

Table 4. *Short intermolecular contacts* (Å)

S(2)···O(4)	3.098 (2)	S(3)···S(5)	3.640 (2)
S(6)···O(1)	3.146 (2)	S(5)···S(6)	3.610 (2)
S(2)···S(3)	3.611 (2)	S(6)···S(6)	3.555 (2)
S(2)···S(6)	3.561 (2)		

ted in Table 4. They are about 0.10–0.15 Å shorter than the sum of the van der Waals radii of the constituent atoms and thus can be considered to form weak bonds.

This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and by the Bundesministerium für Forschung und Technologie. The experimental work was performed at the Institut für Kernforschung and the authors are grateful to Dr M. Müllner for permission to use his equipment. Thanks are due to Professor Dr H. W. Roesky for the crystals.

References

BLESSING, R. H., COPPENS, P. & BECKER, P. (1974). *J. Appl. Cryst.* **7**, 488–492.

CROMER, D. T. & LIBERMAN, D. (1970). *J. Chem. Phys.* **53**, 1891–1898.

GIEREN, A., DEDERER, B., ROESKY, H. W. & JANSSEN, E. (1976). *Angew. Chem.* **88**, 853–854.

GIEREN, A., HAHN, C., DEDERER, B., ROESKY, H. W. & AMIN, N. (1978). *Z. Anorg. Allg. Chem.* In the press.

International Tables for X-ray Crystallography (1974). Vol. IV. Birmingham: Kynoch Press.

MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCQ, J.-P. (1974). *MULTAN 74. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. of York, England, and Louvain, Belgium.

ROESKY, H. W., WITT, M., DIEHL, M., BATS, J. W. & FUESS, H. (1979). *Chem. Ber.* In the press.

STEWART, J. M., KRUGER, G. J., AMMON, H. L., DICKINSON, C. & HALL, S. R. (1972). The XRAY system – version of June 1972. Tech. Rep. TR-192. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.

STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.

VEITH, M. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 678–684.

VEITH, M. & BÄRNIGHAUSEN, H. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 1806–1813.

Acta Cryst. (1979). **B35**, 694–699

Conformation Repliée à l'Etat Solide de la *N*-Pivaloyl-*D*-alanyl-*L*-proline-*N*-isopropylamide

PAR A. AUBRY ET J. PROTAS

Laboratoire de Minéralogie et Cristallographie, Equipe de Recherche associée au CNRS n° 162, Université de Nancy I, Case Officielle n° 140, 54037 Nancy CEDEX, France

ET G. BOUSSARD ET M. MARRAUD

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

(Reçu le 30 juin 1978, accepté le 25 octobre 1978)

Abstract

Crystals of *N*-pivaloyl-*D*-alanyl-*L*-proline-*N*-isopropylamide (C₁₆H₂₉N₃O₃) grown from ethyl acetate solution crystallize in the orthorhombic system, space group *P*2₁2₁2₁, with the unit-cell constants *a* = 8.963 (1), *b* = 10.433 (1) and *c* = 19.329 (3) Å, *D*_c = 1.10 Mg m⁻³, *Z* = 4. The final reliability index *R* = 0.041. Molecules are folded by a 4 → 1 hydrogen bond stabilizing a β(II') conformation which was shown to be the most populated conformer in CCl₄ solution.

Introduction

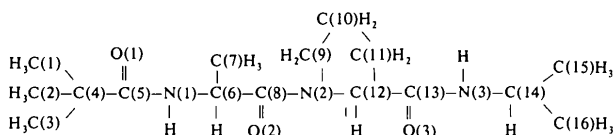
Le mode de repliement β couramment observé dans les chaînes peptidiques des protéines (Chou & Fasman, 1977) intéresse une courte séquence de trois unités peptidiques CO–*X*–*Y*–NH dans laquelle *X* et *Y* sont deux résidus α-amino acide. Il est en outre stabilisé par une liaison hydrogène intramoléculaire intéressant les deux sites NH et CO extrêmes et qui ferme un cycle à dix atomes (Lewis, Momany & Scheraga, 1973).

Une étude statistique sur la nature des résidus amino

acide présents dans les repliements β montre que le résidu proline occupe fréquemment la position X et bien plus rarement la position Y (Chou & Fasman, 1977). Cette observation a été confirmée par la résolution cristalline de quelques oligopeptides cycliques et linéaires (Karle, 1975; Aubry, Protas, Boussard & Marraud, 1977; Karle, 1978).

Dans une communication précédente (Aubry, Protas, Boussard & Marraud, 1977), nous avons décrit les structures cristallines de deux tripeptides diastéréoisomères de formule $iPrCO-Pro-Ala-NHiPr$ et qui adoptent tous les deux une conformation repliée notée $\beta(II)$.

