



УДК 547.96.02+548.73

## МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА *cyclo* [-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-] (C<sub>40</sub>H<sub>68</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>)—ОКТА-МЕЗО-АНАЛОГА ВАЛИНОМИЦИНА

Васильев А. Д., Караулов А. И., Шишова Т. Г.  
Тшценко Г. И., Симонов В. И.

Институт кристаллографии им. А. В. Шубникова Академии наук СССР, Москва

Иванов В. Т.

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

Прямые методы по рентгеновским дифракционным данным определена кристаллическая структура окта-мезо-аналога валиномицина *cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]. Кристаллы моноклинные, *a* 21,550 (6), *b* 20,306 (6), *c* 20,860 (6) Å, γ 90,71(1)°, *z* 4, пространственная группа *P*2<sub>1</sub>/*c*. В кристалле две независимые молекулы, обладающие псевдоосями 2-го порядка, связаны между собой псевдоцентром инверсии. Десипептидная цепь имеет форму браслета, стабилизированного слабыми водородными связями типа 4→1. Карбонилы сложноэфирных групп ориентированы в сторону псевдооси симметрии, образуя искаженный тетраэдр. Боковые изопропильные группы образуют гидрофобную оболочку молекулы.

Окта-мезо-[Hyi]валиномицин (I) является синтетическим аналогом природного ионофора валиномицина [1], не обладающим антимицробной активностью [2]. Как и для других октааналогов валиномицина (соединения II–VI), кондуктометрические измерения в 96% водном этаноле не обнаружили для пептида (I) признаков связывания катионов щелочных металлов [2], однако по аналогии с соединениями (II) [3], (III) [4], (V) и (VI) [5] можно предположить, что соответствующие комплексы все-таки образуются, но их константы устойчивости очень малы (~10 M<sup>-1</sup>):

	1,5	2,6	3,7	4,8
<i>cyclo</i> [-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi) <sub>2</sub> -]				
окта-мезо-[Hyi]валиномицин (I)				
<i>cyclo</i> [-(D-Val-Lac-Val-D-Hyi) <sub>2</sub> -]				
октавалиномицин (II)				
<i>cyclo</i> [-(D-Ile-Lac-Ile-D-Hyi) <sub>2</sub> -]				
октаизолейциномицин (III)				
<i>cyclo</i> [-(D-Val-MAa-Val-D-Hyi) <sub>2</sub> -]				
[MAa <sup>2,6</sup> ]октавалиномицин (IV)				
<i>cyclo</i> [-(D-Val-Pro-Val-D-Hyi) <sub>2</sub> -]				
[Pro <sup>2,6</sup> ]октавалиномицин (V)				
<i>cyclo</i> [-(D-Val-Lac-Val-D-Pro) <sub>2</sub> -]				
[D-Pro <sup>3,8</sup> ]октавалиномицин (VI)				

Рентгеноструктурный анализ соединения (I) выявил в базисной области элементарной ячейки исследованных монокристаллов две независимые молекулы (A и B), конформационные параметры которых существенно различаются (табл. 1, 2). Кроме того, в кристалле присутствуют еще две молекулы, энантиоморфные молекулам A и B и имеющие противоположные значения всех поворотных углов.

Несмотря на различия поворотных углов, десипептидные остовы молекул A и B имеют сходные конформации; схематически они могут быть

Принятые сокращения: Lac – молочная кислота, Hyi – α-оксиизовалериановая кислота, MAa – N-метилаланин.

Координаты и тепловые параметры неводородных атомов молекул  
окта-мезо-[Нуй]валиномицина в кристаллической ячейке

$B_{эф} = 8\pi^2 (U_1 U_2 U_3)^{1/2}$ ,  $U_i$  — дисперсия вдоль  $i$ -й оси ячейки \*

