

GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* A27, 368–376.  
 GROTH, P. (1921). *Elemente der physikalischen und chemischen Kristallographie*. München: Oldenbourg.  
 HAMILTON, W. C. (1966). *World List of Crystallographic Computer Programs*, program No. 225. Utrecht: Oosthoek.  
 HUML, K. (1967). *Czech. J. Phys.* B17, 642–646.  
*International Tables for X-ray Crystallography*. (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.

KHAN, A. A. & BAUR, W. H. (1972). *Acta Cryst.* B28, 683–693.  
 PALACHE, C., BERMAN, H. & FRONDEL, C. (1963). *The System of Mineralogy*. Vol. II. New York: John Wiley.  
 PASCAL, P. (1956). *Nouveau Traité de Chimie Minérale*. Vol. X. Paris: Masson.  
 RIBBE, P. H. (1973). Private communication.  
 RIBBE, P. H., PHILLIPS, M. W. & GIBBS, G. V. (1973). *Proceedings of the NATO Advanced Study Institute on Feldspars*, chap. 2. Manchester: University Press.  
 SCHASCHKE, A. (1914). *Min. Mitt.* 32, 402–422.

*Acta Cryst.* (1974). B30, 510

## Structure Cristalline de l'Ester Méthylique du *N*-Acétyl L-tryptophane

PAR M. COTRAIT ET Y. BARRANS

Laboratoire de Cristallographie associé au CNRS, et Centre de Recherche Paul Pascal, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405-Talence, France

(Reçu le 3 septembre 1973, accepté le 19 octobre 1973)

*N*-Acetyl-L-tryptophan methyl ester crystallizes in the space group  $P2_12_12_1$  with cell dimensions  $a = 14.122$ ,  $b = 11.226$ ,  $c = 8.526$  Å and  $Z = 4$ . The structure was solved by the symbolic addition procedure; the final  $R$  index is 0.041. There is one intermolecular hydrogen bond  $\text{NH} \cdots \text{O} = \text{C}$  of 2.86 Å; molecular packing in the crystal is established by van der Waals forces between the two hydrophobic methyl groups and the aromatic ring. The conformation of the tryptophanyl residue, is defined by the dihedral angles:  $\varphi = -65.6^\circ$ ,  $\psi = 157.3^\circ$ ,  $\chi_1 = 172.6^\circ$  and  $\chi_2 = 87.8^\circ$  is very close to that of L-tryptophan formate. A short comparison between crystallographic results and energy calculations (semi-empirical and molecular orbital methods) is presented.

La structure cristalline de l'ester méthylique du *N*-acétyl L-tryptophane, en abrégé A Trp Me, de formule brute  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ , a été établie dans le cadre d'une étude d'oligopeptides ayant un résidu aromatique. En ce qui concerne la phénylalanine et la tyrosine par exemple, l'étude cristallographique montre que la chaîne latérale de ces résidus ne peut adopter qu'un petit nombre de conformations bien définies (Cotrait, 1973).

### Partie expérimentale

#### Mesures

Des cristaux d'A Trp Me ont été obtenus par évaporation de solutions dans l'éthanol. Ils appartiennent au groupe spatial  $P2_12_12_1$  avec 4 molécules dans la maille dont les paramètres sont les suivants:

$$\begin{aligned} a &= 14,122 (\pm 0,004), \quad b = 11,226 (\pm 0,004), \\ c &= 8,526 (\pm 0,005) \text{ \AA} \\ V &= 1352 \text{ \AA}^3, \quad d = 1,277, \quad Z = 4. \end{aligned}$$

Environ 1450 réflexions indépendantes ont été collectées grâce à un diffractomètre automatique à 4 cercles Siemens pour la radiation  $K\alpha$  du cuivre ( $\lambda = 1,54178$  Å) et un angle de Bragg  $\theta$  limité à  $65^\circ$ . Aucune correction d'absorption n'a été faite, compte tenu des dimensions du cristal (cube de 0,2 mm de côté). Le coefficient moyen d'agitation thermique  $B_M$  évalué par la méthode de Wilson est égal à  $4,0 \text{ \AA}^2$ .

#### Détermination de la structure et affinement

La structure a été déterminée par la méthode d'addition symbolique (Karle & Karle, 1963): les réflexions 310 ( $E = 1,97$ ), 032 ( $E = 3,04$ ) et 109 ( $E = 2,39$ ) ont été choisies pour définir l'origine; les valeurs symboliques  $a$ ,  $b$  et  $c$  ont été respectivement attribuées aux réflexions 243 ( $E = 2,86$ ), 429 ( $E = 2,92$ ) et 555 ( $E = 2,59$ ). Les phases d'environ 210 réflexions ayant un facteur normalisé  $E$  supérieur à 1,30 ont pu être générées à partir des phases des 6 réflexions initiales, puis affinées par la formule de la tangente. Les sections de Fourier correspondantes révèlent pratiquement l'ensemble de la molécule.

