



УДК 547.96 + 547.737

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА  
ЦИКЛИЧЕСКОГО ТЕТРАДЕПСИПЕПТИДА  
*cyclo[-(L-MeIle-D-HyIv)<sub>2</sub>-]*

Шлетнев В. З., Галицкий Н. М.

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

Прямыми рентгеноструктурными методами определена кристаллическая структура циклического тетрадепсипептида *cyclo[-(L-MeIle-D-HyIv)<sub>2</sub>-]* (C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>). Кристаллы орторомбические, пространственная группа P<sub>2</sub><sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, число молекул на ячейку Z<sub>0</sub> 4, параметры ячейки: *a* 9,536, *b* 11,960, *c* 23,121 Å. Координаты атомов C, N, O уточнялись в анизотропном приближении, H — в изотропном до R 0,044. Конформация основной цепи молекулы имеет ваннообразную форму с псевдоосью симметрии второго порядка. Метиламидные группы реализуются в *цис*-, сложноэфирные — в *транс*-конфигурации. Карбонильные группы и боковые цепи молекулы ориентированы по разные стороны от средней плоскости цикла.

К настоящему времени рентгеноструктурными методами установлены пространственные формы ряда циклических тетрадепсипептидов [1—5] и тетрапептидов [6, 7] с различным чередованием конфигураций аминокислотных остатков. Соединения с циклом такого размера представляли собой промежуточную ступень между циклоди- (все амидные и сложноэфирные группы в *цис*-конфигурации) и циклогексадепсипептидами (все группы могут быть в *транс*-конфигурации). Изучение таких объектов позволяет не только выявить пути реализации замкнутой молекулярной системы, но и оценить конформационные возможности тетрадепсипептидной (или тетрапептидной) цепи.

Ранее рентгеновским методом была установлена пространственная структура соединения *cyclo(L-MeIle-D-HyIv-L-MeLeu-D-HyIv)* [1]. В данной работе представлены результаты рентгеноструктурного исследования родственного циклического тетрадепсипептида — *cyclo[-(L-MeIle-D-HyIv)<sub>2</sub>-]*. Изучение этого аналога, отличающегося регулярной последовательностью аминокислотных остатков, представляет не только самостоятельный интерес, но имеет и более общее значение в плане выявления взаимосвязи между симметриями первичной и вторичной (пространственной) структур в циклических системах.

Модель молекулы и принятые обозначения показаны на рис. 1. Координаты атомов C, N, O и H с температурными коэффициентами анизотропных и изотропных тепловых колебаний приведены в табл. 1 и 2. На рис. 2 показана упаковка молекул в кристаллической ячейке в проекции на плоскость *a* — *c*. Межмолекулярные расстояния в основном превышают

HуIv — остаток α-оксизовалериановой кислоты.

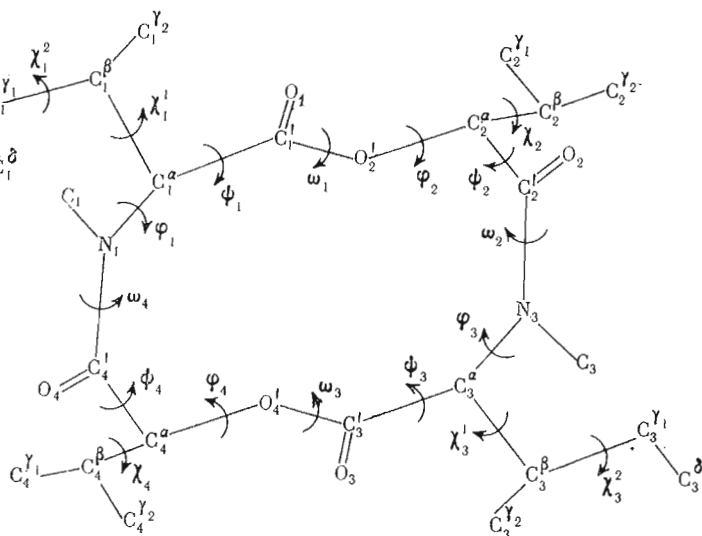


Рис. 1. Модель молекулы *cyclo*[-(*L*-Melle-*D*-HyIv)<sub>2</sub>-]

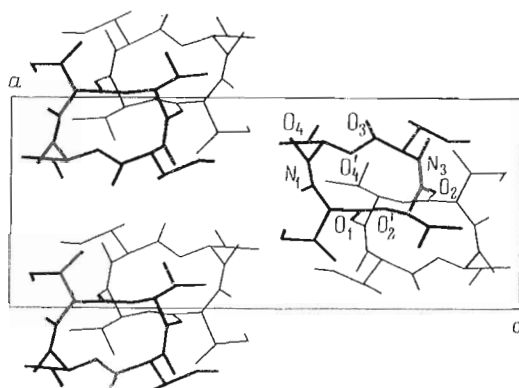


Рис. 2. Упаковка молекул *cyclo*[-(*L*-Melle-*D*-HyIv)<sub>2</sub>-] в кристаллической ячейке в проекции, на плоскость *a* — *c*

суммы ван-дер-ваальсовых радиусов атомов. Водородные связи в кристалле не образуются, так как в молекуле отсутствуют атомы Н, способные участвовать в водородном связывании. Факторы  $B_{ii}$ , описывающие тепловые движения отдельных концевых атомов боковых цепей остатков *L*-Melle и *D*-HyIv ( $C_i^{\gamma_1}$ ,  $C_i^{\gamma_2}$ ,  $C_i^{\delta}$ ), имеют повышенные значения, указывающие на достаточно высокие амплитуды крутильных колебаний вокруг связей  $C_i^{\alpha} - C_i^{\beta}$  и  $C_i^{\beta} - C_i^{\gamma_1}$ .

Величины валентных связей и углов представлены на рис. 3 и в табл. 3, 4. Найденные геометрические параметры в основном характерны для большинства депептидных соединений. Оценка длин валентных связей  $C_i^{\gamma_1} - C_i^{\delta}$  (1,458 и 1,485 Å) явно занижена из-за эффекта тепловых колебаний боковых цепей остатков Melle. Карбонильные связи  $C=O$  метиламидных групп на 0,03—0,04 Å длиннее аналогичных связей сложноэфирных групп. Эта особенность справедлива для подавляющего большинства депептидных молекул [1, 3—5, 8—15] и, несомненно, связана с определенными (хотя и небольшими) различиями в электронном строении этих групп.

