

Molekül- und Kristallstruktur von (*S*)-*N,N'*-Di-*tert*-butyl-2-[*N*-(1-phenylethyl)benzamido]malonamid, einem Nebenprodukt der Vierkomponenten-Kondensation (4CC)

VON ALFRED GIAREN UND BERNHARD DEDERER

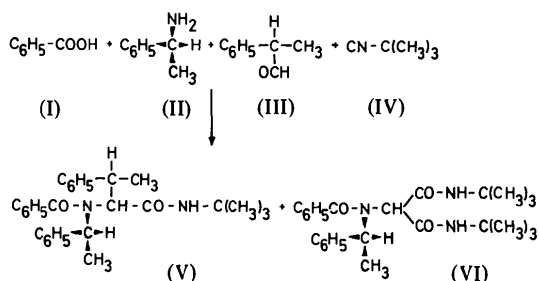
Max-Planck-Institut für Biochemie, Abteilung für Strukturforschung I, Am Klopferspitz,
8033 Martinsried/München, Bundesrepublik Deutschland

(Eingegangen am 17. Mai 1977; angenommen am 22. August 1977)

(*S*)-*N,N'*-Di-*tert*-butyl-2-[*N*-(1-phenylethyl)benzamido]malonamide (MALONA), $C_{26}H_{35}N_3O_3$, the by-product of the four-component condensation (4CC), crystallizes in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with $a = 18.092$ (8), $b = 8.565$ (4), $c = 16.680$ (8) Å, $Z = 4$. 2719 independent reflexions were measured on an automatic diffractometer using Cu $K\alpha$ radiation. The structure was solved by direct methods. The least-squares refinement yielded a final R index of 0.059 for 1528 observed reflexions. The molecule contains fragments of polypeptide chains. The configuration and conformation is compared with that of peptides. In particular, a weak intramolecular hydrogen bond between an N–H proton as donor and an acylamide N as acceptor allows a correlation to be made with proteins, suggesting a new principle of stabilization of coil regions in proteins.

Einleitung

Führt man die Vierkomponenten-Kondensation (4CC) (Ugi & Kaufhold, 1967; Gokel, Lüdke & Ugi, 1971) von Benzoesäure (I), (*S*)- α -Phenylethylamin (II), 2-Phenylpropionaldehyd (III) und *tert*-Butylisocyanid (IV) in stark verdünnter methanolischer Lösung durch (Gieren, Dederer, George, Marquarding & Ugi, 1977), dann entsteht neben den zu erwartenden stereoisomeren α -Acylcarbonamiden (V) zusätzlich ein bisher unbekanntes Nebenprodukt (VI).



In Anbetracht der präparativen Bedeutung der 4CC, insbesondere im Hinblick darauf, dass sie in der Peptidsynthese eingesetzt werden soll (Ugi, Offermann, Herlinger & Marquarding, 1967), war eine eindeutige Identifizierung dieses Nebenproduktes wünschenswert. Chemisch-analytische und spektroskopische Methoden (IR, NMR, MS) deuteten auf die Konfiguration eines (*S*)-*N,N'*-Di-*tert*-butyl-2-[*N*-(1-phenylethyl)benzamido]malonamids (VI) hin – im folgenden als MALONA abgekürzt – welche jedoch im Widerspruch

zu den bisherigen Vorstellungen über den Reaktionsmechanismus der 4CC stand. Vorläufige Ergebnisse wurden bereits an anderer Stelle (Gieren *et al.*, 1977) mitgeteilt.

Experimentelles

Orthorhombische Kristalle von MALONA ($C_{26}H_{35}N_3O_3$) wurden aus Petrolether gewonnen. Raumgruppe: $P2_12_12_1$ (Nr. 19) mit $a = 18,092$ (8), $b = 8,565$ (4), $c = 16,680$ (8) Å; $D_x = 1,124$, $D_m = 1,127$ g cm^{-3} ; $Z = 4$. Die Vermessung der Reflexintensitäten wurde mit einem Kristall der Dimensionen $0,22 \times 0,06 \times 0,27$ mm auf einem lochstreifengesteuerten Einkristalldiffraktometer der Fa. Siemens unter Verwendung von Cu $K\alpha$ -Strahlung (Ni-Filter) durchgeführt ($\theta \leq 70^\circ$; Fünf-Wert-Messung [‘five-point measurement’ (Hoppe, 1969)], $\theta/2\theta$ -Abtastung}. Von 2719 vermessenen unabhängigen Reflexen waren 1191 unbeobachtet ($I \leq 2\sigma_I$). Für die Intensitäten der unbeobachteten Reflexe wurde $I = 2\sigma_I$ gesetzt. Auf eine Absorptionskorrektur wurde verzichtet ($\mu = 5,96$ cm^{-1}).

Lösung und Verfeinerung der Struktur

Die verwendeten Rechenprogramme entstammen im wesentlichen dem XRAY-67-Programmsystem (Stewart, 1967), in welches unter anderem das Programm PHASDT zur Phasenbestimmung nach der direkten Methode (Hoppe, Gassmann & Zechmeister, 1970) eingebaut wurde. Die Atomformfaktoren für C,

N und O wurden den *International Tables for X-ray Crystallography* (1962) entnommen; die Atomformfaktoren für H sind die von Stewart, Davidson & Simpson (1965) angegebenen. Als Rechenmaschine diente hauptsächlich eine IBM 360/91-Anlage.

