



УДК 547.96

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТРОЕНИЕМ И СВОЙСТВАМИ
ЦИКЛОДЕПСИПЕПТИДОВ ВАЛИНОМИЦИНОВОГО РЯДА

III *. АНАЛОГИ ВАЛИНОМИЦИНА С ИЗМЕНЕННЫМ РАЗМЕРОМ ЦИКЛА **

Иванов В. Т., Фомина Л. А., Селявина Л. Б.,
Вишгородова 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, Пушкино

Методами КД, ИК- и ЯМР-спектроскопии изучены конформационные состояния двух циклополимергомологов мембрано-активного антибиотика валиномицина: октавалиномицина и гексадекавалиномицина, а также их комплексов с катионами щелочных металлов. Гексадекавалиномицин, как и валиномицин, принимает в неполярных растворителях браслетную конформацию, в растворителях средней полярности — пропеллерную, а в полярных средах — неупорядоченную. У октавалиномицина пропеллерная конформация сохраняется и в полярных средах. Показано, что в комплексах гексадекавалиномицина с Na^+ , K^+ и Cs^+ , а также октавалиномицина с K^+ ион, расположенный в центральной полости, взаимодействует со сложноэфирными карбоксильными группами. В комплексе октавалиномицина с Na^+ в ион-дипольном взаимодействии участвуют и амидные карбонильные группы.

В статье продолжено физико-химическое изучение синтетических аналогов мембрано-активного антибиотика валиномицина (I) и их комплексов с ионами щелочных металлов [1—3]. В качестве объектов исследования были выбраны полученные ранее [4] соединения (II) и (III), отличающиеся от валиномицина размером цикла: если природный антибиотик построен из трех повторяющихся звеньев ($D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv}$), то аналоги (II) и (III) соответственно из двух и четырех таких звеньев:

цикло[—($D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv}$)₃—]—валиномицин (I)

цикло[—($D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv}$)₂—]—октавалиномицин (II)

цикло[—($D\text{-Val-L-Lac-L-Val-D-HyIv}$)₄—]—гексадекавалиномицин (III)

В соответствии с числом аминокислотных остатков в цикле мы назвали соединение (II) октавалиномицином, а соединение (III) — гексадекавалиномицином. Устойчивость комплексов соединений (I)–(III) с ионами щелочных металлов исследовали ранее кондуктометрическим методом [5], а в настоящей работе — методом КД. Как видно из табл. 1, аналоги (II) и (III) значительно уступают природному антибиотику по

* Сообщение I и II см. [1, 2].

** Сокращения: Lac — остаток молочной кислоты, HyIv — остаток оксинизовалериановой кислоты, ВМВС — внутримолекулярные водородные связи.

Таблица 1

Константы устойчивости комплексов валиномицина (I), октавалиномицина (II) и гексадекавалиномицина (III) с ионами щелочных металлов в этаноле, л·моль⁻¹

Соединение	Na+	K+	Cs+
(I)	17	$2 \cdot 10^6$ [5]	$0,65 \cdot 10^6$ [5]
(II) *	10	>3	**
(III)	77	100 [5]	800

* Кривая КД в этаноле не изменяется при переходе к 1 М LiCl в этом же растворителе.

** Кривая КД в этаноле не изменяется при переходе к $1,73 \cdot 10^{-2}$ М CsCl в этом же растворителе.

способности к комплексообразованию. По-видимому, этим обстоятельством, в первую очередь объясняется отсутствие у них антимикробной активности [5] и значительно более слабая, чем у валиномицина, способность индуцировать ионную проницаемость бислойных липидных мембран. Увеличение размера цикла в ряду (II) — (I) — (III) сопровождается смещением максимума устойчивости комплексов к ионам с большим эффективным радиусом: от Na⁺ ($r_{Na^+} = 0,98 \text{ \AA}$) у (II) к K⁺ ($r_{K^+} = 1,33 \text{ \AA}$) у (I) и Cs⁺ ($r_{Cs^+} = 1,65 \text{ \AA}$) у (III). При этом гексадекавалиномицин (III) обладает уникальной способностью переносить через бислойные мембраны такие объемистые органические катионы, как тетраметиламмоний и (холин·Н)⁺ [6].

Особенности поведения соединений (II) и (III) объясняются характером укладки их депсипептидной цепи в пространстве, т. е. их конформационными состояниями. Для изучения последних использовали методы КД, дипольных моментов, ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР, а также метод теоретического конформационного анализа. При анализе спектральных данных учитывали структурное сходство полученных аналогов с валиномицином.

