



УДК 547.962 : 541.63

СТРУКТУРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ  
ТЕТРАДЕПСИПЕПТИДОВIV. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА  
LLDD-ФОРМЫ ЦИКЛОТЕТРАДЕПСИПЕПТИДА  $\square$ -[MeVal-HyIv] $_2$ 

Каримов З., Михайлов А. М., Тищенко Г. Н.

Институт кристаллографии Академии наук СССР

Центросимметричная молекула LLDD-формы циклического тетрадепсипептида  $\square$ -[MeVal-HyIv] $_2$  характеризуется попарным расположением карбонильных групп под и над средней плоскостью цикла. В отличие от других изученных методом рентгеноструктурного анализа диастереомеров, в которых имеет место чередование *цис*-амидных и *транс*-сложноэфирных связей, в LLDD-форме все эти связи имеют *транс*-конфигурацию. Конформация остатка MeVal, образующего только *транс*-связи (амидную и сложноэфирную) с предыдущим и последующим остатками HyIv, отличается от конформации того же остатка, участвующего в *цис*-амидной и *транс*-сложноэфирной связях. Боковые радикалы имеют псевдоэкваториальную *транс*-ориентацию. Пептидные группы не совсем плоские за счет выхода атомов N и C' пептидной группы из плоскостей C<sup>α</sup>C<sup>β</sup>C<sub>γ</sub> и OC<sup>α</sup>N на 0,12 и 0,04 Å соответственно. Длины связей и величины валентных углов близки к стандартным величинам. Кристаллы триклинные  $a = 7,945$  (5) Å,  $b = 9,332$  (4) Å,  $c = 8,467$  (5) Å,  $\alpha = 104,00$  (4)°,  $\beta = 100,10$  (3)°,  $\gamma = 88,52$  (3)°,  $Z = 1$ , пространственная группа P1. Структура расшифрована знаковым методом Сейра — Захариссена — Кокрена по программе «Рентген-70» и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении до R-фактора 0,049.

12-Членные циклы, включающие четыре амино- или оксикислотных остатка, являются достаточно напряженными в конформационном плане, а потому представляют собой удобные объекты для изучения конформационной гибкости как пептидной, так и сложноэфирной групп.

Еще в 1952 г. Полинг и Кори показали [1], что для замыкания такого цикла необходимо, чтобы хотя бы одна из групп имела *цис*-конфигурацию. Однако из более поздних спектральных работ [2, 3] следовало, что в 12-членных циклах возможно *транс*-строение всех групп. В теоретических [4—9] и экспериментальных [10—12] работах последних лет показана возможность осуществления конформаций с *цис*-конфигурациями всех связей или конформаций с чередованием *цис*- и *транс*-связей, причем реализация *цис*-амидных связей становится более вероятной в случае N-метилированных пептидов и депептидов, у которых энергетическая разница между *цис*- и *транс*-формами невелика [13, 14]. Конформации с чередованием *цис*- и *транс*-конфигураций были найдены в кристаллических структурах циклических пептидов и депептидов  $\square$ -[Sar] $_4$  [13], *D*-HyIv-*L*-MeILeu-*D*-HyIv-*L*-MeILeu [14], LDDL- [15], DDDL- [16], LDDD-форм [17]  $\square$ -[MeVal-HyIv] $_2$ , причем в тетрадепсипептидах *цис*-конфигурацию имеют амидные, а не сложноэфирные связи.

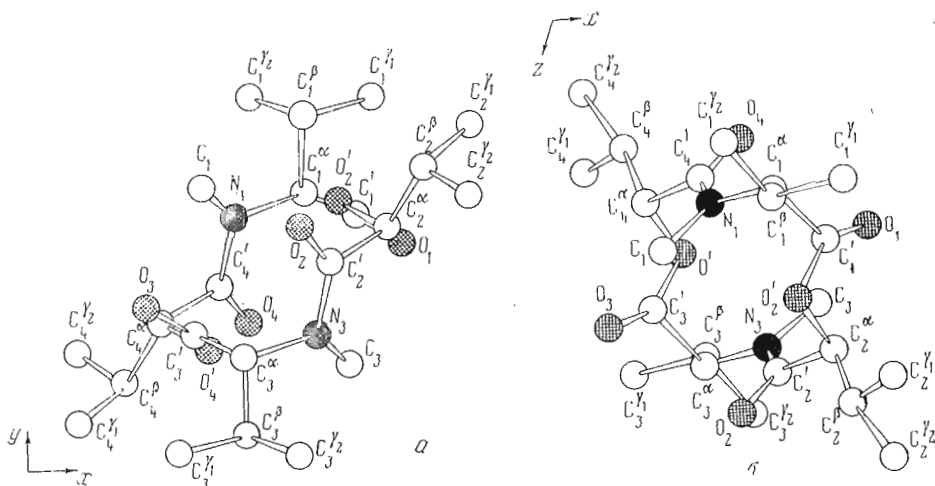


Рис. 1. Конформация молекулы: а — проекция на плоскость  $xy$ , б — проекция на плоскость  $x, z$

Экспериментальные конформационные параметры, найденные в структурах циклических тетрадеcapeпептидов, оказались близки рассчитанным для диастереомеров депептидных молекул, состоящих из 4 чередующихся остатков метилаланина и молочной кислоты [8]. Конформационные параметры для *LLDD*-изомера в [8] рассчитаны не были, а в работе [3] для этого стереомера на основе спектров ЯМР предложена конформация с *транс*-строением всех связей.

В настоящей работе определено пространственное строение *LLDD*-диастереомера циклического тетрадеcapeпептида  $\gamma$ -[MeVal-HyIv]<sub>2</sub> в кристаллах методом рентгеноструктурного анализа.