Die Wilson-Statistik bestätigte die azentrische Raumgruppe. Die Lösung der Struktur erfolgte mit direkten Methoden. Hierzu wurden 300 Reflexe mit den grössten E Werten herangezogen ($E_{\max} = 3,3$; $E_{\min} = 1,4$). Zur Definition des Ursprungs und der Entscheidung zwischen den beiden möglichen enantiomorphen Strukturen wurden die Phasen von vier Reflexen – drei Reflexe zentrosymmetrischer Projektionen und ein Reflex mit allgemeinen Indizes – festgelegt. Zusätzlich wurden in den Startphasensatz vier weitere Reflexe – zwei Reflexe einer zentrosymmetrischen Projektion und zwei Reflexe mit allgemeinen Indizes – aufgenommen. Die Phasen dieser Reflexe wurden permutiert (16 Permutationen). Die Reflexe mit allgemeinen Indizes im Startphasensatz wurden so ausgewählt, dass auf Grund ihrer Tripelproduktbeziehungen mit Reflexen zentrosymmetrischer Projektionen – die Raumgruppe $P2_12_12_1$ besitzt drei zentrosymmetrische Projektionen – ihr Real- oder Imaginärteil nahe Null war. Die nach dem Konsistenz-(Q)-Kriterium (Zechmeister, 1969) beste Lösung lieferte die Phasen von 299 Reflexen. Eine mit diesen berechnete E -Fourier-Synthese bildete alle Atome ausser den H-Atomen ab. Die Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Quadrate (*ORFLS*-Programm von Busing, Martin & Levy, 1962) wurde zunächst mit isotropen Temperaturfaktoren bis zu einem R -Wert von 8,6% durchgeführt ($R = \sum |F_o| - |F_c| / \sum |F_o|$). Nach Einführung der anisotropen Temperaturfaktoren wurde aus rechentechnischen Gründen jeder Verfeinerungszyklus in zwei überlappende Teilzyklen aufgeteilt. Es wurden Einheitsgewichte verwendet. In einer Differenz-Fourier-Synthese konnten zwar alle H-Atome (35) aufgefunden werden, jedoch waren einige durch sehr unscharfe und deformierte Maxima charakterisiert, insbesondere solche H-Atome, welche an C-Atomen mit extrem hohen Temperaturfaktoren gebunden waren. Die Einbeziehung aller H-Atome in die Verfeinerung machte daher Schwierigkeiten, weshalb die Lagekoordinaten von acht Wasserstoffatomen festgehalten und nur noch deren Temperaturfaktoren mitverfeinert wurden. Bei einem R -Wert von 5,9% (beobachtete Reflexe) trat Konvergenz ein. In den letzten Verfeinerungszyklen wurden 47 Reflexe mit $|\Delta F| = ||F_o| - |F_c|| > 4$ nicht mehr zur Berechnung der Parameterverschiebungen herangezogen. Von der im *ORFLS*-Programm (Busing, Martin & Levy, 1962) des *XRAY-67*-Programmsystems (Stewart, 1967) vorgesehenen Möglichkeit der gesonderten Behandlung der nicht beobachteten Reflexe wurde Gebrauch gemacht. Ein solcher Reflex wurde nur noch dann zur Berechnung der Parameterverschiebungen herangezogen, wenn $\Delta F = |F_o| - |F_c| < 0$ war. Die endgültigen

Tabelle 1. *Relative Atomkoordinaten* ($\times 10^4$) *der Nichtwasserstoffatome*

Die geschätzten Standardabweichungen sind in Einheiten der letzten Stelle.

	x	y	z
O(1)	5819 (6)	1227 (3)	1603 (3)
O(2)	2176 (7)	1517 (4)	3231 (3)
O(3)	3023 (7)	-22 (3)	2466 (4)
N(1)	4192 (7)	566 (4)	821 (4)
N(2)	4700 (8)	1744 (4)	2994 (4)
N(3)	1685 (6)	855 (3)	1803 (3)
C(1)	5337 (9)	209 (5)	279 (5)
C(2)	4492 (8)	1011 (4)	1424 (4)
C(3)	3064 (9)	1308 (5)	1891 (5)
C(4)	3294 (9)	1514 (5)	2787 (5)
C(5)	5238 (10)	1943 (5)	3811 (5)
C(6)	259 (8)	1156 (5)	1414 (5)
C(7)	-383 (14)	1814 (8)	1869 (8)
C(8)	571 (9)	1292 (4)	529 (4)
C(9)	574 (9)	700 (5)	10 (4)
C(10)	880 (12)	789 (7)	-806 (6)
C(11)	1155 (15)	1485 (9)	-1090 (7)
C(12)	1106 (18)	2083 (8)	-598 (9)
C(13)	833 (14)	1984 (6)	219 (7)
C(14)	1786 (11)	184 (5)	2182 (5)
C(15)	362 (13)	-313 (6)	2228 (5)
C(16)	-976 (18)	-94 (9)	2635 (6)
C(17)	-2200 (18)	-613 (13)	2722 (8)
C(18)	-2051 (24)	-1305 (12)	2401 (10)
C(19)	-765 (21)	-1491 (9)	2000 (11)
C(20)	497 (16)	-1011 (6)	1906 (8)
C(21)	6193 (16)	797 (9)	-194 (8)
C(22)	4421 (13)	-325 (7)	-246 (8)
C(23)	6469 (17)	-247 (9)	774 (10)
C(24)	6950 (16)	2099 (15)	3738 (9)
C(25)	4376 (28)	2574 (10)	4122 (9)
C(26)	5067 (26)	1316 (10)	4364 (8)