Октавалиномицин (II). ИК-спектры его растворов в CCl₄ и CHCl₃ (рис. 1, а), весьма близкие соответствующим спектрам валиномицина, свидетельствуют о присутствии брашлетной конформации, т. е. структуры из 4 конденсированных 10-членных циклов, замкнутых ВМВС типа 4→1 [3]. Сравнительно высокие значения частот ν_{NH} для соединения (II) (в CCl₄ — 3350 см⁻¹ и в CHCl₃ — 3351 см⁻¹, тогда как для валиномицина — соответственно 3307 и 3313 см⁻¹) указывают на ослабление системы ВМВС, вызванное невыгодной геометрией этих связей. Ослабление системы ВМВС проявляется и в более сильном, чем у валиномицина, магнитном экранировании протонов NH: δ_{NH} 6,93 м.д. (табл. 2), у валиномицина δ_{NH} 7,78 и 7,88 м.д. [3]. Соединение (II), как и валиномицин, может образовывать восемь типов брашлетных конформаций, отличающихся хиральностью основной цепи и ориентацией сложнорифмных карбонильных групп. В случае валиномицина выбор между этими структурами основывался на данных спектров ЯМР (высокие значения констант спин-спинового взаимодействия протонов в фрагментах NH-C^αH, $^3J_{NH-C^{\alpha}H}$ 6,6—8,8 Гц) и теоретических оценок относительной энергии отдельных форм [3]. Аналогичным образом для октавалиномицина в неполярных средах находится структура, изображенная на рис. 2, а, с углами Φ и ψ , приведенными в табл. 3. Сложнорифмные карбонильные группы ориентированы по направлению от оси симметрии, изопропильные группы остатков валина принимают преимущественно *транс*-ориентацию ($^3J_{C^{\alpha}H-C^{\beta}H}$ 9,0 Гц, см. табл. 2), а изопропильные группы остатков D — α -оксиэвалериановой кислоты — *гош*-ориентацию ($^3J_{C^{\alpha}H-C^{\beta}H}$ 3,2 Гц). Расчетный дипольный момент предлагаемой конформации (3,83 Д) несколько меньше экспериментального (в CHCl₃

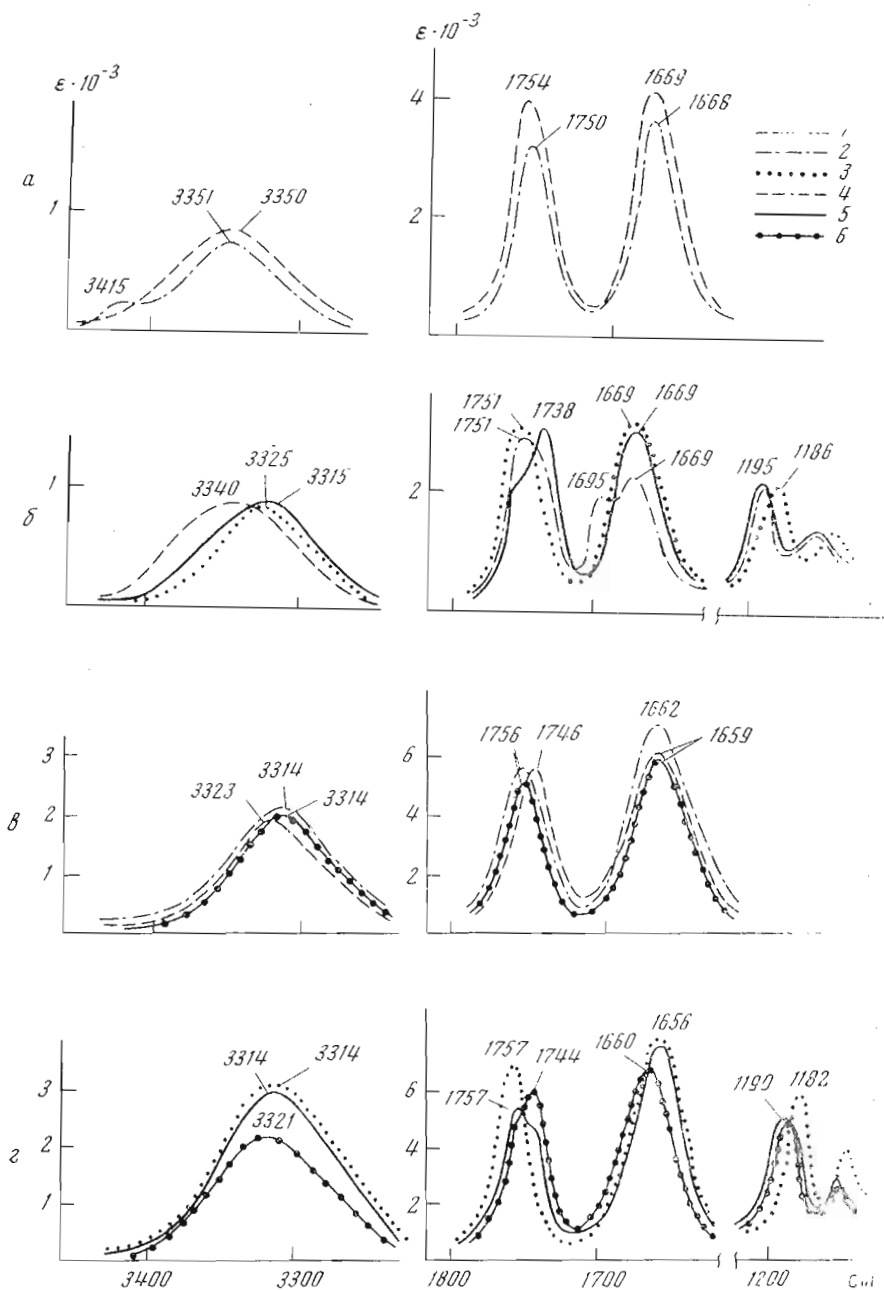


Рис. 1. ИК-спектры октадекавалиномицина (а, б) и гексадекавалиномицина (а, б): 1 — CCl_4 , 2 — CHCl_3 , 3 — $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (2:1), 4 — Na^+ -комплекс октадекавалиномицина в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (2:1), 5 — K^+ -комплекс октадекавалиномицина (б) и гексадекавалиномицина (а) в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (2:1), 6 — Cs^+ -комплекс гексадекавалиномицина в CHCl_3 (а) и в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN}$ (2:1) (б)

