

- BASTIANSEN, O. & TRÆTTEBERG, M. (1962). *Tetrahedron*, **17**, 147–154.
- CRUICKSHANK, D. W. J., PILLING, D. E., BUJOSA, A., LOVELL, F. M. & TRUTER, M. R. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, p. 32. Oxford: Pergamon Press.
- FEHLMANN, M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 1736–1741.
- FORM, G. R., RAPER, E. S. & DOWNIE, T. C. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 342–348.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.
- IMMIRZI, A. (1967). *Ric. Sci.* **37**, 743–749.
- JOHNSON, C. K. (1970). *ORTEP II*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- JULG, A. (1971). *Jerusalem Symp. Quantum Chem. Biochem.* **3**, 383.
- KILLEAN, R. C. G., LAWRENCE, J. L., CAMERON, J. U. & SHARMA, A. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 1217–1219.
- LIDE, D. R. (1962). *Tetrahedron*, **17**, 125–134.
- LOFTHUS, A. (1959). *Mol. Phys.* **2**, 367–371.
- MATTHEWS, B. W. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 1413–1420.
- MILER SRENGER, E. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 1911–1914.
- MOORE, F. H. (1963). *Acta Cryst.* **16**, 1169–1175.
- MORNON, J.-P. & BALLY, R. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2074–2079.
- MORNON, J.-P. & RAVEAU, B. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 95–108.
- NEWTON, M. G., MCDANIEL, M. C., BALDWIN, J. E. & PAUL, I. C. (1967). *J. Chem. Soc. B*, pp. 1117–1121.
- PALMER, K. J., WONG, R. Y. & LEE, K. S. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1817–1822.
- PAULING, L. (1960). *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed. Ithaca: Cornell Univ. Press.
- SHARMA, A. & KILLEAN, R. C. G. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 2869–2872.
- SMITH, D. L. (1969). *Acta Cryst.* **B25**, 625–632.
- SPEK, A. L. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 309–312.
- STÉNSON, P. (1970). *Acta Chem. Scand.* **27**, 3729–3738.
- STOICHEFF, B. P. (1962). *Tetrahedron*, **17**, 135–145.
- SUTTON, L. (1965). *Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions*. Spec. Publ. No. 18. London: The Chemical Society.
- VAND, V., EILAND, P. E. & PEPINSKY, R. (1957). *Acta Cryst.* **10**, 303–306.
- WHEATLEY, P. J. (1961). *J. Chem. Soc.* pp. 4379–4382.
- WHEELER, G. L. & AMMON, H. L. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 680–687.

Acta Cryst. (1978). **B34**, 3644–3648

Structure Cristalline et Moléculaire du Facteur S de la Virginiamycine

PAR J. P. DECLERCQ, G. GERMAIN ET M. VAN MEERSSCHE

Laboratoire de Chimie Physique et de Cristallographie de l'Université de Louvain, Bâtiment Lavoisier, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

ET S. E. HULL ET M. J. IRWIN

Physics Department, University of York, Angleterre

(Reçu le 11 mai 1978, accepté le 18 juillet 1978)

Factor S, one of the two antibiotic components of virginiamycin, is a depsipeptide, $C_{43}H_{49}N_7O_{10}$, consisting of a hexapeptide chain cyclized by one lactone linkage. The structure of the solvate $S \cdot 3CH_3OH$ has been determined from 2524 independent reflexions collected on a diffractometer. The crystals are orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ with $Z = 4$, $a = 20.770$ (5), $b = 10.441$ (3), $c = 22.435$ (5) Å. The structure was solved by a version of *MULTAN*, modified to include statistical weighting, and has been refined by least-squares calculations to a final R of 0.090. The primary structure is consistent with that previously found by chemical methods [Vanderhaeghe & Parmentier (1959), *Bull. Soc. Chim. Belg.* **68**, 716–718]. The tertiary structure of the macrocycle is constrained by a transannular hydrogen bond.

Introduction

La virginiamycine est un antibiotique produit par un *Streptomyces* apparenté au *S. virginiae*. C'est un mélange de deux constituants majeurs, les facteurs M et S, possédant chacun des propriétés antibiotiques. Le premier est principalement actif à l'égard de *Micrococcus aureus*, le second de *Bacillus subtilis* (Crooy &

De Neys, 1972). Le facteur M est une lactone macrocyclique de formule $C_{28}H_{35}N_3O_7$, dont la structure a été étudiée aux rayons X par Durant, Evrard, Declercq & Germain (1974).

