



УДК 547.96

ИЗУЧЕНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ СОСТОЯНИЙ
ЦИКЛОПЕПТИДНЫХ СИСТЕМ.14*. КОМПЛЕКСЫ ЦИКЛОГЕКСАПЕПТИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОСТАТКИ
N-МЕТИЛАМИНОКИСЛОТ, С ИОНАМИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ

*Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л.,
Сычев С. В., Лапшин В. В., Костецкий П. В.,
Овчинников Ю. А.*

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

Изучено комплексообразование с ионами щелочных металлов соединений

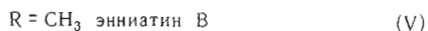
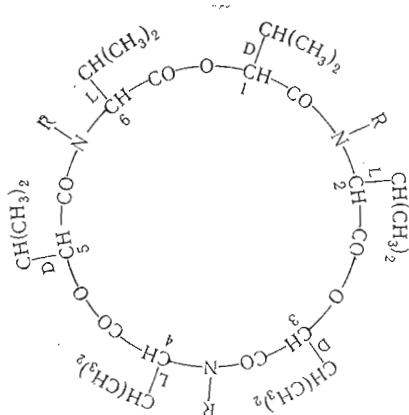
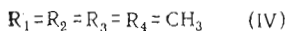
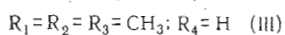
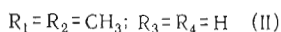
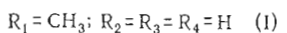
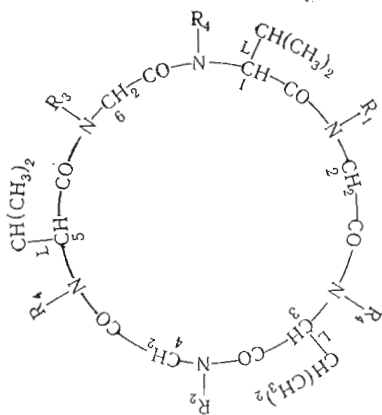
*цикло(-L-Val-Sar-L-Val-Gly-L-Val-Gly-) (I),
цикло(-L-Val-Sar-L-Val-Sar-L-Val-Gly-) (II),
цикло(-L-Val-Sar-L-Val-Sar-L-Val-Sar-) (III)*

по спектрам КД, ЯМР и ИК-спектрам. Соединения (I) – (III) связывают в растворах ионы Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ . Циклопептид (III) образует комплексы с соотношением макроцикл : катион = 1 : 1 и 2 : 1 («сэндвич»), причем последние менее устойчивы. Установлена пространственная структура комплексов. В области амид А ИК-спектров Na^+ -комплексов соединений (II) и (III) обнаружены низкочастотные полосы, не связанные с присутствием внутримолекулярных водородных связей $\text{NH}\dots\text{OC}$.

В ходе систематического исследования закономерностей формирования пространственной структуры циклопептидных систем нами было показано, что циклические гексапептиды, построенные из остатков обычных α -аминокислот (глицин, аланин, валин и т. п.), как правило, принимают сравнительно плоские структуры «складчатого листа» с двумя трансаннулярными внутримолекулярными водородными связями (ВМВС) [2, 3]. Последовательное введение одной, двух, трех и шести N-метильных групп — соединения (I) – (IV) [4] — дестабилизирует эту конформацию, что создает предпосылки для образования молекулярной полости и наводит на мысль о возможности связывания в ней ионов металлов за счет ион-дипольных взаимодействий с карбонильными группами. В этом отношении N-метилированные циклопептиды напоминают антибиотики энцистатиновой группы, являющиеся типичными представителями мембраноактивных комплексонов [5, 6]. Например, соединение (III) можно рассматривать как своеобразный аналог энцистатина В (V), у которого обращена конфигурация асимметрических центров, удалены три изопропильные группы и сложноэфирные группы заменены на амидные.

В статье показано, что соединения (I) – (III) действительно образуют комплексы с ионами щелочных металлов, и исследована структура таких комплексов.

* Сообщение 13 см. [1].



Титрование растворов соединений (I) — (III) в 96% -ном водном этаноле 0,97 M NaClO₄ сопровождается сильными изменениями дихроичного поглощения вплоть до показанных на рис. 1 (кривые 3) и рис. 2 (кривые 4) предельных значений, отвечающих полному комплексообразованию. Кривые КД соединений (IV), имеющего жестко фиксированную пространственную структуру, напротив, не изменялись при добавлении солей. Зависимости степени комплексообразования α соединений (I) — (III) от соотношения концентрации соли к концентрации циклопептида b_0/a_0 носят плавный характер с выходом на плато при больших избытках соли; в качестве примера на рис. 3, а показана соответствующая зависимость для соединения (III). Полученные данные согласуются с эквимолярной структурой Na⁺-комплексов (соотношение макроцикл : катион = 1 : 1); константы устойчивости, рассчитанные на основании этих данных, приведены в табл. 1 (о методе расчета см. [6]). При титровании соединения (III) солями лития, калия и цезия не удалось достичь полного комплексообразования из-за низкой устойчивости комплекса или ограниченной растворимости соли. Поэтому приведенные в табл. 1 значения констант устойчивости носят приближенный характер. Тем не менее вытекающий из табл. 1 ряд избирательности комплексообразования Na⁺ > K⁺ > Cs⁺, Li⁺ не вызывает сомнений.

