

## Structure Cristalline et Moléculaire de la *trans*-Carboxy-4 L-Proline ( $C_6H_9NO_4$ )

PAR L. DUPONT, J. LAMOTTE, H. CAMPSTEYN ET M. VERMEIRE

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

ET A. WELTER

Laboratoire de Chimie Organique, Institut de Chimie B6, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 19 juillet 1977, accepté le 14 septembre 1977)

The crystal and molecular structure of *trans*-4-carboxy-L-proline ( $C_6H_9NO_4$ ), a natural product isolated from *Azelia bella* Harms, has been determined by single-crystal X-ray diffraction. The crystals are monoclinic,  $P2_1$ ,  $a = 6.735$ ,  $b = 8.544$ ,  $c = 5.645$  Å and  $\beta = 99.77^\circ$ . The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares procedures to a final conventional  $R$  value of 0.055 for 1427 observed unique reflexions. All H atoms have been included in the refinement. The configuration of the 4-carboxy group is *trans*. All bond distances and angles are in good agreement with expected values. The packing of the molecules is very close. There are many short hydrogen bonds and van der Waals interactions. In particular, there is a short C...O interaction of 2.858 Å.

### Introduction

Dans le cadre de leurs recherches sur les acides aminés libres des légumineuses, Welter, Marlier & Dardenne (1977) ont isolé un nouvel imino-acide à partir de graines d'*Azelia bella* Harms. Sa structure a été déterminée par méthodes chimiques et physiques comme étant la carboxy-4 L-proline (Fig. 1). En vue de préciser le caractère *cis* ou *trans* du groupe carboxyle, l'étude par diffraction des rayons X a été entreprise. Elle fait suite à deux autres études structurales publiées récemment: la structure de l'acide [amino-1'(*S*) carboxyméthyl]-3(*R*) oxo-2 pyrrolidinecarboxylique-5(*S*) (Dupont, Dideberg & Welter, 1975) et la structure de la dihydroxyméthyl-2,5 dihydroxy-3,4 pyrrolidine (Lamotte, Dupont & Dideberg, 1977).

### Détermination de la structure

Les principales données physiques et cristallographiques sont reprises dans le Tableau 1. Les intensités des rayons X diffractés ont été mesurées au moyen d'un diffractomètre automatique à quatre cercles Hilger & Watts. La structure a été résolue par méthode directe (programme *MULTAN*). Un premier calcul de *MULTAN* avec 300  $E_h$ , 2000 triples produits, 2 réflexions fixées par la relation  $\Sigma_1$  et 3 réflexions dans la base de départ ( $\varphi = \pm\pi/4$ ,  $\pm 3\pi/4$ ) n'a pas permis d'obtenir la solution. Diverses tentatives d'utilisation de *MULTAN* dans des conditions différentes ont ensuite été effectuées. Finalement un calcul avec 100  $E_h$ , 1000 triples produits, 0 réflexions  $\Sigma_1$  et 4 réflexions dans la base de départ a permis de situer deux fragments O-C-O dans la maille ( $R = 33,2\%$  pour 85  $E_h > 1,77$ ). Cette solution correspond au deuxième

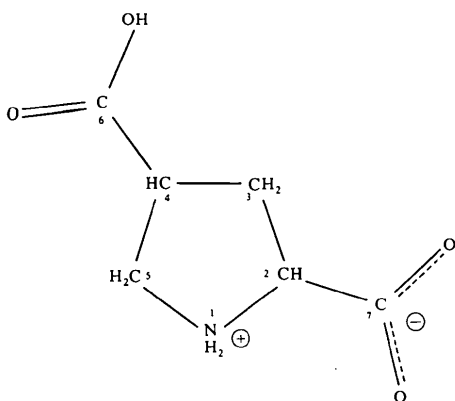


Fig. 1. Numérotation des atomes de la *trans*-carboxy-4 L-proline.