**Конформация молекулы.** Центросимметричная молекула *LLDD*-формы циклического тетрадеcapeпептида  $\gamma$ -[MeVal-HyIv]<sub>2</sub> (рис. 1) характеризуется попарным расположением карбонильных групп под и над средней плоскостью цикла. В отличие от других структурно изученных диастереомеров, в которых имеет место чередование *цис*-амидных и *транс*-сложноэфирных связей, в *LLDD*-форме все эти связи имеют *транс*-конфигурацию. Ориентация изопропильных боковых радикалов псевдоэкваториальная при *транс*-расположении атомов Н во фрагментах  $C^{\alpha}H-C^{\beta}H$ . 12-Членный цикл имеет вид четырехугольника, состоящего из почти плоских фрагментов  $C^{\alpha}C'O'C^{\alpha}$  и  $C^{\alpha}NC'C^{\alpha}$ . Наибольшее отклонение от первой плоскости (0,08 Å) имеет атом O', от второй (0,10 Å) — атом C'.

Диагонали четырехугольника, т. е. расстояния  $C_1^{\alpha}-C_3^{\alpha}$  и  $C_2^{\alpha}-C_4^{\alpha}$ , равны 5,6 Å. В молекуле имеется небольшая внутренняя полость, размер которой ( $\sim 1,2$  Å) определяется расстояниями  $N_1-N_3$  4,34 Å,  $C_2'-C_4'$  4,34 Å,  $O_2'-C_3'$  4,15 Å и  $O_2'-C_3^{\alpha}$  4,21 Å и ван-дер-ваальсовыми радиусами соответствующих пар атомов ( $r_N = 1,58$  Å,  $r_C = 1,72$  Å,  $r_O = 1,52$  Å). Столь малый размер полости исключает образование комплексов с ионами металлов, как это имеет место в случае энциатина B [18], молекула которого состоит из 6 чередующихся остатков *L*-метилвалина и *D*-оксиизо-валериановой кислоты.

Конформационные параметры  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$  для молекулы *LLDD*-формы (табл. 1) имеют некоторое сходство с этими же параметрами для молекулы  $\gamma$ -[Sar]<sub>4</sub> [13].

Если нанести экспериментальные величины конформационных углов  $\phi$  и  $\psi$  для всех изученных методом рентгеноструктурного анализа циклических тетрадеcapeпептидов—*LDDL*-, *LDDD*-, *DDDL*- и *LLDD*-форм тетрадеcapeпептида  $\gamma$ -[MeVal-HyIv]<sub>2</sub> и  $\gamma$ -[D-HyIv-L-MeIleu-D-HyIv-L-MeLeu-]<sub>2</sub>—

Таблица 1

Конформационные параметры *LLDD*-формы  $[-(\text{MeVal-HuIv})_2^* -]$ 

Номер остатка	$\varphi$	$\psi$	$\omega$	$\theta_N$	$\theta_{C'}$	$\chi^1$	$\chi^{1'}$
1	-89,8	-48,1	170,0	17,3	0,5	-178,0	-57,3
2	-120,8	93,7	-161,4		6,5	-73,9	-177,2
3	89,8	48,1	-170,0	17,3	0,5	57,3	178,0
4	120,8	-93,7	161,4		6,5	177,2	73,9

\*  $\chi^1$  и  $\chi^{1'}$  — двугранные углы  $\text{NC}^\alpha\text{C}^\beta\text{C}^\gamma\text{N}_1(\text{OC}^\alpha\text{C}^\beta\text{C}^\gamma\text{N}_1)$  и  $\text{NC}^\alpha\text{C}^\beta\text{C}^\gamma\text{N}_2(\text{OC}^\alpha\text{C}^\beta\text{C}^\gamma\text{N}_2)$  соответственно.

Таблица 2

Длины связей (в Å) в структуре *LLDD*-формы  
В скобках — стандартные отклонения

Связи	Связи		Связи		Связи		
	$j=1, 3$	$j=2, 4$	$j=1, 3$	$j=2, 4$	$j=1, 3$	$j=2, 4$	
$\text{N}_j\text{C}_j^\alpha$	1,484 (3)		$\text{O}_j'\text{C}_j^\alpha$		$\text{C}_j^\alpha\text{C}_j^\beta$	1,536 (3)	1,517 (3)
$\text{N}_j\text{C}_{j-1}^\alpha$	1,351 (3)		$\text{O}_j'\text{C}_{j-1}^\alpha$		$\text{C}_j^\alpha\text{C}_{j'}^\alpha$	1,528 (3)	1,538 (4)
$\text{N}_j\text{C}_j$	1,476 (3)		$\text{C}_j'\text{O}_j$	1,194 (3)	$\text{C}_j^\beta\text{C}_j^{\gamma 1}$	1,528 (4)	1,521 (5)
				1,223 (3)	$\text{C}_j^\beta\text{C}_j^{\gamma 2}$	1,508 (4)	1,531 (4)

Таблица 3

Величины валентных углов в структуре *LLDD*-формы  
В скобках — стандартные отклонения

