



УДК 547.96;541.6

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И СВОЙСТВАМИ
ЦИКЛОДЕПСИПЕПТИДОВ ВАЛИНОМИЦИНОВОГО РЯДА4*. АНАЛОГИ ВАЛИНОМИЦИНА С ИЗМЕНЕННОЙ КОНФИГУРАЦИЕЙ
АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ **

Иванов В. Т., Санасарян А. А., Фомина Л. А.,
Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А.,
Червин И. И., Яковлев Г. И.

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

Институт биохимии и физиологии микроорганизмов
Академии наук СССР, Пущино

Методами ДОВ, ИК- и ЯМР-спектроскопии в сочетании с теоретическим конформационным анализом в растворах изучены конформационные состояния семи аналогов антибиотика валиномицина и мезо-НуIv-валиномицина с измененной конфигурацией аминокислотных остатков, а также их комплексов с ионами калия. Показано, что изменение конфигурации аминокислотных остатков в молекуле валиномицина или мезо-НуIv-валиномицина влияет на относительную устойчивость их конформационных форм, но не приводит к появлению новых форм, не характерных для молекулы валиномицина и мезо-НуIv-валиномицина. Показано также, что изменение конфигурации D- или L-валиновых остатков в молекуле валиномицина или мезо-НуIv-валиномицина приводит к изменению ориентации валиновых изопропильных групп, что является причиной уменьшения эффективности экранирования связанного катиона в K^+ -комплексах от взаимодействия с растворителем.

В данной работе продолжено исследование конформационных состояний синтетических аналогов мембрано-активного антибиотика валиномицина (I) в растворах. Объектами исследования выбраны диастереомеры (III) и (IV) валиномицина и (V) — (IX) мезо-НуIv-валиномицина (II) с обращенной конфигурацией D- или (и) L-валиновых остатков (табл. 1).

Ранее для валиномицина были найдены три основные конформационные формы. В неполярных средах присутствует так называемая «браслетная» конформация — форма A с шестью ВМВС, образованными амидными группами, и ориентированными «наружу» сложноэфирными карбонилами. В средах средней полярности доминирует пропеллерная конформация — форма B с тремя ВМВС, образованными D-валиновыми группами NH, а в полярных средах — форма C, представляющая собой набор конформеров близкой энергии, не содержащих ВМВС [4]. Образующийся в растворах K^+ -комплекс валиномицина вновь принимает «браслетную» кон-

* Сообщение 3 см. [1].

** Сокращения НуIv, Лас — соответственно остатки α -оксизовалериановой и молочной кислот, ВМВС — внутримолекулярные водородные связи.

Строение валиномицина (I), мезо-HyIv-валиномицина (II), их диастереомеров (III)–(IX) и данные об устойчивости соответствующих калиевых комплексов [2,3]

Соединение	Модификация валиномицина и мезо-HyIv-валиномицина	Константа устойчивости K^+ -комплекса в EtOH при 25°, л/моль	Свободная энергия комплексообразования $-\Delta F = RT \cdot \ln K$, ккал/моль
(I) $\begin{array}{c} \text{CHMe}_2 \quad \text{Me} \quad \text{CHMe}_2 \quad \text{CHMe}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{---}(\text{NHCHCO-OCHCO-NHCHCO-OCHCO})_3\text{---} \\ \text{1} \quad \text{2} \quad \text{3} \quad \text{4} \\ \text{D-Val} \quad \text{L-Lac} \quad \text{L-Val} \quad \text{D-HyIv} \\ \text{Валиномицин, } \boxed{\text{---A}_3\text{---}} \end{array}$		$2,0 \cdot 10^6$	8,6
(II) $\begin{array}{c} \text{CHMe}_2 \quad \text{CHMe}_2 \quad \text{CHMe}_2 \quad \text{CHMe}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \text{---}(\text{NHCHCO-OCHCO-NHCHCO-OCHCO})_3\text{---} \\ \text{1} \quad \text{2} \quad \text{3} \quad \text{4} \\ \text{Мезо-HyIv-валиномицин, } \boxed{\text{---B}_3\text{---}} \end{array}$	$3L\text{-Lac} \rightarrow 3L\text{-HyIv}$	$>10^7$	$>9,6$
(III) $\boxed{\text{---D-Val-L-Lac-D-Val-D-HyIv---A}_2\text{---}}$	$L\text{-Val} \rightarrow D\text{-Val}$	$4,4 \cdot 10^3$	5,0
(IV) $\boxed{\text{---(L-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv)}_3\text{---}}$	$3D\text{-Val} \rightarrow 3L\text{-Val}$	<50	$<2,3$
(V) $\boxed{\text{---L-Val-L-HyIv-L-Val-D-HyIv---B}_2\text{---}}$	$D\text{-Val} \rightarrow L\text{-Val}$	$1,0 \cdot 10^6$	8,2
(VI) $\boxed{\text{---L-Val-L-HyIv-D-Val-D-HyIv---B}_2\text{---}}$	$D\text{-Val} \rightarrow L\text{-Val}$ $L\text{-Val} \rightarrow D\text{-Val}$	$1,0 \cdot 10^4$	5,5
(VII) $\boxed{\text{---(L-Val-L-HyIv-L-Val-D-HyIv)}_2\text{---B---}}$	$2D\text{-Val} \rightarrow 2L\text{-Val}$	$1,1 \cdot 10^4$	5,5
(VIII) $\begin{array}{c} \boxed{\text{---L-Val-L-HyIv-L-Val-D-HyIv---}} \\ \boxed{\text{---D-Val-L-HyIv-D-Val-D-HyIv---B---}} \end{array}$	$D\text{-Val} \rightarrow L\text{-Val}$ $L\text{-Val} \rightarrow D\text{-Val}$	$1,0 \cdot 10^4$	5,5
(IX) $\boxed{\text{---(L-Val-L-HyIv-L-Val-D-HyIv)}_3\text{---}}$	$3D\text{-Val} \rightarrow 3L\text{-Val}$	150	3,0