Молекула А				Молекула Б					
Атом	(x/a) · 10 <sup>4</sup>	(y/b) · 10 <sup>4</sup>	(z/c) · 10 <sup>4</sup>	$B_{эф}$	Атом	(x/a) · 10 <sup>4</sup>	(y/b) · 10 <sup>4</sup>	(z/c) · 10 <sup>4</sup>	$B_{эф}$
N <sub>1</sub>	6529 (6)	633 (6)	2544 (6)	4,52	N <sub>1</sub>	3517 (5)	-124 (5)	2331 (5)	4,37
C <sub>1</sub> <sup>α</sup>	6948 (7)	795 (8)	2003 (8)	4,46	C <sub>1</sub> <sup>α</sup>	3909 (6)	-331 (6)	1792 (6)	4,45
C <sub>1</sub> <sup>β</sup>	6572 (8)	771 (8)	1379 (8)	4,51	C <sub>1</sub> <sup>β</sup>	4093 (7)	292 (7)	1369 (8)	5,85
C <sub>1</sub> <sup>γ1</sup>	7033 (9)	762 (9)	793 (9)	5,94	C <sub>1</sub> <sup>γ1</sup>	4523 (8)	82 (9)	812 (9)	7,24
C <sub>1</sub> <sup>γ2</sup>	6126 (8)	1358 (8)	1349 (9)	5,16	C <sub>1</sub> <sup>γ2</sup>	4451 (8)	776 (7)	1815 (9)	7,59
C <sub>1</sub> <sup>γ'</sup>	7452 (7)	267 (8)	2025 (7)	4,50	C <sub>1</sub> <sup>γ'</sup>	3506 (7)	-814 (7)	1398 (7)	6,24
O <sub>1</sub>	7368 (5)	-305 (5)	2153 (5)	4,84	O <sub>1</sub>	3205 (5)	-628 (5)	910 (5)	8,03
O <sub>2</sub> <sup>γ</sup>	8020 (5)	523 (5)	1861 (5)	4,75	O <sub>2</sub> <sup>γ</sup>	3566 (4)	-1430 (4)	1557 (4)	4,88
C <sub>2</sub> <sup>α</sup>	8492 (7)	23 (8)	1738 (8)	4,87	C <sub>2</sub> <sup>α</sup>	3097 (6)	-1911 (7)	1304 (7)	4,75
C <sub>2</sub> <sup>β</sup>	9037 (8)	425 (8)	1397 (9)	5,13	C <sub>2</sub> <sup>β</sup>	3452 (7)	-2483 (7)	999 (8)	5,88
C <sub>2</sub> <sup>γ1</sup>	9337 (8)	960 (9)	1840 (9)	5,94	C <sub>2</sub> <sup>γ1</sup>	3762 (8)	-2241 (9)	352 (9)	7,76
C <sub>2</sub> <sup>γ2</sup>	9524 (9)	-69 (9)	1173 (10)	6,58	C <sub>2</sub> <sup>γ2</sup>	3924 (8)	-2794 (8)	1465 (8)	6,58
C <sub>2</sub> <sup>γ'</sup>	8679 (7)	-329 (8)	2360 (8)	4,24	C <sub>2</sub> <sup>γ'</sup>	2718 (6)	-2133 (7)	1882 (7)	5,00
O <sub>2</sub>	8902 (5)	-873 (5)	2315 (6)	5,46	O <sub>2</sub>	2193 (4)	-2377 (5)	1765 (5)	6,44
N <sub>3</sub>	8605 (6)	8 (6)	2918 (6)	4,81	N <sub>3</sub>	2938 (5)	-2054 (5)	2471 (5)	4,49
C <sub>3</sub> <sup>α</sup>	8744 (7)	-328 (8)	3537 (8)	4,85	C <sub>3</sub> <sup>α</sup>	2520 (6)	-2187 (7)	3011 (7)	5,05
C <sub>3</sub> <sup>β</sup>	8921 (9)	191 (9)	4059 (8)	6,03	C <sub>3</sub> <sup>β</sup>	2906 (6)	-2145 (7)	3636 (7)	5,50
C <sub>3</sub> <sup>γ1</sup>	9032 (12)	-191 (11)	4700 (10)	8,35	C <sub>3</sub> <sup>γ1</sup>	2475 (8)	-2149 (8)	4242 (7)	7,05
C <sub>3</sub> <sup>γ2</sup>	9547 (9)	539 (10)	3865 (10)	6,84	C <sub>3</sub> <sup>γ2</sup>	3400 (7)	-2721 (7)	3644 (8)	6,77
C <sub>3</sub> <sup>α'</sup>	5605 (7)	-1175 (7)	3100 (8)	4,55	C <sub>3</sub> <sup>α'</sup>	1795 (6)	808 (6)	2946 (6)	4,68
C <sub>7</sub> <sup>β</sup>	5424 (8)	-1856 (8)	3435 (8)	4,70	C <sub>7</sub> <sup>β</sup>	1161 (7)	974 (7)	3244 (7)	5,09
C <sub>7</sub> <sup>γ1</sup>	4991 (9)	-1726 (9)	4016 (9)	6,33	C <sub>7</sub> <sup>γ1</sup>	1292 (7)	1336 (7)	3895 (7)	5,69
C <sub>7</sub> <sup>γ2</sup>	5081 (9)	-2297 (8)	2939 (9)	5,74	C <sub>7</sub> <sup>γ2</sup>	813 (7)	1436 (7)	2777 (7)	5,85
C <sub>7</sub> <sup>γ'</sup>	5977 (7)	-745 (8)	3547 (8)	4,42	C <sub>7</sub> <sup>γ'</sup>	2166 (8)	320 (6)	3370 (6)	4,75
O <sub>7</sub>	6275 (5)	-931 (5)	4003 (6)	5,96	O <sub>7</sub>	1965 (4)	-45 (4)	3783 (4)	5,71
O <sub>8</sub> <sup>γ</sup>	5948 (5)	-111 (5)	3376 (5)	4,66	O <sub>8</sub> <sup>γ</sup>	2769 (4)	332 (4)	3192 (4)	4,47
C <sub>8</sub> <sup>α</sup>	6365 (8)	351 (8)	3683 (8)	4,51	C <sub>8</sub> <sup>α</sup>	3186 (6)	-146 (7)	3464 (7)	4,98
C <sub>8</sub> <sup>β</sup>	5946 (9)	866 (9)	4046 (9)	5,86	C <sub>8</sub> <sup>β</sup>	3679 (10)	314 (10)	3897 (8)	6,94
C <sub>8</sub> <sup>γ1</sup>	5538 (10)	1244 (11)	3584 (13)	8,37	C <sub>8</sub> <sup>γ1</sup>	4203 (12)	-58 (13)	4128 (12)	13,1
C <sub>8</sub> <sup>γ2</sup>	6374 (10)	1348 (10)	4445 (10)	7,66	C <sub>8</sub> <sup>γ2</sup>	3250 (10)	550 (12)	4468 (9)	9,49
C <sub>8</sub> <sup>γ'</sup>	6765 (8)	666 (8)	3141 (9)	4,85	C <sub>8</sub> <sup>γ'</sup>	3543 (6)	-439 (6)	2891 (7)	4,79
O <sub>8</sub>	7261 (5)	933 (6)	3276 (6)	5,96	O <sub>8</sub>	3858 (4)	-946 (4)	2985 (4)	4,92