Nous avons poursuivi ces études en examinant des tripeptides dans les quels la proline et l'alanine occupent des positions inversées. Nous décrivons ici la structure cristalline de la N -pivaloyl- D -alanyl- L -proline- N -isopropylamide:



Celle-ci est ensuite comparée aux conformations reconnues dans les solutions diluées de tétrachlorure de carbone.

Détermination de la structure

La N -pivaloyl- D -alanyl- L -proline- N -isopropylamide cristallise dans le système orthorhombique avec les constantes réticulaires ($T = 293$ K) $a = 8,963$ (1), $b = 10,433$ (1), $c = 19,329$ (3) Å, $V = 1807$ Å³, constantes affinées par moindres carrés à partir de la mesure de la position de vingt cinq réflexions du réseau réciproque. Pour une densité calculée $d_c = 1,10$ Mg m⁻³, le nombre de molécules par maille est $Z = 4$. L'absence systématique des réflexions impaires sur les trois axes conduit au groupe spatial $P2_12_12_1$.

Les intensités diffractées ont été mesurées sur un monocristal parallélépipédique de côtés inférieurs à 0,25 mm, à l'aide d'un diffractomètre automatique CAD-4 muni d'un monochromateur au graphite, en utilisant le rayonnement $K\alpha$ du cuivre. Sur les 2122 réflexions enregistrées dans le domaine de Bragg compris entre 1 et 70°, 1624 réflexions indépendantes, satisfaisant au critère statistique $I > 3\sigma(I)$ ont été conservés pour résoudre la structure. Un mode de balayage $\omega-2\theta/3$ a été utilisé. Chaque réflexion a été corrigée des phénomènes de Lorentz et de polarisation. L'absorption a été négligée ($\mu R = 0,13$).

La structure a été déterminée à l'aide du programme de détermination automatique des phases *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1970). L'affinement, sans schéma de pondération, par une méthode de moindres

carrés avec matrice complète des équations normales (Busing, Martin & Levy, 1962) conduit à $R = 0,041$.*

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 34002: 17 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 1. *Coordonnées atomiques fractionnaires, écarts-type ($\times 10^3$ pour les atomes d'hydrogène et $\times 10^4$ pour les autres atomes) et coefficients d'agitation thermique équivalents (Å²)*

	x	y	z	B_{eq}
C(1)	5788 (5)	7973 (5)	3461 (2)	5,30
C(2)	4785 (7)	9922 (5)	2850 (2)	7,47
C(3)	3189 (5)	7946 (6)	3011 (3)	7,10
C(4)	4386 (4)	8798 (4)	3330 (2)	3,90
C(5)	3712 (4)	9375 (3)	3983 (2)	3,43
C(6)	3391 (4)	9426 (3)	5212 (2)	3,42
C(7)	4016 (5)	8795 (5)	5862 (2)	4,80
C(8)	1700 (4)	9152 (3)	5149 (2)	3,07
C(9)	1197 (5)	11309 (4)	5697 (2)	4,91
C(10)	-321 (6)	11930 (5)	5869 (2)	6,43
C(11)	-1425 (5)	10831 (6)	5862 (2)	6,15
C(12)	-863 (4)	9962 (4)	5283 (2)	4,01
C(13)	-1437 (4)	10465 (4)	4585 (2)	4,12
C(14)	-803 (5)	11301 (4)	3429 (2)	4,65
C(15)	-642 (6)	10276 (6)	2876 (2)	6,49
C(16)	158 (7)	12473 (5)	3304 (4)	9,03
O(1)	2758 (3)	10230 (2)	3940 (1)	4,14
O(2)	1257 (3)	8132 (2)	4921 (1)	3,68
O(3)	-2774 (3)	10594 (3)	4502 (2)	5,92
N(1)	4118 (3)	8914 (3)	4600 (1)	3,17
N(2)	779 (3)	10089 (3)	5359 (1)	3,36
N(3)	-424 (3)	10767 (3)	4108 (2)	4,66
H(C1)	555 (6)	701 (5)	377 (3)	
H'(C1)	621 (6)	760 (5)	299 (3)	
H''(C1)	653 (6)	836 (5)	372 (3)	
H(C2)	523 (6)	962 (5)	236 (3)	
H'(C2)	381 (6)	1040 (5)	275 (3)	
H''(C2)	559 (6)	1064 (5)	309 (3)	
H(C3)	359 (6)	749 (5)	253 (3)	
H'(C3)	229 (6)	834 (5)	292 (3)	
H''(C3)	295 (6)	724 (5)	339 (3)	
H(C6)	355 (5)	1046 (5)	523 (3)	
H(C7)	393 (6)	768 (5)	585 (2)	
H'(C7)	507 (6)	888 (5)	585 (3)	
H''(C7)	350 (6)	904 (5)	627 (3)	
H(C9)	188 (6)	1193 (5)	532 (3)	
H'(C9)	186 (6)	1115 (5)	612 (3)	
H(C10)	-36 (6)	1244 (5)	633 (3)	
H'(C10)	-40 (6)	1263 (5)	543 (3)	
H(C11)	-144 (6)	1027 (5)	629 (3)	
H'(C11)	-258 (6)	1120 (5)	574 (2)	
H(C12)	-111 (5)	893 (5)	534 (3)	
H(C14)	-196 (6)	1159 (5)	344 (3)	
H(C15)	-90 (6)	1071 (5)	241 (3)	
H'(C15)	48 (6)	986 (5)	283 (3)	
H''(C15)	-127 (6)	942 (5)	297 (3)	
H(C16)	105 (6)	1251 (5)	356 (3)	
H'(C16)	-55 (9)	1344 (8)	362 (4)	
H''(C16)	-3 (10)	1274 (9)	302 (3)	
H(N1)	476 (6)	816 (5)	468 (3)	
H(N2)	61 (6)	1070 (5)	419 (3)	