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

формацию, но с обращенными внутрь молекулы карбонильными группами и противоположной хиральностью депсипептидной цепи. Устойчивые «браслетные» конформации были обнаружены и у мезо-HyIv-валиномицина (II) [5]. При сохранении указанных конформационных состояний исследуемых депсипептидов обращение конфигурации валиновых остатков приводит к изменению ориентации их боковых цепей, как схематически показано на рис. 1, а–в. С точки зрения энергии невалентных взаимодействий внутри одного остатка обращение конфигурации в первом приближении эквивалентно появлению нового остатка с конформационной картой, симметричной исходной относительно точки $\varphi 0^\circ, \psi 0^\circ$ (о конформационной номенклатуре пептидов см. [6]). Из конформационных карт валиновых фрагментов валиномицина и его диастереомеров (рис. 2) видно,

что параметры φ и ψ этих фрагментов у форм *A*, *B* и комплексов находят-ся в разрешенных конформационных областях. Поэтому образование пе-речисленных конформаций у диастереомеров валиномицина вполне воз-можно с точки зрения энергии невалентных взаимодействий внутри одного остатка. При этом энергия формы *A* понижается на ~ 2 ккал/моль [8], а энергия комплекса повышается на эту же величину. Кроме того, при оценке относительной устойчивости форм следует учитывать, что измене-

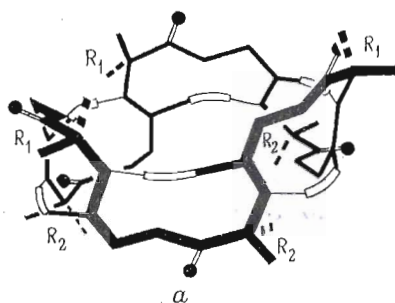
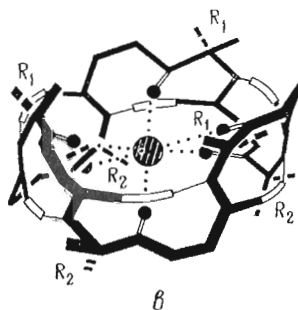
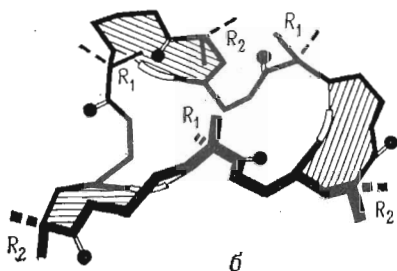


Рис. 1. Схематическое изобра-жение обращения конфигураций остатков *D*-Val(R_1) и *L*-Val(R_2) у форм *A* и *Bu* у K^+ -комплекса валиномицина (соответственно *a*, *б* и *в*).



ние ориентации боковых групп должно изменять характер стерических взаимодействий с соседними боковыми цепями и эффективность экраниро-вания валиновыми изопропильными группами системы ВМВС и связанно-го катиона от действия растворителя. Приведенные ниже спектральные данные показывают, что все перечисленные факторы действительно влия-ют на свойства соединений (III) — (IX), причем относительная важность этих факторов зависит от структуры аналога и исследуемой простран-ственной формы.

Аналоги (III) и (V) с измененной конфигурацией одного валинового остатка. Дипептидная цепь аналогов (III) и (V) принимает в неполяр-ных растворителях «браслетную» конформацию, близкую валиномицино-вой. Об этом свидетельствует близость кривых ДОВ валиномицина и со-единения (III) в гептоне (рис. 3) и характерные параметры ИК-спектров соединения (V) в CCl_4 и $CHCl_3$ (рис. 4) (например, интенсивные полосы Н-связанных групп NH при 3293 — 3313 cm^{-1}). В форме *A* валиномицина двугранный угол θ между плоскостями $H-N-C^\alpha$ и $N-C^\alpha-H$ составляет 0 — 40° (φ 20 — 75° для *L*-Val и φ -75° — -20° для *D*-Val), чему в спектрах ЯМР отвечают константы $^3J_{NH-SH}$ $6,6$ — $8,8$ Гц [4]. При обращении конфи-гурации угол θ изменяется на $\sim 120^\circ$ (рис. 5), т. е. у диастереомеров он должен равняться 80 — 135° (при больших значениях θ разрушается систе-ма ВМВС [4]), чему отвечают константы $^3J_{NH-SH}$ 0 — 7 Гц [7]. При этом энергетически наиболее выгодной области с θ 120 — 135° (φ -75° — -60° для *L*-Val и φ 60 — 75° для *D*-Val, см. рис. 2) отвечают константы 4 — 7 Гц. Наблюдаемый для соединения (V) спектр ЯМР (табл. 2) точно соответ-ствует описанной картине: в нем присутствует пять сигналов NH с кон-стантами $^3J_{NH-SH}$ $7,0$ — $8,7$ Гц и шестой сигнал с $^3J_{NH-SH}$ $6,5$ Гц, по-види-

тому, принадлежащий модифицированному остатку. Существенно, что константа $^3J_{\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}}$ 6,0 Гц этого же остатка заметно меньше, чем аналогичные константы остальных валиновых остатков (7,3–9,5 Гц). Этот факт, указывающий на присутствие значительных количеств *gauche*-ротамеров по связи $\text{C}^\alpha-\text{C}^\beta$, отражает стерические затруднения изопропильной группы, ориентированной в форме *A* псевдоаксиально (рис. 1, *a*) и взаимодействующей с изопропильными группами двух остатков *D*-Hylv.