La facteur S est un depsipeptide répondant à la formule $C_{43}H_{49}N_7O_{10}$. Vanderhaeghe & Parmentier (1959) en ont établi la structure primaire. Ces auteurs ont montré qu'il s'agit d'une chaîne hexapeptidique

cyclisée par l'établissement d'un lien lactone entre les deux acides aminés, la L-thréonine (Thr) et la L-phénylglycine (PhGly), situés aux extrémités de la chaîne. De plus, un groupement hydroxy-3 picolinyl (3-HyPic) vient se greffer sur l'atome d'azote de la thréonine. Outre les acides aminés que nous venons de citer (Thr, PhGly) et la L-proline (Pro), le polypeptide contient des acides aminés inhabituels: l'acide D- α -aminobutyrique (AmBut), la L-N-méthylphénylalanine (N-MePhe) et l'acide oxo-4 L-pipécolique (4-oxo-Pipec) (Fig. 1).

Nous avons entrepris la détermination aux rayons X de la structure du facteur S afin d'en préciser la conformation et de fournir ainsi un élément d'appréciation dans l'explication de ses propriétés.

Partie expérimentale

Un échantillon pulvérulent de facteur S nous a été fourni par la SA Recherche et Industrie Thérapeutiques (RIT, Genval, Belgique). Peu soluble dans l'eau, le facteur S est bien soluble dans certains solvants organiques. Trois variétés cristallines différentes ont été observées lors des cristallisations. Ce sont celles obtenues à partir de solutions dans un mélange d'acétone et de diméthylformamide, dans le méthanol et enfin dans le méthanol additionné de bromure de lithium (Declercq, Piret & Van Meerssche, 1971).

L'analyse structurale a été entreprise sur cette dernière variété. Nous pensions, au départ, être en présence d'un composé d'addition S.LiBr mais les résultats de la détermination de structure ont montré qu'il s'agit du solvate facteur S.3CH₃OH.

Les cristaux extrêmement instables ont dû être montés dans des capillaires en verre de Lindemann remplis d'une solution de méthanol saturée en facteur S. Hors de cette solution, la durée de vie des cristaux n'était que de quelques secondes. Les paramètres de la maille ont été déterminés à partir des mesures précises des positions de diffraction de dix réflexions sur un diffractomètre à quatre cercles Picker.

Les intensités de 3436 réflexions indépendantes ont été mesurées sur ce même diffractomètre en utilisant la radiation $K\alpha$ du cuivre, et jusqu'à un angle de diffraction 2θ maximum de 110°. Un mode de balayage $\omega-2\theta$ a été utilisé. Parmi ces réflexions, 2524 ont été considérées comme observées [$I \geq 2,5\sigma(I)$]. Les intensités ont été corrigées par les facteurs de Lorentz et de polarisation.

Données cristallographiques

Facteur S de la virginiamycine (solvaté). C₄₃H₄₉N₇O₁₀.3CH₃OH. $M_r = 920,0$ (avec solvant). Orthorhombique, $P2_12_12_1$, $a = 20,770(5)$, $b = 10,441(3)$, $c = 22,435(5)$ Å. $V = 4865,2$ Å³, $D_m = 1,21(5)$, $Z = 4$, $D_c = 1,25$ g cm⁻³, $F(000) = 1960$. Radiation Cu $K\alpha$: $\lambda = 1,5418$ Å.

Résolution et affinement de la structure

Après de nombreux essais infructueux par différentes méthodes, la structure a finalement été résolue par application de la formule de la tangente pondérée statistiquement (Hull & Irwin, 1978). La plupart des ensembles de phases engendrés par la procédure *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970) classique, étaient caractérisés par de très hautes valeurs de ABSFOM (absolute figure of merit) et conduisaient à des cartes de densité électronique ne contenant qu'un pic important sans aucune indication de fragment moléculaire identifiable. Une valeur élevée du ABSFOM résulte d'une distribution des cosinus des invariants beaucoup plus resserrée autour de l'unité que ne le laisse prévoir la théorie.