Atomkoordinaten der Nichtwasserstoffatome sind in Tabelle 1 zusammengefasst.* Die Atomkoordinaten geben die absolute Konfiguration des Moleküls wieder, wenn man sie auf ein Rechtssystem bezieht. Die absolute Konfiguration wurde zwar nicht röntgenographisch festgelegt, jedoch ist die S -Konfiguration an C(6) eindeutig durch die Verwendung von (S)- α -Phenylethylamin bei der Synthese vorgegeben. Fig. 1 enthält eine Darstellung der Schwingungsellipsoide. Ungewöhnlich hohe Temperaturparameter treten an den Methyl-C-Atomen der *tert*-Butylgruppe C(5) und an einigen C-Atomen des an C(14) gebundenen Phenylringes auf (Parameter B des Debye-Waller-Faktors = $12-13 \text{ \AA}^2$).

* Die Liste der Strukturparameter sowie Tabellen mit den anisotropen Temperaturfaktoren der Nichtwasserstoffatome, mit den Atomkoordinaten und isotropen Temperaturfaktoren der H-Atome und allen Bindungsabständen und -winkeln sind bei der British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 32995: 19 pp.) hinterlegt. Kopien sind erhältlich durch: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, England.

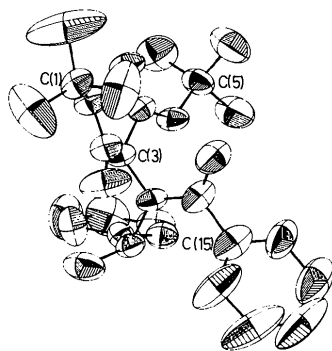
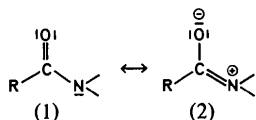


Fig. 1. Thermische Schwingungen in MALONA. Projektion des Moleküls (ausser H-Atomen) auf die (001)-Ebene. Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit innerhalb der Ellipsoide beträgt 50% (Johnson, 1965).

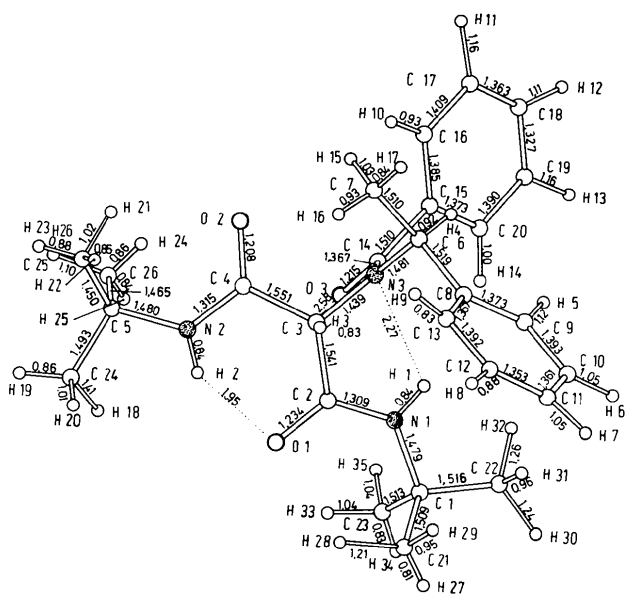
Beschreibung und Diskussion der Molekülstruktur

Die Röntgenstrukturanalyse lieferte für MALONA die vermutete Struktur eines Malonsäurediamidderivates (Fig. 2a,b), welches aus den Reaktionskomponenten der 4CC-Reaktion durch formale Abspaltung von Ethylbenzol unter Einbeziehung eines zweiten Moleküls der Isonitrilkomponente entsteht. Fig. 2(a), (b) enthält die Bindungsabstände und -winkel; Fig. 3 zeigt eine stereoskopische Darstellung des Moleküls.

