

## Détermination de la Structure Cristalline de l'Aza-2-bicyclo[2,2,2]octanone-3 (Isoquinuclidone-3)

PAR ANDRÉ AUBRY ET JEAN PROTAS

Laboratoire de Minéralogie-Cristallographie, équipe de Recherche associée au CNRS n° 162,  
Université de Nancy 1, Centre de 2e cycle, Case officielle n° 140, 54037-Nancy Cedex, France

ET CUNG MANH THONG, MICHEL MARRAUD ET JEAN NÉEL

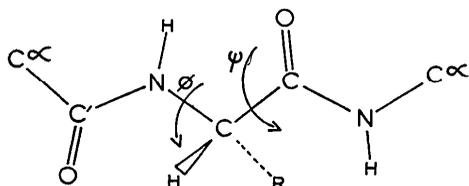
Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire, équipe de Recherche associée  
au CNRS n° 23, ENSIC, 1 rue Grandville, 54000-Nancy, France

(Reçu le 14 mai 1973, accepté le 30 mai 1973)

The crystal structure of 3-isoquinuclidone has been determined by the symbolic addition procedure. The crystals are monoclinic, space group  $P2_1/c$  with four molecules in a cell of dimensions:  $a = 5.92$ ,  $b = 9.15$ ,  $c = 12.25$  Å and  $\beta = 93.70^\circ$ . Least-squares refinement with anisotropic temperature factors yielded the final  $R$  value of 0.053. The molecules are dimerized by the presence of two symmetrical hydrogen bonds.

### Introduction

Dans l'étude conformationnelle des peptides en solution par résonance magnétique nucléaire, il est apparu que l'angle  $\varphi$ , qui repère l'état rotationnel de la liaison N-C, est lié à la constante de couplage vicinal  $J$  dans le système NH-CH (IUPAC-IUB Commission on Biological Nomenclature, 1970; Bystrov, Portnova, Tsetlin, Ivanov & Dvchinnikov, 1969).



L'isoquinuclidone-3 a été utilisée comme composé étalon pour déterminer la valeur de la constante  $J$  correspondant à l'angle  $\varphi = 60^\circ$  (Thong, Canet, Granger, Marraud & Néel, 1969). Ce choix a été ultérieurement critiqué par certains auteurs (Ramachandran, Chandrasekaran & Kopple, 1971) qui pensent que les tensions internes dans une telle molécule déforment notablement la géométrie du système NH-CH. Nous avons donc déterminé la structure cristalline de l'isoquinuclidone-3, afin d'en préciser la géométrie moléculaire.

### Détermination de la structure de l'isoquinuclidone

L'isoquinuclidone-3, préparée par une méthode déjà décrite (Ferber & Brückner, 1943), cristallise dans la classe holoèdre  $2/m$  du système monoclinique avec les caractéristiques suivantes:

$$\begin{aligned} a &= 5,92 \pm 0,01 \text{ \AA} & Z &= 4 \\ b &= 9,15 \pm 0,01 & \beta &= 93,70^\circ \\ c &= 12,25 \pm 0,02 & d_{\text{calc}} &= 1,25 \text{ g cm}^{-3}. \end{aligned}$$

La présence des taches de diffraction est régie par les lois suivantes:  $k = 2n$  sur  $0k0$  et  $l = 2n$  sur  $h0l$ . Elles conduisent au groupe d'espace  $P2_1/c$ .

Les intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre automatique Nonius CAD-3 avec le rayonnement  $K\alpha$  du cuivre. Sur 930 taches de diffraction enregistrées dans le quart de la sphère de diffraction, 585 réflexions, satisfaisant au critère statistique  $\sigma(I)/I < 0,20$  ont été retenues pour déterminer la structure. Chaque réflexion a été corrigée des phénomènes de Lorentz et de polarisation; l'absorption a été négligée. Les facteurs de structure normalisés ont alors été calculés et la valeur de  $\langle |E(H)|^2 \rangle$  normalisée à l'unité dans chaque groupe de parité.