Интенсивные хирально-оптические эффекты при ~205 нм на кривых КД комплексов соединений (I) — (III) связаны с $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами третичных амидных групп. С одной стороны, это следует из соответствия их положения максимуму полосы УФ-поглощения N-метилированных пептидов [7] и с другой — из прямой пропорциональной зависимости их интенсивности от числа N-метиламидных группировок (см. рис. 1 и 2). Сопоставление кривых КД комплексов соединения (III) с кривыми КД энниатиновых комплексов (точнее, их энантиомеров; в качестве примера на рис. 2, б приведена кривая K⁺-комплекса энантио-энниатина В) обнаруживает их весьма близкое сходство как в области $n \rightarrow \pi^*$ -переходов (220—240 нм), так и $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходов третичных амидных групп. На основании приведенных данных можно сделать вывод об общих принципах построения комплексов соединений (I) — (III) и энниатиновых циклодеспептидов. Отвечающая этим принципам структура Na⁺-комплекса соединения (III) показана на рис. 4. В предложенной конформации присутствует ось симметрии третьего порядка и все амидные связи имеют *транс*-конфигурацию. Катион, рас-

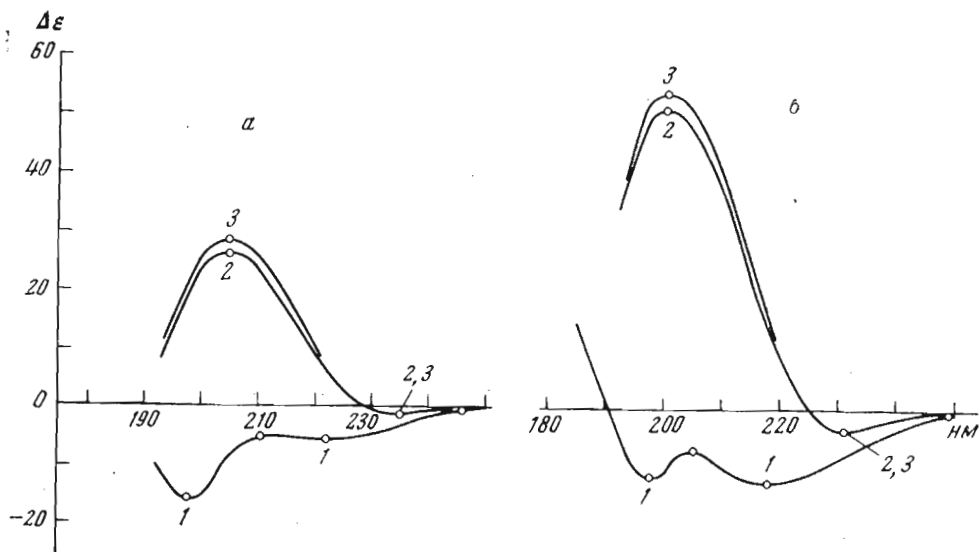


Рис. 1. Кривые КД циклопептидов: *a* — соединение (I), *b* — соединение (II); 1 — C_2H_5OH , 2 — $0,1 M NaClO_4/C_2H_5OH$, 3 — 100%-ное комплексообразование с Na^+ (расчетная кривая)

