

possible because the phenyl ring could, for sterical reasons, overlap only poorly (with C—H groups on one edge) with the 8-quinolyloxy system. This, it appears, is not sufficient to stabilize a helical form, and the phenolic O is displaced by the water molecule, which is a stronger coordinator.

This work was supported by an Alexander von Humboldt fellowship for FH. The authors are grateful to the Fonds der Chemischen Industrie for financial support. The calculations were carried out on the Cyber 170/835 computer of the Zentraleinrichtung für Datenverarbeitung der Freien Universität Berlin.

References

- CROMER, D. T. & LIBERMAN, D. (1970). Report LA 4403 UC-34. Los Alamos Scientific Laboratory, Univ. of California.
- Handbook of Chemistry and Physics* (1974). 54th ed. Cleveland, Ohio: Chemical Rubber Co.
- HEIMANN, U. & VÖGTLE, F. (1978). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17**, 197–198.
- HILGENFELD, R., HIRAYAMA, F., BHAGWAT, V., SAENGER, W., WEBER, G., SHELDRIK, G. M., SIEGER, H. & VÖGTLE, F. (1984). *Isr. J. Chem.* In the press.
- HILGENFELD, R. & SAENGER, W. (1982). *Top. Curr. Chem.* **101**, 1–82.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Vol. IV, pp. 99–149. Birmingham: Kynoch Press.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. of York, England, and Louvain, Belgium.
- SAENGER, W., BRAND, H., VÖGTLE, F. & WEBER, E. (1977). *Metal Ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry*, Part I, edited by B. PULLMAN & N. GOLDBLUM, pp. 363–374. Dordrecht: Reidel.
- SAENGER, W., SUH, I.-H. & WEBER, G. (1979). *Isr. J. Chem.* **18**, 253–258.
- STEWART, J. M., MACHIN, P. A., DICKINSON, C. W., AMMON, H. L., HECK, H. & FLACK, H. (1976). The *XRAY* system. Tech. Rep. TR-446. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
- TÜMLER, B., MAASS, G., VÖGTLE, F., SIEGER, H., HEIMANN, U. & WEBER, E. (1979). *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 2588–2593.
- VÖGTLE, F. & WEBER, E. (1979). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 753–761.
- WEBER, G., HIRAYAMA, F., SAENGER, W. & SHELDRIK, G. M. (1984). *Acta Cryst. C* **40**, 1570–1572.
- WEBER, G. & SAENGER, W. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 1346–1349.

Acta Cryst. (1985). **C41**, 65–67

Interactions Squelette-Chaîne Latérale dans les Peptides. III. Structure de Pivaloyl-L-prolyl-N-méthyl-L-thréoninamide, C₁₅H₂₇N₃O₄

PAR ANDRÉ AUBRY

CNRS-ERA 162, Université de Nancy I, BP 239, 54506 Vandoeuvre les Nancy CEDEX, France

ET MICHEL MARRAUD

CNRS-ERA 23, ENSIC-INPL, 1 rue Grandville, 54042 Nancy CEDEX, France

(Reçu le 21 mars 1984, accepté le 11 septembre 1984)

Abstract. $M_r = 313$, hexagonal, $P6_5$, $a = 10.308$ (1), $c = 28.117$ (4) Å, $V = 2587$ Å³, $Z = 6$, $D_x = 1.205$ Mg m⁻³, $\text{Cu } K\alpha$, $\lambda = 1.54051$ Å, $\mu = 1.06$ mm⁻¹, room temperature, $F(000) = 170$, final $R = 0.052$ for 1240 unique reflexions [$I > 2\sigma(I)$] among 1675 reflexions scanned, final $R_w = 0.058$ ($w = 1/\sigma^2$). The molecule accommodates a folded conformation of the βI type with, besides the classical 4→1 hydrogen bond, an intramolecular interaction between the NH and O^γ sites of the threonine residue. The threonine hydroxyl group is intermolecularly hydrogen bonded to the proline carbonyl group.

Introduction. Le caractère globulaire des protéines est principalement assuré par un repliement de type 'β turn' de la chaîne peptidique, intéressant une courte séquence

de quatre résidus (Smith & Pease, 1980). Certains résidus à chaîne latérale polaire (Ser, Thr, Asn, Asp...) s'y trouvent incorporés de façon préférentielle (Chou & Fasman, 1977) et il est probable que cette préférence est la conséquence d'interactions stabilisatrices du repliement β faisant intervenir ces chaînes latérales polaires qui comportent le plus souvent un site accepteur et un site donneur de proton. Afin de préciser la nature de ces interactions, nous avons entrepris l'étude de dipeptides modèles de formule RCO-L-Pro-X-NHR' où X est un résidu polaire. Nous décrivons ici la structure cristalline du dérivé 'BuCO-L-Pro-L-Thr-NHMe.