Химические сдвиги (δ , м. д.) и видинярные константы спин-спинового взаимодействия (в скобках, Гц) протонов соединений (II) и (III) и их комплексов с ионами щелочных металлов (в квадратных скобках приведены значения $\delta\Delta/\Delta T \cdot 10^3$, м. д./град)

Соединение	Среда	Фрагменты									
		$(\text{CH}_3)_2\text{C}^\beta$	$\text{CH}_2\text{-C}^\alpha$	C^βH	C^αH			NH			
					I-Lac	D-HyIV	D-Val	I-Val	D-Val	L-Val	
(II)	CDCl_3	0,94	1,40	2,23	5,05 (6,9)	5,01 (3,2)	4,21 (9,0)	4,21 (9,0)	6,93 (8,9)	6,93 (8,9)	
	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	—	—	—	—	—	—	—	7,76 [2,3] (7,6)	8,25 [5,3] (7,7)	
	$\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN (1:1)}$	—	—	—	4,97 (6,3)	4,94 (3,7)	4,26 (9,5)	4,26 (9,5)	7,09 (9,7)	7,09 (9,7)	
(III)	Насыщенный раствор NaNCS в $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN (1:1)}$	—	—	—	5,10 (7,3)	4,92 (3,6)	3,98 (6,0)	3,98 (6,0)	7,29; 7,29 (3,7—4,9)	7,29; 7,29 (3,7—4,9)	
	CDCl_3	0,94	1,37	2,23	5,24 (6,8)	5,04 (2,9)	4,02 (8,9)	3,97 (8,7)	7,75 (8,2)	7,68 (7,2)	
	$\text{CDCl}_3\text{-(CD}_3)_2\text{SO (3:1)}$	0,97	1,36	2,29	5,26 (6,7)	4,94 (3,4)	4,08 (8,7)	4,08 (9,3)	7,79 [4,1] (7,2)	8,26 [8,6] (7,1)	
	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	—	—	—	—	—	—	—	8,41 [5,9] (9,8)	8,48 [5,9] (8,9)	
$\text{CDCl}_3 + \text{Cs}^+$	0,96	1,55	2,20	5,42 (6,9)	4,87 (3,9)	3,83—3,88 (9,0; 9,2)	—	7,98; 8,11 (4,9; 6,2)	—		

Таблица 2 (продолжение)

Соединение	Среда	Фрагменты									
		(CH ₃) _α , C _β	CH _γ -C _α	C ^β H	C ^α H			NH			
					L-Lac	D-HyIV	D-Val	L-Val	D-Val	L-Val	
(III)	CDCl ₃ + K ⁺	0,96	1,42	2,30	5,56 (6,8)	4,80 (3,3)	3,80—3,84 (9,8; 9,4)	—	—	7,96; 8,20 (4,5; 6,3)	
	CDCl ₃ + Na ⁺	0,99	1,43	2,16	5,43 (6,0)	4,87 (3,0)	3,82—3,89 (9,5; 9,5)	—	—	7,89; 7,94 (5,5; 6,8)	
	CDCl ₃ -CH ₃ OH (2:1)	—	—	—	—	—	—	—	—	7,75 [5,4]; 7,83 [6,0] (9,0; 7,8)	
	Насыщенный раствор CsNCS в CDCl ₃ -CH ₃ OH (2:1)	—	—	—	—	—	—	—	—	8,03 [2,8]; 8,08 [2,9] (4,8; 5,2)	
	Насыщенный раствор KNCS в CDCl ₃ -CH ₃ OH (2:1)	—	—	—	—	—	—	—	—	7,95 [2,8] 8,05 [3,3] (5,3; 6,2)	
	Насыщенный раствор NaNCS в CDCl ₃ -CH ₃ OH (2:1)	—	—	—	—	—	—	—	—	7,86 [4,1] 7,92 [3,2] (6,4; 7,2)	