Угол	Град	Угол	Град	Угол	Град	Угол	Град
$\text{C}'_1\text{O}'_2\text{C}_2^\alpha$	120,32 (17)	$\text{C}_2^\beta\text{C}_2^\alpha\text{C}'_2$	111,56 (21)	$\text{C}'_1\text{C}'_1\text{C}_1^\beta$	111,93 (18)	$\text{C}_1^{\gamma 1}\text{C}_1^\beta\text{C}_1^{\gamma 2}$	109,95 (27)
$\text{C}_1^\alpha\text{N}_1\text{C}_1$	120,21 (17)	$\text{C}_2^\alpha\text{C}_2^\beta\text{C}_2^{\gamma 1}$	110,88 (23)	$\text{O}'_2\text{C}'_1\text{O}_1$	124,23 (22)	$\text{O}_2\text{C}_2^\alpha\text{N}_4$	121,46 (23)
$\text{C}_1^\alpha\text{N}_1\text{C}'_4$	115,71 (18)	$\text{C}_2^\alpha\text{C}_2^\beta\text{C}_2^{\gamma 2}$	108,76 (22)	$\text{O}'_2\text{C}'_1\text{C}_1^\alpha$	110,29 (19)	$\text{O}_2\text{C}_2^\alpha\text{C}_2^\alpha$	118,99 (19)
$\text{C}_1\text{N}_1\text{C}_4$	122,16 (21)	$\text{C}_2^{\gamma 1}\text{C}_2^\beta\text{C}_2^{\gamma 2}$	110,56 (23)	$\text{O}_1\text{C}'_1\text{C}_1^\alpha$	125,55 (24)	$\text{N}_4\text{C}_2^\alpha\text{C}_2^\alpha$	119,38 (20)
$\text{N}_1\text{C}_1^\alpha\text{C}'_1$	108,56 (21)	$\text{C}_1^\alpha\text{C}_1^\beta\text{C}_1^{\gamma 1}$	109,70 (21)	$\text{O}'_2\text{C}_2^\alpha\text{C}_2^\beta$	109,98 (29)	$\text{O}'_2\text{C}_2^\alpha\text{C}'_2$	100,37 (17)
$\text{N}_1\text{C}_1^\alpha\text{C}_1^\beta$	114,32 (19)	$\text{C}_1^\alpha\text{C}_1^\beta\text{C}_1^{\gamma 2}$	110,40 (21)				

на конформационные карты для соединений, моделирующих отдельные фрагменты этих молекул (рис. 2), то можно видеть, что точки располагаются в основном вблизи минимумов  $k$ ,  $p$  и  $q$ . Но некоторые точки лежат вблизи слабовыраженных минимумов  $r$  и  $s$  и минимума  $m$ . Особые конформации имеют остаток MeVal в молекуле *LLDD*-формы, образующий только *транс*-связи (амидную и сложноэфирную) с предыдущим и последующим остатками HuIv, и остатки HuIv в молекулах *DDDL*-, *LDDD*-форм. Таким образом, осуществление *транс*-конфигурации амидной связи в циклическом тетрадецепептиде сопровождается изменением конформации соответствующего аминокислотного остатка. Если принять за меру напряженности циклов отклонение  $\varphi - \psi$ -точек от минимумов конформационной диаграммы, то наиболее напряженными оказываются асимметричные молекулы *LDDD*- и *DDDL*-формы. Судя по величинам углов  $\omega$  (табл. 1), как амидные, так и сложноэфирные фрагменты молекулы пло-

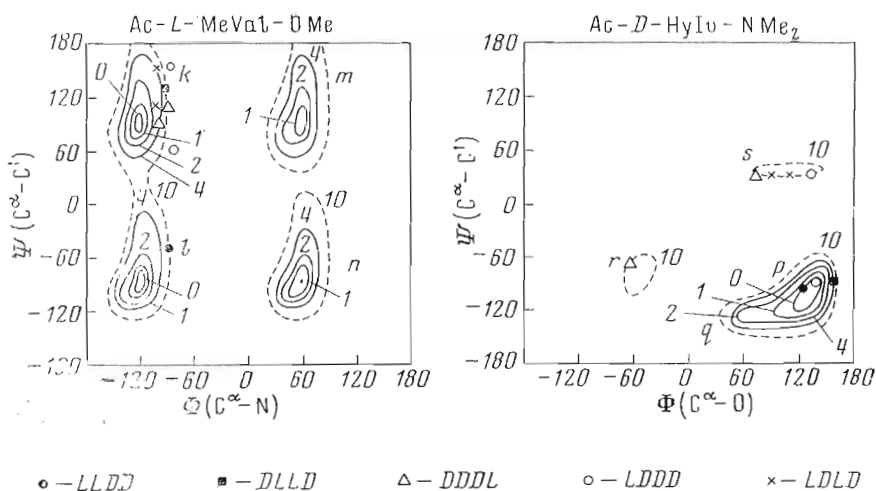


Рис. 2. Сравнение конформационных параметров кристаллической *LLDD*-формы с параметрами других диастеромеров. Точки нанесены на конформационные карты *L*-амино- и *D*-оксикислотных фрагментов молекул. Для остатков *D*-MeVal и *L*-HyIv приведены инвертированные точки

ские. Наряду со стандартными углами в табл. 1 приведены также двугранные углы  $\theta_N$  и  $\theta_{C'}$  [19, 20], более полно описывающие строение амидных и сложноэфирных групп и характеризующие степень отклонения связей, сходящихся на атомах  $C'$  и  $N$ , от плоского расположения. Величины этих углов показывают, что связи у атомов  $C'$  и  $N$  амидной группы имеют слабовыраженную пирамидальную конфигурацию. Этот результат был подтвержден также расчетом степени отклонения атомов  $N$  и  $C'$  от плоскости, проходящей через три окружающих их атома: атомы  $N$  и  $C'$