Tableau 1. Données physiques et cristallographiques

$C_6H_9NO_4$	Groupe spatial: $P2_1$
$M_r = 159,1$	$V = 321,8$ Å <sup>3</sup>
Monoclinique	$Z = 2$
$a = 6,735$ (3) Å	$F(000) = 168$
$b = 8,544$ (3)	$D_x = 1,642$ g cm <sup>-3</sup>
$c = 5,645$ (3)	$\mu(\text{Mo } K\alpha) = 1,49$ cm <sup>-1</sup>
$\beta = 99,77^\circ$	

Radiation utilisée: Mo  $K\alpha$ ,  $\lambda = 0,7107$  Å  
 Dimensions du cristal: 0,3 × 0,3 × 0,3 mm  
 Nombre de réflexions mesurées: 2070  
 Nombre de réflexions observées [ $I > 2\sigma(I)$ ]: 1438  
 Corrections de Lorentz et de polarisation: oui  
 Corrections d'absorption: non

Tableau 2. Principaux programmes utilisés

Réduction des données	<i>DATRED</i> : version dérivée d'un programme de Main (1970)
Méthode directe	<i>MULTAN</i> : Declercq, Germain, Main & Woolfson (1973), Koch (1974)
Fourier	<i>FFT</i> (Fast Fourier Transform)
Calcul des facteurs de structure et affinements par moindres carrés (approximation des blocs diagonaux)	<i>NRC-10</i> : Ahmed, Hall, Pippy & Saunderson (1967)
Affinement avec la matrice entière	<i>SFLS</i> : Prewitt (1967)
Calcul des positions des H	<i>HFINDR</i> : Zalkin & Ward (1974)
Description de la structure	
– longueurs et angles	<i>NRC-12</i> : Ahmed <i>et al.</i> (1967)
– plans moyens	<i>NRC-22</i> : Ahmed <i>et al.</i> (1967)
– angles de torsion	<i>TORS</i> (programme local)
– représentation de la molécule et de la structure	<i>ORTEP-II</i> : Johnson (1971)

ABSFORM et au quatrième RESID (quatrième COMBINED FOM) dans l'ordre décroissant des critères de confiance. Les valeurs des phases des deux réflexions  $\Sigma_1$  fixées lors du premier calcul de *MULTAN* se sont révélées correctes. Des synthèses ( $F_o - F_c$ ) successives ont permis de compléter le fragment: d'abord 8 atomes, puis 11. L'affinement des paramètres a été effectué avec l'approximation des blocs diagonaux et des facteurs de température isotropes jusqu'à  $R_{\min} = \Sigma |F_o - F_c| / \Sigma |F_o| = 0,119$ . Les positions des atomes H ont ensuite été calculées et introduites dans le calcul des facteurs de structures:  $R_{\min} = 0,109$ .

L'étape suivante a vu l'introduction des paramètres d'agitation thermique anisotropes et du schéma de pondération (Cruickshank, 1960):  $R_{\min} = 0,072$  pour 1438 réflexions considérées comme observées [ $I > 2\sigma(I)$ ]. On a ensuite laissé varier les atomes H à partir des positions idéales calculées et les deux derniers cycles d'affinement ont été réalisés avec la matrice entière des équations normales. Les valeurs finales des résidus\* sont les suivantes:  $R = 0,055$  et  $R_w = \sqrt{[\Sigma w(F_o - F_c)^2 / \Sigma wF_o^2]} = 0,078$  pour 1427 réflexions observées.

Les principaux programmes utilisés dans cette étude structurale sont repris dans le Tableau 2.

### Description de la structure

#### Conformation de la molécule

Les coordonnées atomiques sont données dans les Tableaux 3 et 4. Les valeurs des distances et des angles

\* La liste des facteurs de structure et des paramètres d'agitation thermique a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33041: 20 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.

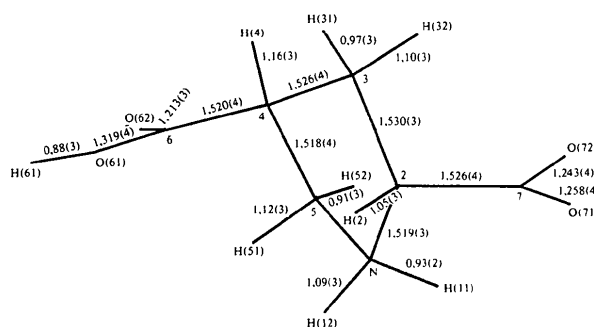


Fig. 2. Distances interatomiques et leurs écarts-type (Å).