La structure a été résolue par une méthode d'addition symbolique automatisée (LSAM: logical symbolic-addition method: Germain, Main & Woolfson, 1971).

Tableau 1. Coordonnées fractionnaires et écarts-types ( $\times 10^5$ )

	x	y	z
C(1)	23230 (69)	19465 (39)	46287 (26)
C(2)	31446 (71)	11683 (39)	36287 (29)
C(3)	24882 (77)	20958 (41)	26166 (27)
C(4)	12383 (60)	34821 (40)	29632 (25)
C(5)	-9138 (67)	30288 (44)	35031 (31)
C(6)	-2596 (67)	20756 (44)	45308 (31)
C(7)	27799 (68)	42505 (35)	37933 (23)
O	34492 (42)	55275 (25)	36916 (18)
N	32831 (56)	34260 (30)	46643 (21)
H(C1)	30041 (850)	14176 (487)	53443 (313)
H(C2)	23886 (1048)	1942 (374)	34567 (401)
H'(C2)	48720 (898)	11241 (609)	37148 (359)
H(C3)	14831 (918)	14939 (561)	21362 (348)
H'(C3)	37915 (960)	24165 (495)	21860 (347)
H(C4)	8800 (884)	42138 (493)	23261 (374)
H(C5)	-19984 (882)	24554 (490)	28727 (330)
H'(C5)	-18311 (886)	40219 (466)	37091 (335)
H(C6)	-9148 (921)	9505 (543)	43631 (381)
H'(C6)	-10610 (914)	26047 (557)	52065 (347)
H(N)	45080 (773)	38011 (551)	52487 (301)

Les sections de la densité électronique, effectuées avec les facteurs de structure normalisés comme coefficients des séries de Fourier, ont fait apparaître la totalité de la molécule.

L'affinement par une méthode de moindres carrés, avec approximation diagonale, des coordonnées atomiques avec coefficient d'agitation thermique individuel et isotrope conduit à l'indice résiduel  $R=0,134$ .

Des sections de la densité électronique ont permis de localiser tous les atomes d'hydrogène. La dernière série d'affinements a été conduite en tenant compte de l'anisotropie d'agitation thermique des atomes d'oxygène, d'azote et de carbone. En affinant les positions des atomes d'hydrogène et en leur affectant le même coefficient d'agitation thermique isotrope que celui de l'atome auquel ils sont liés, l'indice résiduel s'abaisse à 0,053.\*

Le Tableau 1 donne les valeurs des coordonnées fractionnaires des atomes et leurs écarts-types et le Tableau 2 les valeurs des coefficients du tenseur d'agitation thermique de chaque atome.

Tableau 2. Coefficients du tenseur d'agitation thermique anisotrope ( $\times 10^5$ )

$$T_j = \exp [-(\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + \beta_{12}hk + \beta_{13}kl + \beta_{23}kl)].$$

	$\beta_{11}$	$\beta_{22}$	$\beta_{33}$	$\beta_{12}$	$\beta_{13}$	$\beta_{23}$
C(1)	3371	936	507	-518	-718	405
C(2)	2704	946	711	-110	-396	180
C(3)	4300	1301	517	-1072	-283	41
C(4)	2055	980	512	-426	-355	104
C(5)	1671	1239	813	25	173	15
C(6)	2271	1111	742	84	766	-180
C(7)	2676	842	480	-870	-306	191
O	3695	971	700	-901	-359	-69
N	3187	829	490	-430	-468	73
H(C1)	2354	981	549	0	147	0
H(C2)	2576	1073	601	0	161	0
H'(C2)	2576	1073	601	0	161	0
H(C3)	2759	1150	644	0	172	0
H'(C3)	2759	1150	644	0	172	0
H(C4)	1989	829	464	0	124	0
H(C5)	2557	1065	597	0	159	0
H'(C5)	2557	1065	597	0	159	0
H(C6)	2740	1142	639	0	171	0
H'(C6)	2740	1142	639	0	171	0
H(N)	2201	917	514	0	137	0

### Description de la structure

#### Conformation moléculaire

La Fig. 1 montre la conformation de la molécule projetée sur le plan défini par les atomes C(4), C(7) et le point de coordonnées (0,20; 0,32; 0,405). Le Tableau 3 donne les distances interatomiques, les angles valentiels et les écarts-types.

