



УДК 547.96;548.737

СТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕТРАДЕПСИПЕПТИДОВ.

I. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕНТГЕНОВСКИЕ ДАННЫЕ *

Тищенко Г. Н., Каримов З., Назимова Н. В.

Институт кристаллографии Академии наук СССР, Москва

Рентгеноструктурные данные для стереоизомеров циклотетрадепсипептида $\{-\text{MeVal-HuIv}\}_2$ (для *DLDL*-изомера использованы данные Карле и Коннерта) в основном подтвердили правильность расчета оптимальных конформаций молекул, выполненного Поповым и Плетневым: в *DLDD*-форме реализуется теоретически единственно возможная конформация с расположением всех C=O связей по одну сторону от плоскости цикла, в *DLDD* – центросимметричная конформация с наименьшей величиной $U_{\text{общ}}$, в *DDDD* – одна из двух энергетически наиболее выгодных структур с C=O связями по одну сторону от плоскости цикла. В структуре *DDDD*-формы, для которой число молекул в независимой части элементарной ячейки $n=3$, предполагается сосуществование трех различных конформеров, мало различающихся по величине внутренней энергии $U_{\text{общ}}$.

Депсипептиды являются аналогами пептидов и отличаются от последних заменой части остатков аминокислот на остатки оксикислот; следовательно, наряду с пептидными связями в основной цепи имеются сложноэфирные связи.

Интерес к химии и в особенности к стереохимии циклодепсипептидов связан с их биологической активностью. Установлено, что при достижении числа остатков в цепи шести циклодепсипептиды становятся мембраноактивными веществами, способствующими избирательному переносу ионов металлов через биологические мембраны. Поскольку биологическая активность молекулы во многом определяется ее пространственным строением, изучение последнего приобретает особую важность.

Стереоизомерные циклотетрадепсипептиды, построенные из чередующихся остатков N-метилвалина и α -оксизовалериановой кислоты общей

формулы
$$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}(\text{CH}_3)_2 \quad \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ | \quad | \quad | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CO} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{CO} \text{---} \end{array} \right]_2$$
, синтезировали в Институте

биоорганической химии АН СССР [1]. На основании данных различных физико-химических методов для этих соединений были предложены конформации с *транс*-ориентацией как сложноэфирных, так и N-метиламидных групп [2].

Расчет оптимальных конформаций молекул $\{-\text{MeAla-Lac}\}_2$ с различными наборами конфигураций атомов C $^\alpha$, выполненный при учете нева-

* Принятые сокращения: Lac, HuIv, Gluco – соответственно остатки молочной, α -оксизовалериановой и гликолевой кислот.

Оптимальные конформации [-MeAla-Lac]₂ и рентгеновские данные для [-MeVal-HyIv]₂

Форма	DDDD			DDDL		DLLD			LDDL*		LDDD	
Направление C=O связей**	↑↑↑↓	↑↑↑↑	↑↓↑↓	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↓↓	↑↑↓↓(↑↑↑)	↑↑↑↑	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↑↑	↑↑↑↓
U _{общ} ***	0	2,45	2,7	0	1,15	0	4,55	6,65	0	0	1,3	5,79
a, Å	17,80 (3)			16,86 (4)		6,02 (1)			23,442 (6)		18,50 (3)	
b, Å	35,30 (5)			12,35 (1)		17,78 (1)			10,021 (3)		12,09 (2)	
c, Å	12,30 (2)			11,67 (1)		11,48 (1)			11,524 (3)		10,88 (2)	
γ, град.	—			—		110,23 (5)			—		—	
V, Å ³	7728,6			2429,9		1153,0			2707,4		2433,5	
ρ _{флот} , г/см ³	1,40			1,20		1,23			—		—	
ρ _{выч} , г/см ³	1,009			1,406		1,228			1,415		1,126	
Z	12			4		2			4		4	
n	3			1		1/2			1		1	
Пространственная группа	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁			P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		P2 ₁			P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	

* Данные для [-D-HyIv-L-MeIle-D-HyIv-L-MeLeu] [4].

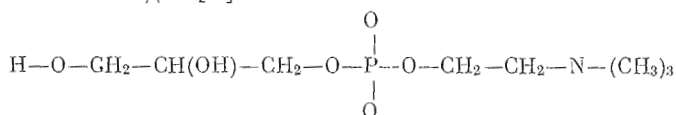
** Первая стрелка указывает направление связи C=O амидной группы, предшествующей атому C²; конфигурация которого в наборе изображена первой буквой. Последующие обозначения соответствуют движению против часовой стрелки.

*** Величина энергии самой выгодной конформации для каждой формы принята за ноль.

лентных и электростатических взаимодействий атомов, упругости валентных углов и торсионной энергии, показал, что в циклических тетрадепси-пептидах амидные и сложноэфирные группы реализуются соответственно в *цис*- и *транс*-конфигурациях, причем пространственное строение цикла в замещенных тетрадепсипептидах представляет собой одну или несколько оптимальных форм из числа возможных для незамещенного цикла [-Gly-Glyco-]₂ [3].