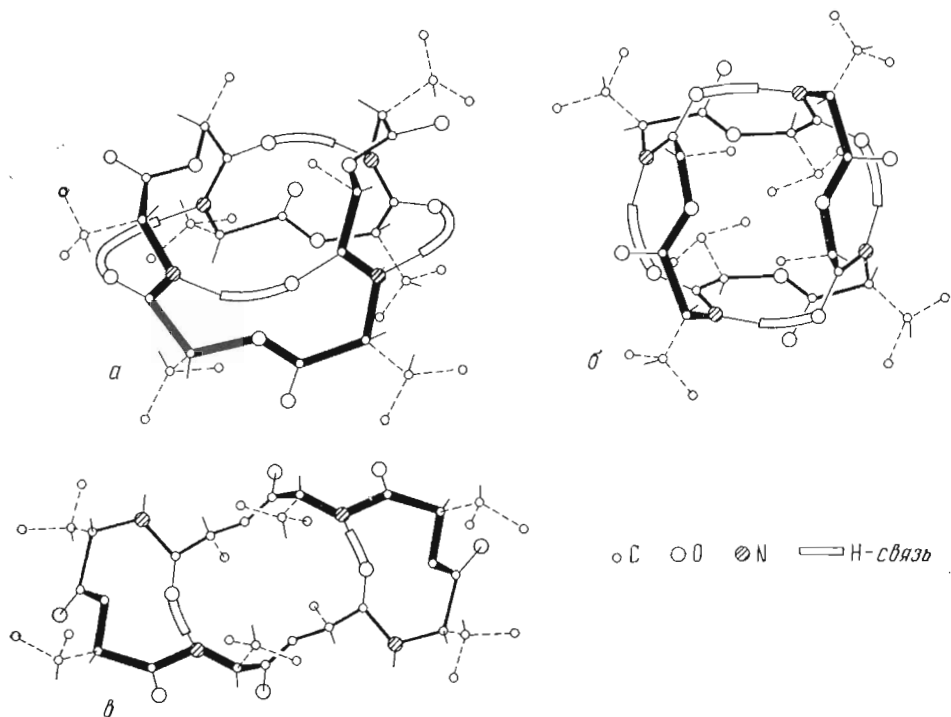


Рис. 2. Конформация октавалиномицина в неполярных средах (а – вид сбоку, б – вид сверху) и в полярных средах (в)

4,78 Д), что объясняется присутствием незначительного количества конформеров со свободными группами NH (полоса при 3415 см^{-1} , рис. 1, а) и большим значением дипольного момента (см. ниже).

Следует отметить, что найденные для остатков *L*- и *D*-валина константы $^3J_{\text{NH-C}\alpha\text{H}}$ 9,6 и 9,7 Гц превышают все описанные ранее значения констант для пептидных фрагментов NH-CH с *цис*-ориентацией протонов ($\Phi+60^\circ$ для *L*-остатков и $\Phi-60^\circ$ для *D*-остатков) и отвечают верхнему пределу возможных для них значений [8]. Мы считаем, что здесь впервые обнаружено на опыте влияние параметра ψ на константу $^3J_{\text{NH-C}\alpha\text{H}}$, рассчитанное недавно квантово-химическими методами [9], поскольку найденные для (II) значения $\psi_{D\text{-Val}} - 60^\circ$ и $\psi_{L\text{-Val}} 30^\circ$ находятся в области максимального положительного вклада этого параметра (+0,6 Гц) в значения констант $^3J_{\text{NH-CH}}$.

Кривые КД октавалиномицина резко меняют свой вид при переходе от гептана к этанолу или ацетонитрилу; дальнейшее же повышение полярности (переход к водному этанолу) сказывается значительно слабее (рис. 3, а). Такой характер кривых определяется присутствием двух основных форм октавалиномицина (неполярной и полярной), в отличие от трех форм у валиномицина [3] и гексадекавалиномицина (см. ниже). В соответствии с этим зависимость δ_{NH} от состава смеси $\text{CDCl}_3\text{-(CD}_3)_2\text{SO}$ (рис. 4) носит плавный характер с выходом на плато при высоких концентрациях $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Не исключено, что в полярной форме сохраняются две ВМВС, по аналогии с валиномицином образованные *D*-валиновыми группами NH, с чем согласуется слабая зависимость от температуры химического сдвига одного из сигналов NH ($\Delta\delta/\Delta T = 2,3 \cdot 10^{-3}$ м.д./град, рис. 4). Одна из возможных конформаций с приведенными в табл. 3 углами Φ и ψ показана на рис. 2, б.

ИК-спектр K^+ -комплекса соединения (II) в смеси $\text{CCl}_4 - \text{CH}_3\text{CN}$ (2 : 1) (рис. 1, б) весьма сходен со спектром K^+ -комплекса валиномицина. Един-

Конформационные параметры браслетных и пропеллерных форм валиномицина, его аналогов (II) и (III), а также K⁺-комплекса валиномицина и Cs⁺-комплекса аналога (III) *

Соединение	Тип конформации	D-Val		L-Lac		L-Val		D-HyIv	
		Φ	Ψ	Φ	Ψ	Φ	Ψ	Φ	Ψ
(II)	Браслет Пропеллер	-60	-60	-90	60	60	30	120	-30
		160	90	-120	90	30	40	160	-60
(I)	Браслет Пропеллер	-40	-70	-100	40	25	70	100	-30
		120	85	-60	120	50	65	100	-40
(I)·K ⁺	Браслет	60	-120	-70	0	-60	120	75	20
(III)	Браслет Пропеллер	-40	-90	-120	60	30	90	120	-60
		80	90	-60	60	40	90	120	-40
(III)·Cs ⁺	Браслет	60	-120 ÷ ÷ -90	-30-0	-60	-70	90-120	0 ÷ -30	60

* Относительно конформационной номенклатуры пептидов см. [7].

