



УДК 547.96:541.69

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И СВОЙСТВАМИ  
ЦИКЛОДЕПСИПЕПТИДОВ ВАЛИНОМИЦИНОВОГО РЯДА

VIII. ИЗОЛЕЙЦИНОМИЦИН И ЕГО ЦИКЛОПОЛИМЕРГОМОЛОГИ \*

Фонина Л. А., Авотинь Г. Я., Балашова Т. А.,  
Старовойтова Н. В., Сенявина Л. Б., Савелов И. С.,  
Быстров В. Ф., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А.

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

Спектральными и экстракционными методами изучены конформационные и ионофорные свойства трех аналогов валиномицина *cyclo*(D-Ile-Lac-Ile-D-Hu)<sub>n</sub> ( $n=2, 3, 4$ ). Показано, что конформация додека- и гексадекаизолейциномицина в неполярных средах практически не отличается от таковой для валиномицина, в то время как конформация октаизолейциномицина существенно отличается от конформации октавалиномицина. Пространственная структура комплексов исследованных соединений аналогична структуре комплексов соответствующих циклополимергомологов валиномицина. У додека- и гексадекаизолейциномицина введение в молекулу остатков изолейцина приводит к существенному увеличению способности переносить катионы из водной фазы в органическую.

В предыдущих сообщениях настоящей серии [2, 3] была изучена взаимосвязь между строением алифатических боковых цепей, устойчивостью комплексов с ионами щелочных металлов и конформационными состояниями свободных соединений и их комплексов в ряду аналогов ионофорного антибиотика валиномицина, а также описаны мембранные свойства ряда таких аналогов [4, 5]. Было показано, что замена изопропильных групп валина и  $\alpha$ -оксизовалериановой кислоты на меньшие по размерам метильные группы приводит к некоторому снижению устойчивости калиевых комплексов и уменьшению склонности макроциклов к встраиванию в липидные зоны мембран за счет уменьшения общей гидрофобности молекулы. Замена же метильных групп остатков молочной кислоты на изопропильные группы (переход к так называемому мезо-валиномицину (VII), см. ниже), хотя и сопровождается ростом устойчивости комплекса, замедляет скорости его образования и разрушения, что приводит к снижению эффективности ионофорного действия в бислойных мембранах [4, 5]. Была также выявлена роль аминокислотных боковых цепей в экранировании связанного в молекулярной полости катиона от взаимодействия с растворителем [2, 3] и проявления комплексом поверхностно-активных свойств [4].

При этом, однако, оставались невыясненными возможные последствия увеличения размеров боковых цепей у остатков аминокислот, хотя в свете

\* Сообщение VII см. [1]. Принятые сокращения: Lac — молочная кислота, Hu —  $\alpha$ -оксизовалериановая кислота.

изложенных данных у соответствующих аналогов следовало ожидать благоприятного с точки зрения ионофорного действия сочетания металлсвязывающих, гидрофобных и кинетических свойств. Такие аналоги (II–IV) были изучены в настоящей работе:

- cyclo(D-Val-Lac-Val-D-Hyi)*<sub>3</sub>\* — валиномицин (I)  
*cyclo(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)*<sub>3</sub> — изолеициномицин (II)  
*cyclo(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)*<sub>2</sub> — октаизолейциномицин (III)  
*cyclo(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)*<sub>4</sub> — гексадекаизолейциномицин (IV)  
*cyclo(D-Val-Lac-Val-D-Hyi)*<sub>2</sub> — октавалиномицин (V)  
*cyclo(D-Val-Lac-Val-D-Hyi)*<sub>4</sub> — гексадекавалиномицин (VI)  
*cyclo(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)*<sub>3</sub> — мезо-валиномицин (VII)

Аналог (II), названный изолеициномицином, отличается от валиномицина (I) заменой всех шести *D*- и *L*-валиновых остатков на остатки изолеина той же конфигурации, а соединения (III) и (IV) отличаются от аналога (II) размером цикла: аналог (III) построен из двух тетрадецисептидных фрагментов, а аналог (IV) — из четырех. Соответствующие циклополимергомологи валиномицина (V) и (VI) рассмотрены в работе [6], основной вывод которой сводится к следующему: изменение размера цикла не изменяет существенно конформационных возможностей депептидной цепи, но решающим образом сказывается на ионной избирательности комплексообразования — если у валиномицина максимальные константы устойчивости наблюдаются для  $K^+$  и  $Rb^+$  (эффективные радиусы 1,33 и 1,49 Å), то аналог (V) наиболее эффективно связывает  $Na^+$  (радиус 0,98 Å); а соединение (VI) —  $Cs^+$  (радиус 1,65 Å); на бислоях аналог (VI) обнаружил также способность переносить такие объемистые органические катионы, как тетраметиламмоний, холин, ацетилхолин и т. п. [7].

Устойчивость комплексов соединений (II)–(IV) изучалась кондуктометрическим методом [8], пространственная структура свободных депептидов и их комплексов — методами ИК-, КД- и ЯМР-спектроскопии, а ионофорное действие — экстракционным методом на простейшей мембранной модели — двухфазной системе. Рассмотрим вначале результаты исследований в растворах.

*Октаизолейциномицин (III)*, как и октавалиномицин (V), чрезвычайно слабо связывает ионы  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$  и  $Cs^+$  в спиртовых растворах, о чем говорит отсутствие изменений в электропроводности соответствующих хлоридов при добавлении макроцикла (рис. 1). С учетом использованных концентраций и ожидаемых стоксовых радиусов комплексов можно утверждать, что константы устойчивости комплексов в этих условиях, если они и образуются, не превышают 10 моль·л<sup>-1</sup>. Кривые КД (рис. 2а) и ИК-спектры (рис. 3а) также не обнаруживают существенных изменений в присутствии солей калия, однако добавление больших избытков солей натрия приводит к спектральным изменениям, свидетельствующим об образовании комплекса. Сходным образом ведет себя и октавалиномицин (V), для которого методом КД была найдена константа устойчивости в абсолютном этаноле  $K_{Na^+} \sim 10$  моль·л<sup>-1</sup>. По-видимому, близкой устойчивостью обладает и комплекс (III)· $Na^+$ .

Для октавалиномицина ранее предполагалось участие в равновесии двух основных конформационных форм, которым по аналогии с валиномицином приписывалась браслетная (в неполярных средах) и пропеллерная (в полярных средах) структуры [6]. Отметим при этом, что приведенные для указанных форм торсионные углы должны быть пересмотрены в соответствии с недавно выполненным уточнением структуры валиномицина [9]. Октаизолейциномицин отличается от соединения (V) своей пространственной структурой в неполярных средах. В первую очередь об этом свидетельствуют принципиально различные кривые КД в гептан-

Рис. 1. Кривые титрования соединений (II), (III) и (IV) CsCl (25° С, 96% водный EtOH).  $\Delta\kappa$  — изменение удельной электропроводности

Рис. 2. Кривые КД октаизолейциномицина (III) (а), изолейциномицина (II) (б) и гексадекаизолейциномицина (IV) (в). Растворители: 1 — гептан — диоксан, 2:1,5 для (а) и 2,3:1 для (б и в), 2 — EtOH, 3 — EtOH — H<sub>2</sub>O, 2:1,2 для (а), 3:1,4 для (б) и 2,8:0,4 для (в), 4 — 1 М NaClO<sub>4</sub>, 5 — 0,7 · 10<sup>-2</sup> М KCl, 6 — 2 · 10<sup>-2</sup> М CsCl, 7 — 6 · 10<sup>-3</sup> М RbCl (4—7 в 96% водном EtOH). Пунктирные кривые для соединений (V), (I) и (VI)