Les paramètres de position des hydrogènes ont été affinés après avoir été déterminés à partir de synthèses de Fourier 'différence'. Les atomes, autres que d'hydrogène, ont été affectés d'un tenseur d'agitation thermique anisotrope et les atomes d'hydrogène d'un coefficient d'agitation thermique isotrope égal à celui de l'atome auquel ils sont liés. L'affinement par moindres carrés a été poursuivi jusqu'à ce que les variations des paramètres de positions atomiques soient en moyenne égales à 0,6 fois les valeurs moyennes des écarts-type. Le Tableau 1 donne les coordonnées fractionnaires de chaque atome, leurs écarts-type et les facteurs d'agitation thermique équivalents exprimés par la relation $B_{\text{eq}} = \frac{1}{3}(\beta_{11}a^2 + \beta_{22}b^2 + \beta_{33}c^2 + 2\beta_{12}ab \cos \gamma + 2\beta_{13}ac \cos \beta + 2\beta_{23}bc \cos \alpha)$.

Description de la structure

Conformation moléculaire

La Fig. 1 montre une vue stéréoscopique de la conformation de la molécule (Johnson, 1965). Les Tableaux 2 et 3 donnent respectivement les distances interatomiques et les angles valentiels ainsi que leurs écarts-type.

Par rapport aux valeurs angulaires communément admises dans des composés analogues (Aubry, 1976; Ramachandran, Kolaskar, Ramakrishnan & Sasisekharan, 1974; Cheng-San Chen & Parthasarathy, 1978) les angles C(1)–C(4)–C(5) et C(4)–C(5)–N(1) ont des valeurs élevées [respectivement 114,0 (3) au lieu de 109,5° et 119,3 (3) au lieu de 116°]. Celles-ci sont dues à la proximité des atomes C(1) et N(1) [2,837 (5) Å]. Cet encombrement stérique peut également expliquer la valeur un peu faible de l'angle C(5)–N(1)–C(6) [118,2 (3) au lieu de 122°].

Le cycle pyrrolidine est de conformation C^v *endo*. Les valeurs des angles de torsion autour du cycle sont rassemblées dans le Tableau 4. Il en est de même des angles utilisés conventionnellement (IUPAC–IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 1970) pour

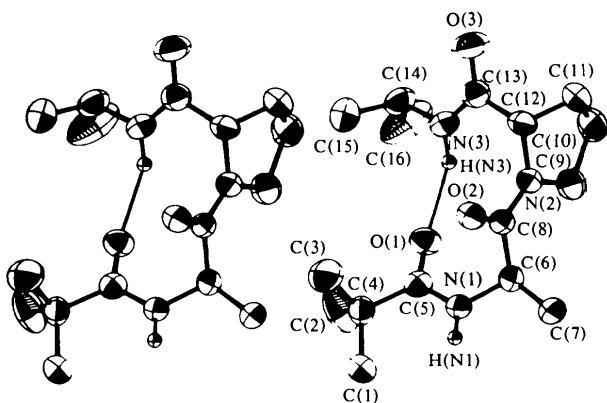


Fig. 1. Vue stéréoscopique de la molécule.

