

Structures Cristallines de Dipeptides Aromatiques.

I. Dérivés de la Phénylalanine

PAR MICHEL COTRAIT ET YVETTE BARRANS

Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline associé au CNRS, Centre de Recherches Paul Pascal, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France

(Reçu le 24 octobre 1973, accepté le 21 novembre 1973)

The crystal structures of two phenylalanine dipeptides, glycyl-L-phenylalanine (I) and L-alanyl-L-phenylalanine (II) hydrated hydrochlorides, are presented. They crystallize respectively in the space group $P2_12_12_1$ with $a=8.663$, $b=26.895$, $c=6.038$ Å and $Z=4$ for (I), and in the space group $P2_1$ with $a=9.779$, $b=9.150$, $c=8.917$ Å, $\beta=105.2^\circ$ and $Z=2$ for (II). The final reliability indices R were 0.046 and 0.043 respectively. The conformations of the phenylalanine residue in the two compounds are different. However, a general study of this residue in different crystal structures shows that the side chain has only two preferential conformations, with $\chi_1 \simeq 60$ or 180° and χ_2 very close to 90° . A short comparison with energy calculations is given.

Introduction

L'étude cristallographique de quelques dipeptides ayant un résidu aromatique phénylalanine (Phe), tyrosine (Tyr), histidine (His), et tryptophane (Trp) a été entreprise en vue de déterminer les conformations préférentielles de ces résidus à l'état cristallin. Le présent article est relatif aux dérivés de la phénylalanine. Au début de notre travail, la seule structure connue était celle du tripeptide glycyl-L-phénylalananyl-glycine (Marsh 1961). Nous avons déterminé les structures des dipeptides glycyl-L-phénylalanine et L-alanyl-L-phénylalanine sous la forme de chlorures hydratés; nous les désignerons conventionnellement par Gly-Phe et Ala-Phe étant bien entendu qu'il s'agit des énantiomères L. Nous avons envisagé également l'étude de *N*-acétyl-L-phénylalanineméthylamide ou A-Phe-Ea, mais l'aspect fibreux des cristaux obtenus ne nous a pas permis, pour l'instant, d'établir sa structure.

Partie expérimentale

Les cristaux des 2 dipeptides ont été obtenus par lente évaporation de solutions d'HCl dilué. Les données cristallographiques sont les suivantes.

| | Gly-Phe | Ala-Phe |
|------------------------|---|---|
| Formule | $C_{11}H_{15}N_2O_3Cl \cdot H_2O$ | $C_{12}H_{17}N_2O_3Cl \cdot 2H_2O$ |
| Groupe spatial | $P2_12_12_1$ | $P2_1$ |
| Paramètres cristallins | $a = 8,663$ Å $b = 26,895$ $c = 6,038$ $Z = 4$ | $a = 9,779$ Å $b = 9,150$ $c = 8,917$ $\beta = 105,2^\circ$ $Z = 2$ |
| Densité calculée | $d = 1,305$ g cm ⁻³ | $d = 1,330$ g cm ⁻³ |

Coefficient moyen

d'agitation $B_M = 4,5$ Å²

thermique (méthode de Wilson)

 $B_M = 3,7$ Å²

Les intensités de 1400 et 1650 réflexions indépendantes respectivement ont été mesurées sur un diffractomètre automatique à 4 cercles Siemens avec balayage $\theta/2\theta$ pour la radiation $K\alpha$ du cuivre ($\lambda = 1,5418$ Å) et un angle θ de Bragg limité à 60° . Aucune correction d'absorption n'a été effectuée par suite de la petite taille des cristaux utilisés.

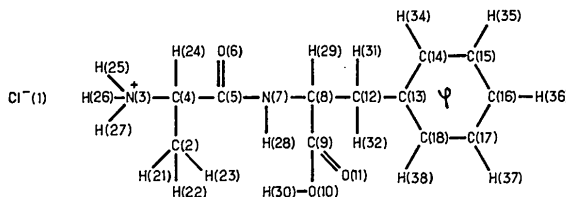
Les structures ont été déterminées par la méthode de l'atome lourd pour Gly-Phe et par la méthode de la multisolution avec le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971) pour Ala-Phe. L'affinement des structures par la méthode des moindres carrés avec des facteurs d'agitation thermique isotropes puis anisotropes pour les atomes de carbone, d'azote, d'oxygène et l'ion chlore conduit à un facteur R voisin de 0,09. Les atomes d'hydrogène ont ensuite été introduits, la plupart ayant été localisés sur les sections différence de Fourier. L'affinement a été repris en leur attribuant le coefficient d'agitation thermique moyen B_M déterminé par la méthode de Wilson.