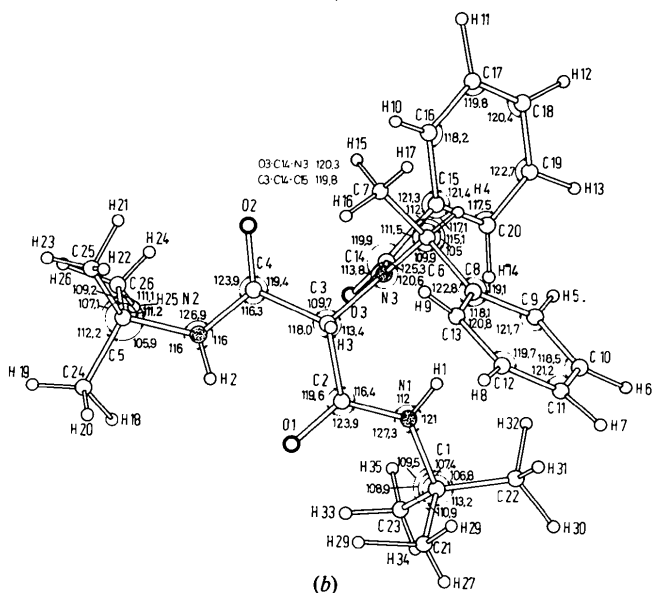
Das Molekül enthält drei Carbonsäureamidgruppierungen, und zwar im Malonsäurediamidteil zwei Amide eines primären Amins und an C(3) substituiert das Amid eines sekundären Amins. Entsprechend der π -Resonanz in den Säureamidgruppierungen zwischen den Resonanzformeln (1) und (2) sind die Amid-C—N-Bindungen gegenüber einer Einfachbindung stark verkürzt. Die Säureamidgruppierungen sind in erster Näherung eben. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, beträgt die maximale Verdrillung um die Säureamid-C—N-Bindungen 14° . Die Konfiguration an den Amidbindungen des Malonsäurediamidmolekülteils ist dergestalt, dass der N—H-Wasserstoff und der Carbonylsauerstoff eine *trans*-Stellung einnehmen. Diese Konfiguration entspricht derjenigen der Peptidbindung in Proteinen. Die Konfiguration an der Amidbindung C(14)—N(3) bringt den Phenyl- und den 1-Phenylethylrest in *cis*-Stellung.



Da die Verbindung MALONA zwei Bruchstücke einer Peptidkette enthält, und zwar die Atomkette C(15) \rightarrow C(1) und C(15) \rightarrow C(5), liegt es nahe, die geometrischen Parameter der Säureamidgruppen mit den analogen in Peptiden zu vergleichen (Tabelle 3). Im Malonsäurediamidteil von MALONA sind die Längen



(a)



(b)

Fig. 2. Molekülstruktur von MALONA (a) mit Bindungsabständen, (b) mit Bindungswinkeln. Die Standardabweichungen betragen im Mittel 0,005 Å (C—H: 0,04 Å) für Bindungsabstände und $0,3^\circ$ für Bindungswinkel (Zeichenprogramm: Steigemann, 1968).

der Amidbindungen innerhalb der Fehlergrenzen gleich lang und vergleichbar mit der Standardbindungsgröße in Peptiden, während der analoge Abstand N(3)—C(14) vergrößert ist. Die von den Amidstickstoffatomen ausgehenden N—C-Einfachbindungen des Typs sp^2 — sp^3 sind bis auf N(3)—C(3) gleich lang und gegenüber dem Vergleichswert verlängert, wofür der hohe Substitutionsgrad der C-Atome dieser Bindungen ausschlaggebend sein könnte. Demgegenüber ist die

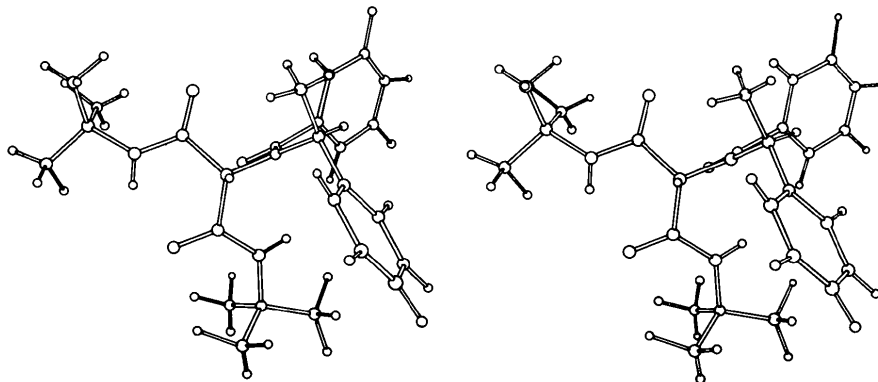


Fig. 3. Stereoskopische Darstellung von MALONA (Zeichenprogramm: Steigemann, 1968).

Tabelle 2. Diederwinkel ($^{\circ}$) an den Säureamidbindungen

C(3)—C(2)—N(1)—C(1)	179,8
O(1)—C(2)—N(1)—H(1)	-178,3
O(1)—C(2)—N(1)—C(1)	3,6
C(3)—C(2)—N(1)—H(1)	-2,0
C(3)—C(4)—N(2)—C(5)	-177,3
O(2)—C(4)—N(2)—H(2)	172,5
O(2)—C(4)—N(2)—C(5)	9,3
C(3)—C(4)—N(2)—H(2)	-14,1
C(15)—C(14)—N(3)—C(3)	172,6
O(3)—C(14)—N(3)—C(6)	178,2
O(3)—C(14)—N(3)—C(3)	-9,0
C(15)—C(14)—N(3)—C(6)	-0,2

Tabelle 3. Vergleich von Bindungsabständen (\AA) und -winkeln ($^{\circ}$) in Peptiden (a) (Dickerson & Geis, 1969) mit analogen Grössen in MALONA (b)