\* Символы для описания конформации полипептидных цепей приведены в соответствии с рекомендациями [6].

представлены двумя полными волнами синусоиды, плоскость которой изогнута по цилиндру (рис. 1, а). Отмеченные на рисунке точками атомы азота амидных связей оказываются локализованными вблизи экваториальной плоскости молекулы. Три карбонильных атома кислорода остатков Нуй участвуют в образовании слабых внутримолекулярных водородных связей типа 4→1 с атомами азота остатков Val, стабилизируя браслетную конформацию молекул (рис. 2); длины этих связей варьируют от 3,09 до 3,23 Å. Контакты N<sub>3</sub>...O<sub>8</sub> молекулы А и N<sub>5</sub>...O<sub>2</sub> молекулы Б еще более ослаблены (3,55 и 3,30 Å соответственно), что, вероятно, вызвано взаимодействием молекул в кристалле. Четыре карбонильных атома кислорода сложноэфирных групп ориентированы внутрь браслета; их вершины образуют сильно искаженный тетраэдр, ребра которого имеют длину от 2,9 до 6,7 Å.

Любопытно, что построенная из 12 остатков молекула мезо-[Нуй]валиномицина [7, 8] свернута в браслет аналогичным образом, но ее полипептидный остов образует три полных синусоидальных волны (рис. 1, б). Как и в нашем случае, все атомы азота располагаются в экваториальной плоскости молекулы, а 6 карбонильных атомов кислорода сложноэфирных групп, находящихся в центральной полости молекулы, формируют октаэдр. Аналогичная компоновка молекулы имеет место и у гексадекапроизводных валиномицина в неполярных растворителях [3, 4] (рис. 1, в).

Как следует из табл. 2, кристаллографически независимые молеку-

Конформационные параметры (град) молекул *cyclo* [-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-]

Молекула А					
Остаток	φ	ψ	ω	Δω	χ *
D-Val	63,5	-143,4	-167,6	12,4	-165,7
L-Hyi	-69,6	-25,6	176,4	3,6	64,0
L-Val	-85,1	100,8	-172,6	7,4	177,5
D-Hyi	120,7	0,2	177,5	2,5	66,5
D-Val	99,0	-83,6	165,9	14,1	179,6
L-Hyi	-135,3	-0,8	-176,9	3,1	-65,3
L-Val	-96,8	84,8	-169,2	10,8	-179,7
D-Hyi	120,1	21,2	-167,2	12,8	-61,9