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et écarts-type

C(4)–C(1)	1,544 (6)	N(2)–C(9)	1,478 (5)
C(4)–C(2)	1,537 (6)	N(2)–C(12)	1,485 (5)
C(4)–C(3)	1,524 (7)	C(9)–C(10)	1,544 (7)
C(4)–C(5)	1,524 (5)	C(10)–C(11)	1,514 (7)
C(5)–O(1)	1,238 (4)	C(11)–C(12)	1,524 (6)
C(5)–N(1)	1,335 (4)	C(12)–C(13)	1,537 (6)
N(1)–C(6)	1,453 (4)	C(13)–O(3)	1,217 (5)
C(6)–C(7)	1,524 (5)	C(13)–N(3)	1,332 (5)
C(6)–C(8)	1,547 (5)	N(3)–C(14)	1,465 (5)
C(8)–O(2)	1,218 (4)	C(14)–C(15)	1,520 (7)
C(8)–N(2)	1,342 (4)	C(14)–C(16)	1,515 (7)
C(1)–H(C1)	1,18 (5)	C(9)–H'(C9)	1,02 (5)
C(1)–H''(C1)	1,06 (5)	C(10)–H(C10)	1,04 (5)
C(1)–H'''(C1)	0,92 (5)	C(10)–H'(C10)	1,12 (5)
C(2)–H(C2)	1,08 (5)	C(11)–H(C11)	1,02 (5)
C(2)–H'(C2)	1,02 (5)	C(11)–H'(C11)	1,13 (5)
C(2)–H''(C2)	1,14 (5)	C(12)–H(C12)	1,11 (5)
C(3)–H(C3)	1,11 (5)	N(3)–H(N3)	0,95 (5)
C(3)–H'(C3)	0,92 (5)	C(14)–H(C14)	1,08 (5)
C(3)–H''(C3)	1,07 (5)	C(15)–H(C15)	1,03 (5)
N(1)–H(N1)	0,99 (5)	C(15)–H'(C15)	1,10 (6)
C(6)–H(C6)	1,09 (5)	C(15)–H''(C15)	1,07 (5)
C(7)–H(C7)	1,16 (5)	C(16)–H(C16)	0,94 (5)
C(7)–H'(C7)	0,95 (5)	C(16)–H'(C16)	1,34 (8)
C(7)–H''(C7)	0,95 (5)	C(16)–H''(C16)	0,64 (8)
C(9)–H(C9)	1,15 (5)		

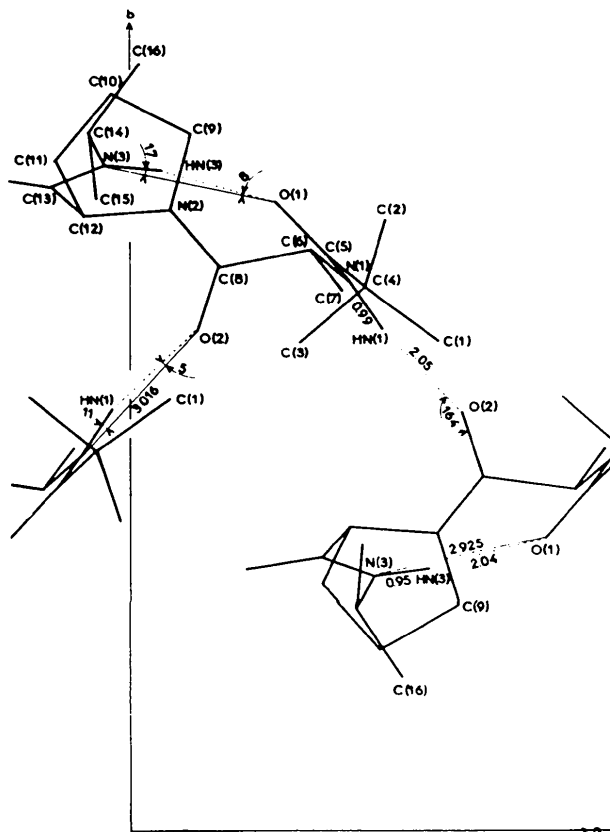


Fig. 2. Enchaînement moléculaire et liaisons hydrogène. Angle H(N3)–O(1)–C(5) = 155°.