	(a)		(b)	
N—C(=O)	1,325	N(1)—C(2)	1,309 (9)	
		N(2)—C(4)	1,315 (10)	
		N(3)—C(14)	1,367 (10)	
N—C $_{\alpha}$	1,455	N(1)—C(1)	1,479 (10)	
		N(2)—C(5)	1,480 (9)	
		N(3)—C(6)	1,481 (9)	
		N(3)—C(3)	1,439 (9)	
C=O	1,24	C(2)—O(1)	1,234 (8)	
		C(4)—O(2)	1,208 (9)	
		C(14)—O(3)	1,215 (11)	
C $_{\alpha}$ —C—N	116	—C(2)—	—C(4)—	
		116,4 (6)	116,3 (6)	—C(14)—
		119,8 (7)	119,8 (7)	119,8 (7)
		120,3 (8)	120,3 (8)	120,3 (8)
N—C—O	123,5	123,9 (6)	123,9 (7)	
		120,5	119,6 (6)	119,4 (7)
O—C—C $_{\alpha}$	120,5	119,6 (6)	119,4 (7)	
		119,9 (8)	119,9 (8)	119,9 (8)
C $_{\alpha}$ —N—C	122	—N(1)—	—N(2)—	
		127,3 (6)	126,9 (6)	—N(3)—
		113,8 (6)	113,8 (6)	113,8 (6)

Bindung N(3)—C(3) etwas verkürzt. Die Verlängerung der N(3)—C(14) – und die Verkürzung der N(3)—C(3) – Bindungslänge kann man auf einen induktiven Effekt, bedingt durch die Substitution von C(3) mit zwei elektrophilen C=O-Gruppen, zurückführen. Durch einen Elektronenzug des positivierten C(3) wird Elektronendichte von N(3) in die Bindung N(3)—C(3) abgezogen, was gleichzeitig einen erhöhten Anteil der Resonanzformel (1) bewirkt. Wegen der stärkeren Betonung dieser Resonanzformel nimmt die Basizität von N(3) zu, und als Folge kann sich eine innermolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Wasserstoffatom der Amidgruppe N(1)—H(1) als Donator und – in ungewöhnlicher Weise – mit einem Amidstickstoff als Akzeptor ausbilden. Der H(1)···N(3)-Abstand beträgt 2,27 \AA und der N(1)···N(3)-Abstand 2,74 \AA . Der Winkel N(1)—H(1)···N(3) ist 116 $^{\circ}$. Durch diese H-Brücke wird ein innermolekularer Fünfring gebildet. Eine stärkere innermolekulare Wasserstoffbrücke, die einen Sechsring schliesst, besteht zwischen dem Carbonsauerstoff O(1) als Akzeptor und der Amidgruppe N(2)—H(2) als Donator [H(2)···O(1) = 1,95; N(2)···O(1) = 2,67 \AA ; N(2)—H(2)···O(1) = 143 $^{\circ}$]. Erwartungsgemäss ist der C=O-Abstand derjenigen C=O-Gruppe, welche als Akzeptor der H-Brücke wirkt, etwas länger als die C=O-Abstände der beiden anderen C=O-Gruppen, die keine H-Brücken bilden (Tabelle 3).

Die Winkel an den C(=O)-Atomen im Malonsäurediamidteil von MALONA sind mit den Vergleichswerten der Tabelle in guter Übereinstimmung, während der C—C—N- und N—C—O-Winkel an C(14) der Benzamidgruppierung deutlich abweichen. Die Ursache für die Vergrößerung des einen bzw. Verkleinerung des anderen Winkels ist die Abstossung der bezüglich der N(3)—C(14)-Bindung *cis*-ständigen Substituenten Phenyl und 1-Phenylethyl. Aus dem gleichen Grund wird der Winkel C(6)—N(3)—C(14) = 125,3 $^{\circ}$ auf Kosten des gegenüber dem Vergleichswert der Tabelle