ственным существенным отличием (если не считать плеча при 1751 см⁻¹, обусловленного неполным комплексообразованием) является более высокая частота полосы амид А в спектре соединения (II) (3315 см⁻¹ по сравнению с 3305 см⁻¹ у валиномицина в этом же растворителе [3]), связанная с обсуждаемой выше особенностью системы ВМВС этого аналога. В ИК-спектрах Na⁺-комплекса октавалиномицина (рис. 1, б) по сравнению с соответствующими спектрами свободного циклодепептида наблюдаются изменения во всей области карбонильных частот, откуда следует, что с центральным ионом взаимодействуют не только сложноэфирные, но и амидные группы. При этом координирование ионом патрия амидных карбониллов приводит к дальнейшему ослаблению ВМВС по сравнению с K⁺-комплексом (смещение δ_{NH} к 3340 см⁻¹), по-видимому, в результате поворота плоскостей амидных групп. Из имеющихся данных трудно сделать вывод о числе кислородных атомов, эффективно взаимодействующих с Na⁺. Вероятнее всего в равновесии принимает участие несколько типов комплексов, незначительно отличающихся углами Φ, ψ и ω; два крайних типа — с четырьмя сложноэфирными (а) и четырьмя амидными (б) лигандами схематически показаны на рис. 5. Во всех случаях тип укладки депептидной цепи комплексов октавалиномицина такой же, как и у комплексов валиномицина; характерным признаком этой конформации являются малые значения констант ³J_{NH-CH} 3,5 и 4,5 Гц, найденные для комплексов октавалиномицина с Na⁺ (табл. 2). Повышенная склонность амидных групп по сравнению со сложноэфирными к взаимодействию с ионом меньшего размера (Na⁺, а не K⁺) обсуждалась ранее Эйзенманом и соавт. [6] в связи с особенностями электронного строения этих групп — их большей поляризуемостью и большим точечным зарядом карбонильных атомов кислорода (-0,415) по сравнению с -0,280 [10]).

Гексадекавалиномицин (III). По своим конформационным возможностям гексадекавалиномицин (III) весьма близок валиномицину. ИК-спектры его растворов в CCl₄ и CHCl₃ (рис. 1, в) свидетельствуют о присутствии у этого соединения браслетной системы ВМВС, а найденные из спектров ЯМР константы ³J_{NH-CH} 6,6 и 7,8 Гц (как уже упоминалось, у валиномицина соответствующие значения находятся в пределах 6,6—8,8 Гц) указывают на близкие валиномицину области конформационных параметров