В табл. 5 представлены величины углов вращения молекулы —  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi$ , а также двугранных углов —  $\vartheta_N$  и  $\vartheta_{C'}$ , характеризующих степень

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры аннотропных тепловых колебаний \* ( $A^2$ ) атомов O, N, C соединения *суро* [ $(L-Me)_2D-Nu(IV)_2$ ]

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 <sub>1</sub>	0,97094(44)	0,25026(24)	0,30873(13)	9,41(23)	3,37(12)	5,97(15)	0,33(15)	-0,13(17)	-0,14(13)
O <sub>2</sub>	0,97268(32)	0,07611(24)	0,27493(12)	4,71(14)	3,80(12)	5,33(15)	0,37(12)	-0,43(13)	-0,18(12)
O <sub>3</sub>	1,05847(44)	0,26631(27)	0,16506(16)	9,59(24)	5,20(17)	7,22(19)	1,99(18)	-0,06(20)	2,08(16)
O <sub>4</sub>	1,39352(49)	0,13461(36)	0,30027(17)	11,50(30)	8,87(24)	6,72(21)	-6,56(24)	-2,12(22)	1,14(19)
O <sub>1</sub>	1,24135(31)	0,09848(26)	0,33176(12)	4,12(13)	5,16(14)	4,69(13)	-0,35(12)	-0,69(12)	0,51(12)
O <sub>1</sub>	1,29999(43)	0,17801(37)	0,45285(17)	7,36(20)	9,14(24)	7,47(21)	-0,71(21)	-1,89(19)	-2,40(20)
N <sub>1</sub>	1,08821(41)	0,15779(31)	0,41210(16)	5,53(20)	4,46(17)	5,14(20)	-0,15(17)	-0,30(17)	-0,30(16)
N <sub>2</sub>	1,24213(40)	0,14209(29)	0,20036(16)	5,34(19)	3,69(16)	5,65(19)	0,00(15)	0,08(18)	0,90(16)
C <sub>1</sub>	1,04505(68)	0,26297(42)	0,29315(22)	8,51(35)	4,64(24)	5,38(23)	0,11(27)	-0,68(28)	-0,88(23)
C <sub>2</sub>	0,98479(47)	0,09676(35)	0,37657(20)	4,34(22)	3,63(18)	5,38(23)	-0,14(18)	0,12(20)	0,53(18)
C <sub>3</sub>	0,97609(47)	0,15206(35)	0,19227(16)	4,82(25)	3,55(18)	6,00(24)	0,20(18)	0,40(20)	-0,22(18)
C <sub>4</sub>	0,83950(53)	0,09227(46)	0,40474(24)	4,82(25)	6,54(27)	7,50(31)	-0,32(23)	0,98(23)	1,46(25)
C <sub>5</sub>	0,73116(59)	0,04419(58)	0,36433(28)	4,69(28)	10,34(43)	9,94(38)	-1,51(31)	-0,17(28)	1,94(36)
C <sub>6</sub>	0,84316(80)	0,03638(62)	0,46531(32)	10,34(41)	9,80(42)	9,74(38)	-3,43(39)	0,53(35)	3,20(36)
C <sub>7</sub>	0,85336(108)	-0,08521(73)	0,46377(40)	14,70(59)	11,23(51)	10,98(44)	-0,64(53)	0,40(46)	2,92(41)
C <sub>8</sub>	0,93252(50)	0,11763(36)	0,21622(19)	4,82(22)	3,82(19)	5,51(23)	1,60(18)	-1,07(20)	-0,37(17)
C <sub>9</sub>	1,08130(54)	0,18110(37)	0,19312(20)	6,52(25)	3,90(20)	5,07(22)	1,07(20)	-0,47(21)	0,25(19)
C <sub>10</sub>	0,90772(51)	0,01973(41)	0,17837(22)	4,99(23)	5,43(24)	7,24(28)	1,04(21)	-2,05(22)	-1,17(23)
C <sub>11</sub>	0,77899(78)	-0,03623(69)	0,20156(38)	7,50(38)	11,21(51)	14,19(55)	-2,03(38)	-1,15(42)	-6,34(47)
C <sub>12</sub>	0,88982(98)	0,05823(56)	0,11680(30)	13,49(64)	7,20(36)	8,76(39)	2,24(41)	-5,05(43)	-2,09(31)
C <sub>13</sub>	1,32588(62)	0,21046(41)	0,17660(24)	7,93(32)	5,06(23)	7,84(33)	-1,72(24)	1,14(27)	1,83(25)
C <sub>14</sub>	1,25115(43)	0,03827(33)	0,23035(17)	3,87(19)	3,62(18)	4,86(20)	-0,08(18)	-0,16(18)	0,60(17)
C <sub>15</sub>	1,30492(48)	0,06779(34)	0,29038(19)	4,72(21)	3,59(18)	5,34(23)	-0,57(17)	-0,04(19)	0,45(17)
C <sub>16</sub>	1,35822(45)	-0,03286(37)	0,19753(20)	3,77(18)	4,69(20)	5,46(22)	0,04(18)	0,18(19)	0,19(19)
C <sub>17</sub>	1,39706(57)	-0,13406(45)	0,23292(24)	6,42(29)	6,69(27)	6,20(27)	2,51(25)	0,16(23)	0,71(23)
C <sub>18</sub>	1,30251(54)	-0,06663(41)	0,13788(22)	5,50(24)	6,11(25)	6,07(26)	0,43(23)	-0,21(22)	0,00(22)
C <sub>19</sub>	1,40739(72)	-0,12066(55)	0,09949(24)	9,83(40)	8,82(36)	6,26(30)	1,96(34)	0,75(28)	-1,67(28)
C <sub>20</sub>	1,28720(49)	0,02439(42)	0,39130(19)	4,52(21)	6,35(25)	5,07(21)	-0,19(21)	-0,64(19)	0,07(20)
C <sub>21</sub>	1,22238(54)	0,12630(48)	0,42015(19)	5,86(25)	5,61(23)	5,04(22)	-1,00(21)	-0,70(22)	-0,31(20)
C <sub>22</sub>	1,26224(56)	-0,08679(42)	0,42444(22)	6,42(28)	7,45(29)	6,18(27)	1,36(26)	-0,18(25)	2,16(24)
C <sub>23</sub>	1,35625(74)	-0,17775(50)	0,39750(26)	10,08(40)	6,31(30)	8,07(34)	1,15(32)	-0,43(32)	0,51(28)
C <sub>24</sub>	1,29477(114)	-0,07215(64)	0,48667(24)	19,62(81)	9,41(44)	5,11(29)	5,77(54)	-1,02(39)	0,89(29)

\* Аннотропные тепловые колебания описываются функцией  $T_q = \exp[-1/4 (B_{11}h^2a^2 + B_{22}h^2b^2 + B_{33}h^2c^2 + 2B_{12}h_1h_2ac + 2B_{13}h_1h_3ab + 2B_{23}h_2h_3bc + 2B_{123}h_1h_2h_3abc)]$ .