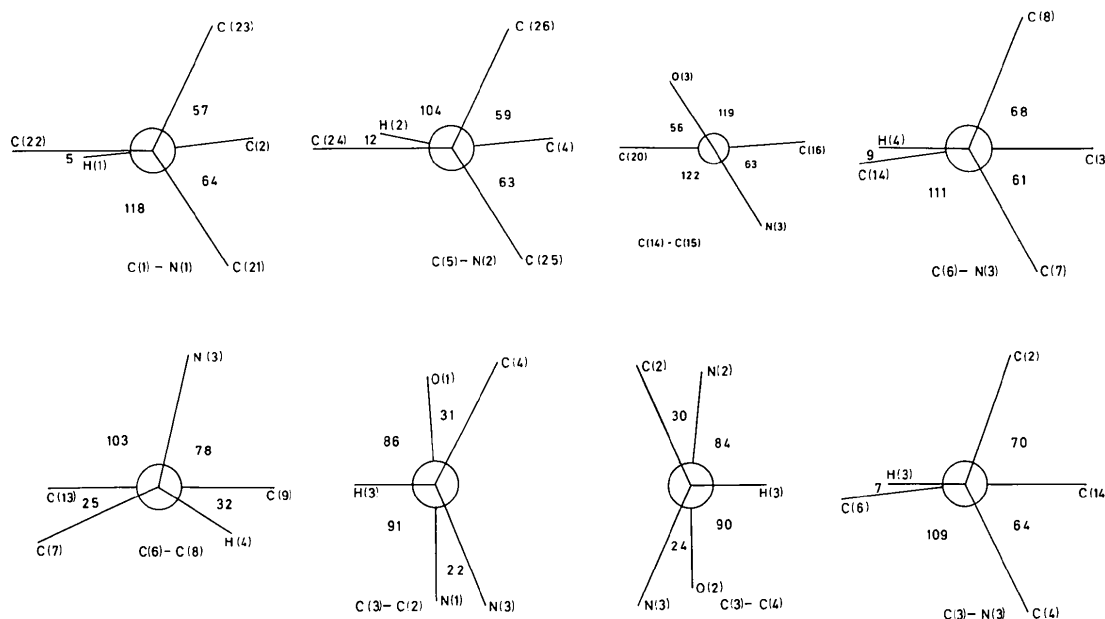


Fig. 4. Diederwinkel an den Bindungen mit 'freier Drehbarkeit' in der Darstellung von Newman-Diagrammen. Die C—CH₃-Bindungen der *tert*-Butylgruppen sind ausgelassen.

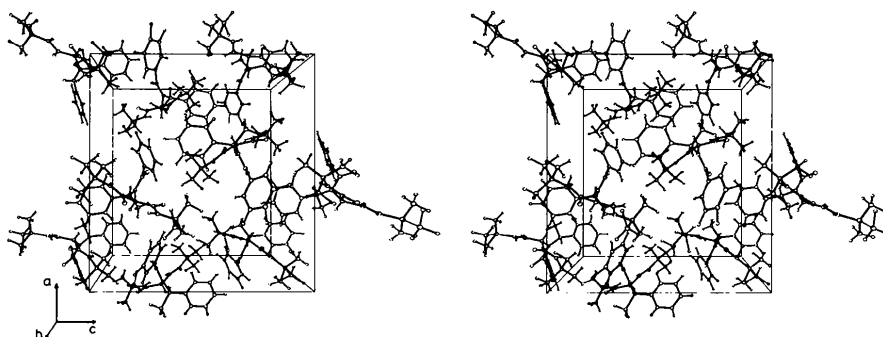


Fig. 5. Stereoskopische Darstellung der Packung der Moleküle in der Elementarzelle (Zeichenprogramm: Steigemann, 1968).

3 verkleinerten Winkels C(14)—N(3)—C(3) vergrößert. Die C—N—C Winkel an N(1) und N(2) sind aufgeweitet durch die Wechselwirkung der Carbonylsauerstoffatome O(1) und O(2) mit den Methylgruppen der *tert*-Butylgruppen, welche mit den C=O-Gruppen jeweils eine *gauche*-Anordnung bilden (Fig. 4).

Die partiellen Konformationen an den Bindungen C(14)—C(15) und C(6)—N(3) (Fig. 4) werden durch die Abstoßung der Substituenten an C(15) und C(6) beeinflusst. Der Phenylring an C(15) dreht um C(14)—C(15) aus der Säureamidebene heraus und weicht dabei der 1-Phenylethylgruppe aus, die sich ihrerseits um C(6)—N(3) so einstellt, dass die grossen Substituenten an C(6) (CH₃ und C₆H₅) von dem

Phenylring an C(15) wegweisen. Die partiellen Konformationen an der Bindung C(6)—C(8) im 1-Phenylethylrest werden dadurch charakterisiert, dass der grösste Substituent an C(6) auch die grössten Interplanarwinkel bildet. Die partiellen Konformationen an den von C(3) im Kern des Moleküls ausgehenden Bindungen (Fig. 4), welche entscheidend die Molekülgestalt festlegen, werden primär durch die schon erwähnten H-Brücken festgelegt, aber noch ein weiterer Effekt dürfte die Torsionswinkel an C(3)—N(3) bestimmen. Der C(3)···O(3)-Abstand beträgt nur 2,58 Å und ist bei weitem der kürzeste C···O-Kontakt der gesamten Struktur (Tabelle 4). Wie aus der stereoskopischen Abbildung des Moleküls (Fig. 3) und anhand der Bindungswinkel an C(3) ersichtlich ist, bilden die

Tabelle 4. Kürzeste innermolekulare Kontaktabstände (Å)

Es sind nur Kontaktabstände zwischen Atomen, die nicht den gleichen Bindungspartner haben, aufgeführt. Kontaktabstände innerhalb der Phenylringe und der *tert*-Butylgruppen sind nicht angegeben. Die Werte in Klammern in der ersten Spalte geben den maximal erfassten Abstand an.