\* La liste des facteurs de structure observés et calculés est disponible à la National Lending Library, Angleterre (Publication Supplémentaire N° SUP 30151, 7pp.). On peut obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 3. Distances interatomiques (Å) et angles valentiels ( $\theta^\circ$ )

C(1)—C(2)	1,524 (5)
C(1)—C(6)	1,530 (6)
C(1)—N	1,468 (5)
C(2)—C(3)	1,532 (5)
C(3)—C(4)	1,542 (5)
C(4)—C(5)	1,530 (5)
C(4)—C(7)	1,497 (5)
C(5)—C(6)	1,560 (5)
C(7)—O	1,243 (4)
C(7)—N	1,325 (4)
H(C1)—C(1)	1,06 (4)
H(C2)—C(2)	1,01 (4)
H'(C2)—C(2)	1,02 (5)
H(C3)—C(3)	0,98 (5)
H'(C3)—C(3)	1,01 (5)
H(C4)—C(4)	1,04 (5)
H(C5)—C(5)	1,10 (4)
H'(C5)—C(5)	1,10 (5)
H(C6)—C(6)	1,11 (5)
H'(C6)—C(6)	1,09 (5)
H(N)—N	1,04 (4)
C(2)—C(1)—C(6)	110,0 (3)
N—C(1)—C(6)	108,3 (3)
N—C(1)—C(2)	108,2 (3)
C(1)—C(2)—C(3)	108,3 (3)
C(2)—C(3)—C(4)	109,5 (3)
C(3)—C(4)—C(5)	108,9 (3)
C(3)—C(4)—C(7)	106,9 (3)
C(7)—C(4)—C(5)	108,8 (3)
C(4)—C(5)—C(6)	109,3 (3)
C(5)—C(6)—C(1)	107,5 (3)
C(1)—N—C(7)	115,8 (3)
N—C(7)—O	124,0 (3)
O—C(7)—C(4)	123,9 (3)
N—C(7)—C(4)	112,0 (3)
H(C1)—C(1)—C(2)	109 (2)
H(C1)—C(1)—C(6)	115 (2)
H(C1)—C(1)—N	106 (2)
H(C2)—C(2)—C(1)	115 (3)
H(C2)—C(2)—C(3)	103 (3)
H(C2)—C(2)—H'(C2)	114 (4)
H'(C2)—C(2)—C(1)	108 (3)
H'(C2)—C(2)—C(3)	108 (3)
H(C3)—C(3)—C(2)	107 (3)
H(C3)—C(3)—C(4)	110 (3)
H(C3)—C(3)—H'(C3)	108 (4)
H'(C3)—C(3)—C(2)	115 (3)
H'(C3)—C(3)—C(4)	108 (3)
H(C4)—C(4)—C(3)	114 (3)
H(C4)—C(4)—C(5)	111 (3)
H(C4)—C(4)—C(7)	107 (3)
H(C5)—C(5)—C(4)	107 (2)
H(C5)—C(5)—C(6)	114 (2)
H(C5)—C(5)—H'(C5)	106 (4)
H'(C5)—C(5)—C(4)	108 (2)
H'(C5)—C(5)—C(6)	112 (2)
H(C6)—C(6)—C(5)	108 (3)
H(C6)—C(6)—C(1)	106 (3)
H(C6)—C(6)—H'(C6)	113 (4)
H'(C6)—C(6)—C(5)	105 (3)
H'(C6)—C(6)—C(1)	117 (3)
H(N)—N—C(1)	125 (2)
H(N)—N—C(7)	118 (2)

Les atomes de carbone et ceux de la liaison peptidique sont contenus dans trois plans formant entre eux des angles proches de  $120^\circ$ . Les écarts des atomes et les angles dièdres par rapport à ces plans figurent dans le Tableau 4.