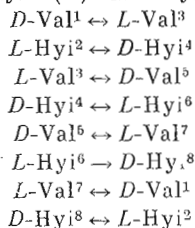
  

Молекула В					
Остаток	φ	ψ	ω	Δω	χ *
D-Val	93,6	-92,1	166,7	13,3	178,3
L-Hyi	-110,7	-19,3	171,3	8,7	-71,8
L-Val	-67,8	142,8	172,6	7,4	169,3
D-Hyi	74,1	16,9	-179,4	0,6	65,4
D-Val	88,9	-90,3	174,1	5,9	-177,8
L-Hyi	-127,8	-3,0	-175,2	4,8	-69,2
L-Val	-95,7	78,7	-171,9	8,1	179,1
D-Hyi	131,4	14,6	172,2	7,8	-170,3

\* Отсчет углов по [6]; затененное положение связей  $C^{\alpha}-N$  ( $C^{\alpha}-O'$ ) и  $C^{\alpha}-C'$  с  $C^{\beta}-C''$  и  $C^{\beta}-C'''$  соответственно в остатках Val(Hyi) принято за нулевую точку отсчета углов  $\chi$ .

лы А и В хорошо связаны друг с другом псевдоцентром симметрии, причем amino- и оксикислотные остатки переводятся в эквивалентные себе по следующей схеме:

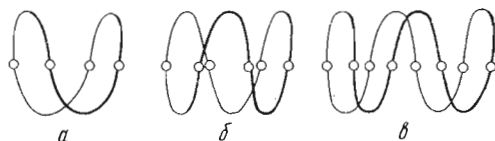
Молекула (А) Молекула (В)



Рассчитанный и усредненный по координатам атомов полипептидных остовов молекул, этот псевдоцентр имеет координаты 0,476; -0,072; 0,245. Таким образом, независимые молекулы А и В с хорошей точностью энантиоморфны (максимальное различие по  $\phi$  и  $\psi$  не превышает 14°). Однако этой псевдосимметрии не подчиняются  $C^{\gamma}$ -атомы изопропильных групп остатков 2, 6 и 8 Hyi молекулы А и соответствующие им  $C^{\gamma}$ -атомы остатков 4, 8 и 2 Hyi молекулы В.

Найденные конформации существенно отличаются от конформаций соединений (III) [9], (IV) [10] и (V) [11] в кристалле. Так, у соединения (III) вместо присутствующих у соединения (I) и вообще типичных для валиномициновой серии водородных связей типа 4→1 имеются не-

Рис. 1. Схематическое изображение формы полипептидного остова окта-мезо-[Hui]валиномицина (а), мезо-[Hui]валиномицина (б) и гексадека-валиномицина (в)



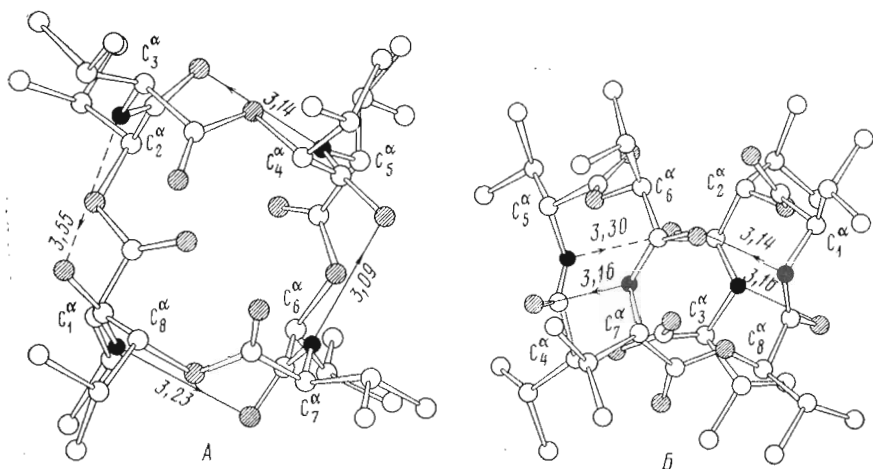


Рис. 2. Кристаллическая структура молекул *A* и *B* окта-*мезо*-[Hui]валиномицина. Стрелками показаны водородные связи

обычные связи типа  $1 \rightarrow 2$ , у соединения (IV) — связи  $5 \rightarrow 1$ , а у соединения (V) внутримолекулярные водородные связи вообще отсутствуют. Заметно различаются и поворотные углы  $\phi$  и  $\psi$ , особенно в области остатков 2 и 6 (рис. 3, 4). Расстояния  $N_3 \dots O_8$  и  $N_3 \dots O_2$  в молекулах *A* и *B* (3,55 и 3,30 Å) говорят о том, что для замыкания соответствующих водородных связей с формированием замкнутой браслетной системы достаточно небольшой конформационной перестройки, показанной пунктирной стрелкой на рис. 2. Отсюда следует, что структура кристаллического окта-*мезо*-[Hui]валиномицина (I) близка структуре октадепсинопептида (II) и, возможно, структуре соединения (III) в неполярных растворителях (изученной методами ИК и ЯМР-спектроскопии) [3, 4]. Таким образом, из всех изученных к настоящему времени соединений валиномицинового ряда наиболее устойчивые браслетные конформации как в окта- (рис. 1, *a*), так и в додекасерии (рис. 1, *б*) образуют *мезо*-Hui-производные.