Tableau 3. Coordonnées des atomes non-hydrogène ( $\times 10^4$ ) avec leurs écarts-type

	x	y	z
N(1)	4201 (3)	-58 (0)	1876 (4)
C(2)	3212 (3)	-419 (4)	4078 (4)
C(3)	1092 (4)	245 (4)	3496 (5)
C(4)	1304 (4)	1564 (4)	1725 (4)
C(5)	2746 (4)	864 (4)	167 (4)
C(6)	2091 (3)	3069 (4)	2945 (4)
C(7)	3226 (4)	-2178 (4)	4543 (5)
O(61)	2244 (4)	4210 (4)	1405 (4)
O(62)	2528 (3)	3207 (4)	5091 (4)
O(71)	3229 (4)	-3028 (4)	2722 (4)
O(72)	3187 (4)	-2602 (4)	6642 (4)

Tableau 4. Coordonnées des atomes d'hydrogène ( $\times 10^3$ )

	x	y	z
H(11)	530 (15)	59 (13)	229 (18)
H(12)	460 (15)	-115 (13)	104 (18)
H(2)	401 (16)	16 (14)	557 (16)
H(31)	62 (14)	68 (14)	490 (19)
H(32)	8 (16)	-68 (13)	268 (17)
H(4)	-21 (15)	188 (13)	61 (14)
H(51)	357 (15)	181 (13)	-66 (16)
H(52)	229 (15)	22 (14)	-106 (18)
H(61)	260 (15)	510 (14)	211 (16)

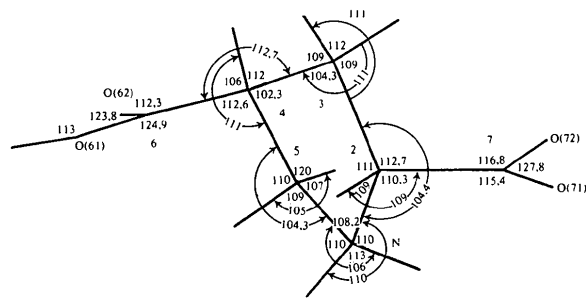


Fig. 3. Angles des liaisons (°). Les écarts-type sont compris entre 0,1 et 0,2° pour les angles ne faisant pas intervenir des atomes H et entre 1 et 2° pour les angles incluant des hydrogènes.

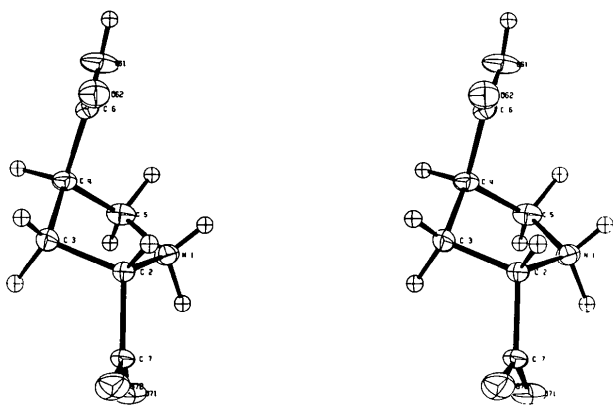


Fig. 4. Vue stéréographique de la molécule. Les atomes non-hydrogène sont représentés par leur ellipsoïde de probabilité égale à 50% (ORTEP II).

Tableau 5. Distances (Å) des atomes à quelques plans moyens

L'astérisque indique les atomes qui ont servi au calcul du plan moyen.

	Plans			
	I	II	III	IV
N(1)	-0,053 (2)*			0,020 (1)*
C(2)	-0,095 (3)*	0,002 (2)*		-0,020 (3)*
C(3)	0,215 (3)*			0,013 (3)*
C(4)	-0,253 (3)*		-0,0001 (25)*	-0,605 (3)
C(5)	0,186 (3)*			-0,013 (3)*
C(6)	-1,751 (3)		0,0003 (24)*	
C(7)	0,921 (3)	-0,009 (2)*		
C(61)	-2,146 (3)		-0,0001 (29)*	
O(62)	-2,501 (3)		-0,0001 (23)*	
O(71)	1,926 (3)	0,003 (3)*		
O(72)	0,680 (3)	0,003 (3)*		