Координаты (в долях ячейки) и индивидуальные параметры изотропных тепловых колебаний\* ( $\text{\AA}^2$ ) атомов водорода соединения *cis*-[*L*-MePle-*D*-HyIV]<sub>2</sub>]  
В скобках даны стандартные отклонения

Атом	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$B$	Атомы, связанные с $H_i$
H <sub>1</sub>	0,98523 (435)	0,31119 (381)	0,41009 (161)	5,81 (103)	C <sub>1</sub>
H <sub>2</sub>	1,12057 (386)	0,31001 (328)	0,44644 (159)	9,79 (89)	C <sub>1</sub>
H <sub>3</sub>	1,00292 (734)	0,24749 (632)	0,47265 (259)	14,16 (221)	C <sub>1</sub>
H <sub>4</sub>	1,02090 (337)	0,02596 (266)	0,37269 (126)	5,16 (71)	C $\alpha_1$
H <sub>5</sub>	0,81574 (512)	0,17772 (408)	0,41265 (186)	7,75 (125)	C $\beta_1$
H <sub>6</sub>	0,92805 (791)	0,07974 (607)	0,48967 (257)	14,77 (215)	C $\gamma_1$
H <sub>7</sub>	0,73976 (645)	0,01480 (504)	0,48385 (214)	8,75 (155)	C $\gamma_1$
H <sub>8</sub>	0,74178 (367)	-0,10891 (321)	0,46513 (152)	12,14 (86)	C $\delta_1$
H <sub>9</sub>	0,91096 (360)	-0,10940 (288)	0,42260 (147)	12,03 (86)	C $\delta_1$
H <sub>10</sub>	0,89189 (369)	-0,11213 (291)	0,50169 (135)	11,29 (84)	C $\delta_1$
H <sub>11</sub>	0,77366 (792)	-0,02848 (572)	0,34963 (278)	14,08 (211)	C $\gamma_2$
H <sub>12</sub>	0,72631 (433)	0,10143 (343)	0,33374 (161)	7,69 (102)	C $\gamma_2$
H <sub>13</sub>	0,65672 (533)	0,03729 (382)	0,38507 (196)	9,52 (131)	C $\gamma_2$
H <sub>14</sub>	0,87881 (314)	0,17704 (254)	0,21885 (120)	3,13 (69)	C $\alpha_2$
H <sub>15</sub>	0,97210 (355)	-0,03083 (283)	0,18371 (133)	4,98 (81)	C $\beta_2$
H <sub>16</sub>	0,84724 (350)	0,00231 (286)	0,09535 (132)	8,48 (77)	C $\gamma_2$
H <sub>17</sub>	0,97673 (339)	0,07945 (277)	0,10415 (127)	8,97 (77)	C $\gamma_2$
H <sub>18</sub>	0,82063 (348)	0,12957 (270)	0,11479 (131)	9,19 (77)	C $\gamma_2$
H <sub>19</sub>	0,78344 (537)	-0,05637 (441)	0,23959 (201)	10,26 (138)	C $\gamma_2$
H <sub>20</sub>	0,72339 (761)	0,02131 (593)	0,20904 (248)	13,56 (200)	C $\gamma_2$
H <sub>21</sub>	0,77009 (496)	-0,09447 (407)	0,17829 (185)	9,22 (126)	C $\gamma_2$
H <sub>22</sub>	1,41416 (571)	0,19291 (479)	0,19055 (212)	11,49 (149)	C <sub>3</sub>
H <sub>23</sub>	1,33230 (502)	0,22344 (373)	0,14309 (195)	9,45 (124)	C <sub>3</sub>
H <sub>24</sub>	1,33726 (483)	0,28021 (393)	0,19452 (187)	12,66 (124)	C <sub>3</sub>
H <sub>25</sub>	1,16684 (304)	-0,01201 (237)	0,23482 (116)	4,01 (64)	C $\alpha_3$
H <sub>26</sub>	1,44688 (393)	0,02085 (303)	0,19917 (142)	6,25 (85)	C $\beta_3$
H <sub>27</sub>	1,26674 (442)	0,00217 (374)	0,11737 (156)	9,51 (101)	C $\gamma_3$
H <sub>28</sub>	1,21812 (454)	-0,11700 (356)	0,14025 (170)	8,63 (108)	C $\gamma_3$
H <sub>29</sub>	1,47087 (456)	-0,04984 (351)	0,08972 (165)	9,13 (110)	C $\delta_3$
H <sub>30</sub>	1,37165 (424)	-0,14448 (340)	0,06367 (171)	9,24 (112)	C $\delta_3$
H <sub>31</sub>	1,46631 (496)	-0,17812 (395)	0,11744 (168)	11,36 (124)	C $\delta_3$
H <sub>32</sub>	1,43666 (378)	-0,11262 (293)	0,26996 (144)	6,76 (86)	C $\gamma_3$
H <sub>33</sub>	1,46046 (451)	-0,17833 (375)	0,21235 (152)	8,55 (109)	C $\gamma_3$
H <sub>34</sub>	1,30376 (484)	-0,17890 (368)	0,23983 (168)	10,17 (111)	C $\gamma_3$
H <sub>35</sub>	1,38917 (322)	0,03907 (254)	0,39171 (129)	4,92 (73)	C $\alpha_4$
H <sub>36</sub>	1,15891 (389)	-0,11836 (309)	0,41384 (148)	6,94 (93)	C $\beta_4$
H <sub>37</sub>	1,32798 (573)	-0,01428 (445)	0,49611 (195)	12,19 (144)	C $\gamma_4$
H <sub>38</sub>	1,26722 (525)	-0,14900 (418)	0,50178 (172)	10,24 (126)	C $\gamma_4$
H <sub>39</sub>	1,21775 (550)	-0,03455 (421)	0,50210 (183)	11,40 (124)	C $\gamma_4$
H <sub>40</sub>	1,32318 (606)	-0,26370 (513)	0,41538 (213)	14,25 (173)	C $\gamma_4$
H <sub>41</sub>	1,32917 (399)	-0,19251 (305)	0,35349 (161)	7,09 (94)	C $\gamma_4$
H <sub>42</sub>	1,44921 (451)	-0,15271 (348)	0,40611 (156)	9,53 (112)	C $\gamma_4$

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

отклонения связей при атомах N и C в  $sp^2$ -гибридизации от плоского расположения [17, 18].