Partie expérimentale. Composé obtenu par les méthodes classiques de la synthèse peptidique de façon analogue au dérivé homologue de séquence L-Pro-L-Ser

(Aubry, Ghermani & Marraud, 1984). Monocristaux obtenus par refroidissement lent d'une solution dans l'acétate d'éthyle. Monocristal utilisé parallélépipédique (0,3 × 0,3 × 0,2 mm). Mesures sur diffractomètre Enraf CAD-4 avec λ Cu $K\alpha$ et monochromateur. Balayage $\theta/2\theta$ ($\theta < 70^\circ$). Paramètres affinés à partir d'un jeu de 25 réflexions. Domaine d'enregistrement: h 0–10, k 0–10, l 0–34. Réflexions de contrôle d'intensité: 435, 402, 042 avec variation de 5,7% et remise à l'échelle. Corrections de Lorentz et polarisation. Absorption négligée ($\mu R \ll 1$). Structure résolue par MULTAN80 (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980). Affinements basés sur F par SHELX76 (Sheldrick, 1976). Atomes d'hydrogène localisés sur 'sections différences', sauf quatre dont H^p , et affinés avec un facteur d'agitation thermique isotrope égal à celui de l'atome auquel ils sont liés. Autres atomes affinés avec facteur d'agitation thermique anisotrope. 'Sections différences' finales entre 0,22 et $-0,21$ e \AA^{-3} . $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0,42$. Atomes HN_2 et HN_3 initialement trouvés à 1,02 et 0,84 Å de N_2 et N_3 , replacés à 1,01 Å dans la direction de l'affinement. Facteurs de diffusion extraits de *International Tables for X-ray Crystallography* (1974).

Discussion. Les paramètres atomiques sont donnés dans le Tableau 1.*

La forte agitation des atomes du groupe *tert*-butyle entraîne une mauvaise précision sur les dimensions de ce groupe. On note aussi, comme cela est très souvent le cas (Benedetti, Bavoso, Di Blasio, Pavone, Pedone, Toniolo & Bonora, 1983), une agitation thermique élevée des atomes C_1^β et C_1^γ du cycle de la proline, entraînant une sous-estimation de la longueur $C_1^\beta-C_1^\gamma$ et une surévaluation de l'angle $C_1^\beta-C_1^\gamma-C_1^\delta$ (Fig. 1).

La molécule adopte une disposition repliée (Fig. 2) par une liaison hydrogène intramoléculaire 4→1 fermant un cycle à dix atomes (Tableau 2). Les angles rotationnels φ et ψ (Tableau 3) sont caractéristiques de la forme repliée βI (Smith & Pease, 1980).

Le cycle pyrrolidine de la proline est du type enveloppe C^{ν} -*exo* (Ashida & Kakudo, 1974). Le substituant latéral de la thréonine est disposé de façon à établir un contact entre la liaison N_2-H et l'oxygène O_2^δ (Tableau 2). Il s'agit d'une liaison hydrogène très éloignée de la linéarité et fermant un cycle à cinq atomes entre le site N_2-H donneur de proton et les orbitales libres de l'oxygène O_2^δ . Une telle interaction prédite par un calcul *ab initio* sur le résidu thréonine (Peters & Peters, 1982) explique la préférence marquée

par le résidu thréonine dans les protéines et les peptides pour la disposition correspondant à l'angle $\chi^1 \simeq 60^\circ$ (Janin, Wodak, Levitt & Maigret, 1978; Benedetti, Morelli, Némethy & Scheraga, 1983). Il est à noter qu'une interaction similaire s'exerce dans le composé