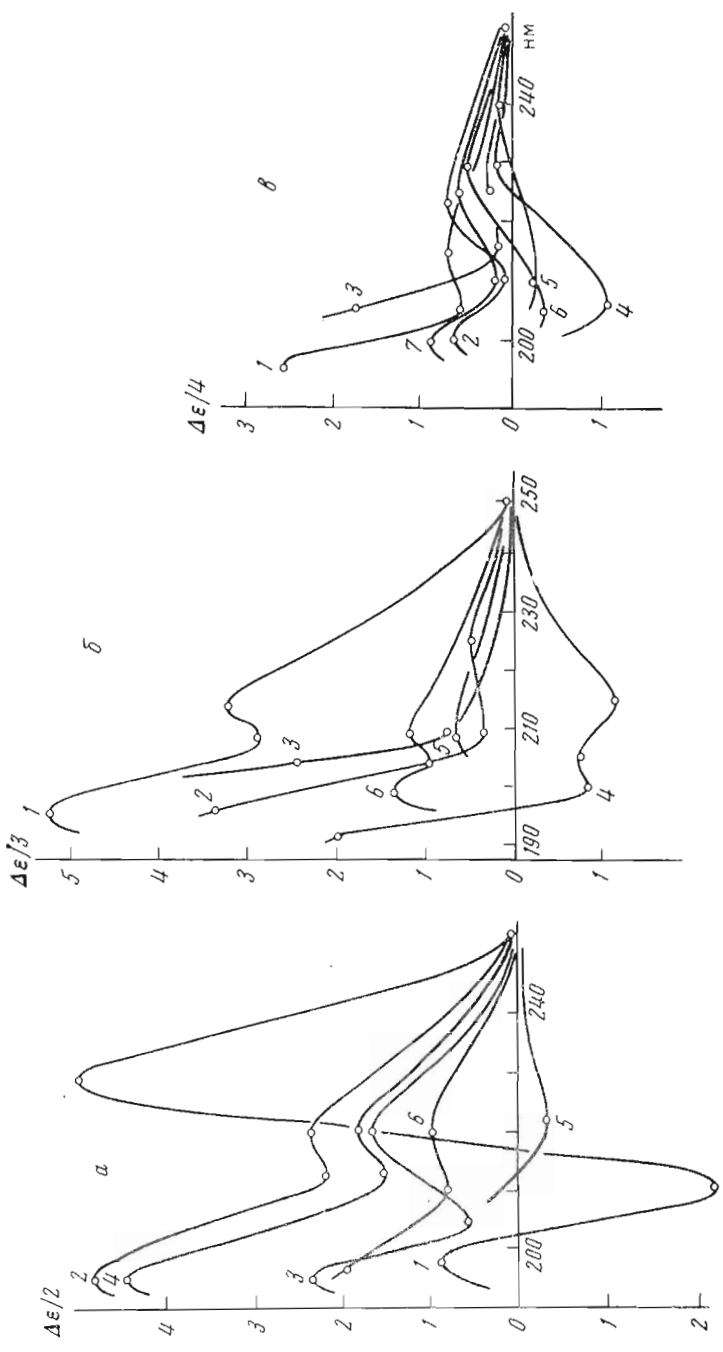


Рис. 3. Кривые КД окта-
 валиномицина (а), вали-
 номицина (б) и гексаде-
 кавалиномицина (в): 1 —
 гептан, 2 — этанол, 3 —
 ацетонитрил, 4 — этанол — вода (3 : 2) для (а)
 и (1 : 1) для (б) и (в),
 5 — 1 М NaClO₄ в этано-
 ле, 6 — 0,7 · 10⁻² М KCl в
 этаноле, 7 — 1,7 · 10⁻² М
 CsCl в этаноле

Ф и ψ (табл. 3). Это подтверждается сходством кривых КД валиномицина и гексадекавалиномицина в гептане (положительные полосы дихроичного поглощения при 224 и 197 нм; см. на рис. 3, б и 3, в, кривые 1). Полученные данные приводят к конформации, показанной на рис. 6, а (значения углов Ф и ψ см. в табл. 3). В ИК-спектрах соединения (III) в CCl_4 и CHCl_3 отсутствуют полосы с $\nu_{\text{NH}} > 3380 \text{ см}^{-1}$ (рис. 1, в), откуда следует, что в отличие от (I) и (II) у него отсутствуют в этих условиях формы с ослабленными ВМВС. В соответствии с этим расчетный дипольный момент (2,68 Д) точно согласуется с экспериментальным (2,60 Д в CCl_4).

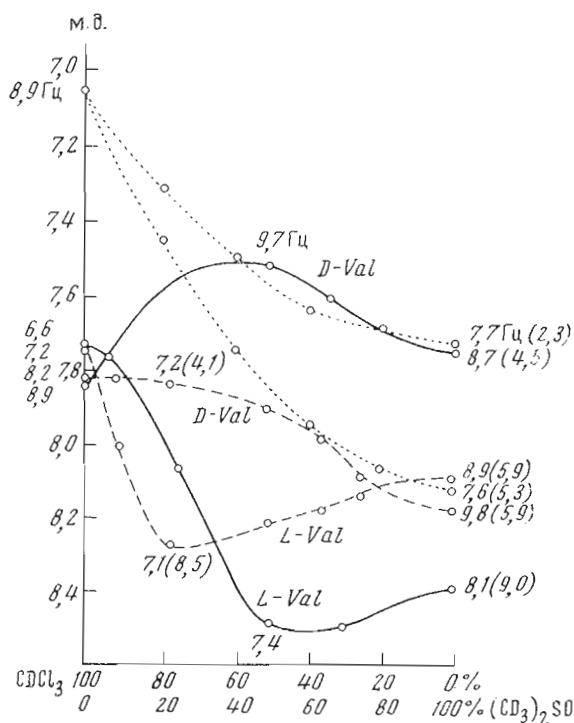


Рис. 4. Зависимость химических сдвигов (δ м.д.) протонов NH валиномицина (—), октавалиномицина (.....) и гексадекавалиномицина (---) и констант $^3J_{\text{NH-CH}}$ (Гц) от состава смеси CDCl_3 — $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (в скобках приведены значения $\Delta\delta/\Delta T$, 10^{-3} м.д./град)

Характер зависимости δ от состава растворителя при переходе от CDCl_3 к $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (рис. 4) приблизительно такой же, как и у валиномицина, и согласуется с образованием при $\sim 25\%$ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ так называемой пропеллерной конформации с *D*-валиновыми группами NH, образующими ВМВС, и *L*-валиновыми, сольватированными растворителями. Как и следовало ожидать, в этих условиях наблюдается четкая дифференциация групп NH по температурной зависимости химических сдвигов (рис. 4). На этом основании сигналы NH были отнесены к *L*- и *D*-валиновым остаткам (табл. 2 и рис. 4). Конформационный анализ с учетом констант $^3J_{\text{NH-CH}}$ 7,1 и 7,2 Гц привел к структуре, изображенной на рис. 6, б с углами Ф и ψ , приведенными в табл. 3. Следует отметить, что если в пропеллерной конформации валиномицина изопропилные группы *D*-валиновых остатков находятся в пространственном затруднительном состоянии и принимают *gauche*-ориентацию ($^3J_{\text{CH-CH}}$ 4,6 Гц), то у соединения (III) эти же фрагменты имеют преимущественно *trans*-ориентацию ($^3J_{\text{CH-CH}}$ 8,7 Гц, табл. 2). По-видимому, в связи с большим размером цикла *D*-вали-