Длины валентных связей и величины валентных углов в молекулах *A* и *B* приведены на рис. 5 и 6. За исключением параметров остатка *D*-Hui<sup>8</sup>, они хорошо согласуются с известными параметрами полипептидных цепей. Своеобразной по строению оказалась изопропильная группа остатка *D*-Hui<sup>8</sup> молекулы *B*. Связь  $C^{\alpha} - C^{\beta}$  в этом остатке сильно увеличена, а у атома  $C^{\gamma}$  зафиксирован аномально большой параметр тепловых колебаний. Специальная проверка строения этого участка молекулы (а равно и изопропильных групп, не преобразующихся псевдоцентром) по распределению электронной плотности, построенной без учета «подозрительных» атомов, однозначно свидетельствовала в пользу указанных в таблицах параметров.

Значения торсионных углов  $\chi$  близки к известным значениям этого параметра в циклодепсинопептидах. Так, в остатках Val углы  $\chi$  близки к  $180^\circ$ , в то время как ожидавшееся по аналогии с *мезо*-[Hui]валиномицином [6, 7] чередование значений  $-70^\circ$ ,  $+70^\circ$  угла  $\lambda$  остатков *L*-Hui и *D*-Hui не соблюдается, что, впрочем, встречается в кристаллических циклодепсинопептидах [9, 11].

### Экспериментальная часть

Прозрачные, бесцветные пластинки монокристаллов окта-*мезо*-[Hui]-валиномицина получены медленным охлаждением раствора в хлороформе. В рентгенодифракционном эксперименте использован обкатанный в таблетку образец с линейными размерами 0,4 мм. Предварительные исследования в прецессионной рентгеновской камере позволили по закономерным погасаниям рефлексов однозначно установить федоровскую группу симметрии  $P2_1/b$ , количество молекул в ячейке  $z = 8$  и параметры элемен-

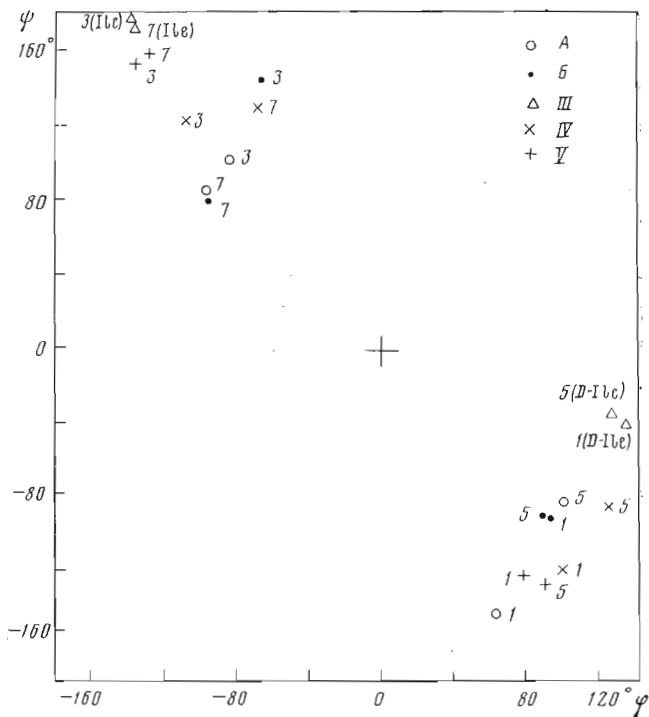


Рис. 3. Координаты  $\psi$ ,  $\psi$  остатков Val и Ile, а также *D*-Val и *D*-Ile в кристаллических структурах соединений (I), (III), (IV) и (V). Цифры — номера аминокислотных остатков