La méthode de pondération statistique contrecarre la génération de semblables ensembles de phases en donnant peu de poids aux phases qui ne se conforment pas à la distribution théorique. Nous avons utilisé une version de *MULTAN*, modifiée de manière à inclure la pondération statistique. Elle nous a livré 64 ensembles de phases de 340 réflexions engagées dans 5000 relations Σ_2 . L'ensemble présentant le plus haut indice CFOM (combined figure of merit) a fait apparaître un fragment moléculaire de 12 atomes d'un seul tenant et dans des positions relatives convenables. Des itérations

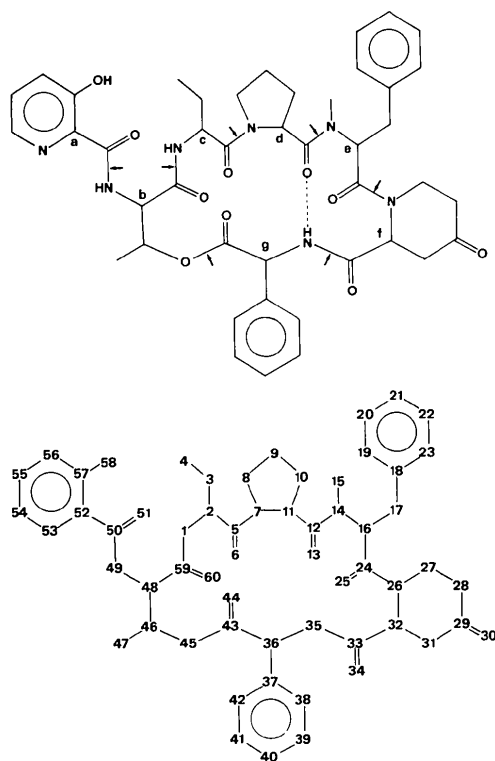


Fig. 1. Structure primaire du facteur S de la virginiamycine et numérotation des atomes. Les flèches délimitent les résidus suivants: $a = 3$ -HyPic, $b =$ Thr, $c =$ AmBut, $d =$ Pro, $e =$ N-MePhe, $f = 4$ -oxo-Pipec, $g =$ PhGly.

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$)

	x	y	z		x	y	z
N(1)	5895 (5)	-1638 (9)	3674 (4)	O(34)	3905 (6)	2143 (9)	5158 (5)
C(2)	5757 (6)	-2943 (10)	3451 (6)	N(35)	3835 (5)	333 (9)	4610 (4)
C(3)	6383 (8)	-3707 (16)	3396 (6)	C(36)	3594 (7)	1052 (13)	4079 (6)
C(4)	6869 (8)	-3108 (16)	2976 (6)	C(37)	3215 (7)	154 (12)	3707 (6)
C(5)	5308 (7)	-3572 (11)	3911 (5)	C(38)	3448 (8)	-533 (14)	3229 (6)
O(6)	5538 (4)	-3814 (9)	4425 (4)	C(39)	3045 (10)	-1334 (16)	2893 (7)
N(7)	4707 (5)	-3805 (9)	3778 (4)	C(40)	2418 (9)	-1537 (18)	3073 (7)
C(8)	4399 (7)	-3665 (15)	3172 (6)	C(41)	2187 (10)	-908 (21)	3559 (9)
C(9)	3811 (8)	-4376 (16)	3238 (6)	C(42)	2567 (9)	-8 (18)	3883 (7)
C(10)	3589 (9)	-4249 (17)	3902 (7)	C(43)	4182 (8)	1585 (12)	3730 (6)
C(11)	4257 (6)	-4207 (12)	4237 (6)	O(44)	4053 (6)	2300 (11)	3301 (5)
C(12)	4246 (6)	-3227 (11)	4754 (6)	O(45)	4734 (4)	1252 (8)	3896 (4)
O(13)	4368 (4)	-2140 (7)	4653 (3)	C(46)	5292 (7)	1662 (11)	3544 (6)
N(14)	4085 (5)	-3706 (9)	5292 (4)	C(47)	5489 (9)	3046 (15)	3732 (7)
C(15)	3823 (8)	-5002 (14)	5408 (6)	C(48)	5805 (7)	666 (12)	3686 (6)
C(16)	4145 (6)	-2764 (11)	5782 (5)	N(49)	5922 (5)	596 (10)	4331 (5)
C(17)	4281 (8)	-3480 (13)	6379 (6)	C(50)	6431 (7)	1064 (13)	4602 (6)
C(18)	4391 (7)	-2512 (13)	6882 (6)	O(51)	6892 (6)	1569 (11)	4323 (5)
C(19)	3846 (9)	-2121 (16)	7216 (7)	C(52)	6477 (6)	938 (13)	5243 (6)
C(20)	3930 (11)	-1224 (22)	7689 (9)	N(53)	5945 (6)	394 (12)	5508 (5)
C(21)	4491 (11)	-804 (21)	7816 (9)	C(54)	5957 (9)	267 (20)	6104 (7)
C(22)	5020 (12)	-1178 (22)	7552 (11)	C(55)	6493 (10)	721 (19)	6467 (8)
C(23)	4999 (9)	-2074 (17)	7003 (8)	C(56)	7014 (8)	1188 (17)	6172 (7)
C(24)	3544 (6)	-1972 (11)	5828 (5)	C(57)	7016 (8)	1348 (15)	5572 (7)
O(25)	3038 (4)	-2561 (9)	5926 (4)	O(58)	7515 (6)	1851 (13)	5298 (6)
N(26)	3546 (5)	-680 (9)	5779 (4)	C(59)	5618 (6)	-623 (10)	3425 (5)
C(27)	2936 (7)	45 (13)	5865 (7)	O(60)	5249 (5)	-686 (8)	3009 (4)
C(28)	3037 (9)	1008 (16)	6399 (8)	C(61)	8086 (11)	2316 (21)	10124 (9)
C(29)	3650 (9)	1659 (14)	6404 (7)	O(62)	8067 (6)	1625 (12)	9592 (5)
O(30)	3676 (7)	2753 (12)	6600 (6)	C(63)	9256 (12)	5948 (20)	494 (8)
C(31)	4245 (8)	988 (13)	6198 (6)	O(64)	9380 (7)	4730 (14)	598 (6)
C(32)	4110 (6)	112 (10)	5659 (5)	C(65)	3114 (11)	4431 (27)	7237 (11)
C(33)	3965 (6)	942 (10)	5107 (5)	O(66)	2531 (9)	4706 (20)	7015 (8)