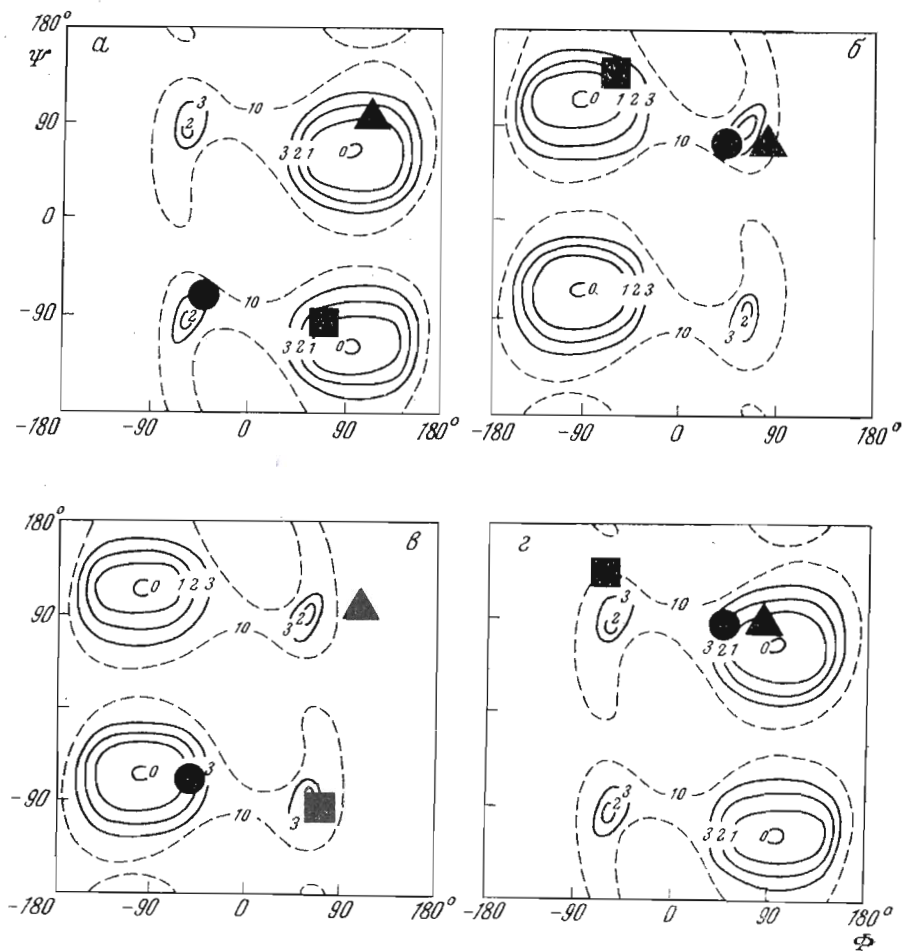


Рис. 2. Конформационные карты производных аминокислот, моделирующих фрагменты валиномицина (*a* и *б*) и его диастереомеров (*в* и *г*). Кружками показаны конформационные координаты формы *A*, треугольниками – формы *B* и квадратами – K^+ -комплекса

Как и у валиномицина [4], кривые ДОВ соединения (III) резко меняются при переходе от гептана к этанолу, однако дальнейшее повышение полярности (переход к водному этанолу) сопровождается лишь незначительным изменением кривых (рис. 3). Возможно, это связано со стабилизацией формы *B* при замене $L\text{-Val} \rightarrow D\text{-Val}$ в результате снижения энергии невалентных взаимодействий на этом участке (см. рис. 2). Иначе ведет себя соединение (V): замена гептана этанолом слабо влияет на форму кривой ДОВ (следовательно, и на укладку депсицептидной цепи), и конформационная перестройка этого соединения наблюдается лишь при переходе к водному этанолу. Вероятнее всего, здесь происходит переход формы *A* (или конформеров с разрушенными ВМВС и сольватированными NH-группами, но с близкими форме *A* углами ψ и ϕ) непосредственно

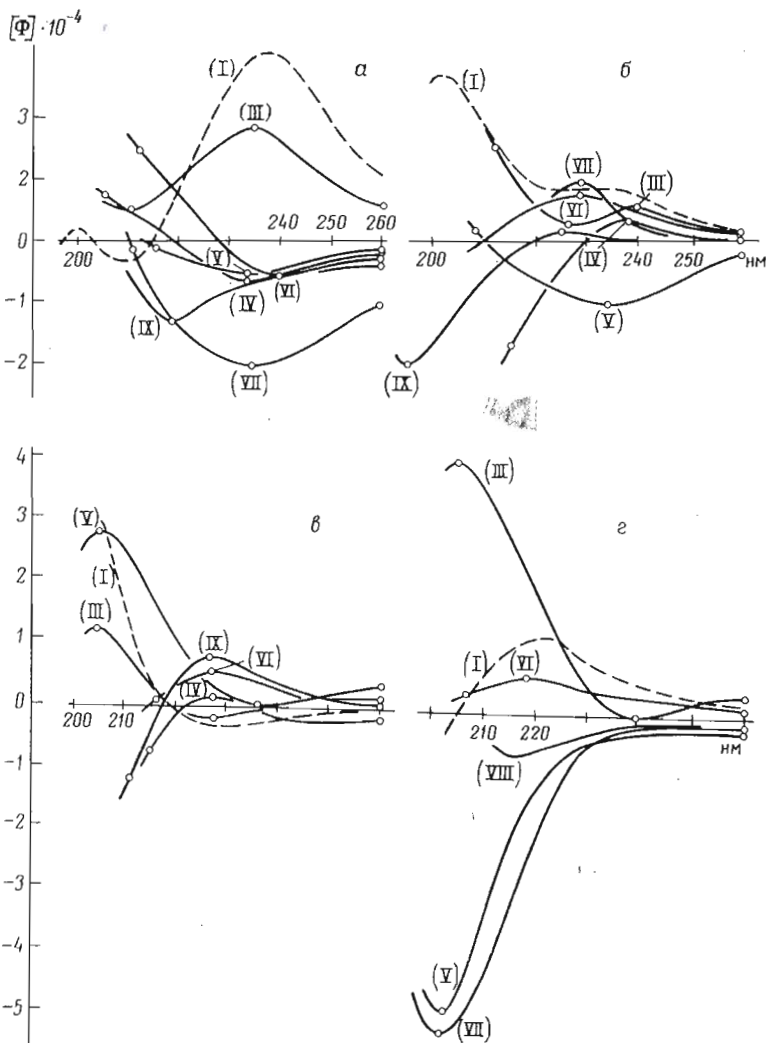


Рис. 3. Кривые ДОВ соединений (I) и (III)–(IX) (а – гептан, б – этанол, в – этанол – вода, 1 : 1) и их K^+ -комплексов в этаноле (z)

в форму *C*; форма *B* у мезо-НuIv-валиномицина и его близких аналогов не реализуется из-за пространственных затруднений, вызванных присутствием трех ориентированных внутрь остатков α -оксизовалериановой кислоты с их объемистыми боковыми цепями. Аналогичное явление было обнаружено ранее у цикло-[-(D-Val-L-HuIv-L-Ala-D-HuIv)₃-] [8].