Tableau 1. *Coordonnées atomiques fractionnaires, écarts types ($\times 10^4$) et facteur d'agitation thermique équivalent (\AA^2)*

$$B_{\text{éq}} = \frac{1}{3} \pi^2 \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

	x	y	z	$B_{\text{éq}}$
$C_{0,1}^\alpha$	6018 (34)	3610 (19)	256 (13)	21 (1)
$C_{0,2}^\alpha$	3688 (17)	1182 (26)	367 (11)	15,5 (8)
$C_{0,3}^\alpha$	5813 (34)	2141 (45)	907 (6)	22 (1)
C_0^α	5399 (9)	2075 (8)	414 (3)	4,7 (3)
C_0^β	6028 (7)	1254 (6)	117 (2)	3,3 (2)
O_0	5165 (5)	149 (5)	-115 (2)	4,0 (2)
N_1	7498 (6)	1661 (5)	119 (2)	3,2 (2)
C_1^α	7964 (8)	835 (7)	-196 (3)	4,0 (2)
C_1^β	9642 (10)	1680 (9)	-177 (6)	8,0 (4)
C_1^γ	10040 (16)	2729 (28)	148 (7)	14,0 (8)
C_1^δ	8822 (9)	3039 (8)	290 (3)	4,8 (3)
C_1^ϵ	7316 (6)	-793 (6)	-63 (3)	3,1 (2)
O_1	7298 (5)	-1678 (5)	-366 (2)	4,0 (2)
N_2	6846 (6)	-1197 (5)	384	3,2 (2)
C_2^α	6106 (7)	-2739 (6)	545 (3)	3,5 (2)
C_2^β	6797 (8)	-2885 (8)	1006 (3)	4,3 (2)
C_2^γ	8453 (11)	-2388 (11)	945 (4)	6,8 (4)
O_2^δ	6569 (7)	-2107 (6)	1382 (2)	5,7 (2)
C_2	4407 (7)	-3451 (7)	598 (3)	3,8 (2)
O_2	3690 (6)	-4687 (5)	776 (3)	3,2 (2)
N_3	3805 (7)	-2648 (6)	448 (3)	4,5 (2)
C_3^\ddagger	2212 (10)	-3185 (11)	472 (5)	6,3 (3)
HN_2^\ddagger	6949	-378	607	
HN_3^\ddagger	4469	-1685	277	

† Hydrogène placé à 1,01 Å de l'atome d'azote dans la direction trouvée par affinement.

Tableau 2. *Paramètres des liaisons hydrogène A—H...B*

	$A...B$ (Å)	$H...B$ (Å)	$H-A...B$ ($^\circ$)
$N_3-H...O_0$ (4→1) ^a	2,956 (8)	1,99 ^c	13 ^c
$N_2-H...O_2^\delta$ ^a	2,929 (6)	2,72 ^c	68 ^c
$O_2^\delta-H...O_1^\delta$ ^a	2,810 (8)	^d	^d

Notes: (a) Liaison hydrogène intramoléculaire. (b) Liaison hydrogène intermoléculaire (code de symétrie: $1+y, 1+y-x, \frac{1}{2}+z$). (c) Hydrogène placé à 1,01 Å de l'azote dans la direction trouvée par affinement. (d) Hydrogène non placé.

Tableau 3. *Angles rotationnels ($^\circ$) (définition: IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 1970)*

	Pro	'Bu CO	Thr	NHMe
φ	-65,8 (9)		-102,8 (8)	
ψ	-21,8 (9)		6,6 (9)	
ω	-177,1 (7)		175,3 (7)	179,4 (8)
χ^1	6 (1)		64,7 (7)	
χ^2	-16 (2)		*	
χ^3	19 (2)			
χ^4	-13 (1)			
$N_2-C_2^\alpha-C_2^\beta-C_2^\gamma$			-60,7 (9)	
$C_{0,1}^\alpha-C_0^\alpha-C_0^\beta-O_0$		119 (2)		
$C_{0,2}^\alpha-C_0^\alpha-C_0^\beta-O_0$		-4 (2)		
$C_{0,3}^\alpha-C_0^\alpha-C_0^\beta-O_0$		-123 (1)		

* Hydrogène H(O_2^δ) non placé.

* Les listes des facteurs de structure des facteurs d'agitation thermique anisotrope et des paramètres atomiques des atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 39717: 11 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.