En tenant compte de la dispersion anormale de l'ion Cl^- ($\Delta f'_0 = 0,3$ et $\Delta f''_0 = 0,7$), il a été possible d'établir la configuration absolue et de vérifier que celle-ci correspond bien aux énantiomères L. La configuration correcte doit correspondre au meilleur accord entre facteurs de structure observés F_o et calculés F_c donc à la valeur la plus faible du facteur R . Ainsi dans le cas de Gly-Phe: en considérant les 202 réflexions ayant un angle de Bragg inférieur à 20° , le calcul donne: $R = 0,0436$ pour la forme L et $R = 0,0537$ pour la forme D.

Le facteur final R était respectivement égal à 0,046 et 0,043.* Les coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique β_{ij} sont rassemblés dans les Tableaux 1 et 2; les projections des structures sont représentées sur les Figs. 1 et 2. Pour Gly-Phe, soulignons l'agitation thermique très élevée du groupement phényle (coefficients isotropes B_i de 6,5 Å² en moyenne) et plus particulièrement des atomes C(15), C(17), C(16), plus grande que pour les autres atomes (B_i compris entre 3,5 et 4,5 Å²): elle est vraisemblablement due à une libration de ce groupement, perpendiculairement à son plan moyen.

La numérotation atomique suivante, commune aux deux structures, a été adoptée.

* Les facteurs de structure sont déposés à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30298, 10 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.



O(19) ou W(1) pour la molécule d'eau dans Gly-Phe monohydraté; O(19) et O(20) ou W(1) et W(2) pour les deux molécules d'eau dans Ala-Phe dihydraté.

Description de la structure

Distances et angles

Les distances et angles interatomiques sont rassemblés dans le Tableau 3. Les écarts-type moyens valent 0,005 Å et 0,5° pour Ala-Phe, 0,006 Å et 0,6° pour Gly-Phe; pour ce dernier toutefois ils sont

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^3$ pour les atomes H, $\times 10^4$ pour les autres atomes) et coefficients d'agitation thermique ($\times 10^4$) de Gly-Phe

| | x | y | z | β_{11} | β_{22} | β_{33} | β_{23} | β_{13} | β_{12} | | x | y | z |
|-------|----------|----------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|---------|---------|----------|
| Cl(1) | 4139 (1) | 8350 (1) | 6566 (2) | 82 | 18 | 353 | 17 | 9 | -3 | H(39) | 315 (4) | 725 (2) | 355 (6) |
| O(19) | 2677 (3) | 7507 (1) | 2638 (5) | 132 | 15 | 345 | -3 | -8 | 12 | H(40) | 314 (4) | 781 (2) | 438 (6) |
| N(3) | 1622 (4) | 7668 (1) | 9459 (6) | 96 | 18 | 291 | 6 | 31 | 23 | H(25) | 225 (4) | 783 (2) | 854 (6) |
| C(4) | 1191 (4) | 7196 (2) | 8402 (8) | 76 | 19 | 329 | 1 | 37 | 11 | H(26) | 69 (4) | 787 (2) | 954 (6) |
| C(5) | 2579 (4) | 6864 (2) | 8046 (7) | 82 | 16 | 254 | 17 | 32 | 1 | H(27) | 210 (4) | 759 (2) | 1088 (6) |
| O(6) | 3783 (3) | 6928 (1) | 9090 (5) | 81 | 22 | 340 | 19 | -92 | 9 | H(23) | 62 (4) | 698 (2) | 932 (6) |
| N(7) | 2390 (3) | 6502 (1) | 6598 (5) | 76 | 14 | 336 | 5 | 59 | 2 | H(24) | 67 (4) | 726 (2) | 701 (6) |
| C(8) | 3619 (4) | 6147 (1) | 6108 (6) | 92 | 12 | 313 | 11 | -36 | 2 | H(28) | 156 (4) | 649 (2) | 584 (6) |
| C(9) | 5016 (5) | 6411 (1) | 5151 (7) | 92 | 12 | 331 | 6 | -47 | 1 | H(29) | 385 (4) | 596 (2) | 747 (6) |
| O(10) | 6319 (3) | 6133 (1) | 5733 (6) | 83 | 18 | 593 | 67 | -89 | 4 | H(30) | 682 (4) | 632 (2) | 504 (6) |
| O(11) | 4944 (3) | 6764 (1) | 3963 (5) | 114 | 16 | 374 | 48 | 35 | 14 | H(31) | 211 (4) | 564 (2) | 498 (6) |
| C(12) | 3009 (5) | 5770 (2) | 4411 (9) | 130 | 14 | 487 | -20 | -112 | -9 | H(32) | 282 (4) | 599 (2) | 293 (6) |
| C(13) | 4093 (5) | 5341 (2) | 3970 (9) | 106 | 15 | 352 | -19 | 2 | -17 | H(34) | 359 (4) | 496 (2) | 693 (6) |
| C(14) | 4199 (5) | 4963 (2) | 5446 (8) | 163 | 15 | 506 | 7 | 117 | -5 | H(35) | 507 (4) | 422 (2) | 619 (6) |
| C(15) | 5115 (7) | 4552 (2) | 5118 (10) | 248 | 17 | 664 | -14 | 119 | 12 | H(36) | 612 (4) | 420 (2) | 336 (6) |
| C(16) | 5949 (7) | 4528 (2) | 3241 (12) | 206 | 27 | 747 | -88 | 63 | 17 | H(37) | 620 (4) | 501 (2) | 43 (6) |
| C(17) | 5911 (6) | 4874 (2) | 1709 (10) | 171 | 38 | 441 | -92 | 125 | -12 | H(38) | 484 (4) | 561 (2) | 125 (6) |
| C(18) | 4962 (7) | 5313 (2) | 2040 (10) | 191 | 30 | 415 | -81 | -29 | -35 | | | | |