Tableau 4. *Plans moyens définis par  $AX+BY+CZ=D$  où  $X, Y$  et  $Z$  sont les coordonnées (en Å) par rapport à un repère orthonormé défini par  $X||a, Y||b$  et  $Z||c^*$  et  $D$  la distance du plan à l'origine*

Plan	Atome	Deviation	$A$	$B$	$C$	$D$
I	C(1)	-0,005 (Å)	-1,453	0,601	0,771	3,975
	N	0,010				
	C(7)	-0,010				
	O	0,001				
	C(4)	0,005				
II	C(1)	-0,0002	1,920	1,075	0,260	5,326
	C(2)	0,0004				
	C(3)	-0,0004				
	C(4)	0,0002				
III	C(4)	-0,001	0,078	3,016	2,065	17,135
	C(5)	0,002				
	C(6)	-0,002				
	C(1)	0,001				

Angles dièdres entre:

Plans I et II: 120°

Plans II et III: 119

Plans I et III: 121

Les angles C(1)-N-C(7) et N-C(7)-C(4) de la fonction amide sont sensiblement inférieurs à ceux existant dans des composés où cette fonction n'est pas incluse dans un cycle (*cf.* Tableau 5). La distance C(1)-C(4) (2,53 Å) est nettement plus courte que dans la *N*-acétyl-méthionyl-diméthylamide (2,91 Å) et dans la *N*-acétyl-DL-pseudoleucyl-diméthylamide (2,95 Å). La fonction amide adopte donc une conformation fortement tendue. Une telle géométrie a également été observée dans la structure cristalline de la *N*-méthylamide de l'acide pyro-L-glutamique dans laquelle les angles de la fonction amide intracyclique sont également plus petits (*cf.* Tableau 5) et la distance C(1)-C(4) (2,47 Å) plus courte que la normale.

Tableau 5. *Comparaison des angles C-N-C et N-C-C*

Composés	C <sup>(a)</sup> -N(H)-C(O)	N(H)-C(O)-C <sup>(a)</sup>
1	122°	116°
2	123	115
3	123	117
	122	115
4	121	116
	121	117
5	121	114
	114	111
6	116	112

- 1: *N*-Acétyl-méthionyl-diméthylamide (Aubry, Marraud, Protas & Néel, 1971).
- 2: *N*-Acétyl-DL-pseudoleucyl-diméthylamide (Aubry, Marraud, Protas & Néel, 1973*a*).
- 3: *N*-Pivalyl-glycyl-isopropylamide (Aubry, Marraud, Protas & Néel, 1973*b*).
- 4: DL-Acétyleucine *N*-méthylamide (Ichikawa & Iitaka, 1969).
- 5: *N*-Méthylamide de l'acide pyro-L-glutamique (Aubry, Marraud, Protas & Néel, 1972).
- 6: Présente étude.

Les états rotationnels autour des liaisons N-C(1), C(4)-C(7), C(3)-C(2), C(5)-C(6) et C(7)-N sont montrés sur la Fig. 2 et les valeurs des angles dièdres dans le Tableau 6.

Tableau 6. *Angles dièdres*

Plans	
H(N)-N-C(1) et N-C(1)-H(C1)	5,6°
H(C4)-C(4)-C(7) et C(4)-C(7)-O	0,1
H(C4)-C(4)-C(7) et C(4)-C(7)-N	182,2
C(4)-C(3)-C(2) et C(3)-C(2)-C(1)	0,1
C(4)-C(5)-C(6) et C(5)-C(6)-C(1)	0,3
O-C(7)-N et C(7)-N-H(N)	9,9
O-C(7)-N et C(7)-N-C(1)	179,9
C(4)-C(7)-N et C(7)-N-C(1)	2,0
C(4)-C(7)-N et C(7)-N-H(N)	172,3