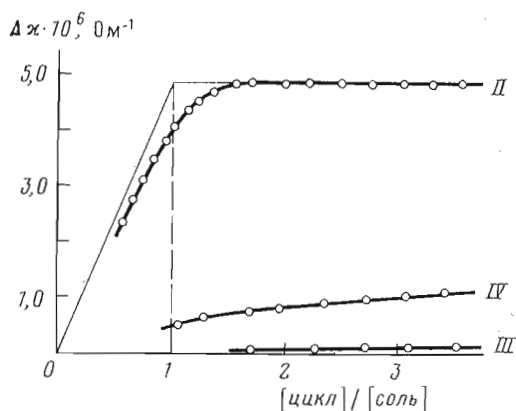


Рис. 1

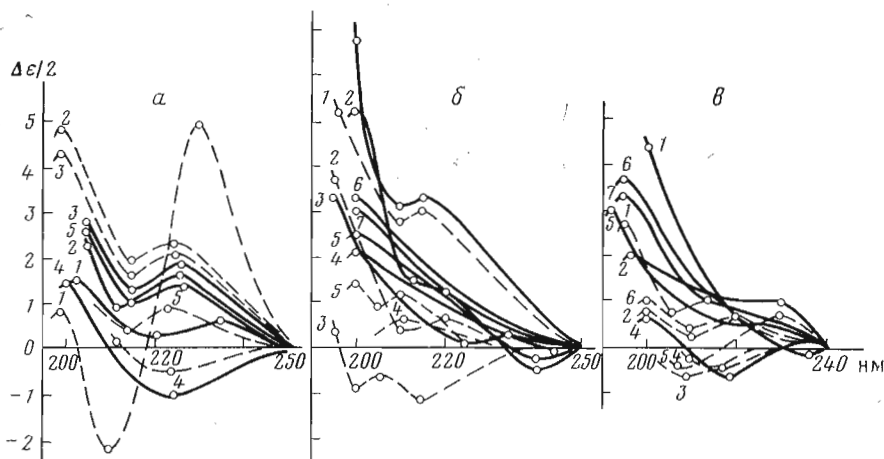


Рис. 2

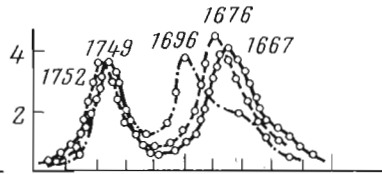
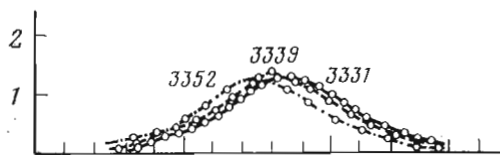
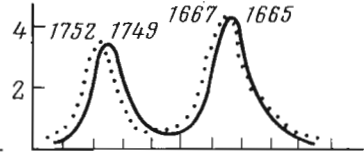
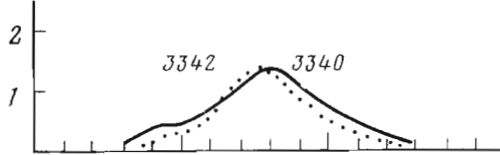
диоксановых смесях (ср. кривые 1 и 1' на рис. 2а). Кроме того, можно отметить несколько меньшие частоты полосы амида А (3342 см<sup>-1</sup> в CCl<sub>4</sub> и 3340 см<sup>-1</sup> в CHCl<sub>3</sub>, рис. 3а) в ИК-спектрах аналога (III) по сравнению с соединением (V) (3350 см<sup>-1</sup> в CCl<sub>4</sub> и 3351 см<sup>-1</sup> в CHCl<sub>3</sub> [6]), указывающие на различия в системе внутримолекулярных водородных связей (ВМВС).

Конформация соединения (III) в неполярных средах существенно отличается и от конформации в кристалле, полученном из гептанового раствора [10]. Действительно, в кристалле две группы NH участвует в слабых внутримолекулярных, а две — в более сильных межмолекулярных водородных связях; в растворе же все группы NH, судя по  $\nu_{NH} \geq 3340$  см<sup>-1</sup>, участвуют в слабых водородных связях. Кроме того, если в растворе доминируют конформеры с *транс*-ориентацией протонов во фрагментах C<sup>α</sup>H—C<sup>β</sup>H изолейциновых остатков (<sup>3</sup>J<sub>C<sup>α</sup>H—C<sup>β</sup>H</sub> 9,3—9,5 Гц в CCl<sub>4</sub> и CDCl<sub>3</sub>, табл. 1), то в кристалле реализуются *гош*-конформеры (рис. 4).

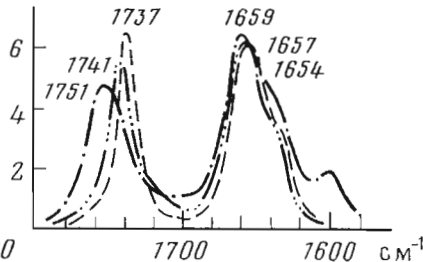
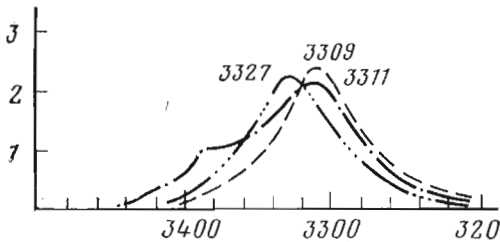
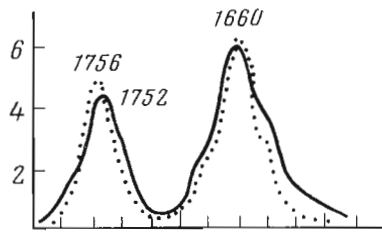
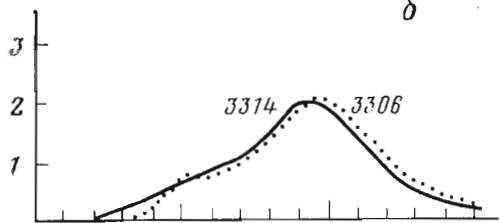
При переходе к полярным средам (метанол, диметилсульфоксид) наблюдаются значительные изменения параметров спектров ЯМР (рис. 5), указывающие на протекание конформационной перестройки. Конформации соединения (III) в диметилсульфоксиде и метаноле; по-видимому, близки, что следует из близости большинства ЯМР-параметров (табл. 1). К аналогичному типу следует отнести структуру (или набор структур), реализующуюся в этаноле и водно-этанольных смесях, которая, как видно из кривых КД (см. кривые 2, 2', 3 и 3' на рис. 2а), незначительно отличается от структуры октавалиномицина в этих же условиях. Судя по высоким

$\epsilon \cdot 10^{-3}$

**a**



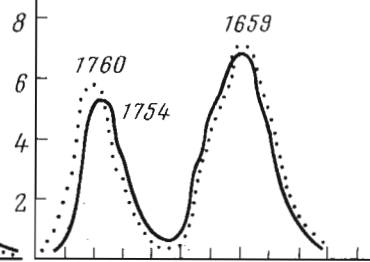
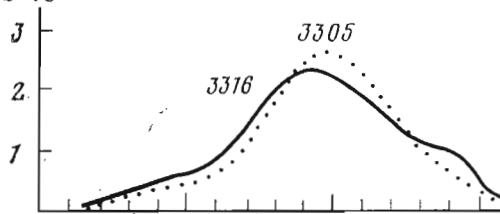
**b**



3400 3300 3200 1700 1600  $\text{cm}^{-1}$

$\epsilon \cdot 10^{-3}$

**b**



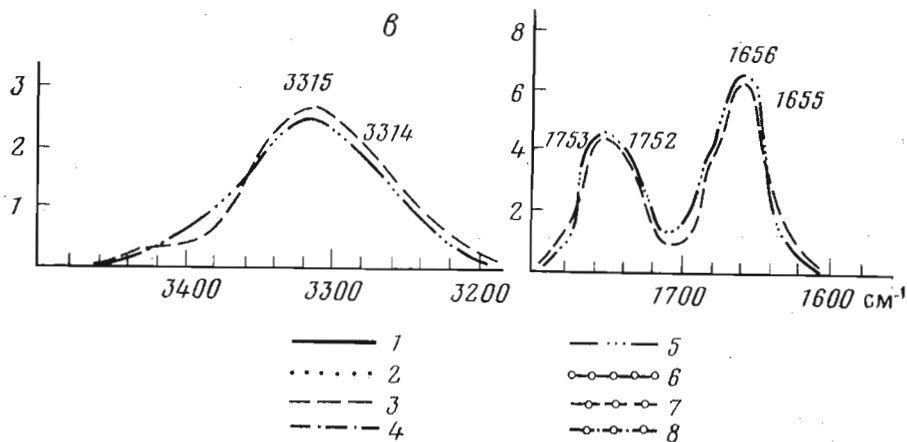


Рис. 3. ИК-спектры октаизолейциномицина (а), изолейциномицина (б) и гексадекаизолейциномицина (в): в  $\text{CHCl}_3$  (1),  $\text{CCl}_4$  (2),  $\text{K}^+$ -комплекс в  $\text{CHCl}_3$  (3),  $\text{Na}^+$ -комплекс в  $\text{CHCl}_3$  (4),  $\text{Cs}^+$ -комплекс в  $\text{CHCl}_3$  (5),  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4$ , 1:1 (6),  $5,9 \cdot 10^{-3}$  М (1,4-кратный избыток)  $\text{KSCN}$  в  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4$ , 1:1 (7),  $6,2 \cdot 10^{-3}$  М (6-кратный избыток)  $\text{NaSCN}$ , в  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CCl}_4$ , 1:1 (8)

значениям  $\Delta\delta/\Delta T$  ( $4,7 \cdot 10^{-3}$  и  $4,2 \cdot 10^{-3}$  м.д./град в  $\text{CCl}_4 - (\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (4:1);  $7,3 \cdot 10^{-3}$  и  $7,3 \cdot 10^{-3}$  м.д./град в  $\text{CD}_3\text{OH}$ ), все внутримолекулярные Н-связи при этом разрушаются. Причина дифференциации сигналов NH по значениям  $\Delta\delta/\Delta T$  в  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  ( $2,3 \cdot 10^{-3}$  и  $6,3 \cdot 10^{-3}$  м.д./град у аналога (III), табл. 1;  $2,3 \cdot 10^{-3}$  и  $5,3 \cdot 10^{-3}$  м.д./град у аналога (V) [6]) остается неясной. Во всяком случае ее, по-видимому, недостаточно для вывода о сохранении двух внутримолекулярных водородных связей, сделанного для аналога (V) в работе [6].