Tableau 2. Coordonnées atomiques ($\times 10^3$ pour les atomes H, $\times 10^4$ pour les autres atomes) et coefficients d'agitation thermique ($\times 10^4$) de Ala-Phe

| | x | y | z | β_{11} | β_{22} | β_{33} | β_{23} | β_{13} | β_{12} |
|-------|------------|----------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Cl(1) | 1,0418 (1) | 5800 | 4775 (1) | 132 | 115 | 222 | 44 | 76 | -37 |
| C(2) | 8242 (5) | 4069 (6) | -2205 (5) | 100 | 160 | 158 | -126 | 88 | -23 |
| N(3) | 1,0341 (3) | 3375 (4) | -102 (4) | 75 | 105 | 147 | -4 | 85 | -17 |
| C(4) | 8773 (4) | 3710 (4) | -520 (5) | 66 | 84 | 139 | -14 | 85 | 0 |
| C(5) | 8024 (4) | 2400 (4) | 57 (4) | 75 | 63 | 94 | 11 | 47 | 4 |
| O(6) | 8547 (3) | 1175 (3) | 3 (3) | 86 | 66 | 164 | 5 | 90 | -18 |
| N(7) | 6779 (3) | 2699 (3) | 167 (4) | 72 | 51 | 149 | -15 | 108 | -7 |
| C(8) | 5831 (4) | 1606 (4) | -530 (5) | 90 | 52 | 121 | -11 | 88 | 4 |
| C(9) | 4307 (4) | 1826 (4) | -391 (4) | 81 | 69 | 99 | 28 | 71 | 31 |
| O(10) | 4086 (3) | 3005 (3) | -1265 (3) | 81 | 82 | 124 | -40 | 19 | 15 |
| O(11) | 3396 (3) | 988 (3) | -275 (3) | 99 | 94 | 143 | -17 | 52 | 62 |
| C(12) | 5925 (4) | 1580 (5) | 2295 (5) | 85 | 84 | 124 | -42 | 64 | 1 |
| C(13) | 5548 (4) | 3032 (4) | 2900 (4) | 82 | 89 | 77 | -22 | 47 | 4 |
| C(14) | 6581 (5) | 4031 (5) | 3525 (5) | 95 | 139 | 100 | -17 | 41 | 16 |
| C(15) | 6230 (5) | 5380 (5) | 4049 (5) | 162 | 123 | 107 | 36 | 63 | 80 |
| C(16) | 4861 (5) | 5710 (6) | 3944 (5) | 175 | 120 | 109 | 30 | 98 | -40 |
| C(17) | 3810 (5) | 4717 (6) | 3337 (5) | 138 | 164 | 134 | 36 | 112 | -58 |
| C(18) | 4159 (4) | 3367 (5) | 2835 (5) | 87 | 126 | 121 | 23 | 48 | -5 |
| O(19) | 1,0571 (4) | 2875 (4) | 2938 (4) | 276 | 128 | 143 | 49 | 198 | 88 |
| O(20) | 1465 (3) | 3207 (4) | -2839 (3) | 115 | 155 | 126 | 21 | 13 | -34 |

Tableau 2 (suite)

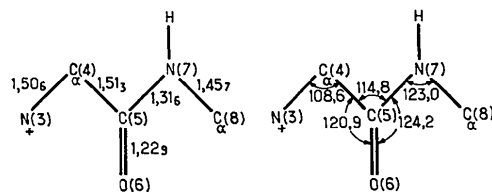
| | x | y | z |
|-------|-----------|---------|----------|
| H(21) | 836 (3) | 328 (4) | -280 (4) |
| H(22) | 729 (4) | 432 (4) | -249 (4) |
| H(23) | 885 (3) | 492 (4) | -244 (4) |
| H(24) | 851 (4) | 449 (4) | 22 (4) |
| H(25) | 945 (3) | 363 (4) | 18 (4) |
| H(26) | 1,055 (3) | 273 (4) | 69 (4) |
| H(27) | 1,071 (3) | 304 (4) | 106 (4) |
| H(28) | 655 (4) | 342 (4) | 6 (4) |
| H(29) | 622 (3) | 072 (4) | 28 (4) |
| H(30) | 315 (3) | 307 (4) | -179 (4) |
| H(31) | 689 (3) | 129 (4) | 245 (4) |
| H(32) | 537 (3) | 080 (4) | 249 (4) |
| H(34) | 753 (3) | 372 (4) | 370 (4) |
| H(35) | 694 (3) | 608 (4) | 445 (4) |
| H(36) | 457 (4) | 665 (4) | 433 (4) |
| H(37) | 277 (3) | 503 (4) | 329 (4) |
| H(38) | 342 (3) | 268 (4) | 244 (4) |
| H(39) | 1,025 (4) | 354 (4) | 330 (4) |
| H(40) | 1,048 (3) | 230 (4) | 340 (4) |
| H(41) | 114 (4) | 241 (4) | -331 (4) |
| H(42) | 144 (4) | 378 (4) | -331 (4) |