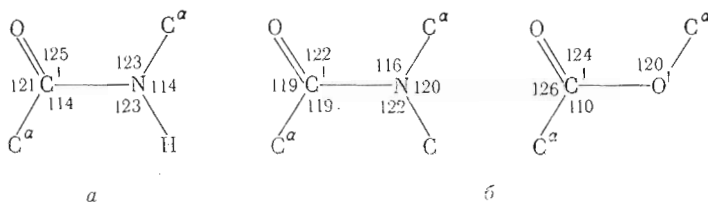


Рис. 3. Стандартные величины валентных углов (град) для пептидной группы (а), величины валентных углов для пептидной и сложноэфирной группы молекулы *LLDD*-формы (б)

амидной группы выходят из плоскостей  $C^{\alpha}C'S$  и  $OC^{\alpha}N$  на 0,12 и 0,04 Å соответственно, атомы  $C'$  сложноэфирных групп лежат в плоскостях  $C^{\alpha}O'O$ . Из приведенных данных следует, что углы  $\omega$ ,  $\theta_N$  и  $\theta_{C'}$  — более чувствительные характеристики плоскостности групп, чем величины отклонений атомов от соответствующих плоскостей. В отличие от структур ранее изученных тетрадецепептидов [14—17] в структуре *LLDD*-формы связи, сходящиеся на атоме  $N$ , испытывают большее пирамидальное искажение, чем связи у атома  $C'$ . Этот результат согласуется с выводами Рамачандрана и др. [19, 20], сделанными на основании анализа конформаций пептидной группы в линейных пептидах и в одном циклическом пептиде. Возможно, что этот результат является еще одним подтверждением малой напряженности цикла.

Длины связей (табл. 2) в *LLDD*-форме близки к стандартным величинам для *транс*-пептидной группы, хотя имеет место укорочение связи  $C'=O$  в амидной группе до 1,19 Å, свидетельствующее об увеличении

степени двоевязанности. Следует отметить, что длины связей  $C'-N$  и  $C'-O'$ , а также  $N-C^\alpha$  и  $O'-C^\alpha$  практически совпадают. Валентные углы в амидной группе значительно изменены по сравнению со стандартными (рис. 3, а): имеет место перераспределение величин валентных углов  $C^\alpha NC$  и  $C^\alpha NC'$ ; углы  $NC'C^\alpha$  и  $C^\alpha C'O$ , различающиеся на  $7^\circ$  в стандартной группе, становятся практически равными.

При сравнении величин валентных углов (табл. 3) в амидной и сложноэфирной группах выявляется (рис. 3, а и б) заметное различие углов  $C'O'C^\alpha$  и  $C'NC^\alpha$ , а также перераспределение углов вокруг атома  $C'$ : в амидной группе близки между собой углы  $C^\alpha C'O$  и  $C^\alpha C'N$ , а в сложноэфирной —  $C^\alpha C'O$  и  $OC'O'$ .

Молекулы в структуре LLDD-формы циклического тетрадепсиептида  $[-MeVal-HyIv-]_2$ , имеющего триклинную, псевдокубическую ячейку, окружены 6 соседними молекулами на расстояниях, примерно равных ребрам ячейки, т. е. составляющих 8—9 Å.

Все молекулярные контакты укладываются в схему ван-дер-ваальсовых радиусов. Кратчайшие из них — расстояние между атомом  $O_4$  исходной молекулы и атомом  $C_1^\alpha$  молекулы, связанной с ней трансляцией  $c$ , равное 3,62 Å, а также расстояние от  $C_4^\alpha$  до  $O_1$  молекулы, транслированной по  $a$  (3,61 Å). На рис. 4 в проекции на плоскость  $ab$  изображено взаимное расположение молекул в элементарной ячейке кристалла. Длины связей и величины валентных углов, включающие атомы водорода, приведены в табл. 4 и 5.

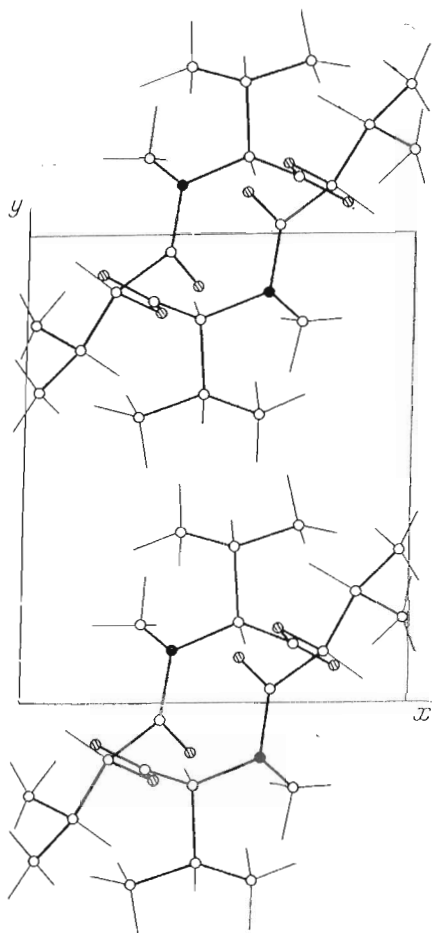


Рис. 4. Упаковка молекул в элементарной ячейке

### Экспериментальная часть

Кристаллы LLDD-формы выращены из раствора в этилацетате в виде тонких пластинок. Параметры триклинной ячейки определены по прецессионным снимкам и уточнены на автоматическом четырехкружном дифрактометре «Синтекс» (использовано  $CuK_\alpha$ -излучение):

$$\begin{aligned} a &= 7,945(5) \text{ \AA}, & \alpha &= 104,00(4)^\circ, \\ b &= 9,332(4) \text{ \AA}, & \beta &= 100,10(3)^\circ, \\ c &= 8,467(5) \text{ \AA}, & \gamma &= 88,52(3)^\circ. \end{aligned}$$

Пространственная группа  $P\bar{1}$ ,  $Z = 1$ , при молекулярном весе  $M$  426,562 и  $V$  599,55 Å<sup>3</sup>,  $\rho_{\text{выч}}$  1,18 г/см<sup>3</sup>.