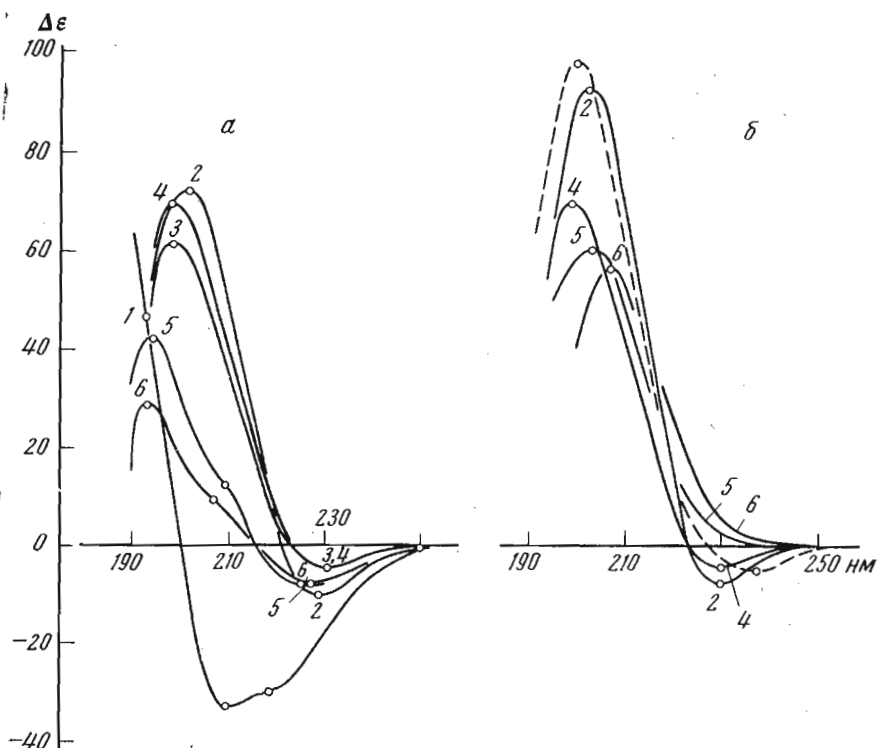


Рис. 2. Кривые КД циклопептида (III): *a* — экспериментальные кривые, *b* — кривые, рассчитанные на 100%-ное комплексообразование; 1 — C_2H_5OH , 2 — $7,04 \cdot 10^{-2} M LiCl/C_2H_5OH$, 3 — $0,1 M NaClO_4/C_2H_5OH$, 4 — $0,97 M NaClO_4/C_2H_5OH$, 5 — $0,722 \cdot 10^{-2} M KCl/C_2H_5OH$, 6 — $1,73 \cdot 10^{-2} M CsCl/C_2H_5OH$ (штриховой линией показана кривая K^+ -комплекса энантио-энниатина В)

положенный в центральной полости, взаимодействует с карбонилами всех шести амидных групп. Из них три (принадлежащие остаткам саркозина) ориентированы вниз от средней плоскости цикла, а три (принадлежащие остаткам *L*-Val) -- вверх от нее. Из рис. 4 и приведенных в подписи к нему приближенных ($\pm 20^\circ$) параметров Φ и ψ видно, что системы хромофорных групп в Na^+ -комплексе соединения (III) имеют противоположную хираль-

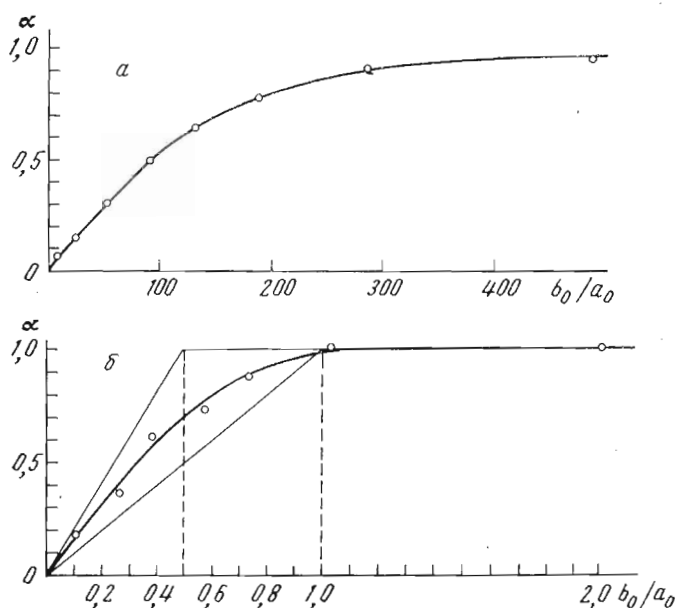


Рис. 3. Кривые титрования соединения (III): *a* — NaClO_4 в $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ по данным КД, $a_0 = 0,727 \cdot 10^{-4}$ М; *б* — NaSCN в CD_3CN по данным ЯМР, $a_0 = 0,63 \cdot 10^{-1}$ М ($\alpha = 1 - S_{\text{своб}}/S_{\text{обит}}$)

ность, т. е. отвечающие им хирально-оптические эффекты должны иметь противоположные знаки. Другими словами, эффект $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода вторичных амидных групп должен иметь отрицательный знак и, будучи расположенным примерно при 190 нм [7], должен частично перекрываться с эффектом от третичных амидных групп и понижать его интенсивность. В соответствии с этим комплекс соединения (III) имеет более низкую, чем эниативовые комплексы, интенсивность полос дихроичного поглощения примерно при 205 нм (рис. 2, б), поскольку у эниативов вместо вторич-

Таблица 1

Константы устойчивости комплексов соединений (I) — (III) с ионами щелочных металлов

Соединение	Li^+	Na^+	K^+	Cs^+
(I)	—	170	—	—
(II)	—	250	—	—
(III)	60	280	150	50

ных амидных присутствуют сложноэфирные группы, не имеющие максимума $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехода в обсуждаемой спектральной области [8].

Важные данные о строении комплексов соединения (III) были получены из спектров ЯМР. Как видно из рис. 5, *a* и *б* (см. также [4]), в CD_3CN присутствуют три конформера этого циклопептида, отделенных достаточно высоким энергетическим барьером. Анализ области *N*-метиль-

ных групп показывает, что две из них, составляющие 52 и 25% от общей смеси, не имеют элементов симметрии и третья (23% $\delta_{N-мс}$ 3,14 м.д.) в соответствии с формулой имеет ось симметрии (по крайней мере, во временной шкале ЯМР). При добавлении NaSCN интенсивность сигналов несимметричных форм падает, а сигнал симметричной формы растет по интенсивности и смещается в область слабого поля. Отсюда следует, что пон