O...N	O(1)...N(2)	2,67 (1)	N...H	N(3)...H(1)	2,27 (6)
(2,9)	O(2)...N(3)	2,69 (1)	(2,7)	N(3)...H(15)	2,52 (11)
				N(1)...H(35)	2,52 (13)
N...N	N(1)...N(3)	2,74 (1)		N(1)...H(29)	2,54 (8)
(3,0)				N(2)...H(24)	2,56 (-)
				N(2)...H(21)	2,57 (-)
O...O				N(1)...H(31)	2,60 (8)
(2,8)				N(2)...H(22)	2,62 (9)
				N(1)...H(28)	2,64 (10)
N...C	N(2)...C(2)	2,94 (1)		N(1)...H(33)	2,64 (9)
(3,1)				N(2)...H(20)	2,65 (-)
				N(1)...H(32)	2,68 (13)
C...C	C(4)...C(14)	2,90 (1)		N(2)...H(25)	2,68 (-)
(3,2)	C(6)...C(15)	2,95 (1)		N(1)...H(3)	2,69 (6)
	C(7)...C(13)	2,95 (2)		N(2)...H(18)	2,73 (-)
	C(2)...C(14)	3,02 (1)		N(2)...H(3)	2,74 (6)
	C(2)...C(23)	3,03 (3)		N(3)...H(16)	2,74 (8)
	C(4)...C(26)	3,05 (2)			
	C(4)...C(25)	3,07 (2)	C...H	C(24)...H(2)	2,36 (7)
	C(3)...C(7)	3,08 (1)	(2,8)	C(3)...H(1)	2,39 (6)
	C(2)...C(21)	3,09 (1)		C(15)...H(4)	2,43 (5)
	C(3)...C(8)	3,11 (1)		C(3)...H(2)	2,46 (7)
	C(6)...C(16)	3,21 (2)		C(22)...H(1)	2,46 (6)
				C(6)...H(3)	2,47 (6)
O...H	O(1)...H(2)	1,95 (6)		C(14)...H(4)	2,48 (5)
(2,6)	O(1)...H(33)	2,39 (8)		C(2)...H(2)	2,50 (7)
	O(2)...H(21)	2,45 (-)		C(7)...H(9)	2,52 (7)
	O(2)...H(24)	2,63 (-)		C(9)...H(4)	2,52 (5)
				C(14)...H(14)	2,54 (8)
H...H	H(9)...H(16)	2,24 (11)		C(6)...H(9)	2,55 (7)
(2,4)	H(4)...H(15)	2,25 (12)		C(16)...H(4)	2,57 (5)
	H(4)...H(17)	2,28 (11)		C(9)...H(1)	2,63 (6)
	H(10)...H(15)	2,29 (12)		C(14)...H(10)	2,65 (7)
	H(4)...H(5)	2,39 (8)		C(14)...H(1)	2,71 (6)
	H(2)...H(20)	2,40 (-)		C(6)...H(5)	2,72 (6)
	H(3)...H(16)	2,44 (11)		C(8)...H(1)	2,73 (6)
				C(8)...H(17)	2,73 (10)
O...C	O(3)...C(3)	2,58 (1)		C(2)...H(28)	2,74 (10)
(2,9)	O(3)...C(4)	2,83 (1)		C(2)...H(33)	2,76 (9)
	O(3)...C(2)	2,84 (1)		C(4)...H(24)	2,79 (-)
				C(8)...H(3)	2,80 (6)
				C(7)...H(3)	2,82 (6)
				C(8)...H(16)	2,82 (9)
				C(10)...H(31)	2,83 (8)
				C(13)...H(16)	2,84 (9)
				C(4)...H(21)	2,85 (-)
				C(3)...H(16)	2,89 (9)

Bindungspartner von C(3) und O(3) eine deformierte trigonale Bipyramide mit C(3) als Zentrum und O(3) und H(3) als Pyramidenspitzen. O(3) übt nach Art einer S_N2 -Reaktion einen nucleophilen Rückseitenangriff auf C(3) aus, wobei H(3) als austretende Gruppe fungiert. In MALONA liegt demnach ein 'eingefrorener' Übergangszustand einer 'klassischen' chemischen Reaktion (Waldensche Umkehr) vor. Die

'Reaktion' bleibt jedoch vor Erreichen des idealen Übergangszustandes stehen, unter anderem deshalb, weil kein Akzeptor für die austretende Gruppe H(3) vorliegt. Der nucleophile Rückseitenangriff von C(3) auf C(3) wird durch den erwähnten Elektronenzug der an C(3) gebundenen C=O-Gruppen erleichtert. 'Eingefrorene' nucleophile Substitutionsreaktionen an Kohlenstoffzentren mit tetraedrischem Übergangszustand (Bürgi, Dunitz & Shefter, 1974) und mit trigonal bipyramidalem Übergangszustand an einem Übergangsmetall (Bürgi, 1973) sind bereits beschrieben worden.