Трехмерный набор интенсивностей получен также на дифрактометре «Синтекс». Всего зарегистрировано 1800 отражений. Формирование рабочего массива проводилось по программе В. В. Борисова (Институт кри-

Длины связей (Å), включающих атомы Н, в структуре LLDD-формы  
В скобках — стандартные отклонения

Угол	Град	Угол	Град	Угол	Град	Угол	Град
$C_1^{\alpha}H_{16}$	1,03 (2)	$C_1H_{26}$	0,86 (3)	$C_2^{\gamma}H_{21}$	1,03 (3)	$C_1^{\gamma}H_{31}$	1,08 (4)
$C_1^{\beta}H_{17}$	1,01 (2)	$C_1H_{27}$	1,02 (4)	$C_2^{\gamma}H_{22}$	1,03 (4)	$C_2^{\gamma}H_{32}$	0,97 (3)
$C_1^{\gamma}H_{18}$	1,00 (3)	$C_1^{\gamma}H_{28}$	0,99 (3)	$C_2^{\beta}H_{23}$	1,09 (2)	$C_2^{\gamma}H_{33}$	1,08 (3)
$C_2^{\gamma}H_{20}$	1,01 (3)	$C_1^{\gamma}H_{29}$	0,95 (4)	$C_2^{\alpha}H_{24}$	1,01 (3)	$C_2^{\gamma}H_{34}$	1,03 (3)
$C_1^{\gamma}H_{19}$	1,01 (3)	$C_1^{\gamma}H_{30}$	1,08 (4)	$C_1H_{25}$	1,00 (3)		

Таблица 5

Величины валентных углов, включающих атомы Н, в структуре LLDD-формы  
В скобках — стандартные отклонения

Угол	Град	Угол	Град	Угол	Град	Угол	Град
$C_1^{\alpha}C_1^{\alpha}H_{16}$	109 (1)	$C_1^{\gamma}C_1^{\beta}H_{17}$	108 (1)	$H_{26}C_1H_{27}$	105 (1)	$H_{29}C_1^{\gamma}H_{30}$	113 (1)
$C_1^{\beta}C_1^{\alpha}H_{16}$	108 (1)	$C_1^{\gamma}C_1^{\beta}H_{17}$	111 (1)	$C_2^{\alpha}C_2^{\beta}H_{23}$	106 (1)	$H_{29}C_1^{\gamma}H_{31}$	113 (1)
$N_1C_1^{\alpha}H_{16}$	104 (1)	$C_1^{\beta}C_1^{\gamma}H_{18}$	105 (1)	$C_2^{\gamma}C_2^{\beta}H_{23}$	111 (1)	$H_{30}C_1^{\gamma}H_{31}$	101 (1)
$O_2^{\gamma}C_2^{\alpha}H_{24}$	111 (1)	$C_1^{\beta}C_1^{\gamma}H_{19}$	112 (1)	$C_2^{\gamma}C_2^{\beta}H_{23}$	110 (1)	$C_2^{\beta}C_2^{\gamma}H_{20}$	108 (1)
$C_2^{\beta}C_2^{\alpha}H_{24}$	111 (1)	$C_1^{\beta}C_1^{\gamma}H_{28}$	106 (1)	$C_1^{\alpha}C_1^{\beta}H_{17}$	108 (1)	$C_2^{\beta}C_2^{\gamma}H_{21}$	108 (1)
$C_2^{\gamma}C_2^{\alpha}H_{24}$	113 (1)	$H_{18}C_1^{\gamma}H_{19}$	112 (1)	$C_2^{\beta}C_2^{\gamma}H_{32}$	109 (1)	$H_{20}C_1^{\gamma}H_{21}$	109 (1)
$N_1C_1H_{25}$	110 (1)	$H_{18}C_1^{\gamma}H_{28}$	109 (1)	$H_{20}C_2^{\gamma}H_{32}$	114 (1)	$H_{21}C_2^{\gamma}H_{32}$	108 (1)
$N_1C_1H_{26}$	112 (1)	$H_{19}C_1^{\gamma}H_{28}$	113 (1)	$C_2^{\beta}C_2^{\gamma}H_{22}$	106 (1)	$C_2^{\beta}C_2^{\gamma}H_{33}$	111 (1)
$N_1C_1H_{27}$	105 (1)	$C_1^{\beta}C_1^{\gamma}H_{29}$	110 (1)	$C_2^{\beta}C_2^{\gamma}H_{34}$	107 (1)	$H_{22}C_2^{\gamma}H_{33}$	114 (1)
$H_{25}C_1H_{26}$	118 (1)	$C_1^{\beta}C_1^{\gamma}H_{30}$	109 (1)	$H_{22}C_2^{\gamma}H_{34}$	110 (1)	$H_{33}C_2^{\gamma}H_{34}$	109 (1)
$H_{25}C_1H_{27}$	106 (1)	$C_1^{\beta}C_1^{\gamma}H_{31}$	109 (1)				

сталлографии АН СССР), при этом отражения, интенсивности которых были меньше  $3\sigma$ , исключались из массива. Окончательный набор составили 1600 независимых отражений. Поправка на поглощение не вводилась.