Tableau 3. Angles valentiels (°) et écarts-type

C(1)–C(4)–C(5)	114,0 (3)	C(8)–N(2)–C(9)	127,2 (3)
C(2)–C(4)–C(5)	106,9 (3)	C(8)–N(2)–C(12)	121,0 (3)
C(3)–C(4)–C(5)	106,6 (3)	C(9)–N(2)–C(12)	111,8 (3)
C(1)–C(4)–C(2)	109,6 (4)	N(2)–C(9)–C(10)	103,5 (3)
C(1)–C(4)–C(3)	108,3 (4)	N(2)–C(12)–C(13)	112,8 (3)
C(2)–C(4)–C(3)	111,4 (4)	N(2)–C(12)–C(11)	101,7 (3)
C(4)–C(5)–O(1)	120,1 (3)	C(9)–C(10)–C(11)	104,9 (4)
C(4)–C(5)–N(1)	119,3 (3)	C(10)–C(11)–C(12)	103,9 (4)
O(1)–C(5)–N(1)	120,5 (3)	C(11)–C(12)–C(13)	109,3 (3)
C(5)–N(1)–C(6)	118,2 (3)	C(12)–C(13)–O(3)	118,9 (4)
N(1)–C(6)–C(7)	110,4 (3)	C(12)–C(13)–N(3)	117,5 (3)
N(1)–C(6)–C(8)	107,9 (3)	O(3)–C(13)–N(3)	123,5 (4)
C(7)–C(6)–C(8)	110,2 (3)	C(13)–N(3)–C(14)	123,5 (3)
C(6)–C(8)–O(2)	120,6 (3)	N(3)–C(14)–C(15)	109,9 (4)
C(6)–C(8)–N(2)	116,4 (3)	N(3)–C(14)–C(16)	108,6 (4)
O(2)–C(8)–N(2)	123,0 (3)	C(15)–C(14)–C(16)	113,6 (4)
H(C1)–C(1)–C(4)	114 (5)	H'(C9)–C(9)–C(10)	114 (3)
H'(C1)–C(1)–C(4)	111 (3)	H(C9)–C(9)–H'(C9)	107 (4)
H''(C1)–C(1)–C(4)	116 (3)	H(C10)–C(10)–C(9)	115 (3)
H(C1)–C(1)–H'(C1)	101 (4)	H(C10)–C(10)–C(11)	112 (3)
H(C1)–C(1)–H''(C1)	103 (4)	H'(C10)–C(10)–C(9)	100 (3)
H'(C1)–C(1)–H''(C1)	111 (4)	H'(C10)–C(10)–C(11)	117 (3)
H(C2)–C(2)–C(4)	113 (3)	H(C10)–C(10)–H'(C10)	108 (4)
H'(C2)–C(2)–C(4)	107 (3)	H(C11)–C(11)–C(10)	116 (3)
H''(C2)–C(2)–C(4)	114 (3)	H(C11)–C(11)–C(12)	105 (3)
H(C2)–C(2)–H'(C2)	107 (4)	H'(C11)–C(11)–C(10)	110 (3)
H(C2)–C(2)–H''(C2)	109 (4)	H'(C11)–C(11)–C(12)	111 (2)
H'(C2)–C(2)–H''(C2)	107 (4)	H(C11)–C(11)–H'(C11)	111 (4)
H(C3)–C(3)–C(4)	111 (3)	H(C12)–C(12)–C(11)	117 (3)
H'(C3)–C(3)–C(4)	116 (3)	H(C12)–C(12)–N(2)	106 (3)
H''(C3)–C(3)–C(4)	105 (3)	H(C12)–C(12)–C(13)	110 (3)
H(C3)–C(3)–H'(C3)	108 (4)	C(13)–N(3)–H(N3)	123 (3)
H(C3)–C(3)–H''(C3)	111 (4)	C(14)–N(3)–H(N3)	114 (3)
H'(C3)–C(3)–H''(C3)	106 (4)	H(C14)–C(14)–N(3)	108 (3)
C(5)–N(1)–H(N1)	126 (3)	H(C14)–C(14)–C(15)	108 (3)
C(6)–N(1)–H(N1)	115 (3)	H(C14)–C(14)–C(16)	109 (3)
H(C6)–C(6)–N(1)	109 (3)	C(14)–C(15)–H(C15)	106 (3)
H(C6)–C(6)–C(7)	111 (3)	C(14)–C(15)–H'(C15)	115 (3)
H(C6)–C(6)–C(8)	108 (3)	C(14)–C(15)–H''(C15)	115 (3)
H(C7)–C(7)–C(6)	113 (2)	H(C15)–C(15)–H'(C15)	108 (4)
H'(C7)–C(7)–C(6)	108 (3)	H(C15)–C(15)–H''(C15)	113 (4)
H''(C7)–C(7)–C(6)	113 (3)	H'(C15)–C(15)–H''(C15)	100 (4)
H(C7)–C(7)–H'(C7)	99 (4)	C(14)–C(16)–H(C16)	115 (3)
H(C7)–C(7)–H''(C7)	105 (4)	C(14)–C(16)–H'(C16)	106 (4)
H'(C7)–C(7)–H''(C7)	118 (4)	C(14)–C(16)–H''(C16)	110 (8)
H(C9)–C(9)–N(2)	110 (3)	H(C16)–C(16)–H'(C16)	98 (5)
H(C9)–C(9)–C(10)	112 (3)	H(C16)–C(16)–H''(C16)	131 (9)
H'(C9)–C(9)–N(2)	111 (3)	H'(C16)–C(16)–H''(C16)	86 (9)

décrire la conformation de la molécule qui est du type $\beta(\text{II}')$ (Chandrasekaran, Lakshminarayanan, Pandya & Ramachandran, 1973).