Результаты расчета приведены в таблице в сопоставлении с данными, полученными при рентгеноструктурном исследовании стереоизомерных форм циклотетрадепсипептидов [-MeVal-HyIv]₂ (настоящая работа) и [-D-HyIv-L-MeIle-D-HyIv-L-MeLeu] [4]. Уже из предварительных данных для DLLD-конформера следовала центросимметричность молекулы и тем самым исключалась одна из трех теоретически возможных конформаций с величиной U_{общ}=4,5 ккал/моль. Поскольку ΔU для двух оставшихся возможных конформаций довольно велика (6,65 ккал/моль), наиболее вероятной является конформация с U_{общ}=0 (↑↑↑↓) (см. таблицу).

В асимметричной части ячейки DDDD-конформера содержится 3 молекулы. Стличное от единицы число независимых молекул в структуре может быть связано либо с образованием ассоциатов, либо с неудобной для упаковки формой молекулы [5]. В то же время на примере пептида — циклогексаглицила впервые была обнаружена возможность сосуществования в одной структуре нескольких (а именно, четырех) конформеров одной и той же молекулы [6]. Аналогичный эффект был обнаружен для L-α-глицерилфосфорилхолина — основной части лецитинов — важных компонентов мембранных липидов [7].



В структуре глицерольная группа двух независимых молекул имеет разную конформацию — *гош-гош* и *гош-транс*. Отличаются по строению и две симметрически независимые молекулы в структуре моногидрата L-N-ацетилгистидина [8]. Известен также случай, когда конформации двух гистидиновых остатков одного комплекса в структуре дигидрата D-гистиди-

но-*L*-гистидино-кобальта (II) характеризуются различным поворотом вокруг связи C_5-C_7 [9].

Причина наблюдаемого явления заключается прежде всего в энергетической близости конформеров, возможной для лабильных систем (например, пептидных); причем одновременная реализация нескольких конформеров обусловлена различием в окружении для кристаллографически независимых молекул, связанных с энергетической выгодностью тех или иных межмолекулярных контактов (в частности, с образованием более эффективной системы Н-связей).

В свете вышесказанного можно предположить, что в структуре *DDDD*-формы реализуются сразу три различные конформации, мало отличающиеся по величине $U_{\text{общ}}$ (см. таблицу). Вполне возможно, что увеличение размеров боковых цепей при переходе от $[-\text{MeAla-Lac-}]_2$ к $[-\text{MeVal-HyIv-}]_2$ приводит к еще большей инверсии этих величин. В пользу сделанного предположения говорит тот факт, что химическое строение молекулы данного тетрадеcapeптида исключает образование межмолекулярных водородных связей, большей частью ответственных за образование ассоциатов. Форму же молекулы *DDDD*-изомера нельзя априори считать менее удобной для упаковки, чем форму молекул других изомеров (*DDDL* или *LDDD*, например), для которых $n=1$ (см. таблицу).

К настоящему моменту определены кристаллические структуры трех циклотетрадеcapeптидов: двух стереоизомеров (*DDDL* и *DLLD*) $[-\text{MeVal-HyIv-}]_2$ (см. следующие сообщения) и $[-D\text{-HyIv-L-MeIle-D-HyIv-L-MeLeu-}]$ [14]. Полученные структурные данные подтвердили в основном правильность теоретического расчета [3]: в *LDLD*-форме реализуется теоретически единственно возможная конформация с расположением всех $C=O$ связей по одну сторону от плоскости цикла; в *DLLD* — центросимметричная конформация с наименьшей величиной $U_{\text{общ}}$, в *DDDL* — одна из двух энергетически наиболее выгодных структур с $C=O$ связями по одну сторону от плоскости цикла. Следовательно, допущения, принятые при конформационном расчете [3], могут быть использованы при расчетах других пептидных систем, конечно, с учетом специфики этих систем.

Авторы признательны В. Т. Иванову и А. В. Евстратову за кристаллы, предоставленные для исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шемякин М. М., Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Рябова И. Д. (1972) Ж. общ. химии, 42, 2320—2334.
2. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Peck G. Yu., Shemjakin M. M. (1965) Acta chim. Hung., 44, 211—218.
3. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., № 5, 991—995.
4. Konert J., Karle I. L. (1969) J. Amer. Chem. Soc., 91, 4888—4892.
5. Китайгородский А. И. (1955) Органическая кристаллохимия, «Наука», М.
6. Karle I. L., Karle J. (1963) Acta Crystallogr., 16, 969—975.
7. Abrahamson S., Pasher I. (1966) Acta Crystallogr., 21, 79—87.
8. Kistenmacher Th. J., Marsh R. E. (1971) Science, 172, 945, 946.
9. Candlin R., Harding M. M. (1970) J. Chem. Soc., A3, 384—393.

Поступила в редакцию
31.VII.1974

STRUCTURAL STUDY OF CYCLIC TETRADEPSIPEPTIDES.

I. PRELIMINARY X-RAY DATA

G. N. TISHCHENKO, Z. KARIMOV and N. V. NAZIMOVA

*Institute of Crystallography, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

The X-ray structure analysis data for stereoisomers of cyclotetrapeptide $[-\text{MeVal-HyIv-}]_2$ give strong evidence that theoretical calculations of the optimal conformation of the molecule are mainly correct: in the *LDLD*-form there exists the only theoretically possible conformation with all of the $C=O$ groups situated on one side of the ring plane; a similar conformation (one of the two energetically most advantageous) was also found in *DDDL* diastereomer. Centrosymmetrical conformation with the lowest value of U_{total} is present in *DLLD*-form, whereas in *DDDD* structure (the number of molecules in asymmetrical part of the unit cell is $n=3$) three conformers differing slightly in value of U_{total} are assumed to coexist.