Как видно из табл. 5, обе метиламидные группы принимают *cis*-конфигурацию, а сложноэфирные группы — *транс*-конфигурацию. Откло-

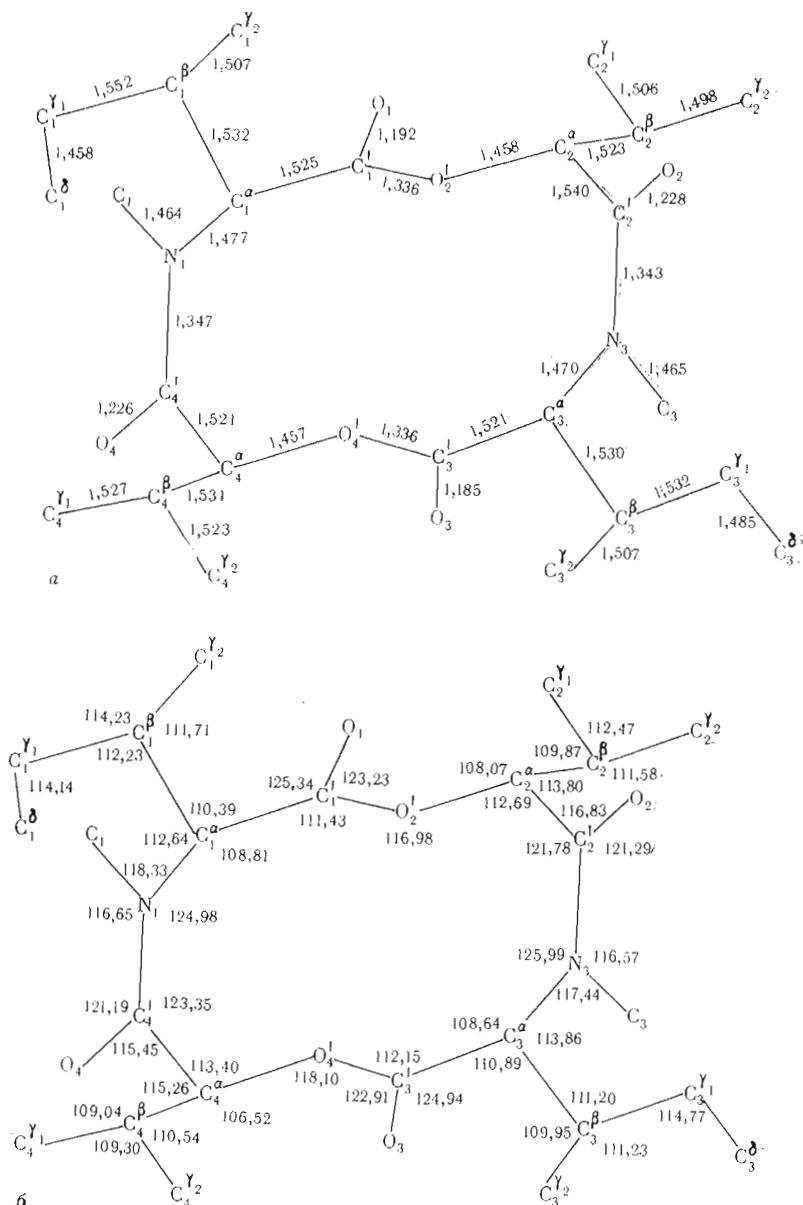


Рис. 3. Величины (а) валентных связей (Å) и (б) углов (град) *cyclo*-(L-Melle-D-HyIv)<sub>2</sub>

нения этих групп от плоского строения (как следует из значений углов  $\omega$ ,  $\vartheta_N$ ,  $\vartheta_C$ ) невелики и лежат в пределах, характерных для большинства простых линейных депептидов. Экспериментальные точки  $\varphi$ ,  $\psi$  остатков *L*-Melle находятся в области невысоких энергий (*B*) на потенциальной поверхности модельного соединения *Ac-L-Melle-OMe* с *цис*-метиламидной группой. Соответствующие конформационные карты  $\varphi - \psi$  были рассчитаны нами при ориентациях боковых цепей *L*-Melle, близких к экспериментально найденным —  $\chi^1 - 60^\circ$ ,  $\chi^2 - 60^\circ$ ,  $180^\circ$  (рис. 4а). Зеркально инвертируемые точки  $\varphi - \psi$  остатков *D*-HyIv также ложатся вблизи одного из минимумов (*R*) на аналогичной карте модели *Ac-L-HyIv-NMe<sub>2</sub>*, построенной при  $\chi^1 180^\circ$  [19] (рис. 4б). Ориентации боковых цепей остатков

Таблица 3

Длины валентных связей (Å) в структуре *cyclo*[-*L*-Мелле-*D*-НуIv)<sub>2</sub>-]  
В скобках даны стандартные отклонения

Связь	Длина	Связь	Длина
N <sub>1</sub> -C' <sub>4</sub>	1,347 (6)	N <sub>3</sub> -C' <sub>2</sub>	1,343 (6)
N <sub>1</sub> -C <sup>α</sup> <sub>1</sub>	1,477 (6)	N <sub>3</sub> -C <sup>α</sup> <sub>3</sub>	1,470 (5)
N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	1,464 (6)	N <sub>3</sub> -C <sub>3</sub>	1,465 (7)
C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C' <sub>1</sub>	1,525 (6)	C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C' <sub>3</sub>	1,521 (6)
C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C <sup>β</sup> <sub>1</sub>	1,532 (7)	C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C <sup>β</sup> <sub>3</sub>	1,530 (6)
C' <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	1,192 (5)	C' <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	1,185 (6)
C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>1</sub>	1,552 (5)	C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>3</sub>	1,532 (7)
C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	1,507 (8)	C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	1,507 (7)
C <sup>γ</sup> <sub>1</sub> -C <sup>δ</sup> <sub>1</sub>	1,458 (11)	C <sup>γ</sup> <sub>3</sub> -C <sup>δ</sup> <sub>3</sub>	1,485 (8)
C' <sub>1</sub> -O' <sub>2</sub>	1,336 (5)	C' <sub>3</sub> -O' <sub>4</sub>	1,336 (5)
O' <sub>2</sub> -C <sup>α</sup> <sub>2</sub>	1,458 (5)	O' <sub>4</sub> -C <sup>α</sup> <sub>4</sub>	1,457 (5)
C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C' <sub>2</sub>	1,540 (7)	C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C' <sub>4</sub>	1,521 (7)
C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C <sup>β</sup> <sub>2</sub>	1,523 (7)	C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C <sup>β</sup> <sub>4</sub>	1,531 (7)
C' <sub>2</sub> -O <sub>2</sub>	1,228 (6)	C' <sub>4</sub> -O <sub>4</sub>	1,226 (6)
C <sup>β</sup> <sub>2</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	1,506 (9)	C <sup>β</sup> <sub>4</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>4</sub>	1,527 (8)
C <sup>β</sup> <sub>2</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	1,498 (9)	C <sup>β</sup> <sub>4</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	1,523 (8)

Таблица 4

Валентные углы (град) в структуре *cyclo* [-*L*-Мелле-*D*-НуIv)<sub>2</sub>-]  
В скобках даны стандартные отклонения