Les trois liaisons peptidiques, de conformation *trans*, sont planes à 0,033 Å près. Les écarts des atomes aux plans moyens sont mentionnés dans le Tableau 5.

Liaison hydrogène intramoléculaire

L'étude des distances interatomiques met en évidence l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire, entre les atomes H(N3) et O(1), qui ferme un cycle à dix atomes. Ses caractéristiques sont portées sur la Fig. 2. Les longueurs H(N3)···O(1) [2,04 (5) Å], N(3)···O(1) [2,925 (4) Å] coïncident avec les valeurs trouvées dans des dispositions semblables (Karle, 1975; Aubry, Protas, Boussard & Marraud, 1977; Karle, 1978).

Tableau 5. Plans moyens de la molécule

I Equation du plan moyen défini par les atomes C(4), C(5), O(1), N(1) et C(6)	$1,188X + 1,113Y + 0,091Z = 15,504$
Ecart des atomes au plan moyen (Å)	C(4) –0,021; C(5) 0,020; O(1) 0,001; N(1) 0,022; C(6) 0,022
II Equation du plan moyen défini par les atomes C(6), C(8), O(2), N(2) et C(12)	$-0,031X - 0,607Y + 1,503Z = 9,103$
Ecart des atomes au plan moyen (Å)	C(6) –0,017; C(8) 0,005; O(2) 0,003; N(2) 0,033; C(12) –0,024; C(9)* 0,153; C(10)* 0,245; C(11)* 0,682
III Equation du plan moyen défini par les atomes C(12), C(13), O(3), N(3) et C(14)	$0,073X + 1,524Y + 0,595Z = 21,835$
Ecart des atomes au plan moyen (Å)	C(12) 0,013; C(13) –0,013; O(3) 0,001; N(3) –0,014; C(14) 0,013
Angles dièdres entre I et II:	77°
I et III:	47°
II et III:	89°

* Atomes n'entrant pas dans le calcul des plans moyens.

Tableau 4. Angles conformationnels (°) et écarts-type

ϕ_1	C(5)–N(1)–C(6)–C(8)	60,3 (4)	ϕ_2	C(8)–N(2)–C(12)–C(13)	–89,1 (4)
ψ_1	N(1)–C(6)–C(8)–N(2)	–140,1 (3)	ψ_2	N(2)–C(12)–C(13)–N(3)	9,3 (5)
χ_1	N(2)–C(12)–C(11)–C(10)	36,4 (4)	χ_4	C(10)–C(9)–N(2)–C(12)	2,9 (4)
χ_2	C(12)–C(11)–C(10)–C(9)	–35,8 (4)	θ_4	C(9)–N(2)–C(12)–C(11)	–24,6 (4)
χ_3	C(11)–C(10)–C(9)–N(2)	20,4 (4)			
ω_1	C(4)–C(5)–N(1)–C(6)	–176,3 (3)	ω_7	C(6)–C(8)–N(2)–C(9)	–5,3 (5)
ω_2	O(1)–C(5)–N(1)–C(6)	1,1 (5)	ω_8	O(2)–C(8)–N(2)–C(9)	174,4 (3)
ω_3	C(4)–C(5)–N(1)–H(N1)	–7 (4)	ω_9	C(12)–C(13)–N(3)–C(14)	–177,6 (3)
ω_4	O(1)–C(5)–N(1)–H(N1)	171 (4)	ω_{10}	O(3)–C(13)–N(3)–C(14)	0,6 (6)
ω_5	C(6)–C(8)–N(2)–C(12)	176,4 (3)	ω_{11}	C(12)–C(13)–N(3)–H(N3)	–1 (4)
ω_6	O(2)–C(8)–N(2)–C(12)	–3,9 (5)	ω_{12}	O(3)–C(13)–N(3)–H(N3)	177 (4)
	O(1)–C(5)–C(4)–C(1)	167,2 (3)		C(13)–N(3)–C(14)–C(15)	–104,6 (5)
	O(1)–C(5)–C(4)–C(2)	45,9 (5)		C(13)–N(3)–C(14)–C(16)	130,5 (4)
	O(1)–C(5)–C(4)–C(3)	–73,4 (4)			

Tableau 6. Distances interatomiques intermoléculaires les plus courtes (Å)

Les notations des atomes équivalents sont celles du programme ORTEP (Johnson, 1965).