notablement plus grands pour les liaisons C-C du groupe phényle [$\sigma(l) \approx 0,0075 \text{ \AA}$] que pour les autres liaisons [$\sigma(l) \approx 0,005 \text{ \AA}$] par suite de l'agitation thermique élevée.

Plans moyens

Les deux dipeptides étudiés possèdent trois groupes d'atomes plans, c'est-à-dire pour lesquels leur distance au plan moyen n'est pas significative.

(1) Le groupe peptidique $C_\alpha H-CO-NH-C_\alpha H$ pour lequel les valeurs moyennes des longueurs (\AA) et angles ($^\circ$) de liaisons sont les suivantes.

Tableau 3. Distances (\AA) et angles ($^\circ$) interatomiques

| | Gly-Phe | Ala-Phe |
|-------------|-----------|-----------|
| C(2)—C(4) | | 1,493 (6) |
| N(3)—C(4) | 1,489 (5) | 1,513 (5) |
| C(4)—C(5) | 1,512 (6) | 1,515 (5) |
| C(5)—O(6) | 1,231 (5) | 1,227 (4) |
| C(5)—N(7) | 1,320 (5) | 1,312 (4) |
| N(7)—C(8) | 1,460 (5) | 1,455 (4) |
| C(8)—C(9) | 1,519 (5) | 1,516 (5) |
| C(9)—O(10) | 1,320 (5) | 1,315 (4) |
| C(9)—O(11) | 1,192 (5) | 1,200 (4) |
| C(8)—C(12) | 1,534 (6) | 1,552 (5) |
| C(12)—C(13) | 1,511 (6) | 1,514 (5) |
| C(13)—C(14) | 1,374 (7) | 1,369 (5) |
| C(14)—C(15) | 1,376 (7) | 1,393 (6) |
| C(15)—C(16) | 1,365 (8) | 1,361 (6) |
| C(16)—C(17) | 1,371 (8) | 1,373 (6) |
| C(17)—C(18) | 1,396 (8) | 1,386 (6) |
| C(18)—C(13) | 1,389 (7) | 1,378 (5) |