des liaisons covalentes sont indiquées sur les Figs. 2 et 3. La Fig. 4 montre la conformation de la molécule. Les angles de torsion se trouvent dans le Tableau 6 et les distances des atomes à quelques plans moyens, dans le Tableau 5. On remarque que les cinq distances C—C sont comprises entre 1,52 et 1,53 Å, aux erreurs de mesure près, ce qui est le cas aussi (pour quatre distances C—C) dans la structure de l'hydroxy-4 L-proline déterminée aux neutrons par Koetzle, Lehmann & Hamilton (1973). Les distances N—C sont intermédiaires entre celles trouvées dans ce dernier composé et dans la *cis*-2,3 *trans*-3,4 dihydroxy-3,4 L-proline (Karle, 1970); toutefois, il y a inversion quant aux longueurs N—C par rapport à ces deux structures: N—C(2) est ici plus grande que N—C(5). La molécule de la *trans*-carboxy-4 L-proline est un zwitterion dont les longueurs C—O ne sont cependant pas tout à fait équivalentes, 1,243 (4) et 1,258 (4) Å; on verra plus

Tableau 6. Angles de torsion

N(1)—C(5)—C(4)—C(3)	-37,6°
C(2)—C(3)—C(4)—C(5)	40,0
C(4)—C(3)—C(2)—N(1)	-26,8
C(3)—C(2)—N(1)—C(5)	3,4
C(2)—N(1)—C(5)—C(4)	21,5
C(4)—C(3)—C(2)—C(7)	-146,6
C(5)—N(1)—C(2)—C(7)	124,7
C(2)—C(3)—C(4)—C(6)	-81,2
N(1)—C(5)—C(4)—C(6)	83,6
C(3)—C(2)—C(7)—O(71)	88,5
C(3)—C(2)—C(7)—O(72)	-89,9
N(1)—C(2)—C(7)—O(71)	-27,8
N(1)—C(2)—C(7)—O(72)	153,8
C(5)—C(4)—C(6)—O(61)	65,8
C(5)—C(4)—C(6)—O(62)	-114,2
C(3)—C(4)—C(6)—O(61)	-179,1
C(3)—C(4)—C(6)—O(62)	0,8

loin que les deux oxygènes sont impliqués dans des liaisons hydrogène à caractères différents. La configuration de l'azote est approximativement tétraédrique. Les valeurs angulaires des liaisons que nous obtenons sont très proches de celles obtenues dans les deux structures précédemment citées. L'angle C(2)C(3)C(7) (112,7°) est plus proche de 111,5° dans l'hydroxy-L-proline que de 116,5° dans la structure de Karle (1970) où il y a un groupe —OH en position 3. L'angle entre les deux liaisons C...O<sup>-</sup> vaut ici 127,8°; il est donc supérieur de 1 à 2° à celui calculé dans les deux structures déjà citées et dans l'acide [amino-1'(S) carboxyméthyl]-3(R) oxo-2 pyrrolidinecarboxylique-5(S) (Dupont *et al.*, 1975). La configuration du groupe carboxy-4 est du type *trans* et le cycle pyrrolidine a une forme enveloppe: N(1), C(2), C(3) et C(5) sont coplanaires avec un écart maximum de 0,02 Å, tandis que C(4) s'écarte de 0,6 Å de ce plan; c'est la même conformation du cycle que dans la structure étudiée par Koetzle *et al.* (1973) et que dans la L-proline (Kayushina & Vainshtein, 1966), L'angle dièdre entre les plans N(1)C(2)C(3)C(5) et C(3)C(4)C(5) vaut ici 39,3° (33,5° dans la hydroxy-4 L-proline). Le groupement C—COO<sup>-</sup> est plan et fait un angle dièdre de 60,9° avec le plan moyen du cycle pyrrolidine; le groupe C—COOH est aussi plan et son angle dièdre avec le cycle vaut 98,3°. L'azote s'écarte assez fort du plan du groupe carboxyle N(1)C(2)C(7)O(71), par rapport à ce qui est observé dans les amino-acides: l'angle de torsion (Tableau 6) N(1)—C(2)—C(7)—O(71) vaut -27,8° et résulte sans doute des fortes liaisons intermoléculaires auxquelles participent les deux oxygènes.