Кривые КД  $\text{Na}^+$ -комплексов (III) и (V) в этаноле вполне подобны (рис. 2а), что указывает на однотипность их структур. В ИК-спектрах образование  $\text{Na}^+$ -комплекса в смеси  $\text{CCl}_4 - \text{CH}_3\text{CN}$  (1:1) сопровождается сильным (от 1667 к 1696  $\text{cm}^{-1}$ ) смещением полосы амида I в область высоких частот, откуда следует участие амидных групп в комплексеобразовании; полоса валентных колебаний сложноэфирных карбониллов при этом почти не меняется. Одна из структур, согласующихся с изложенными данными, схематически представлена на рис. 6, заимствованном из работы [6].

*Изолейциномицин (II)*. Параметры спектров  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР этого аналога в хлороформе и циклогексане, приведенные в табл. 1—4 (рис. 7 и 8), весьма близки соответствующим параметрам валиномицина [9, 11], откуда следует близость пространственных структур обоих соединений в неполярных растворителях, т. е. аналог (II), как и валиномицин, принимает в этих условиях известную цилиндрическую (так называемую браслетную) конформацию. К такому же выводу приводит и сравнение кривых КД (I и I' на рис. 2б). В целом однотипны и ИК-спектры соединений (I) [11] и (II) ( $\text{CHCl}_3$  и  $\text{CCl}_4$ , рис. 3б), в которых присутствуют интенсивные полосы групп NH, связанных ВМВС при  $\sim 3310 \text{ cm}^{-1}$ , и нерасщепленные, сравнительно высокочастотные (1752—1756  $\text{cm}^{-1}$ ) полосы сложноэфирных карбониллов. Вместе с тем имеются и небольшие различия, а именно: менее четко, чем у валиномицина, выраженные высокочастотные плечи в областях амида А ( $\sim 3390 \text{ cm}^{-1}$ ) и амида I (1675  $\text{cm}^{-1}$ ). У валиномицина эти полосы указывали на присутствие конформеров с ослабленной Н-связью. Следовательно, аналог (II) имеет несколько более устойчивую систему шести ВМВС 4→1, чем валиномицин, занимая в этом отношении промежуточное положение между природным антибиотиком и мезо-аналогом (VII), у которого вообще отсутствуют ослабленные Н-связи [2]. Интересно, что полученный результат коррелирует с результатами рент-

Химические сдвиги (м. д.) и вицинальные константы спин-спинового взаимо-  
В квадратных скобках приведены

Соединение	Растворитель	Концентрация, $M \cdot 10^2$	Температура, °C	Фрагмент				
				CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sup>γ</sup> H <sub>2</sub>	C <sup>β</sup> H	C <sup>β</sup> H
				D-, L-Ile, D-Hyi	Lac	L-, D-Ile	D-Hyi	D-, L-Ile
(II)	C <sub>6</sub> D <sub>12</sub>	6,3	25	0,80-1,10	1,42	1,20; 1,70	2,30	2,23
	CDCl <sub>3</sub>	2,5	25	0,86-1,02	1,45	1,25; 1,72	2,35	2,08; 2,16
	CCl <sub>4</sub> -CDCl <sub>3</sub> (5 : 1)	0,16	25	0,80-1,10	1,44	1,25; 1,71	2,32	2,14
	CCl <sub>4</sub> -(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO (1 : 1)	0,2	25	0,80-1,10	1,26	1,55	2,34	1,96
	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	0,1	25	0,80-1,10	1,25	1,25; 1,44	2,30	1,96
	CD <sub>3</sub> OH/OD	2,5	25	0,80-1,10	1,41	1,40; 1,60	2,30	2,15
	CDCl <sub>3</sub> +K <sup>+</sup>	0,2	20	0,90-1,10	1,57	1,25; 1,80	2,30	2,10
	CDCl <sub>3</sub> +Na <sup>+</sup>	0,1	20					
	CDCl <sub>3</sub> +Cs <sup>+</sup>	0,08	20					
	CDCl <sub>3</sub> +Tl <sup>+</sup>	2,3	30	0,0-1,10	1,56	1,30; 1,80	2,28	2,07
(III)	CCl <sub>4</sub>	2,6	30	0,80-1,00	1,40	1,30; 1,68	2,30	2,10
	CDCl <sub>3</sub>	3,2	30	0,80-1,00	1,46	1,30; 1,63	2,30	2,12
	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	0,42	30	0,70-1,20	1,31	1,24; 1,46	2,24	2,12
	CD <sub>3</sub> OH	2,7	30	0,80-1,00	1,46	1,30; 1,58	2,30	2,12
(IV)	CDCl <sub>3</sub>	1,3	23	0,80-1,00	1,43	1,26; 1,67	2,40	2,06; 2,17
	CCl <sub>4</sub> -CDCl <sub>3</sub> (6 : 1)	0,1	25					
	CCl <sub>4</sub> -(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO (1 : 1)+10% CDCl <sub>3</sub>	0,1	25					
	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO-CDCl <sub>3</sub> (6 : 1)	0,1	25					
	CDCl <sub>3</sub> +Cs <sup>+</sup>	0,2	22	0,80-1,00	1,50	1,15; 1,70	2,36	2,11
	CDCl <sub>3</sub> +(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> N <sup>+</sup>	0,2 <sup>3*</sup>	22					
CDCl <sub>3</sub> +ацетилхоллин <sup>+</sup>	0,2 <sup>4*</sup>	22						

\* Приведены константы спин-спинового взаимодействия  $^3J(C^{\alpha}H-C^{\beta}H)$ . \*\* Константы нов (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup> — 1,6 м. д. \*\*\* Химические сдвиги протонов ацетилхоллина: (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N — 2,1 м. д.

геопроструктурных исследований кристаллических образцов валиномицина [12, 13] и соединений (II) [10] и (VII) [14]: последний имеет симметричную структуру с шестью Н-связями 4→1, у аналога (II) одна из них заменена на более слабую связь 5→1 (с участием сложноэфирного карбонила), а у валиномицина (I) присутствуют две такие связи.

Анализ констант  $^3J_{C^{\alpha}H-C^{\beta}H}$  и  $^3J_{H^{\alpha}-C^{\alpha}-C^{\beta}}$  (табл. 1 и 4), выполненный по аналогии с валиномицином [9], позволил оценить содержание *транс*- и *гош*-ротамеров вдоль связи C<sup>α</sup>-C<sup>β</sup>. Как и в валиномицине, у аминокислотных остатков соединения (II) в циклогексане доминируют *транс*-конформеры, у H<sub>yi</sub>-остатков — один из возможных *гош*-ротамеров ( $\chi^1$  60°) (табл. 4, рис. 9).

При переходе к полярным средам изолейциномицина, как и ожидалось, претерпевает конформационную перестройку. Характер зависимости химических сдвигов и констант  $^3J_{NH-CH}$  и  $^3J_{C^{\alpha}H-C^{\beta}H}$  для соединения (II) при изменении состава растворителя (от CCl<sub>4</sub> до (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) (рис. 10) аналогичен зависимости валиномицина [14]. При добавлении ~30% (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO к CCl<sub>4</sub> аналог (II), как и валиномицин, образует конформацию с тремя ВМВС, образованными NH-протонами D-Пе-остатков и с переориентацией боковых цепей D-Пе-остатков, не входящих в три сохранившихся β-изгиба. Дальнейшее увеличение полярности растворителя приводит к разрушению оставшихся ВМВС, и в спектре наблюдается усредненный сигнал

действия (в скобках, Гц) протонов соединений (II)–(IV) и их комплексов значения  $(\Delta\delta/\Delta T) \cdot 10^3$ , м. д./град