C(1)–O(2)	566 03	3,360 (5)
C(1)–C(8)	566 03	3,579 (6)
C(1)–O(3)	655 01	3,631 (6)
C(1)–C(7)	566 03	3,672 (6)
C(5)–O(3)	655 01	3,541 (5)
C(6)–O(2)	566 03	3,713 (4)
C(7)–O(2)	566 03	3,220 (5)
C(9)–O(3)	576 03	3,382 (5)
C(10)–O(1)	476 03	3,447 (6)
C(10)–O(3)	576 03	3,521 (6)
C(15)–C(16)	545 04	3,733 (8)
O(2)–N(1)	466 03	3,015 (4)
O(3)–N(1)	455 01	3,297 (4)

Des distances intramoléculaires courtes entre les atomes N(3) et N(2) [N(3)–N(2) = 2,742 (4) Å], H(N3) et N(2) [H(N3)–N(2) = 2,36 (5) Å] et H(N3) et C(8) [H(N3)–C(8) = 2,65 (5) Å] sont en accord avec l'existence d'une interaction faiblement attractive entre le groupement amidique N(3)–H(3) et les électrons π de la fonction amide médiane (Marraud & Néel, 1975).

Liaison hydrogène intermoléculaire et empilement cristallin

Chaque molécule est liée à deux voisines par la liaison hydrogène N(1)···O(2) de longueur 3,015 (4) Å. Les molécules associées par liaison hydrogène forment des chaînes en zig-zag dont la direction moyenne est parallèle à **a**. La cohésion cristalline est assurée par des contacts de van der Waals entre ces chaînes. Le Tableau 6 donne les distances interatomiques intermoléculaires, inférieures à 3,85 Å, et la Fig. 3 est une vue stéréoscopique de l'empilement cristallin (Johnson, 1965).

Discussion

La molécule de *N*-pivaloyl-*D*-alanyl-*L*-proline-*N*-isopropylamide adopte à l'état solide une disposition repliée notée β (II') qui est stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire fermant un cycle à dix atomes (Fig. 1). Cette structure est à notre connaissance le deuxième exemple d'un repliement β intéressant une séquence *X*-Pro. La résolution récente de la structure cristalline du *N*-benzyloxycarbonyl- α -aminoisobutyryl-*L*-propyl- α -aminoisobutyryl-*L*-alanine methyl ester (*Z*-Aib-Pro-Aib-Ala-OMe) (Shamala, Nagaraj & Balaram, 1977) a en effet montré que la séquence Aib-Pro est repliée selon la disposition notée β (III).

Ces deux exemples montrent qu'une séquence *X*-Pro est capable de se replier sans faire naître d'empêche-

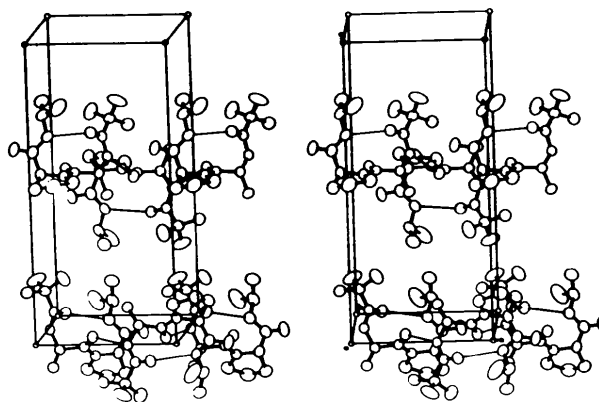
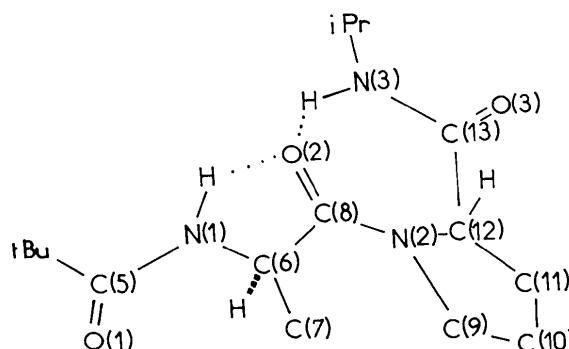


Fig. 3. Vue stéréoscopique de la maille.

Fig. 4. Conformère C_3C_7 minoritaire en solution dans le tétrachlorure de carbone.

ments stériques importants. On ne peut pas en effet invoquer dans ces deux molécules simples l'existence d'effets stabilisateurs à longue distance des repliements β .

La *N*-pivaloyl-*D*-alanyl-*L*-proline-*N*-isopropylamide a aussi fait l'objet d'une étude en solution dans le tétrachlorure de carbone en utilisant la spectroscopie infrarouge et la résonance magnétique nucléaire du proton (Boussard, Marraud & Aubry, 1979).