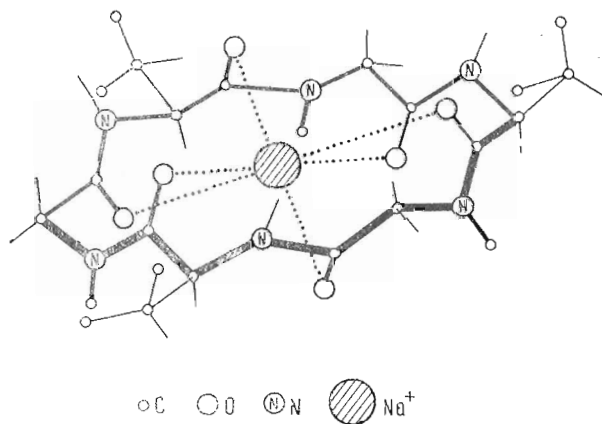


Рис. 4. Конформация Na^+ -комплекса соединения (III) ($L-Val$: $\phi \rightarrow 75^\circ$, ψ 155° , саркозин: ϕ 85° , ψ -160°)

с высокой (в шкале метода ЯМР) частотой мигрирует между молекулой комплекса и симметричной молекулой свободного циклопептида — процесс, возможный только при одинаковой («полностью *cis*» или «полностью *trans*») конфигурации третичных амидных групп в комплексе и симметричной форме. Этот вывод согласуется со структурой, изображенной на рис. 4, и с доказанной ранее [4] *trans*-конфигурацией всех амидных связей в симметричной форме.

Таблица 2

Химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия протонов эквивалентного матричного комплекса соединения (III)

Растворитель	Химические сдвиги, м.д.						Константы спин-спинового взаимодействия		
	CH_3	$C^{\beta}H$	$C^{\alpha}H$	$C^{\alpha}H_2$	$N-CH_3$	$N-H$	$^3J_{NH-C^{\alpha}H^*}$	$^3J_{C^{\alpha}H-C^{\beta}H}$	$^2J_{C^{\alpha}H_2}$
CD_3CN	1,01 1,05	2,24	4,42	3,50 4,46	3,45	7,6	5,1	5,1	16,3
$(CD_3)_2SO$	0,99 1,03	2,10	3,40	2,70 3,51	3,23	8,43	5,4	**	15,1

* Константы приведены с учетом поправки на электроотрицательность заместителей, $J_{испр} = 1,09 J_{экср}$.

** Константу определить не удалось из-за перекрывания сигналов.

Кривая зависимости степени комплексообразования от избытка соли, рассчитанная по интенсивностям сигналов N-метильных групп, проходит выше теоретической кривой, отвечающей комплексам типа 1:1 с бесконечно высокой константой устойчивости, и указывает на образование при недостатке соли комплексов с соотношением макроцикл: катион > 1:1 (рис. 3, б). Основываясь на начальном наклоне кривой, мы приписываем

пайденным комплексам «сандвичевую» структуру с соотношением макроцикл : катион = 2 : 1. Как и следовало ожидать, исходя из общих соображений, максимальная концентрация «сандвичевого» комплекса наблюдается при $b_0/a_0 \approx 0,5$, а при дальнейшем добавлении соли он переходит в эквимольный комплекс. Этот процесс прослеживается по изменениям константы ${}^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ комплекса: равная 6,9 Гц при $b_0/a_0 = 0,4$, она постепенно уменьшается до 5,1 Гц при $b_0/a_0 = 1,0$ и далее не меняется при переходе к $b_0/a_0 = 2,0$. Причины уменьшения константы ${}^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ у эквимольного комплек-

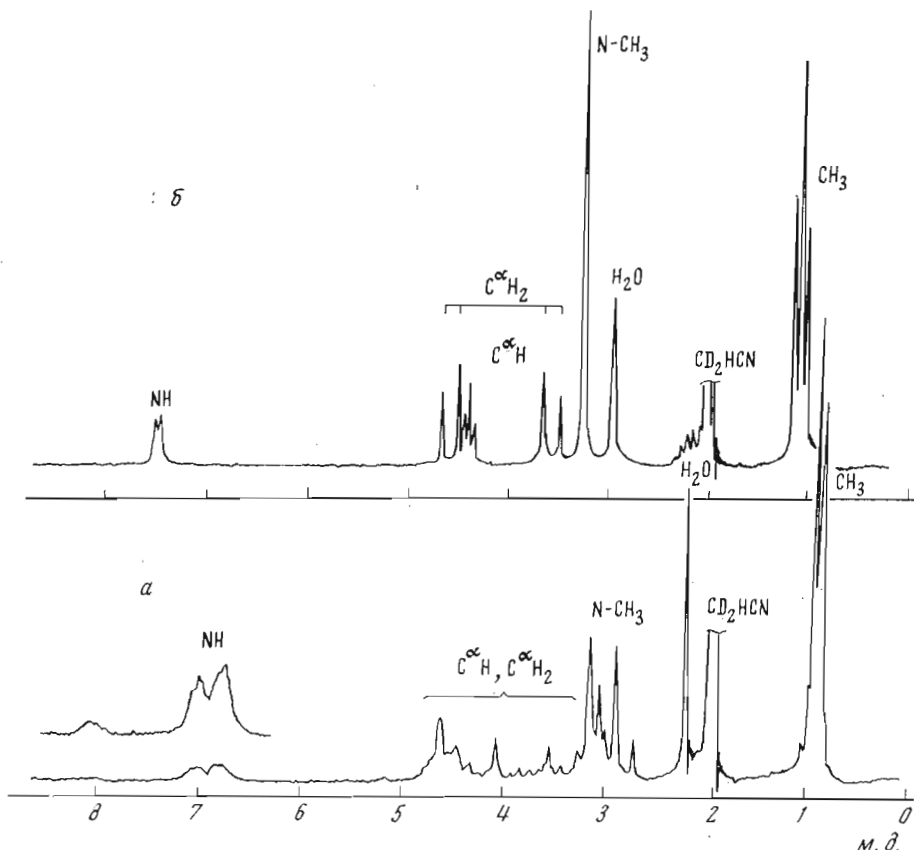
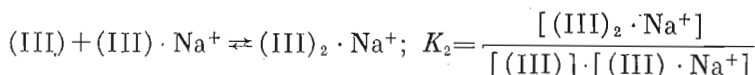
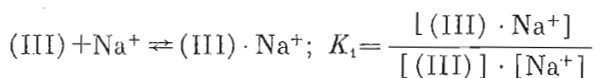