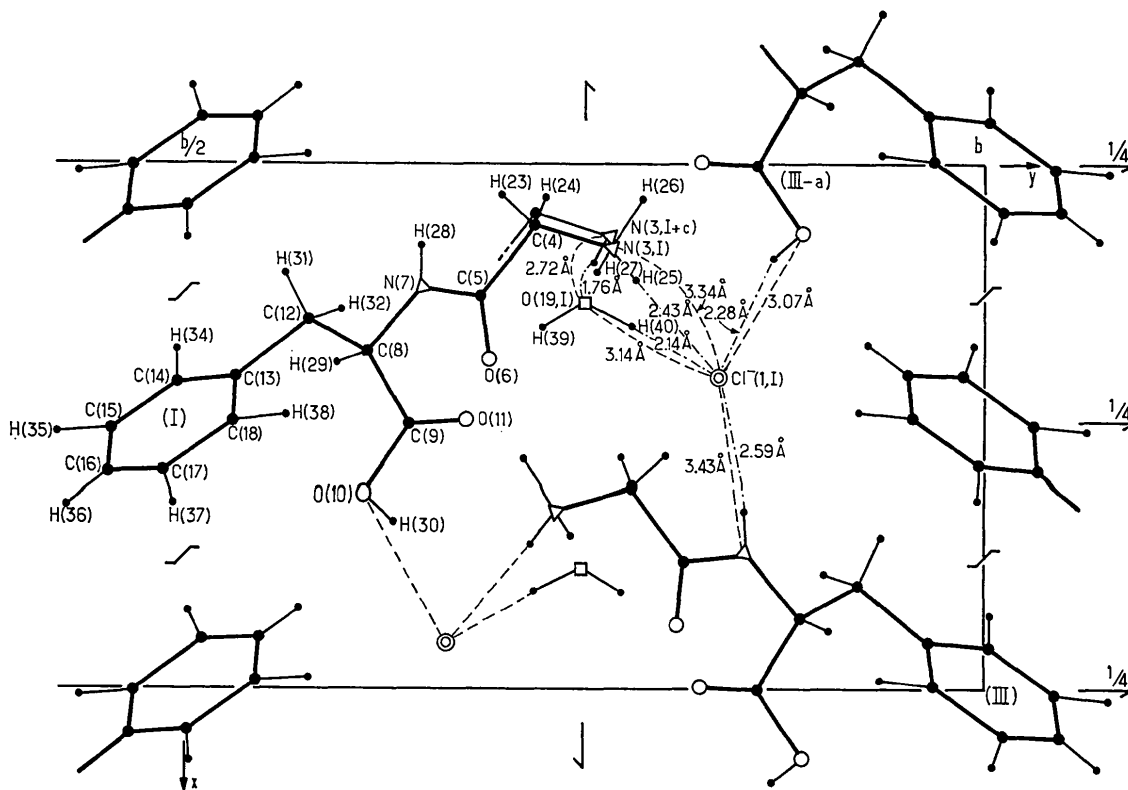


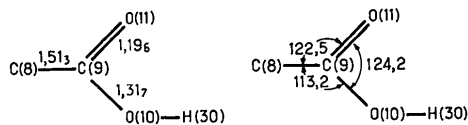
Fig. 1. Projection de la structure Gly-Phe le long de l'axe Oz.

Table 3 (suite.)

| | Gly-Phe | Ala-Phe |
|-------------------|-----------|-----------|
| C(2)—C(4)—N(3) | | 111,0 (4) |
| C(2)—C(4)—C(5) | | 112,4 (4) |
| N(3)—C(4)—C(5) | 109,6 (4) | 107,6 (4) |
| C(4)—C(5)—O(6) | 121,2 (5) | 120,6 (4) |
| C(4)—C(5)—N(7) | 115,5 (5) | 114,1 (4) |
| O(6)—C(5)—N(7) | 123,2 (5) | 125,1 (4) |
| C(5)—N(7)—C(8) | 121,8 (5) | 124,1 (4) |
| N(7)—C(8)—C(9) | 110,6 (4) | 112,4 (4) |
| N(7)—C(8)—C(12) | 108,5 (4) | 111,2 (4) |
| C(9)—C(8)—C(12) | 109,2 (4) | 110,0 (4) |
| O(10)—C(9)—O(11) | 124,0 (5) | 124,3 (4) |
| C(8)—C(9)—O(10) | 111,8 (5) | 114,6 (4) |
| C(8)—C(9)—O(11) | 124,0 (4) | 121,0 (4) |
| C(8)—C(12)—C(13) | 114,0 (5) | 113,0 (4) |
| C(12)—C(13)—C(14) | 119,8 (5) | 120,6 (5) |
| C(12)—C(13)—C(18) | 120,7 (5) | 120,5 (5) |
| C(14)—C(13)—C(18) | 119,3 (5) | 118,9 (5) |
| C(13)—C(14)—C(15) | 121,3 (5) | 120,5 (5) |
| C(14)—C(15)—C(16) | 119,1 (5) | 120,0 (5) |
| C(15)—C(16)—C(17) | 121,0 (6) | 120,4 (6) |
| C(16)—C(17)—C(18) | 120,5 (6) | 119,5 (5) |
| C(17)—C(18)—C(13) | 118,9 (6) | 120,5 (5) |

L'atome d'azote N(3) du groupement NH_3^+ est situé en dehors du plan peptidique, comme cela est souvent observé dans les structures d'acides aminés (Lakshminarayanan, Sasisekharan & Ramachandran, 1971). Son écart au plan est de $-0,42 \text{ \AA}$ pour Gly-Phe et $0,55 \text{ \AA}$ pour Ala-Phe.

(2) Le groupe carboxylique $\text{C}_\alpha\text{H}-\text{COOH}$ pour lequel les valeurs moyennes des longueurs (Å) et angles ($^\circ$) de liaisons sont les suivantes.



(3) Le groupe benzyle. La valeur moyenne des distances C-C dans les deux composés est $1,378 \pm 0,012 \text{ \AA}$ avec toutefois une distance anormalement courte pour la liaison C(15)-C(16).

Interactions moléculaires

La cohésion cristalline est assurée essentiellement par des liaisons hydrogène intermoléculaires, auxquelles s'ajoutent les interactions de van der Waals entre groupes aromatiques.