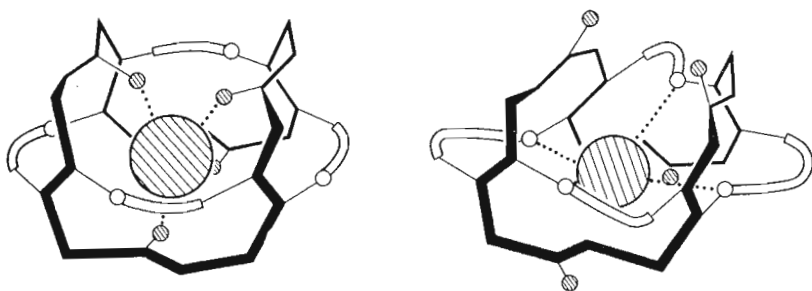


Рис. 5. Возможное строение комплексов октавалиномицина с K^+ (а) и Na^+ (б). Светлые кружки — амидные О-атомы, заштрихованные — О-атомы сложноэфирных карбонильных групп

новые изопропилные группы в пропеллерной конформации соединения (III) находятся на большем расстоянии друг от друга, чем у валиномицина.

В диметилсульфоксиде соединение (III) не образует ВМВС, как следует из близких значений δ и высоких значений $\Delta\delta/\Delta T$ (рис. 4).

По данным температурной зависимости химических сдвигов протонов NH (табл. 2) и ИК-спектров (рис. 1, в и г) в комплексах соединения (III) с Cs^+ и K^+ присутствует браслетная система водородных связей, а тип укладки депептидной цепи сходен с комплексами валиномицина (из сходства кривых КД: рис. 3, б и в и констант $^3J_{NH-C\alpha H}$ 5,2—5,5 Гц у валиномицина [3] и 4,5—6,3 Гц у гексадекавалиномицина, табл. 2) *. Перечисленным данным соответствует структура, представленная на рис. 6, в с приведенными в табл. 3 углами Φ и ψ .

Размер внутренней полости найденной структуры слишком велик (диаметр 4—5 Å) для обеспечения эффективного взаимодействия всех сложноэфирных карбонильных групп с ионами калия и даже цезия. Ситуация в этом случае напоминает картину, наблюдающуюся при взаимодействии валиномицина с Na^+ : катион «болтается» в молекулярной полости и в каждый момент взаимодействует лишь с частью карбонильных групп, чем и объясняется неоднородность полос валентных колебаний сложноэфирных групп C—O и C=O на рис. 1, г. Характер взаимодействия Cs^+ с гексадекавалиномицином ближе к наблюдаемому у валиномицина с K^+ , что проявляется в большем смещении полосы валентных колебаний сложноэфирных групп C=O в CCl_4-CH_3CN (2 : 1) (рис. 1, г) и симметричности этой полосы у Cs^+ -комплекса в $CHCl_3$ (рис. 1, в). Полученные данные объясняют различие в кривых КД комплексов, а также довольно низкую устойчивость комплексов соединения (III). Следует отметить, что у соединения (III) в ион-дипольном взаимодействии принимают участие не шесть, как у валиномицина, а восемь карбонильных О-атомов, образующих вокруг катиона тетрагональную антипризму. Кроме того, из-за большого диаметра браслета в комплексах гексадекавалиномицина катион слабее экранирован от взаимодействия с анионом и растворителем, чем в комплексах валиномицина.

Экспериментальная часть

Условия измерения кривых КД, ИК-спектров и спектров-ЯМР приведены в сообщении [1]. Методика определения констант устойчивости комплексов — в работе [5]. Для получения K^+ - и Na^+ -комплексов в CCl_4-CH_3CN (2 : 1) к раствору добавляли 3—5-кратный избыток соответ-

* При анализе данных табл. 2 по Na^+ -комплексу соединения (III) следует учитывать возможность неполного комплексобразования.