#### Liaisons intermoléculaires et empilement cristallin

L'examen des distances intermoléculaires montre que les molécules sont dimérisées au moyen de deux liaisons hydrogène symétriques de longueur 2,87 Å. Les caractéristiques de ces liaisons sont indiquées sur

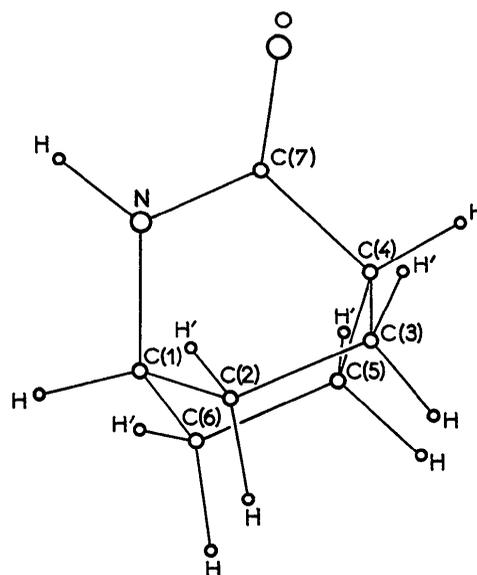


Fig. 1. Projection de la molécule.

la Fig. 3. Les plans des deux fonctions amides se déduisant l'un de l'autre par un centre de symétrie sont parallèles mais non confondus. Les distances des atomes d'une fonction amide au plan moyen défini par l'autre fonction, figurent au Tableau 7. Ces deux plans sont distants d'environ 0,27 Å. L'angle N-H(N)-O' de la liaison hydrogène est de 178°. La Fig. 3 montre en projection dans le plan de la fonction amide, un alignement quasi parfait des trois atomes constituant cette liaison. Il est donc nécessaire, étant donné la distance des deux plans, que l'atome d'hydrogène s'écarte nettement du plan de la fonction amide pour que l'angle N-H(N)-O' atteigne 178°. C'est ce que confirme le Tableau 7 pour les trois atomes N, H(N) et O' dont les distances au plan moyen sont respectivement de +0,01, -0,12 et -0,27 Å. En outre, les angles

C(1)-N-H(N) (125°) et H(N)-N-C(7) (118°) dévient notablement des valeurs considérées comme standard (113-114° et 121-123°) (Ramachandran & Sasisekharan, 1968). L'atome d'hydrogène s'écarte donc sensiblement de sa position théorique de façon à réaliser la liaison hydrogène la plus linéaire possible.

Tableau 7. Distance des atomes d'une fonction amide au plan moyen défini par l'autre fonction symétrique

Plan moyen défini par les atomes C(1)-N-C(7)-O-C(4).

	Distance (Å)
H(N)	-0,12
N	+0,01
C'(1)	-0,27
N'	-0,28
C'(7)	-0,26
O'	-0,27
C'(4)	-0,28

Aucune autre distance intermoléculaire inférieure à 3,30 Å entre atomes de carbone, azote et oxygène n'a pu être mise en évidence, si bien que les molécules dimérisées sont assemblées à l'état cristallin uniquement par des forces de type van der Waals.

### Conclusion

La structure de l'isoquinuclidone-3 met en évidence une distorsion notable des angles au niveau de l'enchaînement atomique C<sup>(α)</sup>-CO-NH-C<sup>(α)</sup>, caractéristique de la liaison peptidique. Cette distorsion est imposée par la présence de cette liaison dans un cycle tendu.

Au niveau du système -NH-CH-, des distorsions supplémentaires apparaissent, qui concernent la position du proton attaché à l'azote de la fonction NH. La dimérisation moléculaire fait apparaître des liaisons 'hydrogène' -NH...O-. L'étude de ces liaisons montre que le proton tend à se déplacer de façon à réaliser une liaison aussi linéaire que possible. L'atome d'hydrogène s'écarte alors de sa position normale par une rotation dans le plan de la fonction amide suivie d'une rotation normale à ce plan. Il est probable que cette dernière contrainte soit imposée par l'empilement moléculaire à l'état cristallin et disparaisse lorsque le composé est placé dans un solvant. Cependant, l'étude d'un certain nombre de lactames en solution (Chen & Swenson, 1969) montre que la dimérisation des molécules persiste dans des solvants inertes même pour de faibles concentrations. On peut donc penser que, dans ces conditions, la liaison N-H est toujours écartée de sa position normale pour former une liaison 'hydrogène' aussi linéaire que possible.