Фрагмент					
$C^{\alpha}H^*$				NH**	
Лас	D-Нyi	Ile	D-Ile	Ile	D-Ile
5,35 (7,0)	5,05 (2,9)	4,03 (10,3)	4,10 (10,6)	7,92 (6,6)	8,06 (8,4)
5,34 (6,8)	5,02 (2,9)	4,10 (10,0)	4,19 (10,1)	7,78 (6,6)	7,88 (8,4)
5,23 (6,8)	5,01 (3,1)	4,03 (10,4)	4,09 (10,7)	7,86 (6,9)	7,97 (8,4)
5,32 (6,8)	4,90 (3,3)	4,21 (9,0)	4,74 (4,9)	7,50 (8,9)	8,66 (8,2)
5,05 (6,8)	4,79 (4,4)	4,58 (7,0)	4,28 (7,3)	8,37 (8,5)	7,95 (8,1)
5,21 (6,8)	4,96 (4,2)	4,34 (10,8); 4,42 (10,2)		8,04 (8,5); 8,13 (8,2)	
4,94 (7,0)	4,62 (2,9)	3,93 (11,1); 3,97 (11,0)		8,32 (5,4); 8,37 (5,4)	
				8,20 (5,4); 8,25 (6,0)	
				7,91 (5,3); 7,94 (5,1)	
5,07 (6,8)	4,73 (3,0)	3,90 (11,0); 3,95 (10,8)		8,18 (5,3); 8,25 (5,6)	
4,95 (7,0)	4,91 (3,5)	4,18 (9,4); 4,20 (9,3)		6,85 (9,7); 6,87 (9,5)	
5,14 (7,0)	5,05 (3,8)	4,34 (9,5); 4,39 (9,3)		6,99 (9,9) [2,0]; 6,99 (9,9) [2,0]	
5,12 (7,0)	4,98 (3,3)	4,16 (7,7); 4,28 (7,3)		7,77 (7,7) [2,3]; 8,17 (8,1) [6,3]	
5,15 (7,0)	5,10 (3,8)	4,50 (8,9); 4,43 (9,0)		7,81 (9,3) [7,3]; 7,83 (9,7) [7,3]	
5,36 (6,7)	4,79 (2,9)	4,12 (8,9); 4,14 (9,5)		7,81 (6,5); 7,90 (7,7)	
5,31	5,10	4,01; 4,03		7,92; 8,01	
5,22	4,92	4,25; 4,30		7,96; 8,36	
5,08	4,80	4,26; 4,34		8,20; 8,29	
5,27 (7,0)	4,87 (2,3)	3,86 (10,1); 3,99 (8,9)		8,38 (4,5); 8,42 (4,0)	
5,25 (6,8)	4,87 (2,3)	3,89 (10,4); 4,00 (8,8)		8,41 (5,0); 8,44 (4,5)	
5,23 (7,0)	4,87 (2,3)	3,86 (10,6); 4,00 (8,9)		8,38 (4,6); 8,42 (4,8)	

$^3J(NH-CN)$  даны с поправкой на электроотрицательность [9]. \* Химические сдвиги протонов  $CH_3CO$  — 2,5 м. д.,  $NCH_2$  и  $OCH_2$  — 4,2 и 4,6 м. д.

набора конформеров. Изменение кривых КД при увеличении полярности растворителя (рис. 2б) и сравнение их с данными для валиномицина также указывают на значительные конформационные перестройки молекулы при изменении полярности раствора, хотя и менее четко выраженные, чем у валиномицина.

Полная аналогия между изолейциномицином и валиномицином наблюдается при сопоставлении свойств комплексов этих соединений с ионами одновалентных металлов. Весьма близки как устойчивость (табл. 5), так и пространственная структура комплексов с  $K^+$  и  $Cs^+$ , характерными спектральными проявлениями которой служат симметричные интенсивные полосы NH-групп, связанных ВМВС, в области амида А ( $\nu_{NH}$  3309–3327  $cm^{-1}$ ), смещенные на 10–15  $cm^{-1}$  в низкочастотную область по сравнению со свободным депсипептидом полосы сложнэфирных карбониллов, и низкие значения констант  $^3J_{HN-C^{\alpha}H} \leq 6,0$  Гц (табл. 1). Кроме того, следует отметить близость химических сдвигов сигналов  $^{13}C$  и констант  $^2J_{Ti...O^{13}C}$  таллиевых комплексов (II) (рис. 11) и (I) [9].

Как и у валиномицина, цезиевый комплекс (II) имеет меньший стоксов радиус, чем калиевый (табл. 5), что связано с более эффективной сольватацией последнего. Вместе с тем увеличение размера связанного чона приводит к небольшой конформационной перестройке цепи и увеличению размеров молекулярной полости, сопровождающейся удлинением

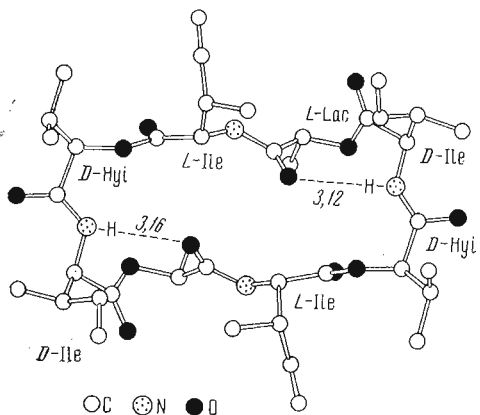


Рис. 4. Конформация соединения (III) в кристалле [9]

тильных групп (шесть замен Val→Ile), расположенных на периферии «браслета». С одной стороны, это приводит к некоторому увеличению стоксовых радиусов комплексных катионов по сравнению с соответствующими комплексами валиномицина (табл. 5), а с другой — к увеличению липофильности комплексов и, следовательно, к повышению способности

Н-связей и повышением частот  $\nu_{NH}$  ( $3327\text{ см}^{-1}$  у  $\text{Cs}^+$ -комплекса и  $3309\text{ см}^{-1}$  у  $\text{K}^+$ -комплекса); несколько меняются и ЯМР-параметры сигналов NH (табл. 1).

Боковые цепи остатков изолейцина в комплексах (II), как следует из соответствующих констант спин-спинового взаимодействия (табл. 1), имеют *транс*-ориентацию протонов  $\text{C}^\alpha\text{H}-\text{C}^\beta\text{H}$ , а остатков Hyi — *гош*-ориентацию. Структура, отвечающая изложенным данным, показана на рис. 12. В сущности, единственным отличием структуры комплексов (II) от комплексов валиномицина является присутствие шести дополнительных метильных групп

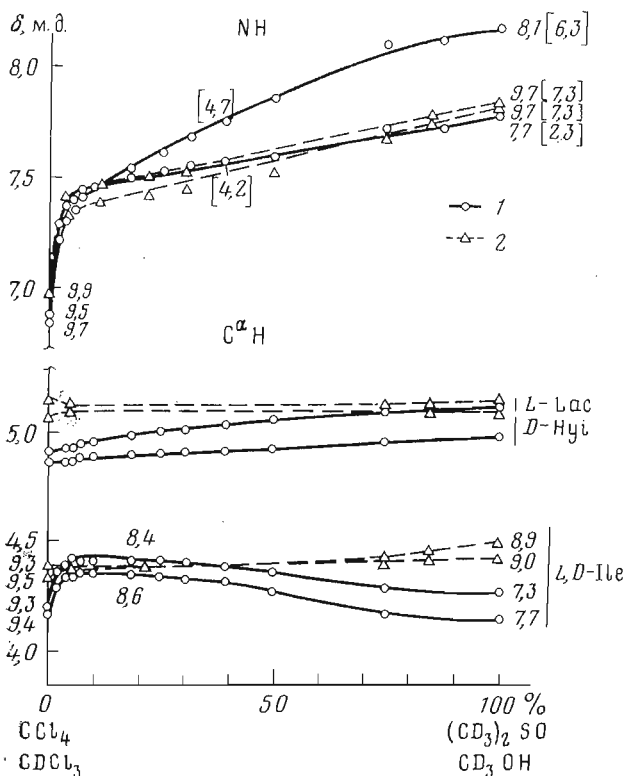
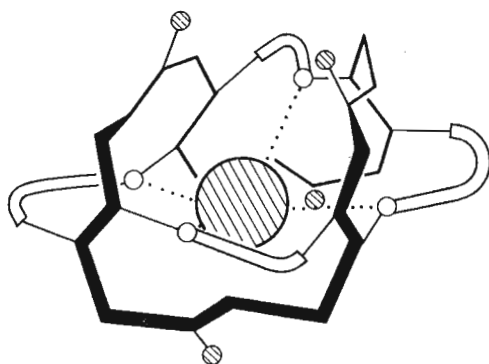


Рис. 5. Зависимость химических сдвигов  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) и констант  $^3J_{\text{HC}^\alpha-\text{C}^\beta\text{H}}$  и  $^3J_{\text{HN}-\text{C}^\alpha\text{H}}$  (Гц) соединения (III) от состава смесей  $\text{CCl}_4 - (\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (1) ( $2,5 \cdot 10^{-2}$  М) и  $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OH}$  (2) ( $3,0 \cdot 10^{-2}$  М). (В квадратных скобках приведены значения  $(\Delta\delta/\Delta T) \cdot 10^3$  м.д./град)



Рис. 6. Предполагаемое строение  $\text{Na}^+$ -комплекса октавалипомидина [6]. Светлые кружки — амидные O-атомы, заштрихованные — O-атомы сложноэфирных карбонильных групп



макроцикла переносить ионы из водной фазы в органическую (см. ниже данные экстракционных экспериментов).