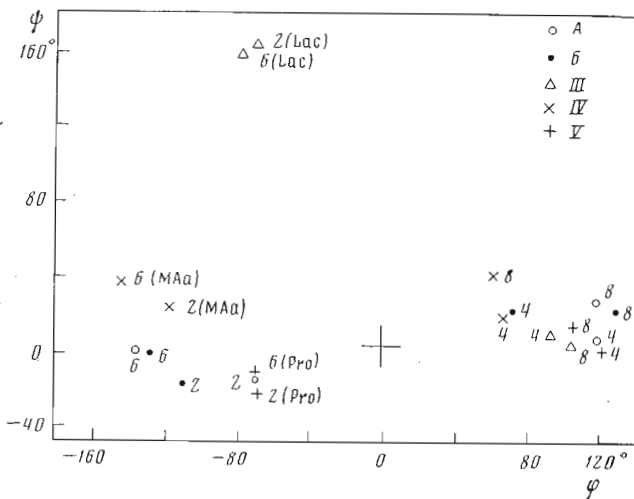
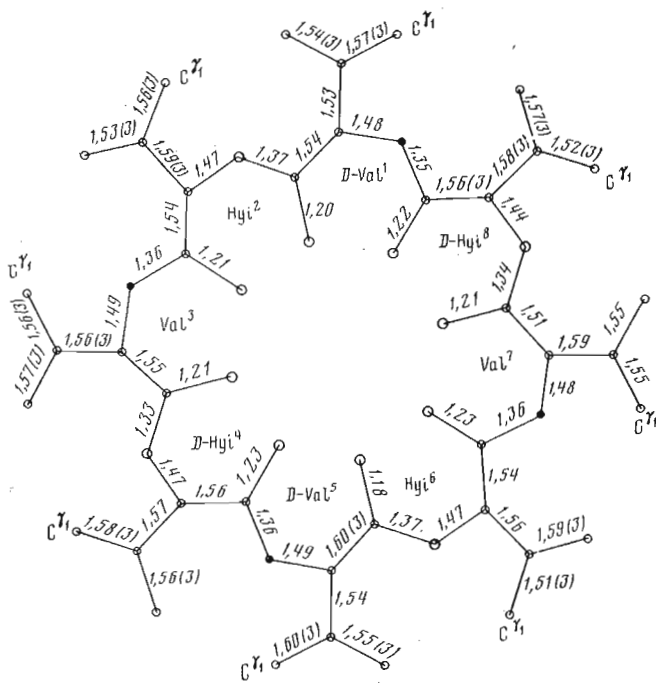


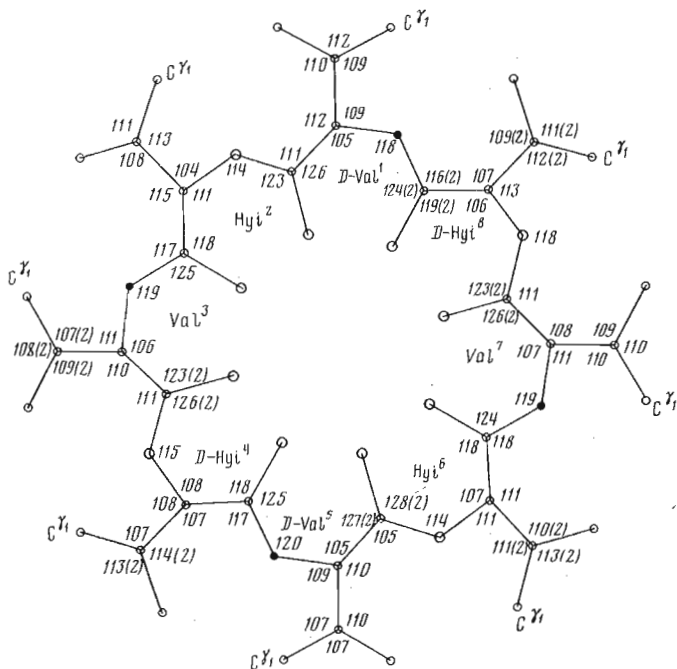
Рис. 4. Координаты  $\psi$ ,  $\psi$  остатков His, *D*-His в кристаллической структуре (I), а также остатков Lac, MAa и Pro в соединениях (III), (IV) и (V). Цифры — номера остатков

тарной ячейки:  $a$  21,550(6);  $b$  20,306(6);  $c$  20,860(6) Å;  $\gamma$  90,71(1)°. При кратности общего положения в группе  $P2_1/b$ , равной 4, мы имеем две независимые молекулы и, как следствие, вынуждены определить положения 112 неводородных базисных атомов. Поэтому требования к объему и качеству дифракционного эксперимента были повышенными. Эксперимент проведен на автодифрактометре (CuK $\alpha$ -излучение, плоский графитовый монохроматор) и позволил измерить около 8000 независимых рефлексов ( $\sin \theta/\lambda \leq 0,49$ ), из которых более 75% имели интенсивности  $I > 3\sigma_I$ .