Il apparaît donc que l'isoquinuclidone-3 ne puisse être utilisée comme composé étalon dans l'étude des peptides par résonance magnétique nucléaire que dans la mesure où ce dérivé est examiné dans des conditions expérimentales telles que les molécules soient sans interaction avec leurs voisins. Les résultats détaillés de cette étude feront l'objet d'un prochain article.

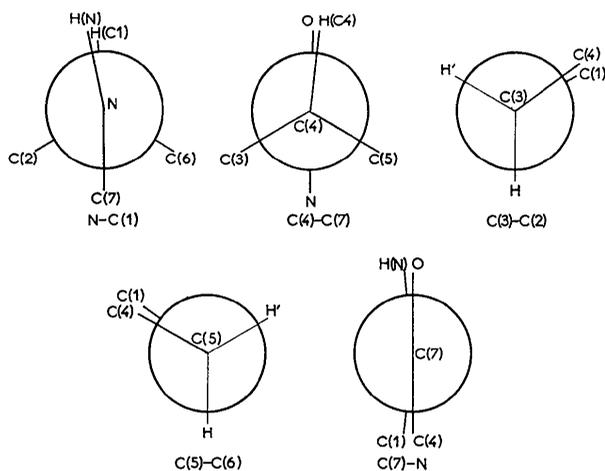


Fig. 2. Etats rotationnels.

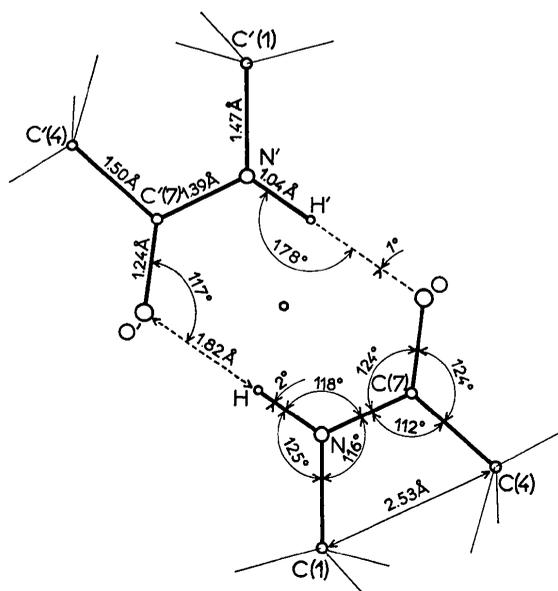


Fig. 3. Liaisons intermoléculaires.

## Références

- AUBRY, A., MARRAUD, M., PROTAS, J. & NÉEL, J. (1971). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **273**, 959–961.
- AUBRY, A., MARRAUD, M., PROTAS, J. & NÉEL, J. (1972). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **274**, 1378–1381.
- AUBRY, A., MARRAUD, M., PROTAS, J. & NÉEL, J. (1973a). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **276**, 579–582.
- AUBRY, A., MARRAUD, M., PROTAS, J. & NÉEL, J. (1973b). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **276**, 1089–1092.
- BYSTROV, V. F., PORTNOVA, S. L., TSETLIN, V. T., IVANOV, V. T. & DVCHINNIKOV, YU. A. (1969). *Tetrahedron*, **25**, 493–515.
- CHEN, C. Y. S. & SWENSON, C. A. (1969). *J. Phys. Chem.* **73**, 1363–1366, 2999–3008.
- FERBER, E. & BRÜCKNER, H. (1943). *Chem. Ber.* **70**, 1019–1027.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- ICHIKAWA, T. & IITAKA, Y. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 1824–1833.
- IUPAC-IUB COMMISSION ON BIOLOGICAL NOMENCLATURE (1970). *Biochem. Wash.* **9**, 3471–3479.
- RAMACHANDRAN, G. N., CHANDRASEKHARAN, R. & KOPPLE, K. D. (1971). *Biopolymers*, **10**, 2113–2131.
- RAMACHANDRAN, G. N. & SASISEKHARAN, V. (1968). *Advanc. Protein Chem.* **23**, 283–437.
- THONG, C. M., CANET, D., GRANGER, P., MARRAUD, M. & NÉEL, J. (1969). *C.R. Acad. Sci. Paris, Sér. C*, **269**, 580–583.