Рис. 5. Спектры ЯМР соединения (III): а – в CD_3CN , б – Na^+ -комплекса в CD_3CN

са, по сравнению с «сандвичем», будут рассмотрены ниже. Тот факт, что комплекс 2 : 1 почти отсутствует уже при $b_0/a_0 \approx 1$, указывает на значения констант K_2 , по крайней мере на два порядка уступающие K_1 :



Естественно, что в разбавленных растворах при столь низких значениях K_2 комплексы 2 : 1 практически не образуются. Поэтому они и не были обнаружены при исследовании комплексов методом КД, выполненном при концентрациях циклопептидов $\leq 10^{-3}$ М.

При попытке титрования циклопептида (III) KSCN и CsSCN в CD_3CN даже при небольших концентрациях соли ($b_0/a_0 \approx 0,2$) выпали осадки кристаллических комплексов, т. пл. 325 и 316–317°. Методом пламенной

спектрофотометрии для них было определено содержание K^+ и Cs^+ , точно отвечающее стехиометрии 1 : 1. Картина, наблюдающаяся при титровании (III) $NaSCN$ в $(CD_3)_2SO$, близка рассмотренной выше для CD_3CN (рис. 5 и 6), за тем исключением, что в исходном растворе присутствует только одна несимметричная форма, и для полного комплексобразования требуются большие избытки соли ($b_0/a_0 \geq 5$); в случае K^+ -комплекса остается $\sim 20\%$ свободной формы даже при $b_0/a_0 = 7$. Константы $^3J_{NH-CH}$ у натриевого комплекса составляют 5,4 Гц и у калиевого 6,5 Гц. Такое увеличе-

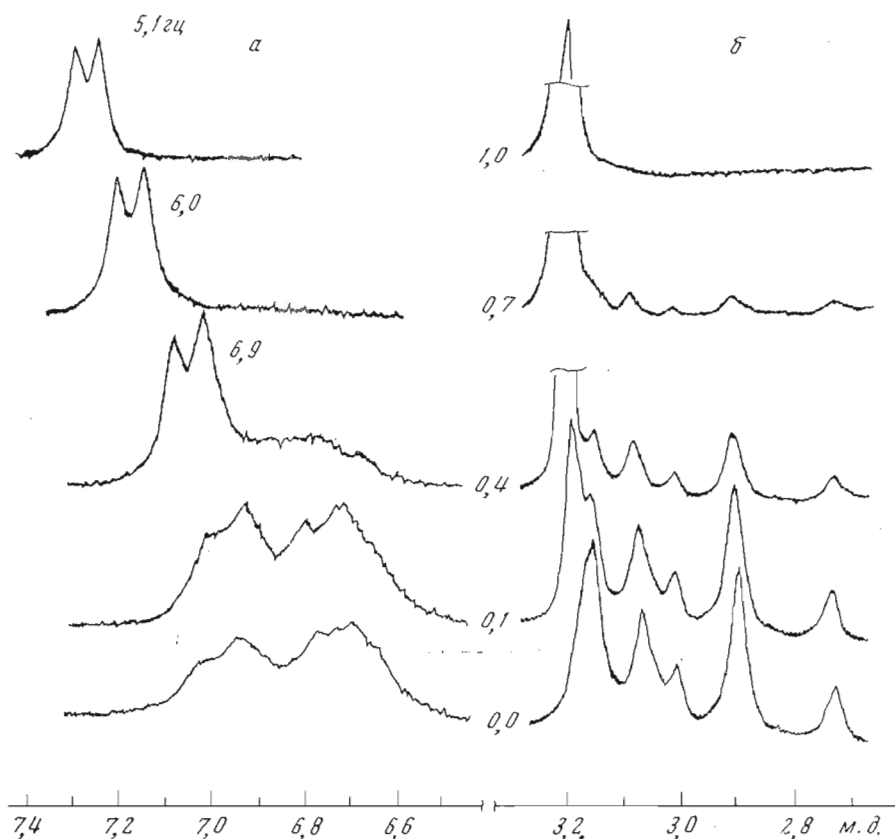


Рис. 6. Область сигналов NH (а) и N-CH₃ (б) спектров ЯМР циклопептида (III), его Na⁺-комплекса и их равновесных смесей в CD₃CN при различных мольных соотношениях циклопептид: NaSCN

ние констант отражает изменение угла θ^* при повороте плоскостей амидных групп, сопровождающем увеличение размера иона (рис. 7). Аналогичное явление (увеличение констант $^3J_{NH-CH}$ от 6,4 до 7,9 Гц при переходе от Na⁺ к K⁺) было обнаружено ранее у комплексов (три-N-дезметил)-энниатина В (VI) [5].