d'un recyclage par la formule de la tangente pondérée (Hull & Irwin, 1978) ont montré successivement 16, 26 puis 42 atomes. L'ébauche structurale a finalement été complétée par synthèses de Fourier pondérées.

L'affinement de la structure a été mené par moindres carrés, dans l'approximation des blocs diagonaux, au moyen du programme XRAY 72 (Stewart, Kruger, Ammon, Dickinson & Hall, 1972). Le schéma de pondération utilisé introduit des poids $w = (a + |F_o| + b|F_o|^2)^{-1}$, pour lesquels $a = 16,0$ et $b = 0,0081$. Trois cycles d'affinement avec paramètres thermiques isotropes, suivis de trois cycles d'affinement avec paramètres thermiques anisotropes amènent l'indice résiduel R à la valeur de 0,090. Une série de Fourier des différences calculée à ce stade ne permet pas de localiser les positions des atomes d'hydrogène.*

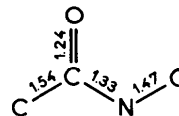
Le Tableau 1 donne les coordonnées atomiques finales. Les atomes y sont numérotés conformément au schéma de la Fig. 1. Les numéros 61 à 66 sont relatifs aux atomes de carbone et d'oxygène des molécules de méthanol.

* Les listes des facteurs de structure et des paramètres thermiques anisotropes ont été déposées à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33826: 21 pp.). Des copies peuvent être obtenues auprès de: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Discussion

La première constatation, en examinant les résultats de l'analyse aux rayons X, est que la structure primaire du facteur S est bien celle prévue par Vanderhaeghe & Parmentier (1959) et schématisée dans la Fig. 1.