Угол	Величина	Угол	Величина
C' <sub>4</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>	116,65 (40)	C' <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> -C <sub>3</sub>	116,57 (39)
C' <sub>4</sub> -N <sub>1</sub> -C <sup>α</sup> <sub>1</sub>	124,98 (38)	C' <sub>2</sub> -N <sub>3</sub> -C <sup>α</sup> <sub>3</sub>	125,99 (37)
C <sub>1</sub> -N <sub>1</sub> -C <sup>α</sup> <sub>1</sub>	118,33 (38)	C <sub>3</sub> -N <sub>3</sub> -C <sup>α</sup> <sub>3</sub>	117,44 (36)
N <sub>1</sub> -C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C' <sub>1</sub>	108,81 (35)	N <sub>3</sub> -C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C' <sub>3</sub>	108,64 (33)
N <sub>1</sub> -C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C <sup>β</sup> <sub>1</sub>	112,64 (37)	N <sub>3</sub> -C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C <sup>β</sup> <sub>3</sub>	113,86 (34)
C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C' <sub>1</sub>	110,39 (38)	C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C' <sub>3</sub>	110,89 (34)
C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C' <sub>1</sub> -O' <sub>2</sub>	111,43 (36)	C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C' <sub>3</sub> -O' <sub>4</sub>	112,15 (35)
C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C' <sub>1</sub> -O <sub>1</sub>	125,34 (41)	C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C' <sub>3</sub> -O <sub>3</sub>	124,94 (42)
O <sub>1</sub> -C' <sub>1</sub> -O' <sub>2</sub>	123,23 (41)	O <sub>3</sub> -C' <sub>3</sub> -O' <sub>4</sub>	122,91 (43)
C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>1</sub>	112,23 (37)	C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>3</sub>	111,20 (36)
C <sup>α</sup> <sub>1</sub> -C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	111,71 (44)	C <sup>α</sup> <sub>3</sub> -C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	109,95 (37)
C <sup>γ</sup> <sub>1</sub> -C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	114,23 (41)	C <sup>γ</sup> <sub>3</sub> -C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	111,23 (39)
C <sup>β</sup> <sub>1</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>1</sub> -C <sup>δ</sup> <sub>1</sub>	114,14 (66)	C <sup>β</sup> <sub>3</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>3</sub> -C <sup>δ</sup> <sub>3</sub>	114,77 (44)
C' <sub>1</sub> -O' <sub>2</sub> -C <sup>α</sup> <sub>2</sub>	116,98 (33)	C' <sub>3</sub> -O' <sub>4</sub> -C <sup>α</sup> <sub>4</sub>	118,10 (33)
O' <sub>2</sub> -C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C' <sub>2</sub>	112,69 (36)	O' <sub>4</sub> -C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C' <sub>4</sub>	113,40 (37)
O' <sub>2</sub> -C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C <sup>β</sup> <sub>2</sub>	108,07 (36)	O' <sub>4</sub> -C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C <sup>β</sup> <sub>4</sub>	106,52 (37)
C <sup>β</sup> <sub>2</sub> -C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C' <sub>2</sub>	113,80 (38)	C <sup>β</sup> <sub>4</sub> -C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C' <sub>4</sub>	115,26 (41)
C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C' <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	121,78 (40)	C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C' <sub>4</sub> -N <sub>1</sub>	123,35 (42)
C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C' <sub>2</sub> -O <sub>2</sub>	116,83 (42)	C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C' <sub>4</sub> -O <sub>4</sub>	115,45 (44)
O <sub>2</sub> -C' <sub>2</sub> -N <sub>3</sub>	121,29 (44)	O <sub>4</sub> -C' <sub>4</sub> -N <sub>1</sub>	121,19 (46)
C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C <sup>β</sup> <sub>2</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	109,87 (46)	C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C <sup>β</sup> <sub>4</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>4</sub>	109,04 (49)
C <sup>α</sup> <sub>2</sub> -C <sup>β</sup> <sub>2</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	111,58 (47)	C <sup>α</sup> <sub>4</sub> -C <sup>β</sup> <sub>4</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	110,54 (45)
C <sup>γ</sup> <sub>2</sub> -C <sup>β</sup> <sub>2</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	112,47 (53)	C <sup>γ</sup> <sub>4</sub> -C <sup>β</sup> <sub>4</sub> -C <sup>γ</sup> <sub>2</sub>	109,30 (51)

Двугранные углы \* (град) *cyclo*[-(*L*-Melle-*D*-HyIv)<sub>2</sub>-]

Углы	<i>L</i> -Melle ( <i>i</i> =1)	<i>D</i> -HyIv ( <i>i</i> =2)	<i>L</i> -Melle ( <i>i</i> =3)	<i>D</i> -HyIv ( <i>i</i> =4)
$\varphi_i$	-98,34	70,42	-101,94	81,89
$\psi_i$	136,80	44,41	128,86	38,80
$\omega_i$	175,01	-0,45	177,19	2,44
$\chi^1_i$	-58,23	-178,32	-59,25	-174,46
$\chi^2_i$	-76,97	-	170,95	-
$\vartheta_{N_i}$	-2,42	-	-0,71	-
$\vartheta_{C'_i}$	-0,93	-3,86	-0,57	-1,61

\* Отсчет углов соответствует номенклатуре IUPAC-IUB [16]. В полностью вытянутой основной цепи  $\varphi_i = \psi_i = \omega_i = 180^\circ$ . Нулевая точка отсчета углов  $\chi^1_i$  соответствует затененному положению связей  $N_i-C_i^{\alpha}$  (или  $O'_i-C^{\alpha}_i$ ) и  $C^{\alpha}_i-C'_i$  со связями  $C^{\beta}_i-C^{\gamma}_i$  и  $C^{\beta}_i-C^{\delta}_i$  соответственно,  $\chi^2_i-C^{\alpha}_i-C^{\beta}_i$  со связью  $C^{\gamma}_i-C^{\delta}_i$ .  $\vartheta_{N_i}$  описывает угол между плоскостями  $C'NC^{\alpha}$  и  $C'NC$ ,  $\vartheta_{C'_i}$  между  $NC^{\alpha}C^{\beta}$  ( $O'C^{\alpha}C^{\beta}$ ) и  $NC'O$ .

*L*-Melle и *D*-HyIv соответствуют состояниям с низкими значениями торсионной энергии. Анализ структур исследуемого соединения и других пептидов [1, 8, 9, 20—23] выявил, что не все благоприятные по торсионной энергии конформации боковых изобутильных групп *Pe* реализуются в равновероятной степени. Диаграмма распределения углов  $\chi^1$  и  $\chi^2$  боковых цепей остатков *Pe* (приведенных к *L*-конфигурации) в известных пептидных структурах (рис. 5) показывает, что у данных пептидов из девяти теоретически возможных состояний боковых цепей *L*-*Pe* в кристаллах реализуются только пять. Причем состояние с  $\chi^1$  и  $\chi^2$  около  $-60^\circ$  найдено пока только для *L*-Melle с предшествующей *цис*-пептидной группой. Не исключено, что с ростом количества решенных структур число заполненных на диаграмме состояний будет увеличиваться. Однако уже сейчас очевидно существование определенного детерминирования ориентаций боковых цепей *Pe* в кристаллических пептидах с точки зрения других составляющих общей энергии (в основном энергии невалентных взаимодействий атомов). И наконец, как показал анализ, из трех возможных ориентаций боковых цепей остатков HyIv ( $\chi_i$  около  $-60$ ,  $+60$ ,  $\pm 180^\circ$ ) в исследуемом соединении и других кристаллических депсипептидах с известной структурой [1—5, 8—15, 24—26] \* реализуются только две ( $-60$  и  $\pm 180^\circ$  для *L*-конфигурации остатка). Причем в данном случае отмечается взаимообусловленность конформационных состояний боковой и основной цепей. Для *L*-HyIv ориентация боковой изопропильной группы с  $\chi -60^\circ$  реализуется чаще при конформации основной цепи, отвечающей области *B* (рис. 4б), а состояние с  $\chi \pm 180^\circ$  — при углах  $\varphi$ ,  $\psi$ , попадающих в область *R* [1—5, 8—11, 15, 24—26].