L'affinement des coordonnées atomiques par méthode des moindres carrés avec des coefficients d'agitation thermique anisotropes  $\beta_{ij}$  pour les atomes de carbone, azote et oxygène et un coefficient d'agitation thermique isotrope moyen  $B_M = 4,0 \text{ \AA}^2$  pour les atomes d'hydrogène, conduit à un facteur  $R$  final de 0,041.\* Les paramètres atomiques sont rassemblés dans le Tableau 1. Les projections partielles de la structure parallèlement aux axes  $Oz$  et  $Oy$  respectivement sont représentées sur les Figs. 1(a) et 1(b).

\* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30254, 8 pp.). Des copies peuvent être obtenues en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

Tableau 1. Paramètres de positions et d'agitation thermique

(a) Atomes non-hydrogène ( $\times 10^5$ )

	x	y	z	B <sub>11</sub>	B <sub>22</sub>	B <sub>33</sub>	B <sub>23</sub>	B <sub>13</sub>	B <sub>12</sub>
C(1)	70112 (24)	75655 (26)	121307 (37)	791 (23)	736 (28)	1511 (54)	-45 (71)	482 (62)	-280 (47)
C(2)	63942 (20)	65278 (24)	125150 (30)	596 (18)	666 (24)	924 (39)	116 (55)	7 (48)	-24 (40)
O(3)	58698 (15)	65122 (17)	136583 (21)	855 (15)	785 (18)	1000 (28)	-94 (42)	563 (37)	-100 (30)
N(4)	64491 (16)	55987 (19)	115260 (25)	565 (14)	697 (19)	941 (33)	-96 (47)	203 (39)	-21 (31)
C(5)	58503 (20)	45721 (23)	117215 (31)	491 (16)	708 (23)	977 (38)	-11 (55)	-56 (45)	56 (35)
C(6)	61114 (20)	38782 (24)	132107 (31)	577 (17)	677 (23)	977 (38)	-112 (58)	61 (46)	-60 (36)
O(7)	68690 (13)	39009 (18)	138501 (24)	478 (11)	1080 (21)	1641 (35)	690 (53)	-347 (38)	-121 (29)
O(8)	53843 (14)	32200 (17)	136694 (22)	634 (13)	1051 (21)	1216 (32)	460 (46)	-301 (37)	-574 (30)
C(9)	55226 (26)	24823 (32)	150203 (38)	778 (23)	1026 (31)	1409 (51)	596 (70)	-225 (62)	-438 (52)
C(10)	59324 (21)	37552 (26)	102755 (31)	652 (20)	758 (27)	1064 (41)	-261 (61)	-292 (50)	176 (44)
C(11)	55653 (20)	43426 (24)	88073 (30)	597 (18)	735 (24)	850 (36)	-116 (56)	-31 (46)	-14 (38)
C(12)	60556 (22)	50399 (28)	77981 (33)	558 (19)	1079 (33)	1170 (44)	-155 (72)	-25 (50)	-288 (43)
N(13)	54805 (18)	54454 (21)	66315 (26)	747 (18)	1020 (25)	1007 (36)	533 (53)	123 (46)	-501 (39)
C(14)	45897 (21)	50047 (23)	68531 (30)	600 (19)	714 (24)	926 (37)	48 (60)	88 (48)	-31 (38)
C(15)	37753 (24)	51320 (26)	59480 (35)	776 (23)	853 (29)	1199 (47)	-34 (70)	-295 (58)	205 (45)
C(16)	29778 (23)	45430 (28)	64199 (40)	584 (19)	1040 (32)	1876 (62)	-510 (82)	-263 (64)	198 (45)
C(17)	29812 (22)	38384 (31)	77771 (39)	485 (18)	1171 (35)	1826 (59)	-333 (83)	196 (57)	-127 (47)
C(18)	37788 (21)	37165 (25)	86904 (33)	654 (19)	706 (25)	1244 (45)	-60 (64)	402 (53)	-71 (39)
C(19)	46071 (19)	43021 (22)	82343 (29)	547 (17)	577 (21)	862 (36)	-106 (53)	112 (45)	61 (35)

Tableau 1 (suite)