Les distances interatomiques et les angles de valence sont donnés dans les Tableaux 2 et 3. En examinant les longueurs de liaisons de la chaîne hexapeptidique, on constate que les valeurs individuelles se répartissent normalement, avec un écart-type de quelque 0,02 Å, autour des valeurs moyennes (Å) suivantes, établies sur l'ensemble des liaisons de la chaîne



Comme cet écart-type est du même ordre que celui que l'on prévoit sur les distances à l'issue du processus d'affinement, nous en concluons que, dans les limites de la précision de nos mesures, les distances homologues ne diffèrent pas significativement les unes des autres tout au long de la chaîne et sont bien représentées par les valeurs moyennes ($\sigma \sim 0,01$ Å) données ci-dessus. Ces valeurs moyennes sont conformes aux distances

observées sur de nombreux peptides. Par exemple, aucune d'elles ne s'écarte de plus de 0,01 Å des moyennes calculées (1,53; 1,23; 1,34; 1,46 Å), dans un travail récent, sur quatre molécules de térapeptides cycliques (Declercq, Germain, Van Meerssche, Debaerdemaeker, Dale & Titlestad, 1975).

Tous les angles de valence sont normaux. On peut remarquer qu'autour des atomes d'azote N(7), N(14) et N(26), la somme des angles est de 360°, ce qui nous amène à conclure à une coordination plane autour des azotes peptidiques.

La conformation générale de la molécule est représentée dans la Fig. 2. La structure tertiaire du macrocycle est stabilisée par une liaison hydrogène interne entre O(13) et N(35) (Tableau 4). La structure secondaire de l'hexapeptide peut être décrite au moyen des angles de torsion ν , φ et ψ (Edsall, Flory, Kendrew, Liquori, Némethy, Ramachandran & Scheraga, 1966) consignés aux Tableaux 5 et 6. Conformément à la règle de configuration autour des liens peptidiques, les angles de torsion ν sont proches de 0° ou de 180°, ce qui correspond respectivement aux configurations *trans* et *cis* définies soit pour le groupement amide (O—C—N—R) soit pour le fragment de chaîne peptidique [C—C(O)—N—C]. La configuration globale de la chaîne des sept acides aminés répond, entre C(52) et

C(46), à la succession: *trans-trans-trans-trans-cis-trans-trans*. Le dernier terme de cette série décrit en fait la configuration du lien lactonique pour lequel C(36)—C(43)—O(45)—C(46) = +175° et O(44)—C(43)—O(45)—C(46) = -4°.

On remarque que le seul lien peptidique de configuration *cis*, C(24)—N(26), fait intervenir un azote ne portant pas d'hydrogène.

Tableau 3. Angles de valence (°)