При образовании K^+ -комплекса соединения (V) полоса сложноэфирных групп CO в ИК-спектрах сужается и сильно смещается в низкочастотную область; в области амид A сохраняется полоса H-связанных групп NH (ν_{NH} 3308 cm^{-1}) и исчезает полоса свободных групп NH (ν_{NH} 3436 cm^{-1}) (рис. 4). Описанная картина вполне аналогична найденной ранее для валиномицина [4] и мезо-НuIv-валиномицина [5]. Как и следовало ожидать, для конформации, показанной на рис. 1, в, пять протонов NH комплекса (V) · K^+ имеют малые константы $^3J_{NH-CH}$ 4,6–5,6 Гц, отвечающие углом $\theta \approx 120^\circ$ (φ 60° для D-Val и –60° для L-Val), а шестой – несколько большую (7,6 Гц), согласующуюся с углом $\theta \approx 20^\circ$ ($\varphi \approx 40^\circ$) модифицированного остатка (рис. 5, в и z). Как и у свободного соединения (V), константа $^3J_{C_{\alpha H}-C_{\beta H}}$ модифицированного остатка в K^+ -комплексе несколько меньше,

Параметры спектров ЯМР аналогов (IV), (V), (IX) и их K⁺-комплексов

Соединение, растворитель	Химические сдвиги δ (м.д.) и в скобках константы спин-спинового взаимодействия 3J (Гц)						
	$C^{\beta}-(CH_2)_2$	$C^{\alpha}-CH_3$	$C^{\beta}H-(CH_2)_2$	$OC^{\alpha}H-CH_3$ Lac	$OC^{\alpha}H-C^{\beta}H$ H ₂ iv	$N-C^{\alpha}H-C^{\beta}H$ Val	$\frac{HN-C^{\alpha}H}{Val}$
(IV), CDCl ₃	1,00	1,45	2,32	5,18(6,8)	5,07(3,9)	4,46(4,5) 4,44(7,5)	7,11(8,2) 7,29(9,0)
(IV), CCl ₄ -CH ₃ CN (1 : 1)	0,96	1,41	*	5,04(6,8)	4,93(4,0)	4,38(7,5) 4,32(7,7)	7,14(8,3) 7,35(8,3)
(IV)·K ⁺ , CCl ₄ -CH ₃ CN (1 : 1)	**	**	*	4,89(7,1)	4,64(4,6)	3,94(10,0) 3,61(8,5)	8,33(~ 6) 8,38(8,3)
(V), CDCl ₃	0,96	—	2,32	—	5,01(4,2) 5,04(4,0) 5,06(3,2) 5,07(3,8) 5,18(4,8) 5,24(4,4)	4,12(6,0) 3,96(9,5) 4,29(8,1) 4,22(7,8) 3,96(8,7) 3,97(7,3)	7,20(6,5) 7,40(7,6) 7,52(8,7) 7,64(8,4) 7,70(7,0) 7,90(8,0)
(V)·K ⁺ , CDCl ₃	0,95	—	2,22	—	4,59(3,5) 4,59(3,5) 4,59(3,5) 4,59(3,5) 4,59(3,5)	3,79(9,5) 3,79(9,5) 3,79(9,5) 3,79(9,5) 3,40(8,0) 3,80(9,0)	8,30(4,6) 8,30(4,6) 8,30(4,6) 8,30(4,6) 8,58(7,6) 8,60(5,6)
(IX), CDCl ₃	1,00	—	2,30	—	5,08(4,3) 5,15(4,1)	4,46(7,8) 4,33(6,8)	7,15(9,4) 7,22(7,6)
(IX), CCl ₄ -CH ₃ CN (1 : 1)	1,03	—	*	—	4,85(5,1) 5,00(4,0)	4,34(7,0) 4,32(7,0)	7,00(8,3) 7,09(8,5)
(IX)·K ⁺ , CCl ₄ -CH ₃ CN (1 : 1)	1,05	—	*	—	4,60(4,5) 4,65(2,5)	3,57(6,9) 3,90(10,7)	8,54(7,5) 8,55(5,8)

* Область закрыта сигналами растворителя.

** Область не исследовалась.

чем у остальных остатков (8,0 Гц по сравнению с 9,0—9,5 Гц) — признак пространственных затруднений при ориентации боковой цепи, показанной на рис. 1, в.

У комплексов аналогов (III) и (V) боковые цепи модифицированных остатков проецируются с внешней стороны «браслета» и не принимают участия в экранировании катиона от действия растворителя. Поэтому для них можно предположить «одностороннюю» сольватацию катиона, аналогичную обсуждавшейся ранее для аналогов с уменьшенным объемом боковых цепей аминокислотных остатков (рис. 6, ж и з) [5]. Индуцируемая при этом асимметрия хромофорной системы амидных и сложноэфирных групп у комплексов в этих соединениях приводит к повышенной оптической активности по сравнению с K⁺-комплексом валиномицина (рис. 3). Высказанное предположение подтверждается антиподным характером кривых ДОВ соединений, сольватированных «сверху» и «снизу» (см. рис. 3, з и рис. 6).