Статистика распределения нормированных амплитуд по величинам подтвердила centrosymmetrichность структуры и, более того, указала на наличие суперсимметрии. Этот факт вместе с имевшими место трудностями при



a

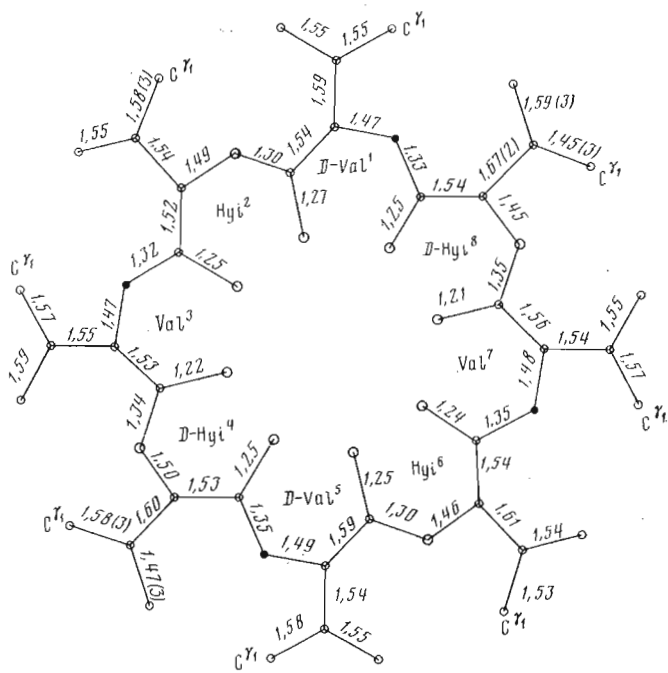


b

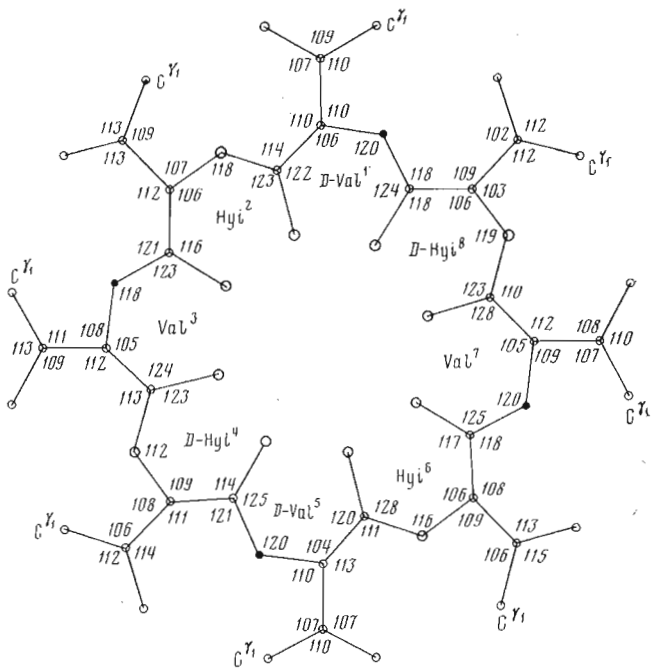
Рис. 5. Геометрические параметры (а — расстояния в Å, б — углы в градусах) молекулы *D* окто-*мезо*-[Hui]валинонитрила. Стандартные отклонения 0,01 Å и 1° там, где они не указаны

автоматическом выборе элементарной ячейки кристалла на автодифрактометре позволил уверенно предсказать наличие заметной псевдосимметрии структуры, что и было обнаружено впоследствии.

Для решения структуры первоначально использовались программы комплекса [12], а после ряда неудач — ручной символьный метод [13], который также не привел к успеху. Причина неудач, вероятно, как в ма-



а



б

Рис. 6. Геометрические параметры (а – расстояния в Å, б – углы в градусах) молекулы В окта-мезо[Нул]валиномицина. Стандартные отклонения 0,01 Å и 1° там, где они не указаны

лом объеме  $\Sigma_2$ -соотношений, используемых в работе [12], так и в сильной псевдосимметрии структуры, которая проявилась в доминировании среди сильнейших рефлексов типа  $2h2kl$ .

Структурная модель была установлена при использовании программ MULTAN-78 [14]. Ключ к решению структуры дали знаки девяти рефлексов: трех рефлексов, фиксирующих начало координат (241, 10.13.3, 17.08);

четырёх рефлексов (420, 002, 004, 00.18), знаки которых установлены по  $\Sigma_1$ -соотношениям, и двух опорных рефлексов (642 и 468), участвующих в переборе знаков. Все четыре пробных  $E$ -синтеза содержали фрагменты молекул. На лучшем варианте синтеза выявилось 105 максимумов, отвечающих атомам структуры. Семь атомов были локализованы на следующем  $F$ -синтезе. На этом этапе  $R$ -фактор по 8000 рефлексам составил 42%. Три этапа уточнения структуры в изотропном приближении тепловых колебаний по всем рефлексам снизили его до 15%. Чтобы избежать огромных затрат машинного времени при уточнении структуры в анизотропном приближении, число используемых рефлексов было сокращено до 4271 с  $|F| \geq 10\sigma_{|F|}$ . Уточнение по программам комплекса «Кристалл» [15] привело к  $R$  9,97%. Далее нами планируется локализация в структуре 136 базисных атомов водорода и уточнение строения молекул с их учетом.