La conformation repliée β (II') reconnue à l'état solide subsiste en solution et intéresse la majorité des molécules. Elle se manifeste par la présence dans le spectre d'absorption infrarouge d'une forte bande d'absorption vers 337,0 cm^{-1} et qui est due au vibreur N(3)–H(N3) engagé dans la liaison hydrogène intramoléculaire N(3)–H(N3)···O(1). En résonance magnétique nucléaire du proton, des effets de solvant et de température permettent de constater que le proton H(N1) est exposé au solvant tandis que le proton H(N3) est masqué, en accord avec l'existence du repliement β (II').

Deux autres conformères minoritaires sont présents en solution. Dans l'un, la molécule adopte une conformation semi repliée notée C_3C_7 (Fig. 4) dans

laquelle l'oxygène O(2) est simultanément engagé dans deux liaisons intramoléculaires avec les liaisons N(1)—H(N1) et N(3)—H(N3). La bande d'absorption infrarouge de la première liaison apparaît vers $344,0 \text{ mm}^{-1}$ et celle de la seconde liaison vers $332,0 \text{ mm}^{-1}$. Dans le second conformère minoritaire, la liaison amide médiane est de conformation *cis* et l'absence de toute liaison hydrogène intramoléculaire ne nous a pas permis de préciser la conformation de la molécule.

Les auteurs remercient Monsieur le Professeur J. Néel pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Références

- AUBRY, A. (1976). Thèse Doctorat en Sciences. Université de Nancy I. CNRS N° AO-12610.
- AUBRY, A., PROTAS, J., BOUSSARD, G. & MARRAUD, M. (1977). *Acta Cryst.* **B33**, 2399–2406.
- BOUSSARD, G., MARRAUD, M. & AUBRY, A. (1979). A paraître.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- CHANDRASEKARAN, R., LAKSHMINARAYANAN, A. V., PANDYA, U. V. & RAMACHANDRAN, G. N. (1973). *Biochim. Biophys. Acta*, **303**, 14–27.
- CHENG-SAN CHEN & PARTHASARATHY, R. (1978). *Int. J. Pept. Protein Res.* **11**, 9–18.
- CHOU, P. Y. & FASMAN, G. D. (1977). *J. Mol. Biol.* **115**, 135–175.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
- IUPAC—IUB COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (1970). *J. Mol. Biol.* **52**, 1–17.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- KARLE, I. L. (1975). *Peptides: Chemistry, Structure, Biology*, edited by R. WALTER & J. MEIENHOFER, pp. 61–84 et références citées. Ann Arbor: Science Publishers Inc.
- KARLE, I. L. (1978). *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1286–1289.
- LEWIS, P. N., MOMANY, F. A. & SCHERAGA, H. A. (1973). *Biochim. Biophys. Acta*, **303**, 211–219.
- MARRAUD, M. & NÉEL, J. (1975). *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.* **72**, 1173–1184.
- RAMACHANDRAN, G. N., KOLASKAR, A. S., RAMAKRISHNAN, C. & SASISEKHARAN, V. (1974). *Biochim. Biophys. Acta*, **359**, 298–302.
- SHAMALA, N., NAGARAJ, R. & BALARAM, P. (1977). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **79**, 292–298.

Acta Cryst. (1979). **B35**, 699–703

Structural Studies of Substituted 6,7-Benzomorphan Compounds.

I. The Absolute Configuration of (–)-2-Cyclopropylmethyl-2'-hydroxy-5-ethyl-9,9-dimethyl-6,7-benzomorphan (Gemazocine) Hydrobromide

BY Y. G. GELDERS AND C. J. DE RANTER*

Laboratorium voor Analytische Scheikunde, Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, KU Leuven, Van Evenstraat 4, B-3000 Leuven, Belgium

AND H. SCHENK

Laboratorium voor Kristallografie, Universiteit van Amsterdam, Nieuwe Achtergracht 166, Amsterdam, The Netherlands

(Received 1 July 1978; accepted 4 December 1978)

Abstract

The hydrobromide salt of the biologically active laevorotatory form of gemazocine crystallizes in the orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with $a = 11.225$ (1), $b = 11.817$ (1), $c = 14.076$ (2) Å and $Z = 4$. The crystal structure of (–)-gemazocine.HBr [(–)-3-

cyclopropylmethyl-6-ethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-11,11-dimethyl-3-benzazocin-8-ol hydrobromide] was determined by a Patterson method and was refined by block-diagonal least squares to $R = 0.038$. The absolute configuration was determined by coordinate inversion, the lower R value giving the appropriate coordinates of the molecule, and checked with analogous measurements on (+)-gemazocine.HBr. The antagonist properties of the (–)

* To whom correspondence should be addressed.