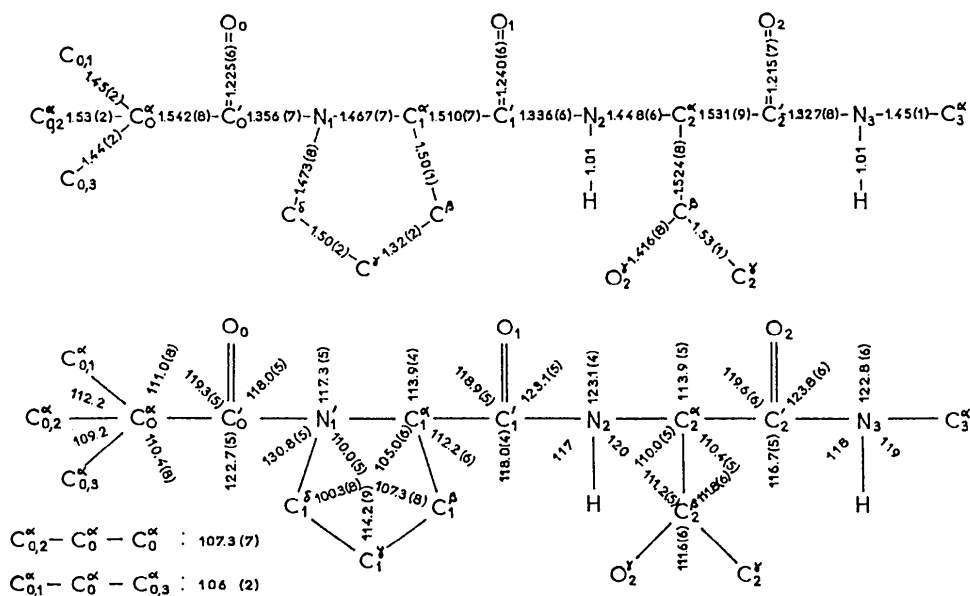
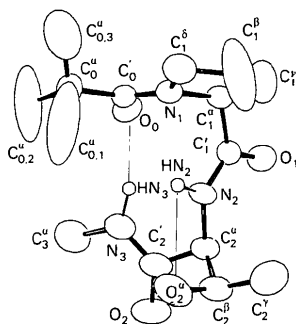
Fig. 1. Longueurs (Å) et angles ($^{\circ}$) de liaison. Indexation des atomes.

Fig. 2. Conformation moléculaire (Johnson, 1965). Les liaisons hydrogène intramoléculaires sont indiquées par un trait fin.

homologue de séquence L-Pro-L-Ser à l'état solide (Aubry, Ghermani & Marraud, 1984) ainsi qu'en solution (Marraud & Aubry, 1984).

Les molécules associées intermoléculairement par l'interaction hydrogène $O_2^{\beta} - H \cdots O_1$ (Tableau 2) forment des files qui s'enroulent autour des axes senaires hélicoïdaux. On remarque en outre que la liaison $N_2 - H$ est très faiblement liée intermoléculairement au même oxygène O_1 car la distance $N_2 \cdots O_1$ (3,27 Å) excède la valeur généralement attribuée à une interaction par liaison hydrogène (Mitra & Ramakrishnan, 1981). Les autres distances intermoléculaires sont de l'ordre de grandeur des distances de van der Waals.

Références

- ASHIDA, T. & KAKUDO, M. (1974). *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **47**, 1129–1133.
- AUBRY, A., GHERMANI, N. & MARRAUD, M. (1984). *Int. J. Pept. Protein Res.* **23**, 113–122.
- BENEDETTI, E., BAVOSO, A., DI BLASIO, B., PAVONE, B., PEDONE, C., TONIOLO, C. & BONORA, G. M. (1983). *Biopolymers*, **22**, 305–317.
- BENEDETTI, E., MORELLI, G., NÉMETHY, G. & SCHERAGA, H. A. (1983). *Int. J. Pept. Protein Res.* **22**, 1–15.
- CHOU, P. Y. & FASMAN, G. D. (1977). *J. Mol. Biol.* **115**, 153–175.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press.
- IUPAC-IUB COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (1970). *J. Mol. Biol.* **52**, 1–17.
- JANIN, J., WODAK, S., LEVITT, M. & MAIGRET, B. (1978). *J. Mol. Biol.* **125**, 357–386.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Rapport ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.
- MARRAUD, M. & AUBRY, A. (1984). *Int. J. Pept. Protein Res.* **23**, 123–133.
- MITRA, J. & RAMAKRISHNAN, C. (1981). *Int. J. Pept. Protein Res.* **17**, 401–411.
- PETERS, D. & PETERS, J. (1982). *J. Mol. Struct.* **90**, 321–334.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- SMITH, J. A. & PEASE, L. G. (1980). *CRC Crit. Rev. Biochem.* **8**, 315–399.