Структура определена прямым методом Сейра — Захариасена — Кокрена по программе «Рентген-70», поставленной на ЭВМ 220 М [21]. Предварительно были нормированы структурные амплитуды и определены коэффициент приведения к абсолютной шкале  $K = 0,09$  и общий изотропный температурный фактор  $B = 4,5 \text{ \AA}^2$ . Из 251 рефлекса с  $E \geq 1,4$  было составлено 1689 тройных произведений. В качестве опорных выбрано 10 отражений (в том числе три координатных). Расчет знаков велся с критериями  $P_{\text{мин}} = 0,96$  и  $\delta = 0,75$ . Из 128 вариантов знаков автоматически было отобрано 6 лучших, среди которых резко выделился один вариант со следующими оценками:  $Q_1 = 251$ ,  $R_1 = 0,975$ ,  $Q_2 = 174$ , где  $Q_1$  — число определенных знаков;  $R_1$  — отношение суммы положительных тройных произведений к сумме всех тройных произведений;  $Q_2$  — число отрицательных знаков. По знакам этого варианта был построен E-ряд, координаты наиболее сильных 15 пиков которого были использованы для расчета фаз и построения трехмерного синтеза электронной плотности, причем

Координаты атомов и их аннотированные тепловые факторы в структуре *LDD*-формы  
 В скобках — стандартные отклонения

№ п. п.	Атом	x/a	y/b	z/c	B(11)	B(22)	B(33)	B(12)	B(23)	B(13)
1	N <sub>1</sub>	0,3863 (2)	0,1440 (2)	0,8135 (2)	0,0177 (4)	0,0118 (3)	0,0177 (4)	0,0025 (5)	0,0051 (5)	0,0134 (6)
2	O <sub>1</sub>	0,8261 (2)	0,0764 (2)	0,8620 (2)	0,0248 (4)	0,0278 (4)	0,0248 (4)	0,0165 (6)	0,0174 (6)	0,0239 (7)
3	C <sub>1</sub> <sup>α</sup>	0,5461 (3)	0,1730 (2)	0,7826 (3)	0,0188 (5)	0,0124 (3)	0,0193 (5)	0,0018 (6)	0,0081 (6)	0,0126 (8)
4	C <sub>1</sub> '	0,6969 (3)	0,1307 (2)	0,9004 (3)	0,0193 (5)	0,0130 (3)	0,0206 (5)	0,0009 (6)	0,0077 (6)	0,0171 (8)
5	C <sub>1</sub>	0,2942 (3)	0,2020 (3)	0,9398 (4)	0,0223 (5)	0,0139 (4)	0,0273 (6)	0,0030 (7)	0,0014 (8)	0,0240 (9)
6	C <sub>1</sub> <sup>β</sup>	0,5446 (3)	0,3395 (3)	0,7926 (3)	0,0260 (6)	0,0121 (3)	0,0235 (6)	0,0016 (7)	0,0083 (7)	0,0167 (9)
7	C <sub>1</sub> <sup>γ1</sup>	0,7171 (4)	0,3888 (3)	0,7656 (4)	0,0348 (7)	0,0167 (4)	0,0313 (7)	-0,0056 (9)	0,0140 (9)	0,0285 (12)
8	C <sub>1</sub> <sup>γ2</sup>	0,4031 (4)	0,3752 (3)	0,6647 (5)	0,0363 (8)	0,0189 (5)	0,0376 (9)	0,0108 (10)	0,0262 (11)	0,0086 (14)
9	O <sub>2</sub> '	0,6648 (2)	0,1647 (2)	0,0555 (2)	0,0179 (3)	0,0156 (2)	0,0170 (3)	0,0052 (4)	0,0075 (4)	0,0127 (5)
10	O <sub>2</sub>	0,5576 (3)	0,1062 (2)	0,3449 (3)	0,0333 (5)	0,0136 (3)	0,0319 (5)	-0,0016 (5)	-0,0003 (6)	0,0413 (8)
11	C <sub>2</sub> <sup>α</sup>	0,7758 (3)	0,1111 (3)	0,1854 (3)	0,0175 (4)	0,0137 (3)	0,0187 (5)	0,0012 (6)	0,0076 (6)	0,0099 (7)
12	C <sub>2</sub> <sup>β</sup>	0,8615 (3)	0,2404 (3)	0,3178 (3)	0,0188 (5)	0,0154 (4)	0,0223 (5)	-0,0020 (6)	0,0041 (7)	0,0096 (8)
13	C <sub>2</sub> '	0,6431 (3)	0,0325 (2)	0,2487 (3)	0,0225 (5)	0,0124 (3)	0,0201 (5)	0,0035 (6)	0,0071 (6)	0,0140 (8)
14	C <sub>2</sub> <sup>γ1</sup>	0,9710 (4)	0,3311 (4)	0,2467 (5)	0,0332 (7)	0,0214 (5)	0,0363 (8)	-0,0205 (10)	-0,0029 (11)	0,0285 (11)
15	C <sub>2</sub> <sup>γ2</sup>	0,9699 (4)	0,1813 (4)	0,4558 (4)	0,0266 (6)	0,0275 (6)	0,0267 (7)	0,0112 (10)	0,0048 (11)	-0,0015 (11)

Координаты и изотропные тепловые факторы для атомов водорода в структуре *LLDD*-формы  
В скобках — стандартные отклонения