В целом полученные данные указывают на то, что в молекуле, несмотря на относительно небольшую величину цикла, отсутствуют значительные напряжения на локальных участках цепи. В данном случае *цис*-конфигурация пептидных групп эффективным образом способствует образованию замкнутой системы без существенных стерических затруднений. Реализация *цис*-метиламидных групп характерна для подавляющего числа циклических тетрапептидов и тетрадепсипептидов [1—4, 6, 7]. Исключением составляет соединение *cyclo*(*L*-MeVal-*L*-HyIv-*D*-MeVal-*D*-HyIv),

\* Необходимые для анализа величины двугранных углов  $\chi_i$  депсипептидных соединений [2, 3, 8, 9, 24, 25] пересчитаны по координатам атомов в соответствии с номенклатурой IUPAC — IUB [16].

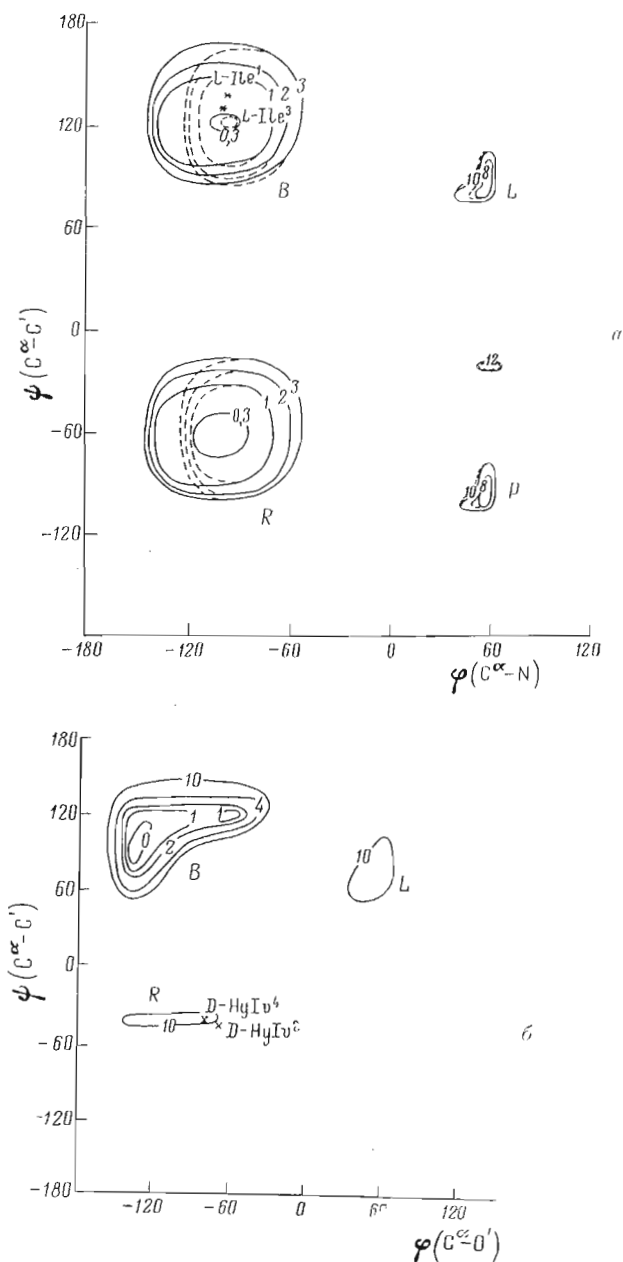


Рис. 4. Конформационные карты: а — Ac-L-Melle-OMe с *cis*-метиламидной группой при  $\chi^1 = -60^\circ$ ,  $\chi^2 = 180^\circ$  (сплошные замкнутые изоэнергетические линии) и  $\chi^1 = \chi^2 = -60^\circ$  (штриховые линии); б — Ac-L-HyIv-NMe<sub>2</sub> при  $\chi = 180^\circ$ . Уровни одинаковой энергии даны в ккал/моль. Крестиками отмечены координаты  $\varphi - \psi$  остатков L-Melle и D-HyIv *cyclo*[(L-Melle-D-HyIv)<sub>2</sub>]

в котором все группы принимают *trans*-конфигурацию [5]. Интересно сравнить структуру исследуемого соединения *cyclo*[(L-Melle-D-HyIv)<sub>2</sub>] (I) с установленной ранее структурой родственной молекулы *cyclo*(L-Melle-D-HyIv-L-Melle-D-HyIv) (II) [4]. Как и следовало ожидать, обе молекулы обладают одной и той же пространственной формой. Различие сопоставимых углов вращения составляет менее  $10^\circ$  (за исключением углов  $\chi_i^2$  у остатков L-Melle, где разница достигает  $26^\circ$ ). В пространствен-



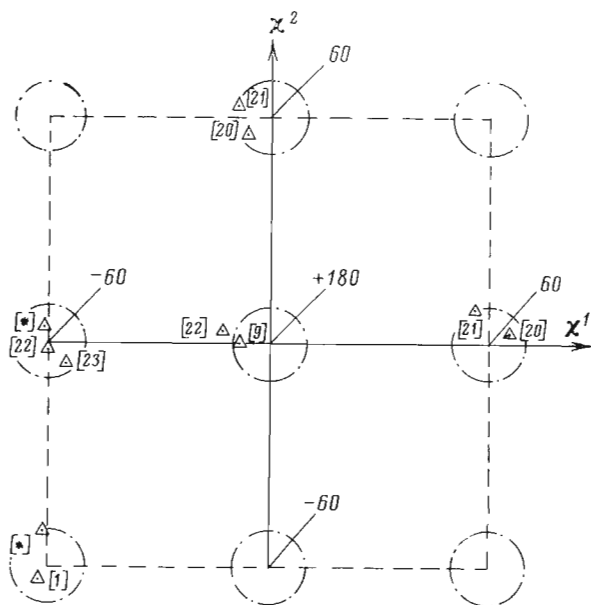


Рис. 5. Диаграмма распределения конформационных состояний (помеченных треугольниками с точкой) боковых цепей остатков *L*-Ile и *L*-Melle в соединениях с известной структурой. Области низкой торсионной энергии ограничены окружностями с радиусами 20°. Цифры в скобках указывают ссылки на литературный источник; [\*] относится к настоящей работе