(1) Gly Phe

Ainsi qu'on peut le voir sur la Fig. 1, l'ion Cl^- hydraté est directement lié par liaison hydrogène respectivement aux groupements COOH , NH_3^+ et NH peptidique appartenant à différentes molécules:

| | |
|---|--------|
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{O}(19, \text{I})$ | 3,14 Å |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(40, \text{I})-\text{O}(19, \text{I})$ | 171° |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{O}(10, \text{III}-a)$ | 3,07 Å |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(30, \text{III}-a)-\text{O}(10, \text{III}-a)$ | 162° |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{N}(3, \text{I})$ | 3,34 Å |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(25, \text{I})-\text{N}(3, \text{I})$ | 178° |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{N}(7, \text{III})$ | 3,43 Å |
| $\text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(28, \text{III})-\text{N}(7, \text{III})$ | 165°. |

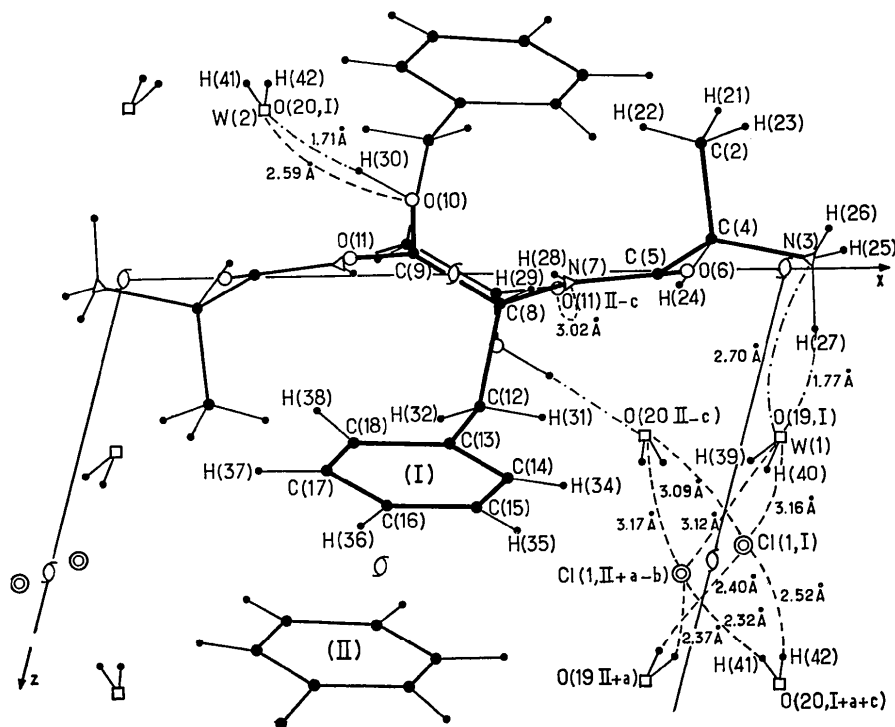


Fig. 2. Projection de la structure Ala-Phe le long de l'axe Oy .

La molécule d'eau $W(1)$ assez fortement liée par l'intermédiaire de son atome d'hydrogène H(40) à l'ion Cl^- , l'autre atome d'hydrogène H(39) restant libre, est fortement liée au groupement NH_3^+ d'une molécule voisine par l'intermédiaire de son atome d'oxygène O(19):

$$\begin{array}{ll} \text{O}(19, \text{I}) \cdots \text{N}(3, \text{I} + c) & 2,72 \text{ \AA} \\ \text{O}(19, \text{I}) \cdots \text{H}(27, \text{I} + c) - \text{N}(3, \text{I} + c) & 162^\circ \end{array}$$

Il n'y a pas de liaison peptidique intermoléculaire $\text{NH} \cdots \text{O} = \text{C}$.

(2) Ala-Phe

Le réseau de liaisons hydrogène y est assez complexe. Les molécules de dipeptides sont associées par l'intermédiaire d'une liaison interpeptidique $\text{NH} \cdots \text{O} = \text{C}$ assez faible dans la direction de l'axe y .

$$\begin{array}{ll} \text{N}(7, \text{I}) \cdots \text{O}(11, \text{II} - c) & 3,02 \text{ \AA} \\ \text{N}(7, \text{I}) - \text{H}(27, \text{I}) \cdots \text{O}(11, \text{II} - c) & 159^\circ \end{array}$$

Les molécules d'eau $W(1)$ et $W(2)$ sont liées par l'intermédiaire de leurs atomes d'hydrogène aux ions Cl^- pour former des enchaînements le long de l'axe 2_1 :

$$\begin{array}{ll} \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{O}(20, \text{I} + a + c) & 3,17 \text{ \AA} \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(42, \text{I} + a + c) - \text{O}(20, \text{I} + a + c) & 160^\circ \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{O}(20, \text{II} - c) & 3,09 \text{ \AA} \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(41, \text{II} - c) - \text{O}(20, \text{II} - c) & 159^\circ \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{O}(19, \text{II} + a) & 3,12 \text{ \AA} \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(40, \text{II} + a) - \text{O}(19, \text{II} + a) & 163^\circ \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{O}(19, \text{I}) & 3,16 \text{ \AA} \\ \text{Cl}^-(1, \text{I}) \cdots \text{H}(39, \text{I}) - \text{O}(19, \text{I}) & 154^\circ \end{array}$$

et par l'intermédiaire de leur atome d'oxygène aux molécules de dipeptides, respectivement $-\text{COOH} \cdots \text{OH}_2$ $W(2)$:

$$\begin{array}{ll} \text{O}(20, \text{I}) \cdots \text{O}(10, \text{I}) & 2,59 \text{ \AA} \\ \text{O}(20, \text{I}) \cdots \text{H}(30, \text{I}) - \text{O}(10, \text{I}) & 177^\circ \end{array}$$

et $-\text{NH}_3 \cdots \text{OH}_2$ $W(1)$:

$$\begin{array}{ll} \text{O}(19, \text{I}) \cdots \text{N}(3, \text{I}) & 2,70 \text{ \AA} \\ \text{O}(19, \text{I}) \cdots \text{H}(28, \text{I}) - \text{N}(3, \text{I}) & 153^\circ \end{array}$$

Les molécules d'eau sont souvent présentes dans les structures d'acides, de dipeptides et de leurs chlorures (Kennard, 1970), assurant des ponts hydrogène entre groupements basiques et acides.

Conformations moléculaires: discussion

La conformation de la forme L des dipeptides Gly-Phe et Ala-Phe est définie en ce qui concerne le résidu phénylalanine par les angles dièdres $\varphi_2[\text{C}(5) - \text{N}(7) - \text{C}(8) - \text{C}(9)]$ et $\psi_2[\text{N}(7) - \text{C}(8) - \text{C}(9) - \text{O}(11)]$ pour la chaîne principale, $\chi_1[\text{N}(7) - \text{C}(8) - \text{C}(12) - \text{C}(13)]$ et $\chi_2[\text{C}(8) - \text{C}(12) - \text{C}(13) - \text{C}(14)]$ pour la chaîne latérale auquel il faut ajouter l'angle $\psi_1[\text{N}(3) - \text{C}(4) - \text{C}(5) - \text{N}(7)]$ pour le résidu glycyl ou alanyl. Dans le Tableau 4 sont rassemblées les valeurs des angles conformationnels

conformément aux nouvelles conventions (IUPAC-IUB, 1970) pour les deux dipeptides étudiés, le tripeptide Gly-L-Phe-Gly et l'acide L-Phe-HCl (Gurskaya, 1964).

Les conformations des dipeptides étudiés sont représentées sur la Fig. 3, ainsi d'ailleurs que celles des dipeptides glycyl-L-tyrosine. $2\text{H}_2\text{O}$ (Cotrait & Barrans, 1972) et glycyl-L-tyrosine. $\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Smith & Wiebenga, 1953).

Tableau 4. Valeurs des angles conformationnels

| | ψ_1 | φ_2 | ψ_2 | χ_1 | χ_2 |
|-------------|----------|-------------|----------|----------|----------|
| Phe-HCl | | | 178° | 62° | 84° |
| Gly-Phe HCl | -161° | -62° | 147 | 173 | 88 |
| Ala-Phe HCl | 156 | -137 | 176 | 60 | 87 |
| Gly-Phe-Gly | -133 | -126 | 134 | 185 | 102 |

Aucune conclusion ne peut être tirée relativement à la conformation de la chaîne principale (φ, ψ) qui dépend en grande partie du nombre et de la force des

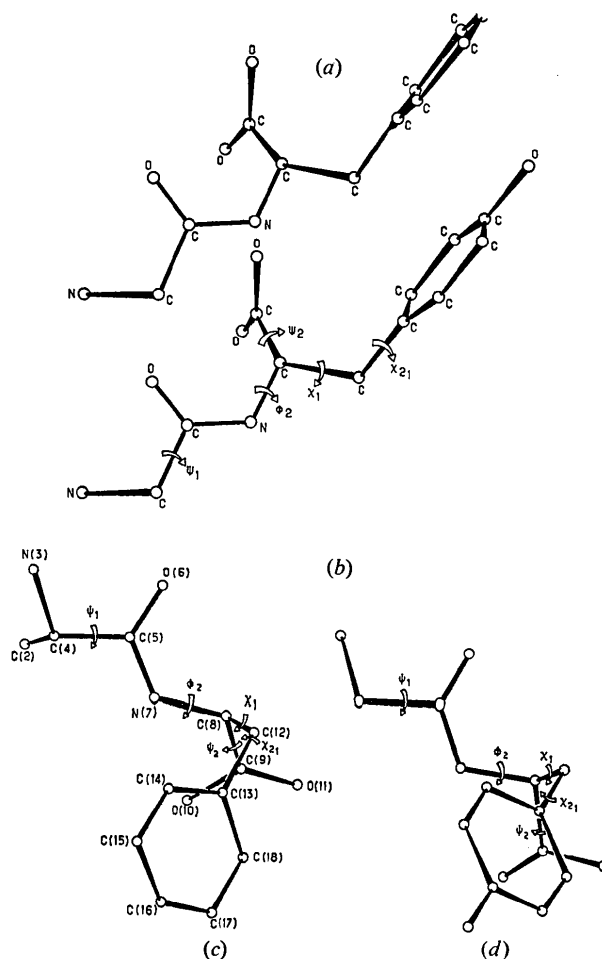


Fig. 3. Projections sur le plan moyen peptidique de: (a) Gly-L-Phe.HCl; (b) Gly-L-Tyr.HCl; (c) Gly-L-Tyr; (d) L-Ala-L-Phe.HCl.