*Гексадекаизолейциномицин (IV)*. Сопоставление спектральных параметров соединений (IV) и (VI), приведенных в табл. 1, сообщении [6] и на рис. 2в и 3в, не выявило сколько-нибудь существенных различий в пространственной структуре как свободных депсипептидов, так и их комплексов. На этом основании мы приписываем свободному соединению (IV) в неполярных средах и его  $\text{Cs}^+$ -комплексу браслетные структуры, аналогичные рассмотренным выше для соединения (II), но отличающиеся большим размером молекулярной полости. В соответствии с размером полости аналог (IV) более эффективно связывает в 96% водном этаноле ионы  $\text{Cs}^+$ , чем  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , что проявляется в большем снижении проводимости раствора в присутствии цезиевых солей, чем солей других щелочных металлов. Хотя ни в одном случае не удается достичь выхода

Таблица 2

Химические сдвиги (м. д.)  $^{13}\text{C}$ -ЯМР изолейциномицина (II)

Среда	Фрагменты									
	C=O				C $^{\alpha}$ -O		C $^{\alpha}$ -N		C $^{\beta}$ -C $^{\gamma}$	CH $_3$
	D-Ile	Ile	Lac	D-Hyi	Lac	D-Hyi	D-Ile	Ile		
$\text{C}_6\text{D}_{12}$	170,33	171,59	172,62	170,95	70,62	78,79	58,15	59,37	26,32; 26,00; 34,36; 34,36; 31,16	10,83; 10,47; 19,39; 17,31; 17,11; 16,02; 15,81
$\text{CD}_3\text{OD}$	171,57	172,65	173,16	172,00	71,69	79,96	58,53	58,90	26,16; 37,08; 36,72; 31,62; 26,44	19,42; 17,72; 17,42; 16,04; 15,86; 11,23; 11,01
$\text{CDCl}_3+\text{Tl}^+$	175,58	176,06	172,87	171,44	71,26	79,83	59,71	59,99	34,32; 34,18; 30,44; 26,00; 26,00	15,22; 15,67; 16,64; 17,87; 19,34; 10,19; 10,19

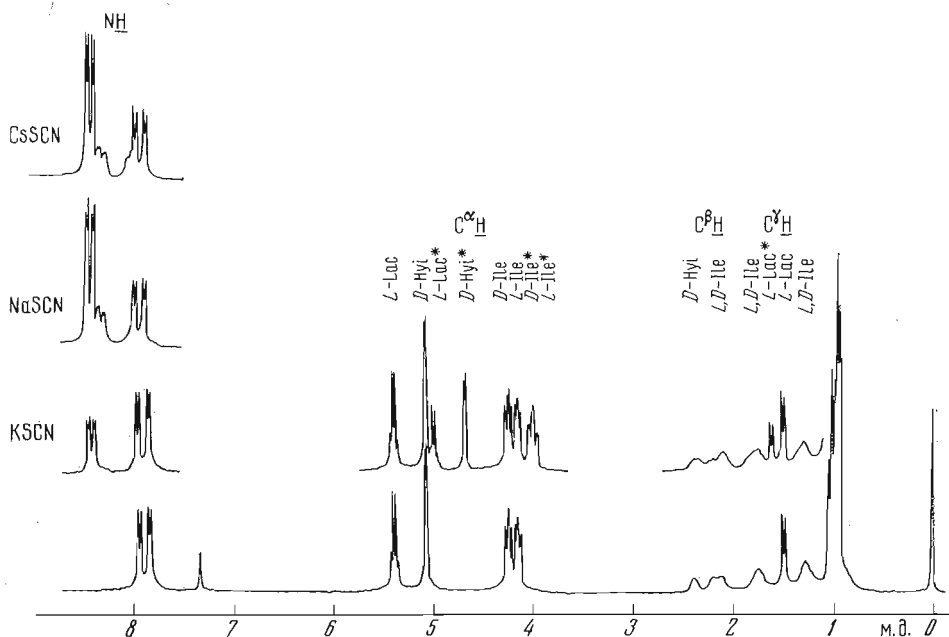


Рис. 7. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц) соединения (II) в  $\text{CDCl}_3$  ( $20^\circ\text{C}$ ) и его комплексов с  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cs}^+$ . Комплексы соединения (II) были получены последовательным добавлением сухих солей  $\text{KSCN}$ ,  $\text{NaSCN}$  и  $\text{CsSCN}$  непосредственно в ампулу с раствором (II) ( $0.7 \cdot 10^{-2}$  М) в  $\text{CDCl}_3$ . Время между регистрациями каждого из спектров 5–10 мин. Звездочкой отмечены сигналы  $\text{C}^\alpha\text{H}$ - и  $\text{CH}_3$ -протонов  $\text{K}^+$ -комплекса

кривой титрования на плато (см. рис. 1), что не позволило определить точные значения констант устойчивости  $K_M$ , наблюдаемый ход кривой титрования для  $\text{Cs}^+$  отвечает значениям  $10^2 < K_{\text{Cs}^+} < 10^3$ ; сопоставимое зна-

Таблица 3

Видиальные гомо- и гетероядерные КССВ и величины торсионных углов  $\phi$  соединения (II) в  $\text{C}_6\text{D}_{12}$ , полученные путем сопоставления этих КССВ

Остаток	Фрагмент	$^3J$ , Гц	$\theta$ , град	Остаток	Фрагмент	$^3J$ , Гц	$\theta$ , град
<i>D</i> -Пе	$^{13}\text{C}'\text{-NC}^\alpha\text{-H}$	1,6	90	Пе	$^{13}\text{C}'\text{-NC}^\alpha\text{-H}$	1,0	-80
	$\text{H-NC}^\alpha\text{-H}$	8,4			$\text{H-NC}^\alpha\text{-H}$	6,6	
Лас	$^{13}\text{C}'\text{-OC}^\alpha\text{-H}$	3,8	-120	<i>D</i> -Нyi	$^{13}\text{C}'\text{-OC}^\alpha\text{-H}$	3,2	120

Таблица 4

Видиальные константы спин-спинового взаимодействия фрагмента  $\text{H-C}^\alpha\text{-C}^\beta\text{-H}$  и  $^1\text{H-C}^\beta\text{-C}^\alpha\text{-}^{13}\text{C}$  соединения (II) и населенность вращательных состояний по связи  $\text{C}^\alpha\text{-C}^\beta$  боковых цепей остатков Пе, *D*-Пе и *D*-Нyi в циклогексане

Остаток	$^3J$ , Гц		Населенность форм, %		
	$\text{H-C}^\alpha\text{-C}^\beta\text{-H}$	$^1\text{H-C}^\beta\text{-C}^\alpha\text{-}^{13}\text{C}$	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
Пе	10,3	2,1	45	70	15
<i>D</i> -Пе	10,6	1,8	15	73	12
<i>D</i> -Нyi	2,9	1,8	85	3	12

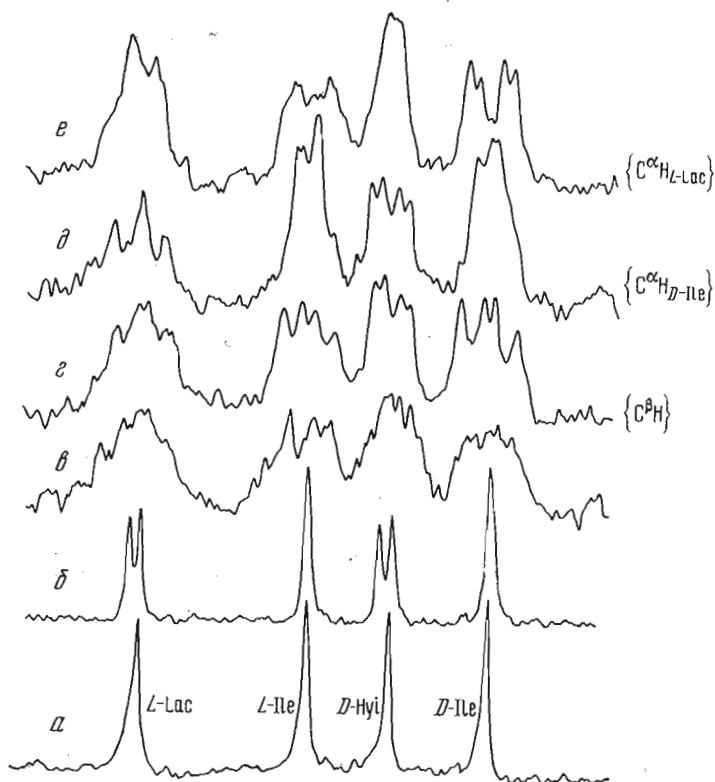


Рис. 8. Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединения (II) ( $6,3 \cdot 10^{-2}$  М) в  $\text{C}_2\text{D}_{12}$ ,  $35^\circ\text{C}$ ; область сигналов карбонильных углеродов: а — при шумовом подавлении протонов, б — при шумовом подавлении протонов с 50%  $\text{NH} \rightarrow \text{ND}$ -обмена, в — без подавления протонов, г — при селективном облучении всех  $\text{C}^\alpha\text{H}$ -протонов (двойной резонанс), д — при селективном облучении слабополярного (D-Ile)  $\text{C}^\alpha\text{H}$ -сигнала изолейцинового остатка, е — при селективном облучении  $\text{C}^\alpha\text{H}$ -протона остатка молочной кислоты

чение ( $K_{\text{Cs}^+} 800$ ) было получено ранее для аналога (VI) в абсолютном этаноле [6]. Учитывая, что соединение (IV) является эффективным переносчиком замещенных аммониевых солей (см. ниже), мы исследовали также спектры ЯМР его комплексов с тетраметиламмонием и ацетилхолином. Характерные значения  $\delta$  и  $^3J$ , приведенные в табл. 1, говорят о сохранении браслетной структуры и в этих случаях.