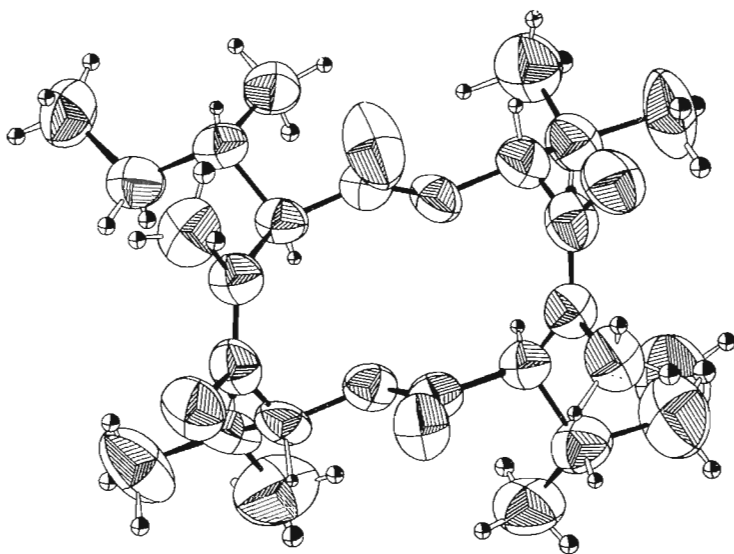


Рис. 6. Конформация кристаллического *cyclo*[-(*L*-Melle-*D*-HuIv)<sub>2</sub>-] с изображением эллипсоидов и сфер тепловых колебаний атомов (сферы колебаний атомов H показаны в уменьшенном масштабе)

ной структуре соединения (I), несмотря на симметрию химического строения, отсутствует теоретически вероятная ось симметрии второго порядка (углы  $\chi_1^2$  и  $\chi_3^2$  двух диаметрально противоположных остатков *L*-Melle отвечают разным локальным минимумам). Здесь, как и в случае соединения (II), можно говорить лишь о присутствии у конформации основной

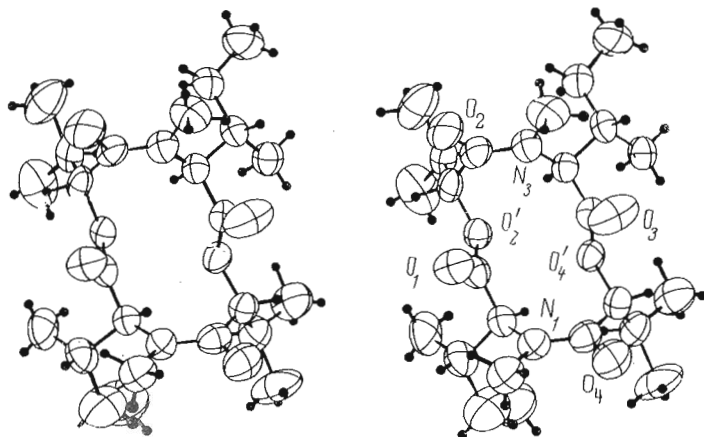


Рис. 7. Стереоскопическое изображение молекулы  $cyclo[-(L-Melle-D-HyIv)_2-]$

цепи псевдооси второго порядка. Тем не менее конформационная симметрия у соединения (I) заметно выше, чем у (II), что проявляется в меньших различиях двугранных углов противолежащих остатков. Например, расхождение углов  $\psi_1$  и  $\psi_3$  остатков MeIle и MeLeu у соединения (II) составляет  $\sim 25^\circ$ , остатков MeIle у (I)  $\sim 8^\circ$ , а различия углов  $\varphi_2$  и  $\varphi_4$  остатков D-HyIv у соединений (II) и (I) равны соответственно 25 и  $12^\circ$ . При этом конформационные параметры основной цепи  $cyclo[-(L-Melle-D-HyIv)_2-]$  приближаются к теоретически рассчитанным величинам углов симметричной формы  $cyclo[-(L-MeAla-D-Lac)_2-]$  \* [27].

В целом основная цепь молекулы имеет форму ванны, вытянутой вдоль линии, соединяющей амидные связи C'—N (рис. 6, 7). Края ванны образованы группами C=O и N—Me. Структура характеризуется наличием псевдооси второго порядка. Карбонильные группы направлены по одну сторону от средней плоскости цикла, боковые цепи — по другую. Они занимают промежуточные положения между псевдоаксиальной и псевдоэкваториальной ориентациями. Представление о форме основного скелета молекулы дают расстояния между некоторыми идентичными атомами противолежащих остатков:  $l(N_1\dots N_3)$  5,040,  $l(O_2'\dots O_4')$  2,991,  $l(C_1\dots C_3)$  6,665,  $l(O_1\dots O_3)$  4,265,  $l(O_2\dots O_4)$  7,120 Å.

### Экспериментальная часть

Кристаллы  $cyclo[-(L-Melle-D-HyIv)_2-]$  получены из серного эфира при комнатной температуре. Они представляют собой устойчивые на воздухе прозрачные бесцветные пластины. Основные характеристики кристалла ( $C_{24}H_{42}N_2O_8$ ):  $M$  454,675, пространственная группа  $P2_12_12_1$ ,  $a$  9,5365 (16),  $b$  11,9604 (14),  $c$  23,1211 (59),  $V$  2627,19 Å,  $Z$  4. Размеры  $0,3 \times 0,3 \times 0,2$  мм<sup>3</sup>,  $\rho_{теор}$  1,15 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  (Cu  $K\alpha$ ) 6,7 см<sup>-1</sup>,  $F_{000}$  992. Определение параметров ячейки и сбор экспериментальных данных проводили на четырехкружном дифрактометре P1 (Syntex, США) при  $17^\circ$ . Для монохроматизации рентгеновского излучения, полученного на трубке с медным анодом (при 50 кВ и 20 мА), использовали Ni-фильтр ( $\lambda$ (Cu  $K\alpha$ ) 1,5418 Å). Сбор экспериментальных данных проводили в режиме  $2\theta - \theta$  до значения  $2\theta$   $110^\circ$  (1888 независимых рефлексов, 3 контрольных рефлекса через каждые 50) с интервалом сканирования профиля пика  $2^\circ + 2\theta$  ( $\alpha_2$ ) —  $2\theta$  ( $\alpha_1$ ) (97 точек). Скорость сканирования варьировали от 4 до 12 град/мин. Поправки на поглощение не вводились. Расшифровку структуры (32 независимых неводородных атома) осуществляли прямыми методами на ЭВМ БЭСМ-6

\* Lac — остаток молочной кислоты.