В «сэндвичевых» комплексах соединения (III) с ионом могут взаимодействовать шесть N-метиламидных, шесть амидных или три N-метиламидные и три амидные группы. Рассмотрение молекулярных моделей позволяет отдать предпочтение первой возможности, поскольку в остальных случаях N-метильные группы располагаются внутри «сэндвича» и стерически затруднены; к этому же выводу приводит учет несколько большей «интенсивности поля» третичных амидов по сравнению со вторичными [10]. В таких комплексах карбонилы вторичных карбонильных групп из-за электростатического отталкивания атомов кислорода должны отклоняться от оси

* Зависимость констант $^3J_{NH-CH}$ от угла θ определена в работе [9].

симметрии, как схематически показано на рис. 8, а; при перемещении катиона в центральную полость они должны «втягиваться» внутрь (рис. 8, б). Судя по константам $^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ (5,1 Гц для эквимольного комплекса, $\theta \approx 130^\circ$ [9] и 6,7 Гц для смеси эквимольного комплекса и «сандвича», $\theta \approx 140^\circ$ [9], см. рис. 7), угол поворота составляет не менее 10° .

В целом, соединение (III) и, по-видимому, также соединения (I) и (II) во многом напоминают энниатиновые циклодекапептиды по характеру

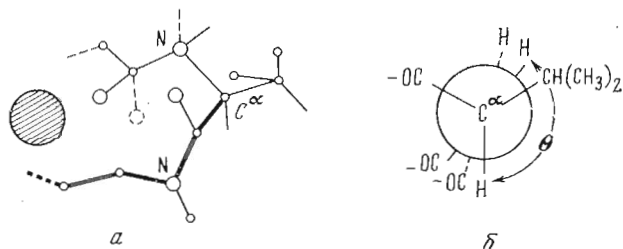


Рис. 7. Схематическое изображение конформационной перестройки, сопровождающей увеличение размера иона в эквимольных комплексах соединения (III): а — вид сбоку; б — ньютеновская проекция вдоль связи $\text{C}^\alpha-\text{N}$

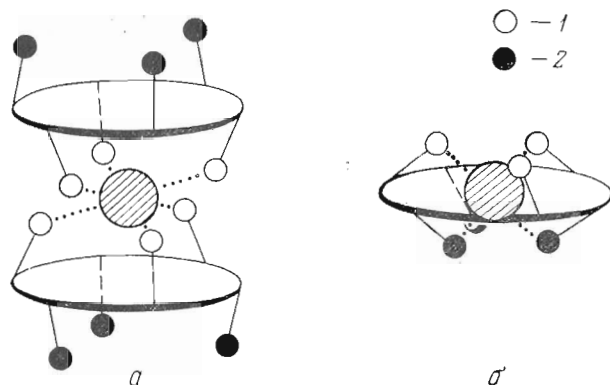


Рис. 8. Схематическое изображение комплексов соединения (III) с ионами щелочных металлов с соотношением циклопептид: катион=2:1 (а) и 1:1 (б): 1 — атомы кислорода N-метиламидных карбонильных групп, 2 — атомы кислорода амидных карбонильных групп

взаимодействия с ионами щелочных металлов. Комплексоны обеих групп способны образовывать как эквимольные, так и «сандвичевые» комплексы, причем последние менее устойчивы, но лучше растворимы и эффективнее экранируют катион от окружающей среды; в обоих случаях 18-членный циклопептидный остов обладает значительной гибкостью, «подгоняя» размеры внутренней полости под диаметр связываемого иона. Устойчивость комплексов падает при повышении полярности растворителя. С другой стороны, соединение (III) отличается от энниатинов более высокой Na^+ -избирательностью комплексообразования, по-видимому, связанной с особенностями электронной структуры амидных лигандов [10]. Кроме того, соединения (I) — (III) обладают значительно меньшей, чем энниатины, устойчивостью комплексов (ср. [5] и данные табл. 1) и менее липофильны. Этими свойствами, очевидно, объясняется неспособность соединения (III) функционировать в качестве ионофора на бислойных мембранах и подавлять рост микроорганизмов (см. «Экспериментальную часть»).