#### Contacts intermoléculaires et liaisons hydrogène

La Fig. 5 montre une vue stéréoscopique de la structure.



outré, l'angle  $O \cdots C=O$  ( $\alpha$ ) a une valeur proche de  $100^\circ$  à  $110^\circ$ . Enfin, l'atome O nucléophile montre une tendance à se placer dans le plan bissecteur de l'angle  $R_xCR_y$ . La plus courte distance intermoléculaire  $O \cdots C$  qu'ils ont trouvée vaut  $2,77 \text{ \AA}$ . Les valeurs des distances et des angles qui décrivent l'interaction  $C \cdots O$  dans  $C_6H_9NO_4$  sont en accord avec les conclusions de Bürgi *et al.*: si nous identifions  $R_x$  à O(71) et  $R_y$  à C(2), on trouve  $\Delta = +0,011$  (2),  $\alpha = 96,6^\circ$ ,  $\beta_3 (\equiv \angle R_xCO) = 90,8^\circ$  et  $\beta_4 (\equiv \angle R_yCO) = 83,2^\circ$ .

Les auteurs remercient MM les Professeurs J. Toussaint et J. Jadot pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

### Références

AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & SAUNDERSON, C. P. (1967). NRC Crystallographic Programs for the IBM/360 System, National Research Council, Ottawa, Canada.  
 BÜRGI, H. B., DUNITZ, J. D. & SHEFTER, E. (1974). *Acta Cryst.* B30, 1517–1527.

CRUICKSHANK, D. W. J. (1960). Dans *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*. Edité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.  
 DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1973). *Acta Cryst.* A29, 231–234.  
 DUPONT, L., DIDEBERG, O. & WELTER, A. (1975). *Acta Cryst.* B31, 1018–1022.  
 JOHNSON, C. K. (1971). ORTEPII. Report ORNL-3794, revised. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.  
 KARLE, I. L. (1970). *Acta Cryst.* B26, 765–770.  
 KAYUSHINA, R. L. & VAINSHTEIN, B. K. (1966). *Sov. Phys. Crystallogr.* 10, 698–706.  
 KOCH, M. H. J. (1974). *Acta Cryst.* B30, 67–70.  
 KOETZLE, T. F., LEHMANN, M. S. & HAMILTON, W. C. (1973). *Acta Cryst.* B29, 231–236.  
 LAMOTTE, J., DUPONT, L. & DIDEBERG, O. (1977). *Acta Cryst.* B33, 409–412.  
 MAIN, P. (1970). Programme pour la réduction des données. Univ. of York, Angleterre.  
 PREWITT, C. T. (1967). SFLS. State Univ. of New York, Stony Brook, Long Island, New York 11790, USA.  
 WELTER, A., MARLIER, M. & DARDENNE, G. (1977). *Phytochemistry*. Sous presse.  
 ZALKIN, A. & WARD, D. (1974). HFINDR, programme pour calculer les positions des hydrogènes (version modifiée). Lawrence Berkeley Univ., USA.

*Acta Cryst.* (1978). B34, 854–858

## The Crystal and Molecular Structure of 2-Acetamido-2,3-dideoxy-D-erythro-hex-2-enono-1,4-lactone, $C_8H_{11}NO_5$

BY ŽIVA RUŽIĆ-TOROŠ

'Ruder Bošković' Institute, PO Box 1016, 41001 Zagreb, Yugoslavia

AND F. LAZARINI

Department of Chemistry, University of Ljubljana, Murnikova 6, 61000 Ljubljana, Yugoslavia

(Received 23 July 1977; accepted 28 September 1977)

2-Acetamido-2,3-dideoxy-D-erythro-hex-2-enono-1,4-lactone crystallizes in space group  $P2_12_12_1$  with  $a = 4.904$  (1),  $b = 7.670$  (1),  $c = 24.148$  (3) Å,  $Z = 4$ . The structure was solved by direct methods and refined to an  $R$  of 0.058. The lactone ring is planar within experimental error. The molecules are linked in a three-dimensional network by intermolecular  $O(5)-H \cdots O(7)$  (2.729),  $O(6)-H \cdots O(5)$  (2.838) and  $N-H \cdots O(1)$  (2.948 Å) hydrogen bonds.

### Introduction

The crystal structure determination of 2-acetamido-2,3-dideoxy-D-erythro-hex-2-enono-1,4-lactone represents a continuation of our previous work on the structures of aminoacetylated unsaturated five-

membered-ring lactones. The crystal structure of the *threo* isomer has already been published (Ružić-Toroš & Kojić-Prodić, 1976). The inhibitory activities of 2-acetamido-2,3-dideoxy-D-hex-2-enonolactones on 2-acetamido-2-dideoxy- $\beta$ -D-glucosidase were tested. Only the *erythro* isomers are inhibitors, whereas the *threo*