В соответствии с выводами конформационного анализа K⁺-комплекс соединения (III) менее устойчив, чем комплекс валиномицина. Наряду с повышением энергии невалентных взаимодействий модифицированного остатка в комплексе соединения (III) (~ на 2 ккал/моль) наблюдаемое уменьшение свободной энергии комплексообразования (на 3,6 ккал/моль,

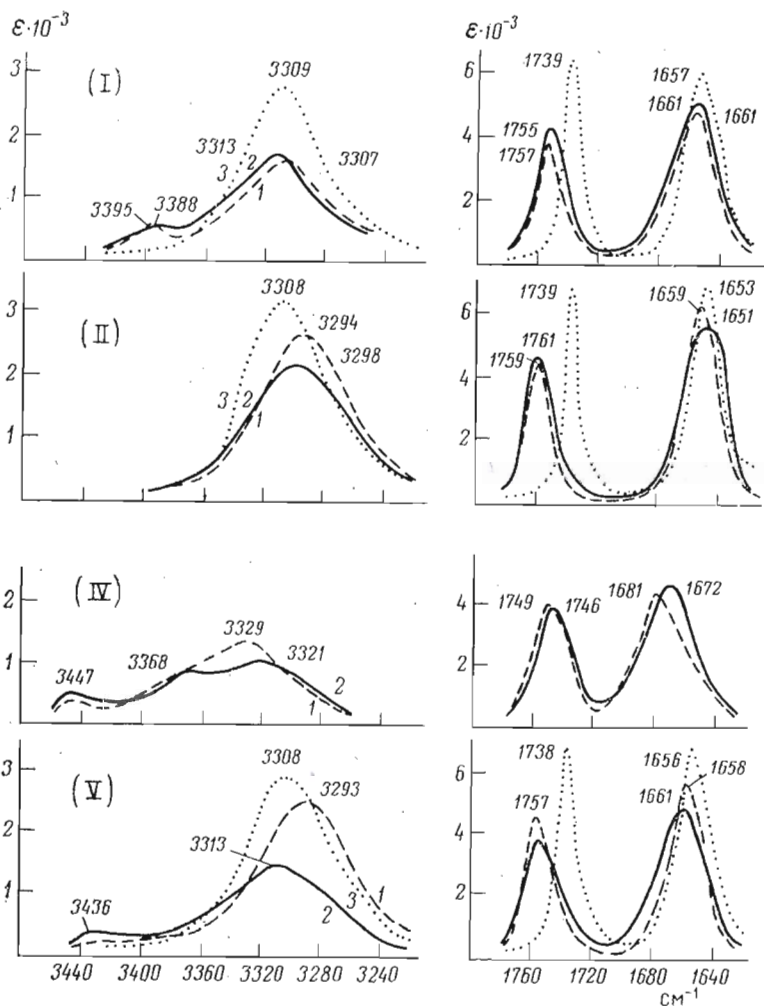
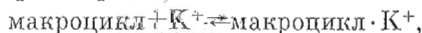


Рис. 4

см. табл. 1), по-видимому, связано еще с отмеченной повышенной устойчивостью формы *B* в этаноле. Другими словами, здесь наблюдается не только повышение энергии правой части системы



но и понижение энергии левой части. Причина высокой устойчивости комплекса (V) · K⁺ не вполне ясна. Вероятнее всего, она объясняется низкой конформационной подвижностью свободного циклодецепептида в этаноле (см. данные ДОВ).

Аналоги (VI) — (VIII) с измененной конфигурацией двух валлиновых остатков. Судя по данным ИК-спектров (рис. 4), структура K⁺-комплекса, представленная на рис. 1, *в*, сохраняется и после обращения у соединения (II) конфигурации двух аминокислотных остатков (симметричные полосы Н-связанных групп NH при 3306—3309 см⁻¹; смещение к 1737—1740 см⁻¹ полос сложноэфирных групп CO при комплексообразовании). Сопутствующее этому переходу повышение энергии невалентных взаимодействий приводит к одинаковому (на 2,7 ккал/моль, табл. 1) понижению устойчивости комплексов соединений (VI) — (VIII) по сравнению с (V). Слабая оптическая активность (VI) · K⁺ и (VIII) · K⁺, а также энантиомерный характер кривых комплексов (VII) · K⁺ и (III) · K⁺ (рис. 3, *г*) под-

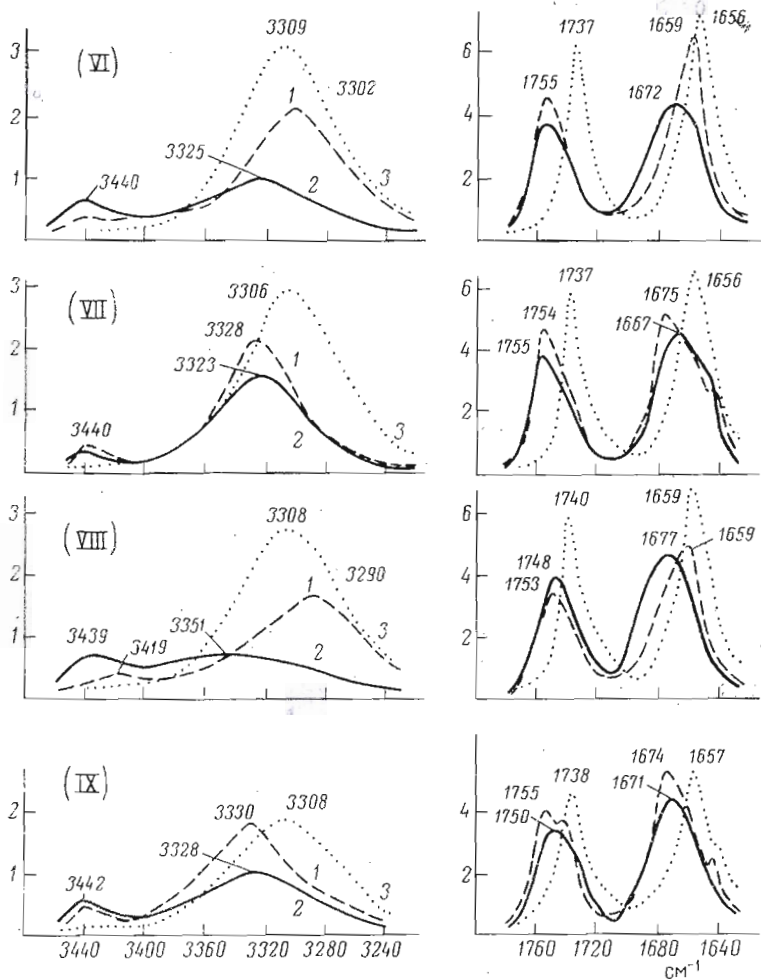


Рис. 4. ИК-спектры соединений (I), (II), (IV)–(IX): 1 – в CCl_4 , 2 – в CHCl_3 и 3 – их K^+ -комплексов в CHCl_3