Недавно Дебер и соавт. [11, 12] исследовали спектры ЯМР- ^1H и ЯМР- ^{13}C комплексов близко родственного соединения, цикло[$-(L\text{-Pro-Gly})_3-$] с ионами щелочных металлов. Авторы рассматривают для них три возможные конформации — S_C^* , S_P^* и S^* , напоминающие по параметрам ϕ и ψ структуру, изображенную на рис. 4. В конформации S_C^* максимально сближены глициновые О-атомы, которым приписывается роль лигандов в комплексе, в S_P^* эту роль играют сближенные О-атомы пролино-

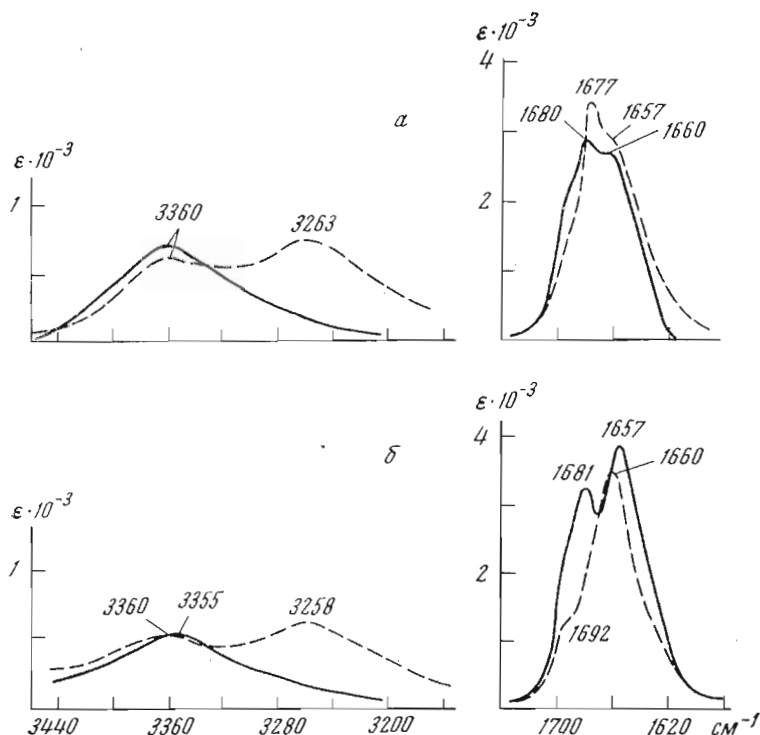


Рис. 9. ИК-спектры циклопептидов (II) (а, сплошная линия), (III) (б, сплошная линия) и их Na^+ -комплексов (штриховые линии, $b_0/a_0=8,0$) в смеси $\text{CCl}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ (2:1)

вых остатков, а конформация S^* является промежуточной между S_C^* и S_P^* . Вызывает удивление, что при этом не рассматривается возможность внедрения иона в центральную полость и образование комплексов с шестью лигандными О-атомами, аналогичных показанному на рис. 4. На наш взгляд, такие структуры весьма вероятны при работе с большими избытками солей, использованными американскими авторами.

В заключение целесообразно рассмотреть данные, полученные при исследовании комплексообразования соединений (II) и (III) с помощью ИК-спектров. Как видно из рис. 9, образование эквимольных натриевых комплексов в смеси $\text{CCl}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ (2:1) сопровождается существенными изменениями как в области амид I ($1620-1700\text{ см}^{-1}$), так и амид А ($3200-3450\text{ см}^{-1}$). Сходство ИК-спектров подтверждает высказанный выше тезис об однотипной структуре всех изученных комплексов. Несмотря на отсутствие в комплексах ВМВС с участием группы NH, найденные для полос амид А частоты (ν_{NH} 3360 и $\approx 3260\text{ см}^{-1}$) имеют сравнительно низкие значения, что ранее считалось характерным признаком Н-связей $\text{NH}\dots\text{O}=\text{C}$ [13]. Происхождение этих полос пока остается неясным. Можно предположить, что полоса при $\sim 3260\text{ см}^{-1}$ отвечает образованию ионных пар $\text{Na}^+\dots\text{O}=\text{C}-\text{N}-\text{H}^-\dots\text{NCS}$, а полоса при 3360 см^{-1} —

амидным группам, одновременно взаимодействующим с катионом и растворителем: $\text{Na}^+ \dots \text{O}=\text{C}-\text{NH} \dots \text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$. Полученные результаты показывают, что ИК-спектры пептидов, снятые в присутствии избытка соли в растворителях, содержащих ацетонитрил, вряд ли могут быть использованы для определения группы NH, участвующих в ВМВС. Поэтому выводы работы [13] о системе Н-связей в Na^+ -комплексе циклического декапептида антаманида нуждаются в проверке.

Экспериментальная часть

Соединения (I) — (III) предварительно высушивали над P_2O_5 при 0,5 мм и $50^\circ 15'$. Кривые КД измеряли на спектрополяриметре «Сагу-60» с приставкой для получения кривых КД «Сагу-6001» при концентрации растворов $(0,1-3) \cdot 10^{-3}$ моль/л и температуре растворов $20-25^\circ$; толщина кювет — 0,01—1 см. ИК-спектры регистрировали на приборе UR-10 с призмами LiF и NaCl. При измерениях в смеси $\text{CCl}_4-\text{CH}_3\text{CN}$ (2:1) толщина слоя 0,1 и 0,051 см при концентрации циклопептида $(0,1-6) \cdot 10^{-3}$ моль/л; для получения комплексов с Na^+ к раствору добавляли 5—11-кратный избыток роданида натрия. Спектры ЯМР снимали на приборе JNM 4H-100 с рабочей частотой 100 МГц и стабилизацией резонансных условий по одному образцу. В качестве внутреннего стандарта (δ 0,00 м.д.) использовали тетраметилсилан. Химические сдвиги определяли с точностью $\pm 0,01$ м.д., константы спин-спинового взаимодействия — с точностью до $\pm 0,1$ Гц. Концентрация растворов — 0,05—0,15 моль/л.