Таким образом, замена валиновых остатков на изолейциновые в ряду соединений с увеличивающимся размером цикла, т. е. переход от

Таблица 5

Константы устойчивости и стоксовы радиусы комплексов валиномицина (I) и его аналогов (II), (IV) и (VI) с ионами щелочных металлов 96% водный этанол,  $25^\circ\text{C}$

Соединение	$K$ , моль·л $^{-1}$			$R_s$ , Å		
	K+	Rb+	Cs+	K+	Rb+	Cs+
(I)	$1,3 \cdot 10^5$	$2,4 \cdot 10^5$	$0,63 \cdot 10^5$	4,23	4,01	3,92
(II)	$1,8 \cdot 10^5$	$0,8 \cdot 10^5$	$0,42 \cdot 10^5$	4,60	4,31	4,18
(IV)	<50	<100	< $10^3$	—	—	—
(VI)	50–100	~100	500	—	—	—

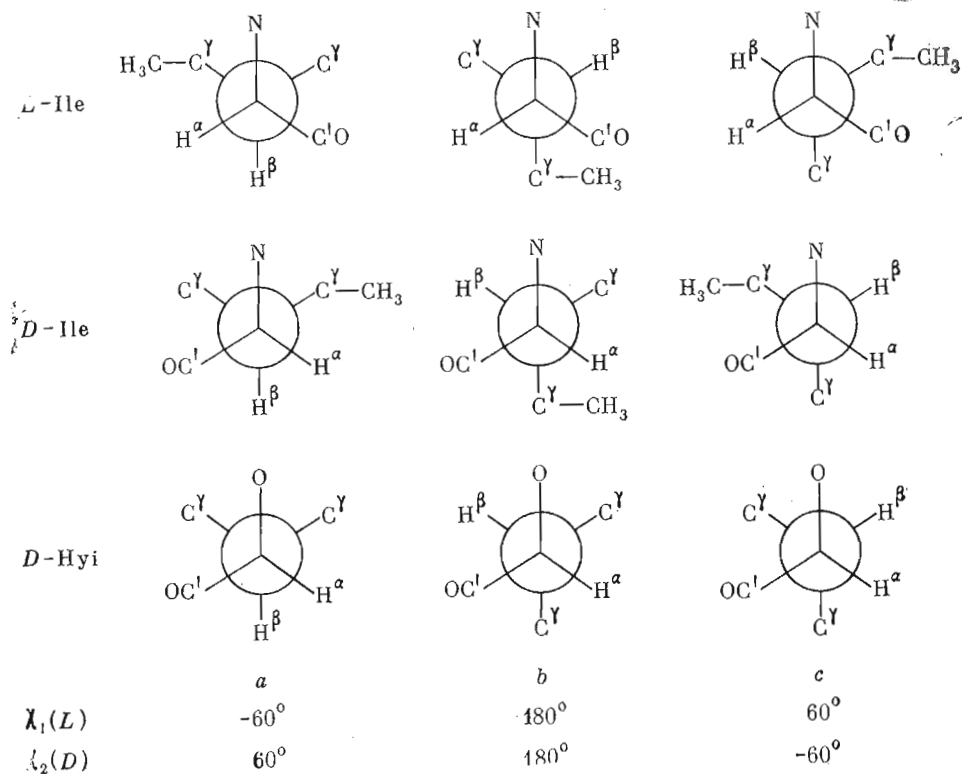


Рис. 9. Вращательное состояние по связи  $C^\alpha-C^\beta$  боковых цепей *D*-Ile- и *D*-Hyi-остатков в  $C_2D_{12}$

(V)–(I)–(VI) к (III)–(II)–(IV), существенно меняет пространственное строение относительно более напряженных циклооктадепептидов (V) и (III) с их 24-членным циклическим остовом, слабее влияет на конформацию в случае 36-членных додекадепептидов (I) и (II) и практически не сказывается у 48-членных гексадекадепептидов (IV) и (VI). В случае комплексов соединений (V)–(I)–(VI) и (III)–(II)–(IV) та же замена ни в одном случае не привела к сколько-нибудь заметным конформационным сдвигам или изменению устойчивости комплексов.

Представляло интерес выяснить влияние повышенной гидрофобности исследуемых циклодепептидов (II)–(IV) и их комплексов на ионофорные свойства. С этой целью была изучена экстракция солей щелочных металлов из воды в хлористый метилен в присутствии указанных циклодепептидов (относительно принципов метода см. [7]); для сравнения исследовалось то же поведение валиномицина и гексадекавалиномицина (VI). Поскольку исследуемые макроциклы являются нейтральными соединениями, экстракция заряженного комплекса макроцикл – катион для сохранения электронейтральности системы должна сопровождаться переходом в органическую фазу эквивалентных количеств липофильного аниона. В качестве липофильного аниона при экстракции соединений (IV) и (VI) использовали пикрат, а в случае изолейциномицина и валиномицина ввиду практически количественной экстракции пикратов и вытекающей отсюда невозможности количественных оценок – 2,4-динитрофенолят. Экстракцию проводили при постоянной концентрации макроцикла и липофильного аниона и различных водных концентрациях хлоридов щелочных металлов. В отсутствие макроциклов экстракция солей щелочных металлов в органическую фазу не наблюдалась.

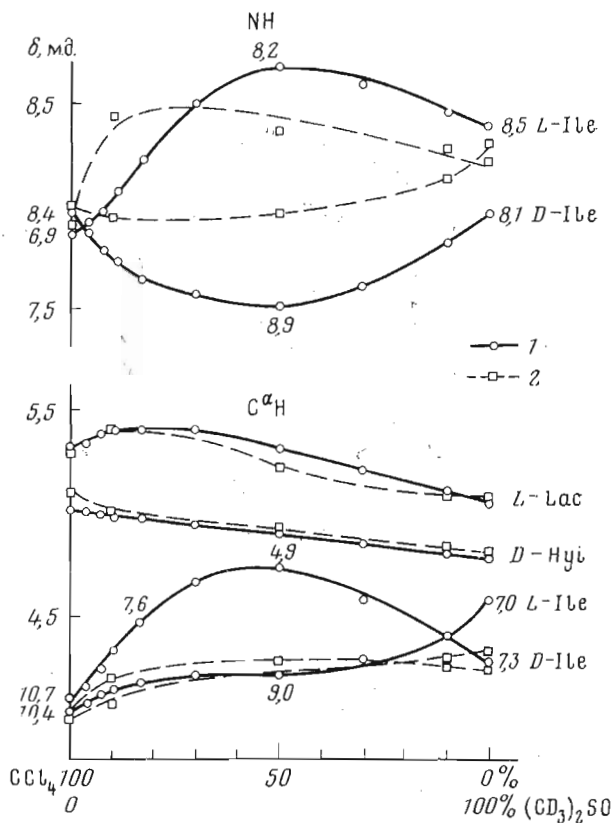


Рис. 10. Зависимость химических сдвигов  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д.) и констант  $^3J_{\text{HC}^\alpha\text{-C}^\beta\text{H}}$  и  $^3J_{\text{HN-C}^\alpha\text{H}}$  (Гц) соединений (II) ( $0,16 \cdot 10^{-2}$  M) (1) и (III) ( $0,13 \cdot 10^{-2}$  M) (2) от состава смеси  $\text{CCl}_4$  —  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

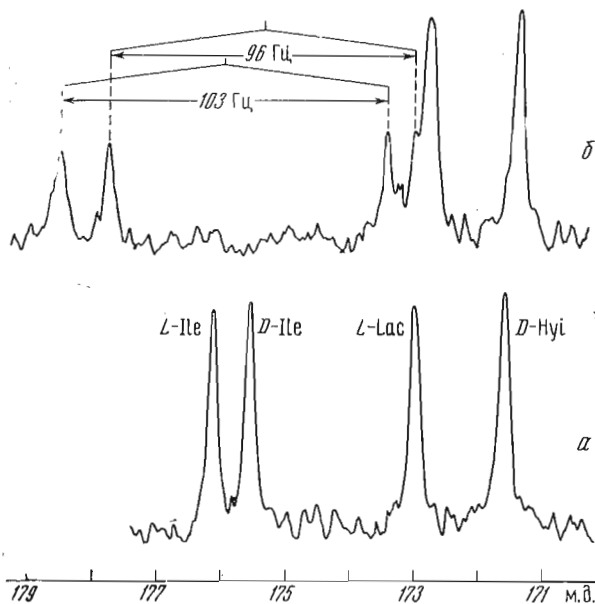


Рис. 11. Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (карбонильная область): а —  $\text{K}^+$ -комплекса соединения (II) ( $0,5 \cdot 10^{-2}$  M), б —  $\text{Tl}^+$ -комплекса соединения (II) ( $2,3 \cdot 10^{-2}$  M) в растворе  $\text{CDCl}_3$  при полном шумовом подавлении. Указаны расщепления, обусловленные взаимодействием с ядрами  $^{203}\text{Tl}$ ,  $^{205}\text{Tl}$