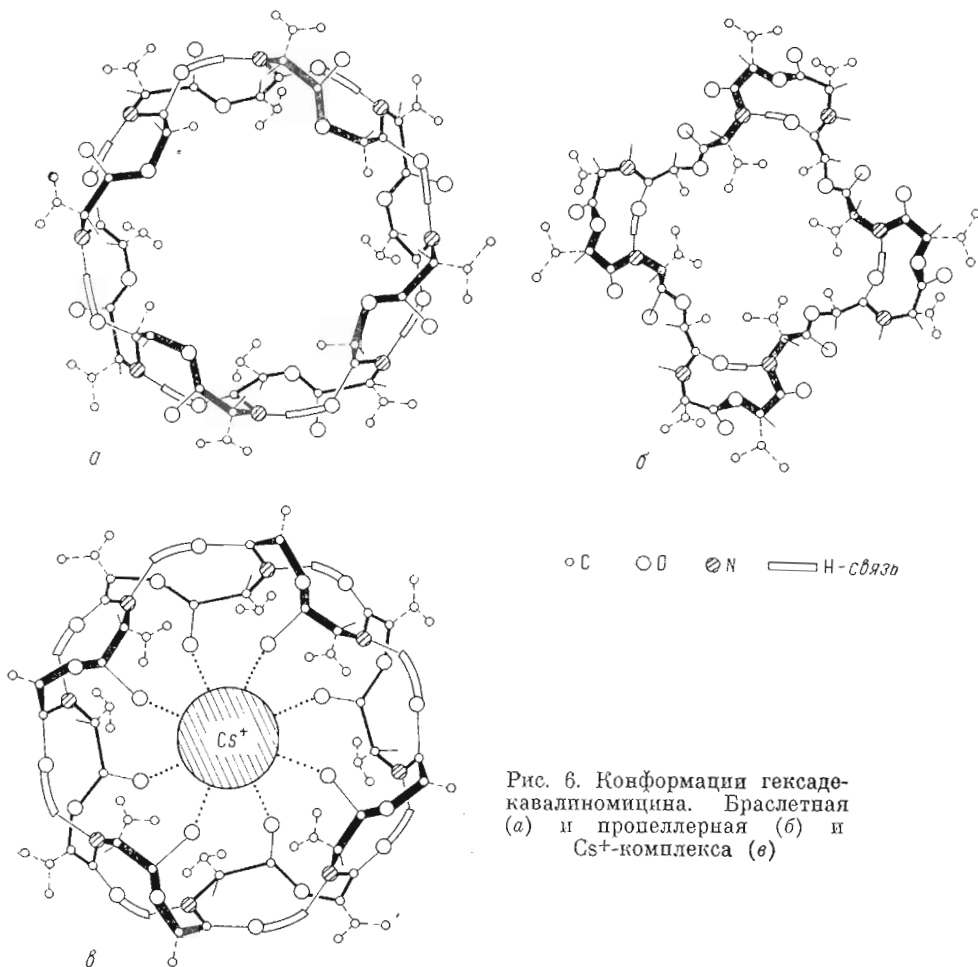


Рис. 6. Конформации гексадекаваллиномицина. Браслетная (а) и пропеллерная (б) и Cs⁺-комплекса (в)

ствующего роданида. Измерение электрических проницаемостей проводили на приборе «Диполь», дипольные моменты рассчитывали по методу Гедестранда [11].

Возможные значения Φ и ψ (в градусах) для различных форм соединений (II) и (III) находили сопоставлением конформационных карт, данных табл. 2 и анализа молекулярных моделей. Для выбранных таким образом значений углов рассчитывали расстояние между концами депсипептидной цепи со стандартными параметрами амидных и сложноэфирных групп [12]. В табл. 3 приведены средние координаты Φ и ψ , при которых расстояние между концами цепи не превышает 2 Å для аналога (II) и 3 Å для аналога (III). Дипольные моменты по заданным координатам рассчитывали путем векторного сложения диполей индивидуальных амидных и сложноэфирных групп [13].

Авторы выражают благодарность С. В. Сычеву за измерение кривых КД, Е. С. Ефремову за измерение дипольных моментов и С. Ф. Архиповой за расчет дипольных моментов и углов Φ и ψ .

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В. Т., Лайне И. А., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. (1973). Химия природн. соедин., 248–263.
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., 10, 2319.

3. 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 природн. соедин., 221—246.
4. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Фейгина М. Ю., Алданова Н. А., Швецов Ю. Б., Фоница Л. А. (1966) Ж. общ. химии, 36, 1391—1412.
5. 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.
6. Eisenman G., Krasne S. J. (1973) in MTP International Review of Science, Biochemistry Series (Fox C. F., ed.), vol. 2. Butterworths. London.
7. IUPAC — IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1971) Biochim. et biophys. acta, 229, 1—15.
8. Bystrov V. F., Ivanov V. T., Portnova S. L., Balashova T. A., and Ovchinnikov Yu. A. (1973) Tetrahedron, 29, 873—889.
9. Bystrov V. F., Portnova S. L., Tselin V. I., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. (1969) Tetrahedron, 28, 493—509.
10. Momany F. A., McQuire R. F., Yan J. F., Sheraga H. A. (1971) J. Phys. Chem., 75, 2286—2297.
11. Hedestrand G. (1929) Z. phys. Chem., B2, 423.
12. Попов Е. М., Плетнев В. З. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 991—999.
13. Ефремов Е. С., Костецкий П. В., Иванов В. Т., Попов Е. М., Овчинников Ю. А. (1973) Химия природн. соедин, 348—365.

Поступила в редакцию
14. VI. 1974.

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONS FOR CYCLIC DEPSIPEPTIDES OF VALINOMYCIN SERIES. III. VALINOMYCIN ANALOGS WITH MODIFIED RING SIZE

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

*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 studies of two cyclopolymers homologs of the membrane active antibiotic valinomycin (octavalinomycin and hexadecavalinomycin) and their alkali metal ion complexes were carried out by CD, IR and NMR methods. Similarly to valinomycin, hexadecavalinomycin assumes in non-polar solvents a «bracelet» type of conformation, in solvents of medium polarity — the «propeller» type and in polar solvents — a random conformation. In octavalinomycin the «propeller» structure remains stable even in polar media. The hexadecavalinomycin complexes with Na⁺, K⁺ and Cs⁺ as well as octavalinomycin complex with K⁺ are shown to bind the centrally located cation through ester carbonyls, while in the Na⁺ complex of octavalinomycin amide carbonyls also participate in the ion-dipole interaction. Ion selectivity of complexation has been correlated with the spatial structure of complexes.