*Acta Cryst.* (1973). **B29**, 2580

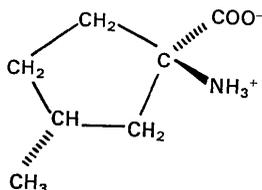
## The Crystal Structure of an Isomer of 1-Amino-3-methylcyclopentanecarboxylic Acid

BY H. L. CARRELL, BARBARA GALLEN AND JENNY PICKWORTH GLUSKER

*The Institute for Cancer Research, Fox Chase Center for Cancer and Medical Sciences, Philadelphia, Pa., U.S.A.*

(Received 23 April 1973; accepted 11 June 1973)

The crystal structure of the isomer of 1-amino-3-methylcyclopentanecarboxylic acid that inhibits the methionine adenosyltransferase reaction was studied by X-ray diffraction, using three-dimensional data. The crystals are monoclinic, space group *A2*. There are four molecules of the amino acid,  $C_7H_{13}O_2N$ , and two water molecules per unit cell. The unit-cell dimensions are  $a = 13.618$  (3),  $b = 6.093$  (1),  $c = 10.217$  (2) Å,  $\beta = 95.93$  (2)°,  $V = 843.2$  Å<sup>3</sup>. The calculated and measured densities are 1.20 and 1.21 g cm<sup>-3</sup> respectively. 872 three-dimensional diffractometer data were collected with Cu  $K\alpha$  radiation. The structure was solved by direct methods and refined by a full-matrix least-squares procedure to the final residual  $R = 0.064$  for the 589 data with non-zero weights. All hydrogen atoms were located and were refined isotropically. The structure determination showed that the carboxyl group and methyl group lie on the same side of the ring system, *i.e.* that the 1*R*:3*R* or 1*S*:3*S* isomer is the active inhibitor. However, since the compound was prepared from a 3*R* ketone it is assumed that the inhibitor is the 1*R*:3*R* isomer.



### Experimental

The synthesis of 1-amino-3-methylcyclopentanecarboxylic acid from 3*R*-cyclopentanone was carried out by Dr H. Doshan, Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics, The Johns Hopkins University, according to the procedure of Zelinsky & Stodnikoff (1906). Details will be published by A. W. Coulter, J. B. Lombardini & Paul Talalay. Crystals were grown from aqueous solution as fragile flat laminated plates. The crystal data are summarized in Table 1. A crystal, 0.2 × 0.2 × 0.03 mm, was used to collect three-dimensional data on a Syntex automated

diffractometer with monochromatic Cu  $K\alpha$  radiation. The variable  $\theta$ - $2\theta$  scan technique was used. Intensities were measured for 872 unique reflections. Measurements on three standard reflections during the data collection indicated no intensity fall-off during exposure to X-rays. Values for  $\sigma(I)$  were derived from counting statistics and measured instrumental uncertainties. There were 283 reflections for which the measured intensity,  $I_{\text{obs}}$ , was less than  $2\sigma(I_{\text{obs}})$ . When  $I_{\text{obs}} < 0.77\sigma(I_{\text{obs}})$ ,  $I_{\text{obs}}$  was set equal to  $0.77\sigma(I_{\text{obs}})$ . The intensity data were converted to structure amplitudes by application of Lorentz and polarization factors and placed on an absolute scale with a Wilson plot. No