тверждают развитую выше и схематически изображенную на рис. 6 модель взаимодействия растворителя с ионом, расположенным в молекулярной полости циклодепептида. Структура свободных соединений (VI)–(VIII) подробно не исследовалась. Отметим лишь, что «браслетная» конформация аналогов (VI)–(VIII) неустойчива и в значительной мере разрушается даже при переходе от CCl_4 к CHCl_3 , как следует из данных ИК-спектров (рис. 4): падения интенсивности полос Н-связанных групп NH, их коротковолнового смещения и роста интенсивности полос свободных групп NH.

Аналоги (IV) и (IX) с измененной конфигурацией трех аминокислотных остатков. Из данных ДОВ, спектров ЯМР и ИК-спектров (табл. 2, рис. 3 и 4) видно, что соединения (IV) и (IX) близки по своим конформационным параметрам. Как и у рассмотренных в предыдущем разделе аналогов, «браслетная» система ВМВС соединений (IV) и (IX) заметно ослаблена по сравнению с валиномицином из-за стерических взаимодействий ориентированных псевдоаксиально боковых цепей оксикислотных и модифицированных валиновых остатков (ср. данные ИК-спектров, рис. 4). Константы $^3J_{\text{NH}-\text{CH}}$ соединений (IV) и (IX) в CDCl_3 (7,7–9,3 Гц) превышают максимально возможное значение для «браслета», стабилизированного шестью сильными ВМВС (~6,5 Гц при θ 135°), что также указывает, по крайней мере, на частичное разрушение ВМВС в этом растворителе.

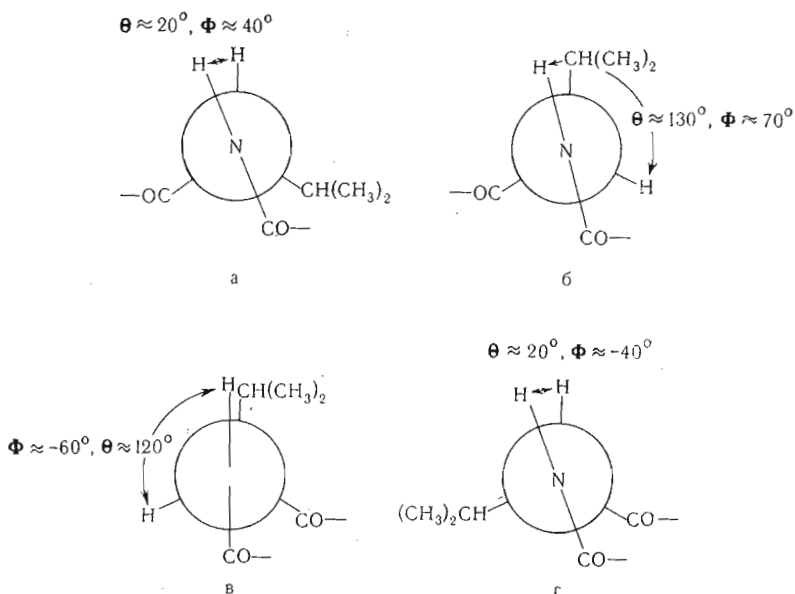


Рис. 5. Ньюменовские проекции: *a* — фрагмента NH—C α H остатков Val(3) в «браслетной» конформации валиномицина и мезо-НyIv-валиномицина; *b* — диастереомеров с обращенной конфигурацией остатка Val(3); *v* и *g* — конформации этого фрагмента в соответствующих K⁺-комплексах

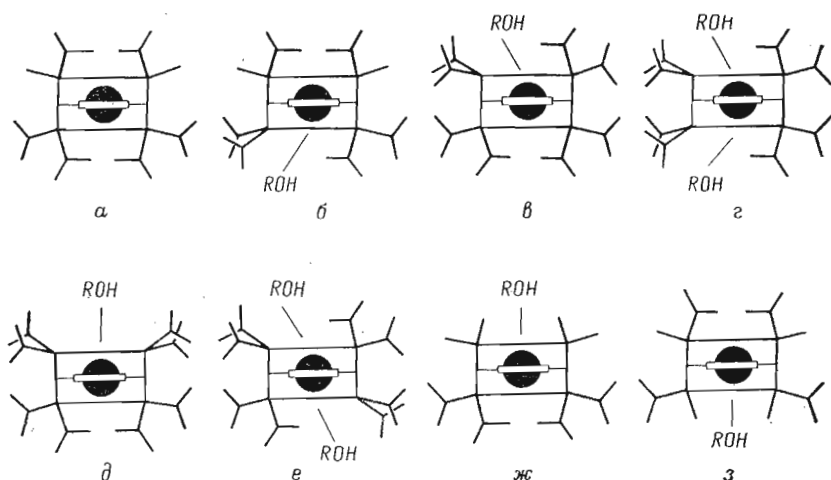


Рис. 6. Схематические изображения комплексов циклодепептидов: *a* — (I), *б* — (II), *в* — (V), *г* — (VI), *д* — (VII), *е* — (VIII), *ж* — цикло[—(D-Ala-L-Lac-L-Val-D-HyIv)₃—] и *з* — цикло[—(D-Val-L-Lac-L-Ala-D-HyIv)₃—] с указанием участков вероятного доступа растворителя к катиону