Ионофорное действие соединения (III) исследовали по ранее описанному методу [6] на бислойных мембранах из суммарной фракции фосфолипидов белого вещества мозга быка в 1M растворе NaCl; концентрация (III) — $1,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

Антимикробную активность испытывали на *Staphylococcus aureus* 209P, *Streptococcus faecalis*, *Sarcina lutea*, *Candida albicans*, *Mycobacterium phlei* при концентрациях 100 мкг/мл; методику измерений см. [14].

Авторы выражают благодарность М. Д. Исабаеву за измерение спектров ЯМР в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, Л. Б. Сенявиной за измерение ИК-спектров, Е. И. Мельнику — за измерение мембранной активности, Д. Р. Бериташвили — за анализ кристаллических комплексов на K^+ и Cs^+ и И. Д. Рябовой — за проведение биологических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л., Спассов С. Л., Мещерякова Е. А., Сенявина Л. Б., Овчинников Ю. А. (1974) Биоорганическая химия, 1, 33—41.
2. Ovchinnikov Yu. A. (1973) The Chemistry of Polypeptides (L. Zervas, Ed.), Plenum Press, N. Y. London, p. 169.
3. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Коган Г. А., Мещерякова Е. А., Портнова С. Л., Исабаев М. Д., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1974) Химия природн. соедин., № 6.
4. Иванов В. Т., Лавринович И. А., Портнова С. Л., Лапшин В. В., Костецкий П. В., Овчинников Ю. А. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 10, 2320—2327.
5. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. (1974) Мембраноактивные комплексоны, «Наука», М., стр. 151—166.
6. Shemyakin M. M., Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Vinogradova E. I., Shkrob A. M., Malenkov G. G., Evstratov A. V., Laine I. A., Melnik E. I., Ryabova I. D. (1969) J. Membr. Biol., 1, 402—409.
7. Иванов В. Т., Костецкий П. В., Мещерякова Е. А., Ефремов Е. С., Попов Е. М., Овчинников Ю. А. (1973) Химия природн. соедин., 363—368.
8. Madison V., Schellman J. (1970) Biopolymers, 9, 511—519.
9. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1973) Tetrahedron, 29, 873—877.
10. Eisenman G., Krasne S. J. (1973) MTP International Review of Science, Biochemistry Series (C. F. Fox, Ed.), Butterworths, London, Vol. 2.
11. Deber C. M., Torchia D. A., Wong S. C. K., Blout E. R. (1972) Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 69, 1825—1834.

12. Deber C. M., Torchia D. A., Dorman D. E., Bovey F. A., Blout E. R. (1972) *Chemistry and Biology of Peptides* (J. Meienhofer, Ed.), Ann Arbor Science Publ. Inc., Ann Arbor, p. 39-52.
13. Ivanov V. T., Miroshnikov A. I., Abdullaev N. D., Senyavina L. B., Arkhipova S. F., Uvarova N. N., Khalilulina K. Kh., Bystrov V. F., Ovchinnikov Yu. A. (1971) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **42**, 654-661.
14. Шемякин М. М., Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Рябова И. Д. (1972) *Ж. органич. химии*, **42**, 2320-2326.

Поступила в редакцию
27.VI.1974

STUDY OF CONFORMATIONAL STATES OF CYCLOPEPTIDE SYSTEMS.
XIV. THE COMPLEXES OF CYCLOHEXAPEPTIDES CONTAINING
N-METHYLAMINO ACID RESIDUES WITH ALKALI METAL IONS

IVANOV V. T., LAVRINOVICH I. A., PORTNOVA S. L., SYCHOV S. V.,
LAPSHIN V. V., KOSTETSKY P. V., OVCHINNIKOV Yu. A.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The interaction of *cyclo*(-L-Val-Sar-L-Val-Gly-L-Val-Gly-) (I), *cyclo*(-L-Val-Sar-L-Val-Sar-L-Val-Gly-) (II) and *cyclo*(-L-Val-Sar-L-Val-Sar-L-Val-Sar-) (III) with alkali metal ions has been studied by means of CD, IR and NMR methods. Compounds (I)-(III) were found to bind Li⁺, Na⁺, K⁺ and Cs⁺ ions in solution. Cyclopeptide (III) forms complexes with 1:1 and 2:1 macrocycle:cation ratio, the latter (complex of a «sandwich» type) being less stable. The spatial forms proposed for the complexes resemble previously established structures of the complexes of enniatin antibiotics. In the amide A region of IR spectra Na⁺ complexes of (II) and (III) display low frequency bands which are not associated with intramolecular NH...OC hydrogen bonding.