liaisons hydrogène dans lesquelles sont engagés les groupements NH_3^+ et COOH . Il n'en va pas de même pour la chaîne latérale (χ_1, χ_2) placée dans un environnement hydrophobe. L'angle χ_1 est très proche de 60 ou 180° tandis que l'angle χ_2 est très voisin de 90° avec le noyau phényle perpendiculaire au plan $\text{C}_\alpha\text{C}_\beta\text{C}_\gamma$. Soulignons qu'un phénomène semblable est observé pour le résidu tyrosine puisque sur 6 composés dont la structure est actuellement connue (Cotrait, 1973), l'angle χ_1 est très voisin d'une des 3 valeurs $60, 180$ ou 300° , χ_2 étant compris entre 60° et 100° (valeur moyenne 75°). Il apparaît donc que la chaîne latérale du résidu phénylalanine ne puisse adopter que deux et peut-être trois conformations. Nous pensons que l'existence d'un nombre très réduit de conformations, malgré plusieurs liaisons hydrogène assez fortes s'explique par la présence de molécules d'eau: en formant des ponts hydrogène, elles permettraient aux dipeptides de conserver une conformation proche d'une conformation préférentielle. Les résultats cristallographiques sont en bon accord avec des calculs effectués par des méthodes semi-empiriques qui prévoient 3 conformations préférentielles pour tous les résidus aromatiques avec χ_1 proche de $60, 180$ ou 300° , et χ_2 voisin de 90° [en fait à chacune des 3 valeurs de χ_1 correspond une zone de stabilité plus ou moins large pour χ_2 (Ponnuswarny & Sasisekharan, 1971)]. Le calcul par la méthode quantique *PCILO* (Maigret, Pullman & Perahia, 1971) par contre, prévoit 2 conformations préférentielles pour le résidu phénylalanine, dans le *N*-acétyl-*L*-phénylalanil méthylamide, avec d'une part $\chi_1 = 180^\circ$ et d'autre part $\chi_2 = 60$ ou 300° .

A titre d'illustration, soulignons que:

(1) La conformation du dipeptide Gly-*L*-Phe est très proche de celle du dipeptide Gly-*L*-Tyr dans Gly-*L*-

Tyr. HCl. $2\text{H}_2\text{O}$ (Smith & Wiebenga, 1953) ainsi qu'on peut le voir sur la Fig. 3 avec respectivement:

$$\begin{aligned} \psi_1 = -161, \varphi_2 = -62, \psi_2 = 147, \chi_1 = 173, \chi_2 = 88^\circ; \\ \psi_1 = -173, \varphi_2 = -46, \psi_2 = 148, \chi_1 = 188, \chi_2 = 65^\circ. \end{aligned}$$

(2) De même la conformation du dipeptide *L*-Ala-*L*-Phe est pratiquement identique à celle du dipeptide hydraté Gly-*L*-Tyr. $2\text{H}_2\text{O}$ (Cotrait, 1973) avec respectivement:

$$\begin{aligned} \psi_1 = 156, \varphi_2 = -137, \psi_2 = 176, \chi_1 = 60, \chi_2 = 87^\circ; \\ \psi_1 = -162, \varphi_2 = -155, \psi_2 = -174, \chi_1 = 57, \chi_2 = 90^\circ; \end{aligned}$$

bien que la nature et la force des liaisons hydrogène varient notablement d'un composé à l'autre.

Références

- COTRAIT, M. (1973). First European Crystallographic Meeting, Bordeaux.
- COTRAIT, M. & BARRANS, Y. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 301-304.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368-376.
- GURSKAYA, G. V. (1964). *Kristallografiya*, **9**, 839.
- IUPAC-IUB. (1970). *J. Mol. Biol.* **52**, 1-17.
- KENNARD, O. (1970). *Molecular Structures and Dimensions*, Vol. I, p. 343.
- LAKSHMINARAYANAN, A. V., SASISEKHARAN, V. & RAMACHANDRAN, G. N. (1971). *Conformation of Biopolymers*, Vol. I, pp. 61-81. London: Academic Press.
- MAIGRET, B., PULLMAN, B. & PERAHIA, D. (1971). *Biopolymers*, **10**, 107-128.
- MARSH, R. E. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 1110-1116.
- PONNUSWARNY, P. K. & SASISEKHARAN, V. (1971). *Int. J. Prot. Res.* **III**, 9-18.
- SMITH, D. W. & WIEBENGA, E. M. (1953). *Acta Cryst.* **6**, 531-539.