по системе программ «Рентген-75» (основные принципы описаны в работах [28, 29]). Для расшифровки были выбраны 315 наибольших  $E$ -факторов с  $E \geq 1,39$  (число составленных независимых  $\Sigma_2$ -соотношений 1600). Из полученных 1024 вариантов наборов фаз по специальной оценке отобраны 14 лучших. Правильный вариант имел минимальный  $R$  0,35, рассчитанный по 315 рефлексам и 1,2  $N$  наивысшим пикам с  $E$ -синтеза (где  $N$  — число неводородных атомов в структуре). Среди наивысших пиков в  $E$ -синтезе данного варианта 27 принадлежали структуре. Остальные 5 неводородных атомов были локализованы с помощью синтеза Фурье. Величина стандартного фактора  $R$  на этой стадии равнялась 0,27. Дальнейшие этапы поиска атомов H и уточнение координат всех атомов по блоку диагональной схеме проводили 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 стереохимических закономерностей, уточнялись в изотропном приближении (всего 457 одновременно уточнявшихся параметров). Уточнение проводили по 1704 независимым рефлексам с ограничением  $F_0 > 3,92 \sigma_F$ . Стандартный фактор расхождености  $R$  после уточнения равен 0,044.

Конформационная карта Ac-L-MeIle-OMe получена при изменениях  $\varphi$ ,  $\psi$  через каждые  $20^\circ$  с учетом энергетических вкладов от невалентных и электростатических взаимодействий атомов, а также вращения вокруг валентных связей. Используемые при расчете потенциальные функции и параметризация описаны подробно в работе [30]. Заряды на атомах взяты из квантовохимических данных [31—33]. Расчет проводился по универсальной программе [34] на ЭВМ БЭСМ-6.

Авторы выражают благодарность Ю. А. Овчинникову и В. Т. Иванову за постоянный интерес к работе и обсуждение результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Konnert J., Karle I. L. (1969) *J. Amer. Chem. Soc.*, **91**, 4888—4892.
2. Тищенко Г. Н., Каримов З., Борисов В. В. (1975) *Биоорган. химия*, **1**, 378—385.
3. Тищенко Г. Н., Назимова Н. В., Андрианов В. И., Каримов З. (1975) *Биоорган. химия*, **1**, 386—392.
4. Тищенко Г. Н., Смирнова В. И., Зейбот Л. Н., Назимова Н. В., Андрианов В. И. (1976) *Биоорган. химия*, **2**, 885—891.
5. Каримов З., Михайлов А. М., Тищенко Г. Н. (1976) *Биоорган. химия*, **2**, 1445—1454.
6. Groth P. (1970) *Acta chem. scand.*, **24**, 780—790.
7. Karle I. L., Handa V. K., Hassoll C. H. (1975) *Acta Crystallogr.*, **B31**, 555—560.
8. Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1976) *Биоорган. химия*, **2**, 1597—1605.
9. Шишова Т. Г., Симонов В. И. (1976) *Кристаллография*, **21**, 912—921.
10. Шишова Т. Г., Андрианов В. И., Симонов В. И., Плетнев В. З., Евстратов А. В., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1977) *Биоорган. химия*, **3**, 172—179.
11. Тищенко Г. Н., Каримов З., Вайнштейн Б. К., Евстратов А. В., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1977) *Биоорган. химия*, **3**, 467—472.
12. Neupert-Laves K., Dobler M. (1975) *Helv. chim. acta*, **58**, 432—442.
13. Karle I. L. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 4379—4386.
14. Smith G. D., Duax W. L., Lings D. A., De Titta G. T., Edmond J. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. (1975) *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 7242—7248.
15. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Тарнопольский Б. Л., Евстратов А. В. (1977) *Биоорган. химия*, **3**, 869—878.
16. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970) *Biochemistry*, **9**, 3471—3478.
17. Ramachandran G. N., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **303**, 385—388.
18. Ramachandran G. N., Lakshminarayanan A. V., Kolaskar A. S. (1973) *Biochim. et biophys. acta*, **303**, 8—13.
19. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Плетнев В. З., Архипова С. Ф. (1974) *Химия природн. соедин.*, 184—191.
20. Trommel J., Bijvoet J. M. (1954) *Acta Crystallogr.*, **7**, 703—709.

21. Weeks C. M., Cooper A., Norton D. A. (1969) *Acta Crystallogr.*, **B25**, 443—450.
22. Torii K., Iitaka Y. (1971) *Acta Crystallogr.*, **B27**, 2237—2246.
23. Varughese K. I., Srinivasan R. (1976) *Acta Crystallogr.*, **B32**, 994—998.
24. Шишова Т. Г., Симонов В. И., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Балашова Т. А., Овчинников Ю. А. (1975) *Биоорган. химия*, **1**, 1689—1701.
25. Шишова Т. Г., Симонов В. И. (1976) *Кристаллография*, **21**, 736—745.
26. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Туркин Н. Г., Арутюнян Э. Г., Евстратов А. В. (1977) *Биоорган. химия*, **3**, 725—732.
27. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1970) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 991—995.
28. Андрианов В. И., Сафина З. Ш., Тарнопольский Б. Л. (1971) *Ж. структурн. химии*, **12**, 1052—1057.
29. Андрианов В. И., Тарнопольский Б. Л. (1972) *Кристаллография*, **17**, 745—749.
30. Плетнев В. З., Громов Э. П., Попов Е. М. (1975) *Биоорган. химия*, **1**, 328—339.
31. Poland D., Scheraga H. A. (1967) *Biochemistry*, **6**, 3791—3800.
32. Yan J. F., Momany F. A., Scheraga H. A. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, **92**, 1109—1115.
33. Momany F. A., McGuire R. F., Yan J. F., Scheraga H. A. (1971) *J. Phys. Chem.*, **75**, 2286—2297.
34. Плетнев В. З., Громов Э. П., Кадымова Ф. А. (1975) *Ж. структурн. химии*, **165**—168.

Поступила в редакцию  
16.V.1977

## THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF *cyclo*[-(*L*-Melle-*D*-HyIv)<sub>2</sub>-]

PLETNEV V. Z., GALITSKII N. M.

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

The crystal structure of *cyclo*[-(*L*-Melle-*D*-HyIv)<sub>2</sub>-] (C<sub>24</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>) has been solved by X-ray direct method. The orthorhombic crystals belong to the *P*2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> space group, the number of the molecules in the unit cell *Z* 4, cell dimensions are *a* 9.536, *b* 11.960, *c* 23.124 Å. The coordinates of the C, N, O atoms have been refined in anisotropic approach, and H atoms — with isotropic one to *R* 0.044. The main chain of the molecule adopts a boat-type conformation which is characterized by a two-fold pseudoaxis. The diametrically posed methylamide and ester groups have *cis*- and *trans*-configuration, respectively. The carbonyls and side chains are situated at the opposite sides of the average ring plane.