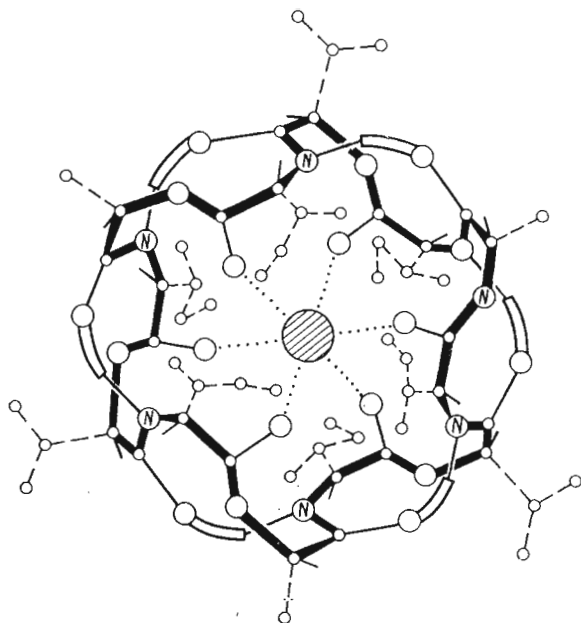


Рис. 12. Возможное строение  $K^+$ -комплекса изолейциномицина (II)

Полученные результаты суммированы в табл. 6 и на рис. 13. Как видно из табл. 5 и 6, для валиномицина и его аналогов наблюдается хорошая корреляция между способностью связывать ионы в гомогенных средах (см. выше) и способностью переносить эти ионы из водной фазы в органическую. Октадепептиды практически не обнаруживали способность связывать ионы щелочных металлов и переносить их в органическую фазу. Низкая металлсвязывающая активность этих соединений объясняется особенностями их пространственного строения. Размер внутренней координационной полости молекулы слишком мал для ионов цезия, рубидия, калия и даже натрия, и, кроме того, наличие лишь четырех лигандных атомов кислорода не может обеспечить эффективного взаимодействия с катионами.

Циклододекадепептиды (I) и (II) обладают исключительно высокой солубилизирующей способностью. При этом, как и предполагалось, изолейциномицин существенно превышает валиномицин по своей способности экстрагировать ионы щелочных металлов в органическую фазу, сохраняя присущий последнему ряд ионной селективности.

Таблица 6

Константы экстракции в объем ( $K_{в/о}$ ) пикратов одновалентных ионов соединениями (I), (II) и (IV) ( $25^\circ C$ )

Соединение	$K_{в/о}$					
	K+	Rb+	Cs+	$NH_4^+$	$Me_4N^+$	Ацетилхолин
(I)	430 *	530 *	150 *	670	—	57
(II)	1700 *	2300 *	510 *	1400	—	62
(IV)	40	120	270	10	550	1450

\* 2,4-Динитрофенолят.

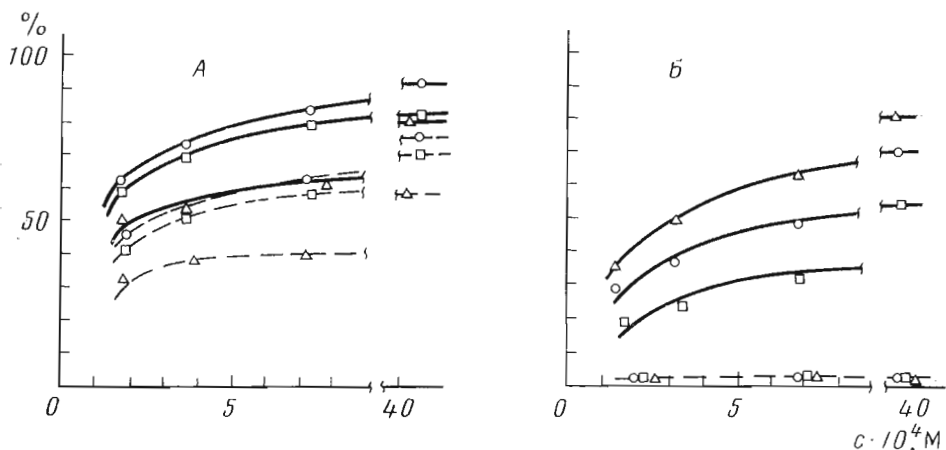


Рис. 13. Экстракция катионов щелочных металлов в дихлорметане соединениями (I) и (II) в присутствии динитрофенолята (а) и соединениями (IV) и (VI) в присутствии пикрата (б)

Еще более значительное увеличение степени экстракции наблюдается для циклогексадекадепептида (IV) по сравнению с соответствующим аналогом валиномицина (VI). В то время как соединение (VI) обнаруживает очень слабую способность экстрагировать ионы щелочных металлов даже при больших избытках соли (при 40-кратном избытке соли степень экстракции не превышала 5%), у соединения (IV) степень экстракции  $\text{Cs}^+$  достигает 80%. В соответствии с увеличением внутренней полости молекулы ионная избирательность смещается к ионам с большим эффективным радиусом:  $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+$ .

Учитывая имеющиеся в литературе данные о способности соединения (VI) индуцировать проницаемость липидных бислоев по отношению к органическим катионам [7], мы исследовали экстракцию таких катионов гексадекаизолеициномицином. Как видно из табл. 6, вещество оказалось эффективным переносчиком таких объемистых катионов, как тетраметил-аммоний и ацетилхолин. В этом отношении аналог (IV) значительно превосходит валиномицин и изолеициномицин, и, что особенно существенно, здесь в отличие от соединений (I) и (II) проявляется высокая избирательность по отношению ко всем щелочным катионам. Таким образом, полученные результаты наглядно демонстрируют возможность создания на основе валиномицина новых ионофоров с ценными свойствами, отсутствующими у природного антибиотика.

### Экспериментальная часть

Соединения (II)–(IV) получены полным синтезом [15]. Валиномицин получили биосинтетическим путем по методу [16]. Перед физико-химическими исследованиями все соединения высушивались в вакууме при  $40^\circ \text{C}$  в течение 2 ч.

Все использованные в работе соли щелочных металлов были марки о.с.ч.

Для приготовления спиртовых растворов солей использовали 96% водный этанол, обессоленный перегонкой в кварцевой посуде. Кондуктометрические измерения и расчеты констант устойчивости и стоксовых радиусов комплексов проводили как описано в работе [8].

Водные растворы пикратов и 2,4-динитрофенолятов для экстракционных опытов готовились добавлением соответствующего количества хлорида металла в  $1 \cdot 10^{-4}$  М раствор пикриновой кислоты или в  $1 \cdot 10^{-4}$  М раствор 2,4-динитрофенола и доводились до pH 6,9–7,1 добавлением 0,1 н. LiOH.

Использованный для приготовления растворов  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  был предварительно уравновешен водой. 4 мл водного раствора соли соответствующего металла встряхивали в течение 1 мин с равным объемом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , содержащего  $1 \cdot 10^{-4}$  М циклодепептид (в случае 2,4-динитрофенолята 5 мл водного раствора экстрагировали 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , содержащего  $0,2 \cdot 10^{-4}$  М циклодепептид). Органическую фазу отделяли центрифугированием и спектрофотометрировали на приборе Cary-15 (США) в области 500–360 нм для пикратов и 500–400 нм для 2,4-динитрофенолятов. Длина кюветы 0,1–1 см для пикратов и 5 см для 2,4-динитрофенолятов. Концентрацию пикрата (динитрофенолята) в органической фазе рассчитывали по величине оптической плотности в максимуме поглощения ( $\lambda_{\text{макс}}$  378 нм,  $\epsilon$  18 300 и  $\lambda_{\text{макс}}$  425 нм,  $\epsilon$  15 000 соответственно). В отсутствие макроцикла экстракции липофильного аниона в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при всех концентрациях солей не наблюдалось. Константы экстракции в объем рассчитывали по формуле

$$K_{\text{в.о}} = \frac{c_x^{\text{общ}}}{c_i c_x c_s^* y_i y_x},$$

где  $c_x^{\text{общ}}$  — концентрация липофильного аниона в органической фазе;  $c_i$ ,  $c_x$  — концентрация катиона и аниона в водной фазе;  $c_s^*$  — концентрация свободного макроцикла в органической фазе;  $y_i$ ,  $y_x$  — коэффициенты активности аниона и катиона (взяты из работы [17]). Коэффициенты активности пикрата и динитрофенолята принимали равными коэффициенту активности  $\text{OH}^-$ .