C(2)—N(1)—C(59)	120,6 (10)	C(29)—C(31)—C(32)	111,8 (12)
N(1)—C(2)—C(3)	110,0 (10)	N(26)—C(32)—C(31)	109,6 (10)
N(1)—C(2)—C(5)	106,5 (10)	N(26)—C(32)—C(33)	108,1 (9)
C(3)—C(2)—C(5)	110,3 (11)	C(31)—C(32)—C(33)	109,4 (10)
C(2)—C(3)—C(4)	113,6 (13)	C(32)—C(33)—O(34)	120,2 (11)
C(2)—C(5)—O(6)	117,6 (11)	C(32)—C(33)—N(35)	116,8 (10)
C(2)—C(5)—N(7)	120,4 (11)	O(34)—C(33)—N(35)	122,5 (11)
O(6)—C(5)—N(7)	122,0 (11)	C(33)—N(35)—C(36)	120,2 (10)
C(5)—N(7)—C(8)	126,4 (11)	N(35)—C(36)—C(37)	108,0 (11)
C(5)—N(7)—C(11)	120,5 (10)	N(35)—C(36)—C(43)	108,6 (11)
C(8)—N(7)—C(11)	113,1 (10)	C(37)—C(36)—C(43)	111,1 (11)
N(7)—C(8)—C(9)	102,6 (12)	C(36)—C(37)—C(38)	125,5 (13)
C(8)—C(9)—C(10)	107,7 (13)	C(36)—C(37)—C(42)	115,1 (13)
C(9)—C(10)—C(11)	101,4 (12)	C(38)—C(37)—C(42)	119,3 (14)
N(7)—C(11)—C(10)	103,7 (11)	C(37)—C(38)—C(39)	121,2 (14)
N(7)—C(11)—C(12)	110,4 (10)	C(38)—C(39)—C(40)	119,8 (16)
C(10)—C(11)—C(12)	111,3 (11)	C(39)—C(40)—C(41)	119,6 (17)
C(11)—C(12)—O(13)	119,1 (11)	C(40)—C(41)—C(42)	122,1 (18)
C(11)—C(12)—N(14)	115,4 (11)	C(37)—C(42)—C(41)	117,7 (16)
O(13)—C(12)—N(14)	125,5 (12)	C(36)—C(43)—O(44)	115,7 (12)
C(12)—N(14)—C(15)	126,0 (11)	C(36)—C(43)—O(45)	117,9 (12)
C(12)—N(14)—C(16)	113,4 (10)	O(44)—C(43)—O(45)	126,4 (13)
C(15)—N(14)—C(16)	120,5 (10)	C(43)—O(45)—C(46)	118,7 (10)
N(14)—C(16)—C(17)	109,6 (10)	O(45)—C(46)—C(47)	109,4 (11)
N(14)—C(16)—C(24)	110,3 (10)	O(45)—C(46)—C(48)	104,0 (10)
C(17)—C(16)—C(24)	110,8 (10)	C(47)—C(46)—C(48)	113,2 (12)
C(16)—C(17)—C(18)	110,1 (11)	C(46)—C(48)—N(49)	110,9 (11)
C(17)—C(18)—C(19)	117,4 (13)	C(46)—C(48)—C(59)	110,3 (11)
C(17)—C(18)—C(23)	120,3 (14)	N(49)—C(48)—C(59)	112,2 (10)
C(19)—C(18)—C(23)	122,3 (14)	C(48)—N(49)—C(50)	124,9 (11)
C(18)—C(19)—C(20)	119,0 (16)	N(49)—C(50)—O(51)	122,4 (13)
C(19)—C(20)—C(21)	120,2 (20)	N(49)—C(50)—C(52)	118,7 (12)
C(20)—C(21)—C(22)	124,2 (22)	O(51)—C(50)—C(52)	118,8 (13)
C(21)—C(22)—C(23)	121,2 (20)	C(50)—C(52)—N(53)	114,4 (12)
C(18)—C(23)—C(22)	112,7 (16)	C(50)—C(52)—C(57)	123,1 (13)
C(16)—C(24)—O(25)	116,4 (10)	N(53)—C(52)—C(57)	122,6 (13)
C(16)—C(24)—N(26)	122,7 (10)	C(52)—N(53)—C(54)	117,1 (13)
O(25)—C(24)—N(26)	120,9 (10)	N(53)—C(54)—C(55)	122,5 (16)
C(24)—N(26)—C(27)	119,5 (10)	C(54)—C(55)—C(56)	116,9 (17)
C(24)—N(26)—C(32)	125,7 (10)	C(55)—C(56)—C(57)	122,0 (16)
C(27)—N(26)—C(32)	114,8 (10)	C(52)—C(57)—C(56)	118,7 (14)
N(26)—C(27)—C(28)	108,0 (11)	C(52)—C(57)—O(58)	120,3 (14)
C(27)—C(28)—C(29)	115,0 (14)	C(56)—C(57)—O(58)	121,0 (15)
C(28)—C(29)—O(30)	118,7 (15)	N(1)—C(59)—C(48)	115,8 (10)
C(28)—C(29)—C(31)	120,5 (14)	N(1)—C(59)—O(60)	123,7 (11)
O(30)—C(29)—C(31)	120,8 (15)	C(48)—C(59)—O(60)	120,5 (11)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å)