Кривые ДОВ этих соединений существенно меняют свою форму при переходе от неполярных сред к этанолу; последующий переход к водному этанолу значительно слабее сказывается на параметрах кривых (рис. 3). Сходная картина наблюдается в спектрах ЯМР при постепенном добавлении (CD₃)₂SO к CDCl₃ (рис. 7): вначале, до 20% (CD₃)₂SO, происходит резкое смещение сигналов NH в область слабого поля, а дальнейшее добавление (CD₃)₂SO сопровождается более слабым изменением значений δ_{NH} , особенно сигналов с δ_{NH} 7,5 м.д. у (IV) и δ_{NH} 7,3 м.д. у (IX), чей химический сдвиг практически не зависит от состава растворителя. Приведенные

данные указывают на участие в равновесии двух основных форм: «неполярной» и «полярной». Первая, как уже упоминалось, представляет собой мало устойчивый «браслет», а вторая, вероятнее всего, — «пропеллер» (рис. 1, б), не разрушающийся даже в водном этаноле и диметилсульфоксиде. Слабая зависимость химических сдвигов протонов NH, расположенных в сильном поле, от температуры ($\Delta\delta/\Delta T$ 3,1·10⁻³ м.д./°С для (IV) и 1,8·10⁻³ м.д./°С для (IX)) подтверждает присутствие трех ВМВС NH...ОС в последнем растворителе.

Устойчивость калиевых комплексов соединений (IV) и (IX) в этаноле настолько низка (табл. 1), что их не удается обнаружить по кривым ДОВ. Однако при титровании этих соединений роданистым калием в смеси CCl₃—CH₃CN (1:1) в спектрах ЯМР наблюдаются сильные изменения химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия, свидетельствующие об образовании комплексов (рис. 8 и 9, табл. 2). В каждом из них имеется одна группа NH с константой ³J_{NH-CH}, близкой валиномициновой [~6 Гц для (IV) и 5,8 Гц для (IX), табл. 2], и вторая, отвечающая модифицированным остаткам в положении 1 с существенно большей константой [8,3 Гц для (IV) и 6,9 Гц для (IX)], согласующейся с углами φ -40° и θ 20° (рис. 5). Меньшие, чем у остатков L-Val (3), значения ³J_{CH-CH} у L-Val (1) указывают на стерические затруднения в области боковых групп этих остатков в комплексе. Изложенные данные полностью согласуются со структурой, изображенной на рис. 1, в.

Таким образом, установленные у валиномицина в растворах структуры «браслет» и «пропеллер» обнаруживают высокую устойчивость, сохраняясь даже при таких серьезных с конформационной точки зрения модификациях, как обращение конфигурации аминокислотных остатков. В следующем сообщении будет показано, что сходными свойствами обладают аналоги валиномицина с измененной конфигурацией оксикислотных остатков.

Экспериментальная часть

Перед физико-химическими измерениями соединения (III) — (IX) высушивали над P₂O₅ при остаточном давлении 0,25–0,3 мм и температуре 45–50° в течение 5–6 ч. Кривые ДОВ измеряли на спектрополяриметре «Сару-60» при концентрациях растворов (2–3)·10⁻³ моль/л и температуре 25°, толщина кювет 0,01–1 см. ИК-спектры регистрировали на приборе UR-10 с призмами из хлористого натрия и фтористого лития. При измерениях в CCl₄ применяли кюветы толщиной 10 см в диапазоне измерений 3500–3200 см⁻¹ и 2 см для областей 1800–1600 см⁻¹, концентрация растворов (6,6–8,3)·10⁻³ моль/л. При измерениях в CHCl₃ толщина кюветы составляла 2–4 см при 3500–3200 см⁻¹ и 1–0,5 см для областей 1800–1600 см⁻¹, концентрация растворов (3,4–4,5)·10⁻⁴ моль/л. Для получения растворов калиевых комплексов в хлороформе навеску циклодепептида растворяли в метаноле, содержащем 5–7 экв. KCNS, раствор упаривали

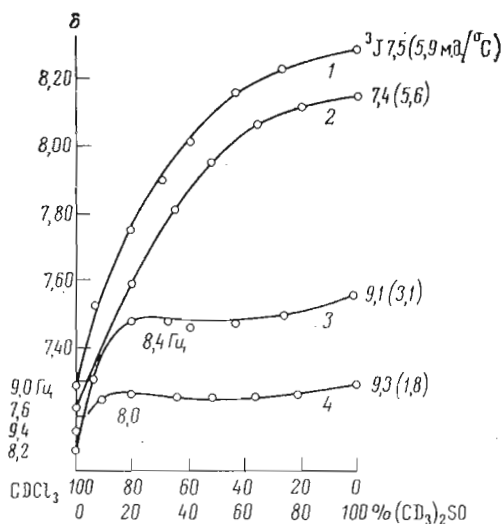


Рис. 7. Зависимость химических сдвигов δ сигналов NH от состава смеси $CDCl_3$ — $(CD_3)_2SO$: 1 и 3 — валиновые группы NH соединения (IV); 2 и 4 — валиновые группы NH соединения (IX)

