed F. R., Huml K., Sedlacek B., eds.), pp. 138—146, Munksgaard, Copenhagen.
24. Буквецкая Л. В., Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И. (1977) Кристаллография, 22, 492—497.

Поступила в редакцию  
27.III.1978

**THREE-DIMENSIONAL STRUCTURE OF CRYSTALLINE  
CYCLO[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>], MESO-ANALOG OF VALINOMYCIN**

VASILJEV A. D., SHIBANOVA T. A., ANDRIANOV V. I.,  
SIMONOV V. I., SANASARYAN A. A., IVANOV V. T.,  
OVCHINNIKOV Yu. A.

*A. V. Shubnikov Institute of Crystallography and M. M. Shemyakin  
Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The structure of monoclinic *cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>3</sub>] crystals grown from solution in isopropyl alcohol has been solved by direct methods of X-ray structure analysis. Space group is  $P2_1/n$ ;  $a$  24.995,  $b$  12.996,  $c$  11.110 Å;  $\gamma$  89.20°;  $Z$  2. The molecule has the symmetry center and three-fold pseudo-axis. Four intramolecular 4 → 1 hydrogen bonds fix the depsipeptide chain in a «bracelet-like» conformation. The ester carbonyls are oriented towards the pseudo-axis, thereby forming the central cavity in the molecule. The side-chain isopropyl groups are situated on the periphery of the molecule and form hydrophobic shielding. This structure differs substantially from the structure of crystalline valinomycin, but it fully corresponds to the conformation of valinomycin and *meso*-valinomycin in non-polar solvents.