N(1)—C(2)	1,480 (15)	C(31)—C(32)	1,542 (18)
N(1)—C(59)	1,328 (15)	C(32)—C(33)	1,541 (16)
C(2)—C(3)	1,529 (20)	C(33)—O(34)	1,266 (14)
C(2)—C(5)	1,539 (18)	C(33)—N(35)	1,311 (15)
C(3)—C(4)	1,517 (22)	N(35)—C(36)	1,495 (17)
C(5)—O(6)	1,273 (15)	C(36)—C(37)	1,481 (19)
C(5)—N(7)	1,305 (18)	C(36)—C(43)	1,555 (21)
N(7)—C(8)	1,511 (16)	C(37)—C(38)	1,378 (20)
N(7)—C(11)	1,453 (16)	C(37)—C(42)	1,412 (23)
C(8)—C(9)	1,437 (23)	C(38)—C(39)	1,404 (24)
C(9)—C(10)	1,564 (22)	C(39)—C(40)	1,381 (27)
C(10)—C(11)	1,578 (22)	C(40)—C(41)	1,359 (27)
C(11)—C(12)	1,547 (17)	C(41)—C(42)	1,428 (28)
C(12)—O(13)	1,185 (14)	C(43)—O(44)	1,246 (17)
C(12)—N(14)	1,348 (16)	C(43)—O(45)	1,255 (18)
N(14)—C(15)	1,481 (18)	O(45)—C(46)	1,468 (17)
N(14)—C(16)	1,481 (15)	C(46)—C(47)	1,559 (20)
C(16)—C(17)	1,560 (18)	C(46)—C(48)	1,522 (19)
C(16)—C(24)	1,501 (17)	C(48)—N(49)	1,468 (16)
C(17)—C(18)	1,530 (19)	C(48)—C(59)	1,518 (17)
C(18)—C(19)	1,418 (23)	N(49)—C(50)	1,313 (18)
C(18)—C(23)	1,371 (25)	C(50)—O(51)	1,260 (19)
C(19)—C(20)	1,427 (26)	C(50)—C(52)	1,448 (20)
C(20)—C(21)	1,278 (31)	C(52)—N(53)	1,377 (18)
C(21)—C(22)	1,307 (33)	C(52)—C(57)	1,406 (21)
C(22)—C(23)	1,547 (29)	N(53)—C(54)	1,344 (20)
C(24)—O(25)	1,238 (15)	C(54)—C(55)	1,459 (27)
C(24)—N(26)	1,354 (15)	C(55)—C(56)	1,361 (26)
N(26)—C(27)	1,490 (17)	C(56)—C(57)	1,357 (23)
N(26)—C(32)	1,459 (16)	C(57)—O(58)	1,314 (20)
C(27)—C(28)	1,577 (22)	C(59)—O(60)	1,210 (16)
C(28)—C(29)	1,444 (26)	C(61)—O(62)	1,397 (23)
C(29)—O(30)	1,226 (19)	C(63)—O(64)	1,318 (25)
C(29)—C(31)	1,492 (24)	C(65)—O(66)	1,339 (30)

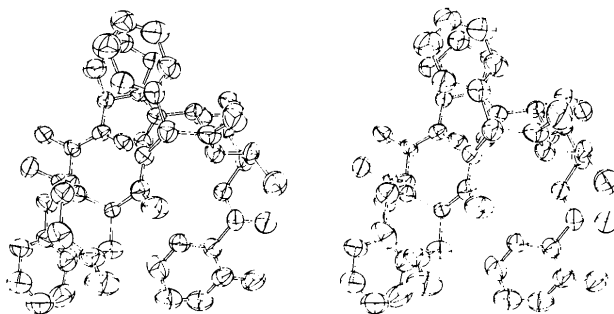


Fig. 2. Vue stéréoscopique de la molécule.

Tableau 4. Liens hydrogène (Å)

O(13)···N(35)	Intramoléculaire	2,81
N(1)···O(62)	$\frac{3}{2} - x, -y, z - \frac{1}{2}$	2,98
O(25)···O(62)	$1 - x, y - \frac{1}{2}, \frac{3}{2} - z$	2,71
O(6)···O(64)	$\frac{3}{2} - x, -y, \frac{1}{2} + z$	2,81

Tableau 5. Conformation des liens peptidiques, angles ν (°)

Thr-AmBut	O(60)-C(59)-N(1)-C(2)	-1
AmBut-Pro	O(6)-C(5)-N(7)-C(11)	8
Pro-N-MePhe	O(13)-C(12)-N(14)-C(16)	-7
N-MePhe-4-oxo-Pipec	O(25)-C(24)-N(26)-C(32)	-179
4-oxo-Pipec-PhGly	O(34)-C(33)-N(35)-C(36)	-1

Tableau 6. Conformation des peptides, angles ϕ et ψ (°)

	C-N-C-C	ϕ	N-C-C-O	ψ
Thr	50 49 48 59	131	49 48 59 60	147
AmBut	59 1 2 5	-105	1 2 5 6	-67
Pro	5 7 11 12	55	7 11 12 13	28
N-MePhe	12 14 16 24	85	14 16 24 25	60
4-oxo-Pipec	24 26 32 33	125	26 32 33 34	112
PhGly	33 35 36 43	85	35 36 43 44	-174