Авторы благодарят Ю. В. Некрасова за помощь при проведении эксперимента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембраноактивные комплексоны. М.: Наука, 1974, с. 16, 17.
2. Шемякин М. М., Виноградова Е. И., Рябова И. Д., Фомина Л. А., Санасарян А. А. Химия природы. соедин., 1973, № 2, с. 241–248.
3. Иванов В. Т., Фомина Л. А., Сенявина Л. Б., Виноградова Е. И., Овчинников Ю. А., Червин И. И., Яковлев Г. И. Биоорганическая химия, 1975, т. 1, № 1, с. 5–16.
4. Фомина Л. А., Авотинь Г. Я., Блашова Т. А., Старовойтова И. В., Сенявина Л. Б., Савелов И. С., Быстров В. Ф., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия, 1980, т. 6, № 9, с. 1285–1302.
5. Авотинь Г. Я., Фомина Л. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия, 1978, т. 4, № 5, с. 581–589.
6. IUPAC – IUB Commission on Biochemical Nomenclature. – Pure Appl. Chem., 1974, v. 40, p. 293–308.
7. Васильев А. Д., Шибанова Т. А., Андрианов В. И., Симонов В. И., Санасарян А. А., Иванов В. Т., Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия, 1978, т. 4, № 9, с. 1157–1163.
8. Pletnev V. Z., Galitskii N. M., Ivanov V. T., Ovchinnikov Yu. A. Biopolymers, 1979, v. 18, № 9, p. 2145–2166.
9. Duax W. L., Smith G. D., Weeks C. M., Pletnev V. Z., Galitskii N. M. Acta cryst., 1980, B36, p. 2651–2654.
10. Tishchenko G. N. XIIth Congress of the International Union of Crystallography. A Symposium on Biologically Active Molecules, Abstracts, N. Y.: Buffalo, USA, 1981, p. 45.
11. Плетнев В. З., Галицкий Н. М., Лэнгс Д. А., Дюнк В. Л. Биоорганическая химия, 1980, т. 6, № 1, с. 5–20.
12. Андрианов В. И., Сафина З. И., Тарнопольский Б. Л. Ж. структур. химии, 1974, т. 15, № 9, с. 911–916.
13. Karle I., Karle I. Acta cryst., 1966, v. 21, № 5, p. 849–859.
14. Main P., Hull S. E., Lessinger L., Germain G., Declercq J.-P., Woolfson M. M. Multan-78. Univ. of York, 1978.
15. Мурадян Л. А., Симонов В. И. Кристаллография, 1973, т. 18, № 1, с. 75–80.

Поступила в редакцию  
18.III.1982

#### MOLECULAR STRUCTURE OF *cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-] (C<sub>40</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>), A VALINOMYCIN OCTA-*meso*-ANALOG

VASILYEV A. D., KARAULOV A. I., SHISHOVA T. G.,  
TISHCHENKO G. N., SIMONOV V. I., IVANOV V. T.

A. V. Shubnikov Institute of Crystallography and M. M. Shemyakin  
Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

The crystal structure of valinomycin analog *cyclo*[-(D-Val-Hyi-Val-D-Hyi)<sub>2</sub>-], octa-*meso*-valinomycin, has been determined by the direct method on the basis of three-dimensional X-ray intensity data. The crystals are monoclinic, space group  $P2_1/c$ ;  $a = 21,550(6)$ ,  $b = 20,306(6)$ ,  $c = 20,860(6)$  Å,  $\gamma = 90,71(1)^\circ$ ;  $z = 4$ . The structure was refined by a full-matrix least-squares technique in anisotropic approximation down to  $R$ -factor 0,099 (4271 reflections with  $|F| > 10 \cdot \sigma_{|F|}$ ). Two independent molecules are characterized by two-fold pseudo-axes of symmetry. The depsipeptide chain has a bracelet conformation stabilized by weak 4→1 H-bonds. The ester carbonyls are oriented towards a pseudo-axis, forming a distorted tetrahedron. Isopropyl side chains form a hydrophobic surface of the molecules.