Die Peptidbruchstücke C(15)-C(14)(=O)-N(3)-C(3)-C(2)(=O)-N(1)H-C(1) und C(15)-C(14)(=O)-N(3)-C(3)-C(4)(=O)-N(2)H-C(5) symbolisieren in der Proteinnomenklatur - vom N-Terminus einer Peptidkette aus betrachtet - die Sequenz: $C_\alpha-C(=O)-NH-C_\alpha-C(=O)-NH-C_\alpha$. Die Diederwinkel $N-C_\alpha-C(=O)-N$ (ψ) und $(O=C)C-C_\alpha-N-C(=O)$ (ϕ) bestimmen die Faltung einer Peptidkette in einem Protein. In diesem Zusammenhang ist das Bruchstück C(15) → C(1) von Interesse, da es unter Umständen die Schleifen (Loops) in Proteinen beschreiben kann. Um festzustellen, ob gerade dieses Molekülbruchstück mit der Struktur von Proteinen korreliert ist, haben wir Vergleiche mit vier verfeinerten Proteinstrukturen angestellt, und zwar mit Erythrocyruorin, einem Insektenhämoglobin (Steigemann & Weber, 1977), der Endopeptidase Trypsin (Bode & Schwager, 1975), dem Trypsin-inhibitor Trasyol (Deisenhofer & Steigemann, 1975) und einem Bence-Jones Immunoprotein (Epp, Lattman, Schiffer, Huber & Palm, 1975). Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden wir an anderer Stelle im Detail berichten. Hier seien nur einige Aspekte kurz angesprochen. Uns interessierte insbesondere die Frage, ob die gefundene, unkonventionelle innermolekulare Wasserstoffbrücke N(1)-H(1)...N(3) eine Rolle bei der Stabilisierung von Schleifen bzw. Knäuel(Coil)-Bereichen in Proteinen spielen kann. In der Sequenz C(15) → C(1) beträgt der ψ -Winkel N(3)-C(3)-C(2)-N(1) 22° und der ϕ -Winkel C(2)-C(3)-N(3)-C(14) 70°. Der ψ -Winkel kontrolliert den H(1)...N(3)-Wasserstoffbrückenabstand und der ϕ -Winkel die Stellung des p_z -Orbitals an N(3) relativ zum N(3)-H(1)-Vektor. Eine optimale Wasserstoffbrücke der beschriebenen Art sollte bei einem ψ -Winkel von 0° und einem ϕ -Winkel von 90° auftreten. Wir haben bei den vier zitierten Proteinstrukturen die Verteilung der ψ/ϕ -Paare im ψ -Bereich von -50 bis +50° untersucht und zunächst eine Korrelation zwischen ψ und ϕ gefunden. Eine aus allen vier Proteinen abgeleitete ψ/ϕ -Korrelationsgerade verläuft durch den Punkt $\psi = 0^\circ$ und $\phi = 90^\circ$. Es ist daher plausibel, dass die beschriebene Wasserstoffbrücke mit N-H als Donator und einem Amidstickstoff als Akzeptor auch zur Stabilisierung von Proteinkonformationen beiträgt. Ausserdem fan-

den wir bei den ersten drei der zitierten Proteinstrukturen – die vierte besitzt eine geringere Auflösung – eine Korrelation zwischen $|\psi|$ und τ , dem Bindungswinkel an C_α innerhalb des Rückgrates (Backbone). Diese Korrelation sagt für den Bindungswinkel C(2)–C(3)–N(3) einen Wert grösser als den Tetraederwinkel von $109,5^\circ$ voraus. Die Vergrösserung dieses Winkels in MALONA findet demnach auch seine Parallele in Proteinstrukturen.

Kristallstruktur

Fig. 5 zeigt die Packung der Moleküle in der Elementarzelle. Besonders enge zwischenmolekulare Kontakte sind nicht festzustellen. Alle zwischenmolekularen Atomabstände sind grösser als die Summe der van-der-Waals-Radien. Daher kann man grössere Einflüsse der Kristallpackung auf die Molekülgeometrie ausschliessen.

Wir danken den Herren Dr W. Bode, Dr J. Deisenhofer, Dr O. Epp, Professor R. Huber, Dr P. Schwager, Dr W. Steigemann und Diplom-Physiker E. Weber für die Überlassung der Proteinstrukturdaten.

Literatur

- BODE, W. & SCHWAGER, P. (1975). *J. Mol. Biol.* **98**, 693–717.
- BÜRGI, H. B. (1973). *Inorg. Chem.* **12**, 2321–2325.
- BÜRGI, H. B., DUNITZ, J. D. & SHEFTER, E. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 1517–1527.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- DEISENHOFER, J. & STEIGEMANN, W. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 238–250.
- DICKERSON, R. E. & GEIS, I. (1969). *The Structure and Action of Proteins*, S. 13. New York, Evanston, London: Harper & Row.
- EPP, O., LATTMAN, E. E., SCHIFFER, M., HUBER, R. & PALM, W. (1975). *Biochemistry*, **14**, 4943–4952.
- GIEREN, A., DEDERER, B., GEORGE, G., MARQUARDING, D. & UGI, I. (1977). *Tetrahedron Lett.* pp. 1503–1506.
- GOKEL, G., LÜDKE, G. & UGI, I. (1971). *Isonitrile Chemistry*, Herausgeber I. UGI, Kap. 8. New York, London: Academic Press.
- HOPPE, W. (1969). *Acta Cryst.* **A24**, 67–76.
- HOPPE, W., GASSMANN, J. & ZECHMEISTER, K. (1970). *Crystallographic Computing*, Herausgeber F. R. AHMED, S. 26. Copenhagen: Munksgaard.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Bd. III, Tabelle 3.3.1A. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- STEIGEMANN, W. (1968). Diplomarbeit, TU München.
- STEIGEMANN, W. & WEBER, E. (1977). In Vorbereitung.
- STEWART, J. M. (1967). The XRAY 67 system. Tech. Rep. TR-67-58. Computer Science Centre, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- UGI, I. & KAUFHOLD, G. (1967). *Justus Liebigs Ann. Chem.* **709**, 11–28.
- UGI, I., OFFERMANN, K., HERLINGER, H. & MARQUARDING, D. (1967). *Justus Liebigs Ann. Chem.* **709**, 1–10.
- ZECHMEISTER, K. (1969). Dissertation, TU München. S. 50.