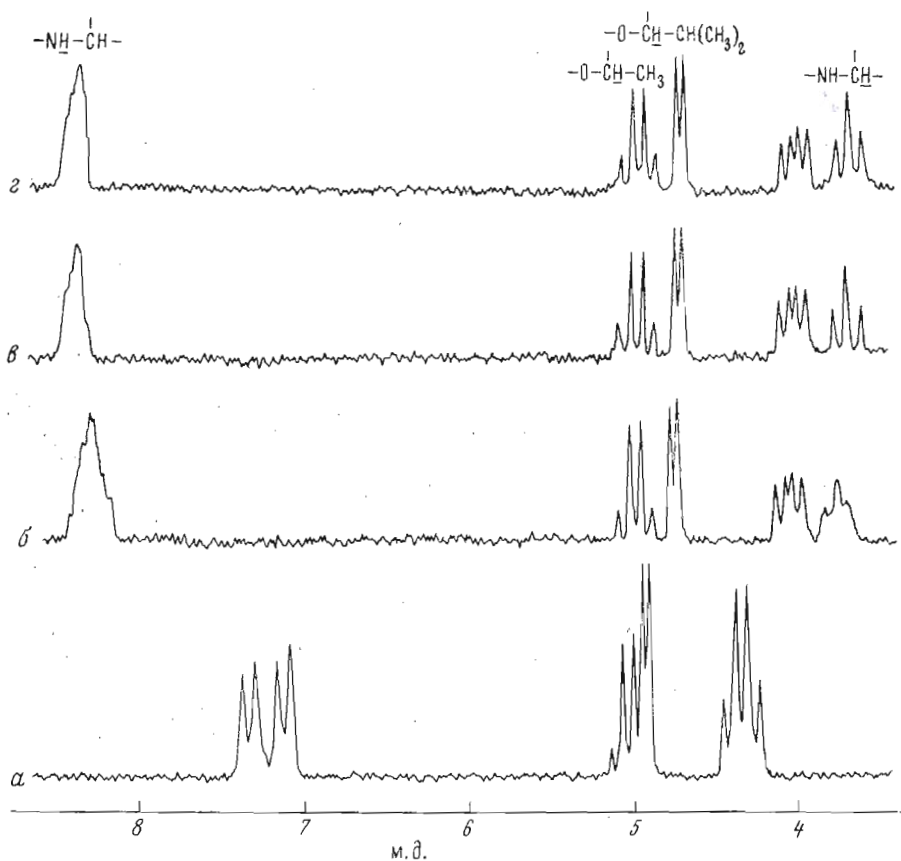


Рис. 8. Спектры ЯМР соединения (IV) в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (1:1) (а) и его равновесных смесей с K^+ -комплексом (б-г). Спектры б-г сняты при последовательном увеличении концентрации KCN , вплоть до 1,5-кратного избытка

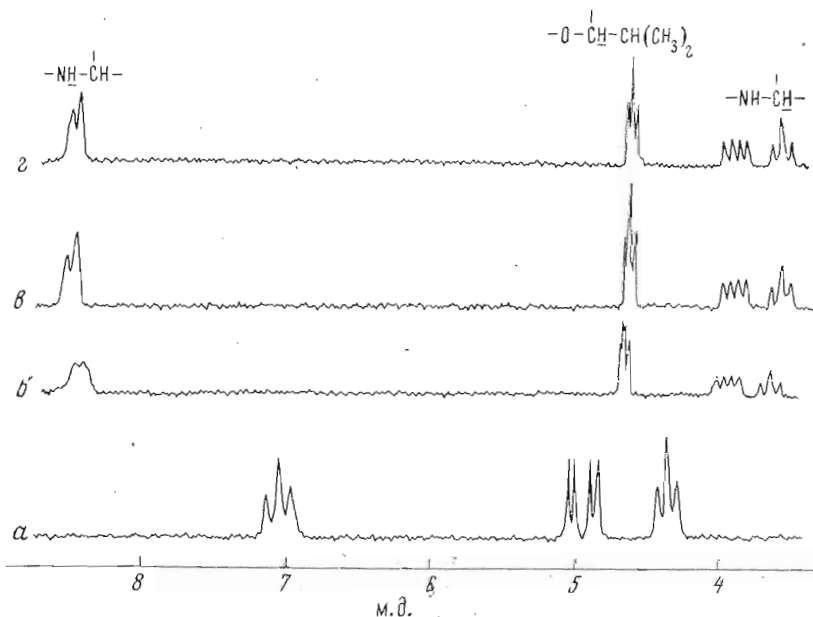


Рис. 9. Спектр ЯМР соединения (IX) в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (1:1) (а) и его равновесных смесей с K^+ -комплексом (б-г). Спектры б-г сняты при последовательном увеличении концентрации KCN , вплоть до 1,5-кратного избытка

досуха, остаток обрабатывали хлороформом, избыток соли отделяли центрифугированием.

Спектры ЯМР-Н были измерены на приборе типа VARIAN-НА-100D. В качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Химические сдвиги определяли с точностью 0,01 м.д., а вицинальные константы спин-спинового взаимодействия ${}^3J_{\text{NH-SH}}$ — с точностью 0,2 гц. Значения ${}^3J_{\text{NH-SH}}$ в тексте, на рис. 7 и в табл. 2 приведены с учетом поправки на электроотрицательность заместителей ($J_{\text{испр}} = 1,09 J_{\text{набл}}$ [7]). Отнесение сигналов протонов с заметным спин-спиновым взаимодействием проведено методом INDOR [9].

Авторы признательны С. В. Сычеву за измерение кривых ДОВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Фоница Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорг. хим., 1, 5-16.
2. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рябова И. Д., Фоница Л. А., Санасарян А. А. (1973) Химия природн. соедин., 241-248.
3. Виноградова Е. И., Фоница Л. А., Санасарян А. А., Рябова И. Д., Иванов В. Т. (1974) Химия природн. соедин., 233-240.
4. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Е. 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.
5. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фоница Л. А., Сенявина Л. Б., Сычев С. В., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., № 10, 2319.
6. Kendrew J. C., Klyne W., Lifson S., Miyazawa T., Nemethy G., Phillips D. C., Ramachandran G. N., Scheraga H. A. (1970) J. Mol. Biol., 52, 1-17; Biochemistry, 9, 3471-3479.
7. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balashova T. A., Ovchinnikov Yu. A. (1973) Tetrahedron, 29, 873-889.
8. Иванов В. Т., Лайне И. А., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1973) Химия природн. соедин., 248-263.
9. Kowalevsky V. J. (1969) Progress in NMR Spectroscopy, 5, 1-7.

Поступила в редакцию
30.VII.1974

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

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

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

Conformational states of seven valinomycin and *meso*-HyIv-valinomycin analogs with altered configuration of amino acid residues as well as their K^+ -complexes were studied by means of ORD, IR- and NMR-spectroscopy combined with theoretical conformational analysis. The change of amino acid configuration in valinomycin or *meso*-HyIv-valinomycin affects the relative stability of respective spatial forms but does not give rise to new ones. Substitution of D-valine for L-valine residues and vice versa both in valinomycin and its *meso*-analog was found to produce the change in orientation of isopropyl groups, which decreases the screening of the cation in the complex.