Les conformations des deux cycles non-aromatiques sont précisées par les séries d'angles de torsion endocycliques suivants: pour N(7)-C(8)-C(9)-C(10)-C(11)-N(7): -18, +32, -34, +22, -4°; pour N(26)-C(27)-C(28)-C(29)-C(31)-C(32)-N(26): -58, +42, -35, +38, -48, +63°. Le cycle de la proline est donc une enveloppe dont le pli se fait suivant une ligne C(8),C(10) tandis que le cycle de l'oxo pipécoline est sous forme de chaise quelque peu aplatie du côté du groupement carbonyle. Quant aux cycles aromatiques, les écarts qu'ils présentent par rapport à la planéité ne nous semblent pas significatifs. Nous noterons encore que dans le fragment hydroxypicolinyle, le plan du groupement amide se confond pratiquement avec celui du cycle.

Deux remarques peuvent encore être faites au sujet de la conformation générale de la molécule: (1) les cinq cycles à cinq ou six atomes se placent tous dans des orientations grossièrement parallèles les unes aux autres; (2) presque tous les atomes d'oxygène, à l'exception de O(13) engagé dans une liaison hydrogène intramoléculaire, se disposent sur une couronne à la périphérie de la molécule globale sans cependant adopter la disposition imaginée par Warner (1961), sur la base de considérations stériques, pour la conformation de la molécule en solution.

Les trois molécules de solvant contenues dans l'unité asymétrique jouent des rôles différents (Tableau 4). La première, C(61)H₃-O(62)H, contribue à réunir entre

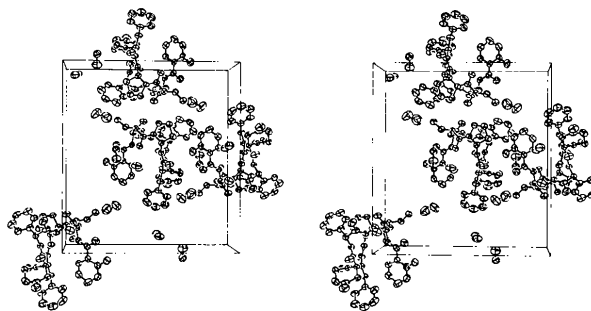


Fig. 3. Disposition des molécules dans la maille.

elles deux molécules de facteur S, par deux liens hydrogène: O(62) est accepteur vis à vis de l'hydrogène porté par l'azote N(1) d'une première molécule alors que l'hydrogène du groupement hydroxylique, O(62)H, se lie à l'oxygène O(25) d'une seconde molécule. La deuxième, C(63)H₃-O(64)H, est associée par pont d'hydrogène à l'oxygène O(6). Enfin, la troisième, C(65)H₃-O(66)H, n'est engagée dans aucune interaction spécifique avec son entourage.

La Fig. 3 donne une idée de la disposition des molécules dans la maille cristalline.

Les auteurs remercient le Dr P. Crooy, de la Société RIT, de leur avoir soumis ce problème et fourni un échantillon de facteur S. L'un d'eux (JPD) marque sa gratitude envers le Fonds National (Belge) de la Recherche Scientifique pour le mandat dont il bénéficie.

Références

- CROOY, P. & DE NEYS, R. (1972). *J. Antibiot.* **25**, 371-372.
 DECLERCQ, J. P., GERMAIN, G., VAN MEERSSCHE, M., DEBAERDEMAEKER, T., DALE, J. & TITLESTAD, K. (1975). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **84**, 275-287.
 DECLERCQ, J. P., PIRET, P. & VAN MEERSSCHE, M. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 1276.
 DURANT, F., EVRARD, G., DECLERCQ, J. P. & GERMAIN, G. (1974). *Cryst. Struct. Commun.* **3**, 503-510.
 EDSALL, J. T., FLORY, P. J., KENDREW, J. C., LIQUORI, A. M., NÉMETHY, G., RAMACHANDRAN, G. N. & SCHERAGA, H. A. (1966). *J. Mol. Biol.* **15**, 399-410.
 GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274-285.
 HULL, S. E. & IRWIN, M. J. (1978). *Acta Cryst.* **A34**, 863-870.
 STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). XRAY system - version of June 1972. Tech. Rep. TR-192, Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
 VANDERHAEGHE, H. & PARMENTIER, G. (1959). *Bull. Soc. Chim. Belg.* **68**, 716-718.
 WARNER, D. T. (1961). *J. Theor. Biol.* **1**, 514-528.