№ п. п.	АТОМ	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>B</i> , Å <sup>2</sup>
1	H <sub>16</sub>	0,555 (2)	0,418 (2)	0,663 (2)	2,8 (4)
2	H <sub>17</sub>	0,528 (3)	0,393 (2)	0,908 (3)	3,8 (5)
3	H <sub>18</sub>	0,729 (4)	0,333 (3)	0,652 (3)	6,4 (8)
4	H <sub>19</sub>	0,814 (4)	0,368 (3)	0,852 (4)	7,5 (8)
5	H <sub>20</sub>	1,025 (4)	0,416 (3)	0,339 (4)	6,7 (7)
6	H <sub>21</sub>	0,893 (4)	0,373 (3)	0,458 (4)	6,8 (7)
7	H <sub>22</sub>	0,889 (4)	0,115 (4)	0,492 (5)	8,8 (9)
8	H <sub>23</sub>	0,758 (3)	0,316 (2)	0,366 (1)	3,3 (4)
9	H <sub>24</sub>	0,864 (2)	0,041 (2)	0,433 (2)	2,8 (4)
10	H <sub>25</sub>	0,469 (4)	0,176 (3)	0,939 (4)	6,3 (7)
11	H <sub>26</sub>	0,323 (4)	0,295 (3)	0,966 (4)	6,7 (7)
12	H <sub>27</sub>	0,338 (4)	0,166 (4)	0,043 (4)	3,4 (9)
13	H <sub>28</sub>	0,707 (3)	0,495 (3)	0,766 (4)	6,1 (7)
14	H <sub>29</sub>	0,495 (4)	0,478 (4)	0,669 (4)	9,8 (9)
15	H <sub>30</sub>	0,413 (4)	0,306 (4)	0,545 (5)	11,0 (10)
16	H <sub>31</sub>	0,282 (4)	0,337 (4)	0,683 (4)	9,0 (9)
17	H <sub>32</sub>	0,053 (4)	0,266 (4)	0,493 (4)	8,4 (9)
18	H <sub>33</sub>	0,031 (4)	0,271 (4)	0,555 (4)	8,6 (9)
19	H <sub>34</sub>	0,064 (4)	0,118 (3)	0,405 (4)	8,1 (8)

рассеивающая способность всех заданных атомов считалась равной рассеивающей способности атома углерода. Фактор расходимости (*R*) на этом этапе равен 0,38. Анализ полученного синтеза Фурье, содержащего 15 пиков, дал возможность получить модель молекулы. Уже на этой стадии распределение пиков по высотам соответствовало соотношению рассеивающих способностей атомов: 3 наиболее сильных пика отвечали атомам кислорода, следующий — атому азота, 11 — атомам углерода.

Методом последовательных приближений рядов электронной плотности с учетом индивидуальных рассеивающих способностей атомов были получены координаты атомов С, N, O, послужившие исходными для уточнения методом наименьших квадратов в изотропном приближении с начальным фактором расходимости *R* = 0,31. Структура уточнена в изотропном приближении до *R*-фактора 0,19.

Начиная с *R*-фактора 0,19 все неводородные атомы уточнялись в анизотропном приближении до *R*-фактора 0,08 по программе Л. Г. Мурадян [22]. На этом этапе был построен разностный ряд Фурье. Путем подсчета углов и расстояний между пиками разностного синтеза и положениями неводородных атомов было выявлено 13 атомов водорода. Для определения положений остальных 6 атомов водорода, связанных с атомами С<sub>1</sub>, С<sub>1</sub><sup>7z</sup>, С<sub>2</sub><sup>7z</sup>, С<sub>2</sub><sup>7c</sup> (табл. 6), был построен повторный разностный ряд Фурье. При этом к 15 вычитаемым неводородным атомам были добавлены 13 уже найденных атомов водорода. Атомам водорода были приписаны индивидуальные тепловые факторы, равные факторам связанных с ними неводородных атомов, увеличенным на единицу. Из повторного разностного синтеза были выявлены остальные атомы водорода. Добавление всех 19 атомов водорода снизило *R*-фактор на 0,025. Далее было проведено несколько циклов уточнения по МПР в анизотропном приближении для 15 неводородных атомов и в изотропном приближении для 19 атомов водорода. Окончательное значение *R*-фактора равно 0,049.



Эллипсоиды тепловых колебаний атомов в структуре *LLDD*-формы

Атом	Главные оси Э. Т. К. $I = 1, 2, 3$	Углы между кристаллографическими осями и осями Э. Т. К., град			$\bar{\sigma}$ — среднее квадратическое смещение вдоль главных осей Э. Т. К., Å
		$Q(A, I)$	$Q(B, I)$	$Q(C, I)$	
$O_2'$	1	57	101	43	0,2642
	2	69	128	41	0,2479
	3	141	79	50	0,2055
$O_1$	1	66	36	81	0,3590
	2	73	124	35	0,2868
	3	150	81	57	0,2037
$O_2$	1	54	108	46	0,3924
	2	124	151	71	0,2451
	3	129	67	50	0,2086
$N_1$	1	57	101	43	0,2593
	2	115	159	69	0,2280
	3	136	69	54	0,2026
$C_1^{\alpha}$	1	56	92	45	0,2688
	2	95	9	97	0,2254
	3	146	99	46	0,2126
$C_1'$	1	57	98	43	0,2810
	2	93	13	91	0,2325
	3	147	101	47	0,2086
$C_2^{\alpha}$	1	67	96	34	0,2534
	2	85	6	100	0,2387
	3	156	89	58	0,2235
$C_1$	1	68	111	34	0,3305
	2	53	36	103	0,2541
	3	134	62	59	0,2061
$C_1^{\beta}$	1	48	95	53	0,3000
	2	138	95	38	0,2519
	3	90	7	97	0,2234
$C_1^{\gamma_1}$	1	47	101	54	0,3620
	2	119	55	56	0,2900
	3	123	142	55	0,2277
$C_1^{\gamma_2}$	1	103	77	28	0,3627
	2	20	70	95	0,3458
	3	75	156	65	0,2339
$C_2^{\beta}$	1	81	128	31	0,2874
	2	109	46	61	0,2600
	3	21	68	99	0,2352
$C_2'$	1	54	91	47	0,2733
	2	125	137	50	0,2365
	3	125	47	69	0,2191
$C_2^{\gamma_1}$	1	61	127	49	0,4166
	2	120	67	43	0,2943
	3	44	45	101	0,2360
$C_2^{\gamma_2}$	1	120	144	53	0,3811
	2	110	57	49	0,2950
	3	37	104	63	0,2607

Координаты и анизотропные тепловые факторы для неводородных атомов приведены в табл. 6, координаты и изотропные тепловые факторы атомов водорода — в табл. 7, эллипсоиды тепловых колебаний атомов — в табл. 8.