ИК-спектры регистрировали на приборах UR-10 и UR-20 (ГДР) с призмами из NaCl и LiF. При измерениях в  $\text{CCl}_4$  использовали кюветы толщиной 5–10 см (в диапазоне измерений 3500–3200  $\text{см}^{-1}$ ) и 0,5–1 см (для областей 1800–1600  $\text{см}^{-1}$ ), концентрация растворов  $6,5 \cdot 10^{-3}$ – $4 \cdot 10^{-4}$  моль/л. При измерениях в  $\text{CHCl}_3$  толщина кюветы составляла 1–2 см при 3500–3200  $\text{см}^{-1}$  и 0,5 см при 1800–1600  $\text{см}^{-1}$ , концентрация растворов  $(4-6) \cdot 10^{-4}$  моль/л. При измерениях в смеси  $\text{CCl}_4$ – $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 : 1) применяли кюветы толщиной 0,05–1,0 см, концентрация растворов  $(3,8-4,3) \cdot 10^{-3}$  моль/л. Комплексы в  $\text{CHCl}_3$  получили по методике [3], в смеси  $\text{CCl}_4$ – $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 : 1) — по методике [6]. Кривые КД измеряли на дихрографе «Jobin — Ivon» (Франция) при концентрациях циклодепептидов  $(0,2-0,6) \cdot 10^{-3}$  моль/л и температуре 25° С, толщина кювет 0,01–1 см.

Спектры ПМР были получены на спектрометрах фирмы Varian (США)  $\text{sC-300}$ , XL-200 и XL-100/15 с рабочей частотой для протонов соответственно 300, 200 и 100 МГц в режиме непрерывного облучения и в режиме импульсного облучения с фурье-преобразованием. Спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР получены на спектрометрах CF1-20 и XL-100/15 с рабочей частотой соответственно 20 и 25,16 МГц в импульсном режиме с фурье-преобразованием.

Химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта — тетраметилсилана. Двойной и тройной резонансы  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  осуществлялись путем селективного облучения протонов. Интенсивность облучающего поля  $\gamma_{\text{H}}/2\pi$  составляла 18–25 Гц. Температура образца в датчике поддерживалась с помощью температурных приставок с точностью  $\pm 1^\circ\text{C}$ .

Растворители были получены от фирмы «Изотоп» (СССР) и «Stoler isotope chemicals» (США).

Растворы комплексов соединения (II) получены при внесении роданидов щелочных металлов в раствор (II) в  $\text{CDCl}_3$ .

$\text{Cs}^+$ -Комплекс соединения (IV) получен при добавлении 100-кратного избытка роданида цезия к раствору (IV) в этаноле. В случае комплексов с тетраметиламмонием и ацетилхолином 30-кратный избыток соответствующего хлорида добавляли к раствору (IV) в метаноле. Раствор высушивали в вакууме и образовавшийся комплекс экстрагировали  $\text{CDCl}_3$ .



Отнесение сигналов к типу остатков в спектрах ПМР соединения (II) было проведено методом двойного резонанса. Отнесение карбонильных сигналов в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР к амидным и сложноэфирным группам было проведено при помощи изотопного сдвига регистрируемых сигналов при 50% обмене  $\text{NH} \rightarrow \text{ND}$  (рис. 8б). Отнесение карбонильных сигналов соединения (II) в  $\text{C}_6\text{D}_{12}$  к определенному типу остатков было проведено с помощью селективного двойного резонанса  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (рис. 8в-е). В  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{CDCl}_3 \cdot \text{Tl}^+$  карбонильные сигналы были отнесены на основании экспериментальных данных для валиномицина [9].

Концентрации растворов, использованных для регистрации спектров  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, варьировались от  $2,3 \cdot 10^{-2}$  до  $6,3 \cdot 10^{-2}$  М.

Протон-протонные вицинальные константы  $\text{HN}-\text{C}^{\alpha}\text{H}$  приведены с поправкой на электроотрицательность  $^3J_{\text{испр}} = ^3J_{\text{набл.}} \cdot 1,09$ , а значения гетероядерных констант — экспериментальные.

Расчет населенностей вращательных состояний фрагментов  $\text{C}^{\alpha}-\text{C}^{\beta}(\chi^1)$  проведен по уравнениям:

$$\begin{aligned} a &= 1 - b - c; \\ b &= 0,091J_{\alpha\beta} - 0,23; \\ c &= 0,087J_{\beta^{\text{H}}\text{C}} - 0,035, \end{aligned}$$

которые выведены с учетом значений  $^3J_{\text{зочи}}$  2,56 Гц и  $^3J_{\text{трамс}}$  13,6 Гц для константы  $\text{HC}^{\alpha}-\text{C}^{\beta}\text{H}$  [18] и  $^3J_{\text{зочи}}$  0,4 Гц и  $^3J_{\text{трамс}}$  11,9 Гц для константы  $^1\text{H}-\text{C}^{\beta}-\text{C}^{\alpha}-^{13}\text{C}'$  [19].

Авторы выражают искреннюю благодарность Н. Ю. Михайловой за приготовление ацетилхолиновых и тетраметиламмониевых комплексов соединения (IV).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1980) Биоорганическая химия, 3, 1008—1025.
2. Иванов В. Т., Санасарян А. А., Червин И. И., Яковлев Г. И., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Сычев С. В., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А. (1974) Изв. АН СССР. Сер. хим., 2310—2320.
3. Иванов В. Т., Лайне И. А., Овчинников Ю. А., Яковлев Г. И., Червин И. И. (1973) Химия природных соединений, 248—263.
4. Shemyakin M. M., Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Antonov V. K., 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—430.
5. Eisenman G., Krasne S., Ciani S. (1975) Ann. N. Y. Acad. Sci., 264, 34—60.
6. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1975) Биоорганическая химия, 1, 5—16.
7. Eisenman G., Krasne S. I. (1973) in: MTP International Review of Science (Fox C. F., ed.), vol. 2, pp. 27—59, Butterworths, London.
8. Андреев И. М., Маленков Г. Г., Шкроб А. М., Шемякин М. М. (1971) Молекулярная биология, 5, 614—622.
9. Bystrov V. F., Gavrillov Yu. D., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1977) Eur. J. Biochem., 78, 63—82.
10. Duax W. L., Smith G. D., Weeks C. M., Pletnev V. Z., Galitsky N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1978) 11th International congress at crystallography, Collected Abstracts, Abstract 04.5—10, S—74, Warszawa, Poland.
11. Иванов В. Т., Лайне И. А., Абдуллаев Н. Д., Плетнев В. З., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф., Сенявина Л. Б., Мещерякова Е. Н., Попов Е. М., Быстров В. Ф., Овчинников Ю. А. (1971) Химия природных соединений, 221—246.
12. Smith G. D., Duax W. L., Langs D. A., De Titta G. T., Edmond I. W., Rohrer D. C., Weeks C. M. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 7242—7248.
13. Karle I. L. (1975) J. Amer. Chem. Soc., 97, 4379—4386.
14. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1977) Биоорганическая химия, 3, 1427—1429.
15. Авотинь Г. Я., Фомина Л. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1978) Биоорганическая химия, 4, 581—589.
16. Смирнова Г. М., Блинова И. М., Колодицкая Г. А., Хохлов А. С. (1970) Антибиотики, 5, 387—392.

17. Робинсон Р., Стокс Р. (1963) Растворы электролитов, Изд. иностр. лит., М.
18. Pachler K. G. R. (1964) Spectrochim. acta, 20, 581-587.
19. Hansen P. E., Feeney J., Roberts G. C. K. (1975) J. Mag. Res., 17, 249-261.

Поступила в редакцию  
10.I.1980

## STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP FOR CYCLIC DEPSIPEPTIDES OF VALINOMYCIN SERIES. VIII. ISOLEUCINOMYCIN AND ITS CYCLOPOLYMERHOMOLOGS

FONINA L. A., AVOTINA G. Ya., BALASHOVA T. A., STAROVOITOVA N. V.,  
SENYAVINA L. B., SAVELOV I. S., BYSTROV V. F., IVANOV V. T.,  
OVCHINNIKOV Yu. A.

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

Conformational and ionophoric properties of three valinomycin analogs *cyclo(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi)<sub>n</sub>* ( $n=2, 3, 4$ ) were studied by spectral and extraction methods. It was shown that conformations of dodeca- and hexadecaisoleucinomyocins in nonpolar media practically do not differ from that of valinomycin, whereas for octaisoleucinomyocin and octavalinomycin the conformations change significantly. Spatial structures of complexes of the investigated compounds are analogous to structures of complexes of valinomycin cyclopolymerhomologs. The presence of isoleucine residues in dodeca- and hexadecaisoleucinomyocins results in substantial increase in their ability to transfer the cations from aqueous to organic phase.