Настоящее исследование дополняет собой серию работ по изучению строения стереоизомеров  $\gamma$ -[MeVal-Hy]v- $\gamma$  в кристаллах [15—17], которые проводятся в лаборатории структуры белка Института кристаллографии АН СССР.

В заключение приносим благодарность В. Т. Иванову и А. В. Евстратову за предоставление нам кристаллов для исследования и за чрезвычайно полезное обсуждение результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Pauling L., Corey R. B. (1952) Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 38, 86—97.
2. Schwyzer R., Iselin B., Rittel W., Sieber P. (1956) Helv. chem. acta, 39, 872—883.
3. Ovchinnikov Yu. A., Ivanov V. T., Peck G. Yu., Shemyakin M. M. (1965) Acta chim. hung., 44, 211—218.
4. Ramakrishnan C., Sarathy K. P. (1968) Biochim. et biophys. acta, 168, 402—416.
5. Dale J., Titlestad K. (1969) Chem. Commun., 656—658.
6. Попов Е. М., Липкинд Г. М., Архипова С. Ф. (1970) Конформационные расчеты сложных молекул, под ред. А. И. Китайгородского и Л. Г. Перельмана, с. 120, Институт тепло- и массообмена АН БССР, Минск.
7. Попов Е. М., Плетнев В. З. (1971) Биофизика, 16, 407—414.
8. Плетнев В. З., Попов Е. М. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 5, 991—995.
9. Dale J., Titlestad K. (1970) J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1403—1406.
10. Dale J., Titlestad K. (1972) J. Chem. Soc. Chem. Commun., 255—257.
11. Ramachandran G. N., Sasisekharan V. (1968) Advances Protein Chem., 23, 283—325.
12. Портнова С. Л., Быстров В. Ф., Балашова Т. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. (1970) Изв. АН СССР. Сер. хим., 825—830.
13. Groth P. (1970) Acta chem. scand., 24, 780—790.
14. Kornert J., Karle I. L. (1969) J. Amer. Chem. Soc., 91, 4888—4892.
15. Тищенко Г. Н., Каримов З., Борисов В. В. (1975) Биоорган. химия, 1, 378—384.
16. Тищенко Г. Н., Назимова Н. В., Андрианов В. И., Каримов З. (1975) Биоорган. химия, 1, 386—391.
17. Вайнштейн В. К., Тищенко Г. Н., Каримов З., Жухлистова Н. Е., Назимова Н. В., Смирнова В. И., Солнцева Л. Н., Михайлов А. М. (1975) Тезисы докладов, I Всесоюзное совещание по органической кристаллохимии, с. 47, Рига.
18. Шемякин М. М., Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Евстратов А. В., Михалева И. И., Рябова И. Д. (1972) Ж. общ. химии, 42, 2320—2334.
19. Ramachandran G. N., Lakshminarayana V., Kolaskar Q. S. (1973) Biochim. et biophys. acta, 303, 8—13.
20. Ramachandran G. N., Kolaskar Q. S. (1973) Biochim. et biophys. acta, 303, 385—388.
21. Андрианов В. И., Тарнопольский В. Л., Шибяева Р. П. (1969) Ж. структурн. химии, 10, 116—123.
22. Мурадян Л. А., Симонов В. И. (1973) Кристаллография, 18, 75—80.

Поступила в редакцию  
31.III.1976

#### STRUCTURAL STUDY OF CYCLIC TETRADEPSIPEPTIDES. IV. THE MOLECULAR AND CRYSTAL STRUCTURE OF THE LLDD FORM OF CYCLOTETRADEPSIPEPTIDE $\square$ -[MeVal-HyIv] $_2$ - $\square$

KARIMOV Z., MIKHAILOV A. M., TISHCHENKO G. N.

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

Centrosymmetrical molecule of LLDD form of the cyclic tetrapeptide  $\square$ -[MeVal-HyIv] $_2$ - $\square$  is characterized by paired arrangement of C=O groups up and down the ring plane. This compound has all amide and ester bonds of trans-configuration, in contrast to its diastereomers, wherein the alternation of cis amide and trans ester bonds has been revealed by earlier X-ray diffraction studies. The conformation of MeVal residue, which forms exclusively trans bonds both with the preceding and following residues, differs from that of MeVal engaged in cis amide and trans ester bonds. Side chains have pseudo-equatorial trans orientation. Amide as well as ester groups are not quite planar due to deviation of N and C' atoms out of C<sup>2</sup>C'C and OC<sup>2</sup>N planes by 0.12 and 0.04 Å, respectively. The bond lengths and bond angles are close to the standard values. The crystals are triclinic,  $a = 7.945(5)$  Å,  $b = 9.332(4)$  Å,  $c = 8.467(5)$  Å,  $\alpha = 104.00(4)^\circ$ ,  $\beta = 100.10(3)^\circ$ ,  $\gamma = 88.52(3)^\circ$ ,  $Z = 1$ , space group  $P\bar{1}$ . The structure was solved by Sayre — Zachariasen — Cochran method using the programs «Rentgen-70» and refined by the least squares method with the anisotropic thermal parameters up to  $R$  index of 0.049