(b) Atomes d'hydrogène ( $\times 10^4$ )

	x	y	z	B
H(21)	7410 (15)	7489 (22)	11184 (30)	4,0
H(22)	7415 (15)	7850 (20)	13135 (30)	4,0
H(23)	6661 (16)	8213 (19)	12226 (28)	4,0
H(24)	6898 (17)	5712 (20)	10694 (29)	4,0
H(25)	5212 (17)	4821 (19)	11819 (27)	4,0
H(26)	4917 (16)	2162 (20)	15269 (28)	4,0
H(27)	5995 (16)	1706 (20)	14708 (27)	4,0
H(28)	5852 (16)	2895 (20)	15835 (29)	4,0
H(29)	5521 (17)	2982 (20)	10481 (28)	4,0
H(30)	6646 (17)	3493 (21)	10133 (27)	4,0
H(32)	6740 (18)	5233 (19)	7804 (28)	4,0
H(33)	5637 (16)	5893 (20)	5857 (28)	4,0
H(35)	3790 (17)	5624 (20)	4952 (27)	4,0
H(36)	2365 (16)	4672 (20)	5721 (30)	4,0
H(37)	2423 (15)	3372 (20)	8055 (28)	4,0
H(38)	3704 (16)	3248 (20)	9657 (28)	4,0

## Description de la structure

## Distances et angles

Les distances et angles interatomiques sont rassemblés avec leurs écarts type dans le Tableau 2 et représentés sur la Fig. 2. Les valeurs sont en très bon accord en ce qui concerne le noyau indole avec celles observées pour le formate de D, L-tryptophane (Bye, Mostad & Rømming, 1973): l'écart moyen pour les distances équivalentes dans les 2 composés est seulement de 0,006 Å. La dissymétrie des liaisons du cycle  $\phi$  du noyau indole apparaît nettement: pour les 2 molécules, la moyenne des distances C(14)-C(15) et C(18)-C(19) est de 1,39<sub>6</sub> Å; celle des distances C(15)-C(16) et C(17)-C(18) de 1,37<sub>6</sub> Å et celle des distances C(14)-C(19) et C(16)-C(17) de 1,40<sub>0</sub> Å. Cette tendance s'observe quoique moins clairement dans le picrate de sérotonine (Thewalt & Bugg, 1972). Les distances et angles interatomiques des groupes CH<sub>3</sub>-CONH-C<sub>α</sub> et C<sub>α</sub>-COO-CH<sub>3</sub> sont analogues à ceux habituellement observés dans les groupes peptidiques et les esters.

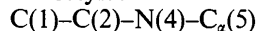
Tableau 2. Distances et angles interatomiques et écarts-types (entre parenthèses)

C(1)-C(2)	1,491 (4) Å
C(2)-O(3)	1,224 (3)
C(3)-N(4)	1,343 (3)
N(4)-C(5)	1,439 (4)
C(5)-C(6)	1,535 (4)
C(6)-O(7)	1,201 (3)
C(6)-O(8)	1,324 (4)
O(8)-C(9)	1,432 (4)
C(5)-C(10)	1,541 (4)
C(10)-C(11)	1,507 (4)
C(11)-C(12)	1,354 (4)
C(12)-N(13)	1,362 (4)
N(13)-C(14)	1,365 (4)
C(14)-C(15)	1,392 (4)
C(15)-C(16)	1,367 (5)
C(16)-C(17)	1,402 (5)
C(17)-C(18)	1,376 (4)
C(18)-C(19)	1,397 (4)
C(19)-C(11)	1,439 (4)
C(19)-C(14)	1,418 (4)
C(1)-C(2)-O(3)	122,6 (3)°
C(1)-C(2)-N(4)	115,8 (3)
O(3)-C(2)-N(4)	121,6 (3)
C(2)-N(4)-C(5)	121,0 (3)
N(4)-C(5)-C(6)	111,1 (3)
N(4)-C(5)-C(10)	109,9 (3)
C(6)-C(5)-C(10)	110,0 (3)
C(5)-C(6)-C(7)	125,4 (3)
C(5)-C(6)-O(8)	109,9 (3)
O(7)-C(6)-O(8)	124,6 (3)
C(6)-O(8)-C(9)	117,0 (3)
C(5)-C(10)-C(11)	112,2 (3)
C(10)-C(11)-C(19)	126,3 (3)
C(10)-C(11)-C(12)	127,2 (3)
C(19)-C(11)-C(12)	106,4 (3)
C(11)-C(12)-N(13)	110,6 (3)
C(12)-N(13)-C(14)	109,1 (3)
N(13)-C(14)-C(15)	130,3 (3)
N(13)-C(14)-C(19)	107,5 (3)
C(19)-C(14)-C(15)	122,1 (3)
C(14)-C(15)-C(16)	117,9 (3)
C(15)-C(16)-C(17)	120,8 (3)
C(16)-C(17)-C(18)	121,7 (3)
C(17)-C(18)-C(19)	118,7 (3)
C(18)-C(19)-C(11)	135,0 (3)
C(18)-C(19)-C(14)	118,6 (3)
C(14)-C(19)-C(11)	106,3 (3)

**Plans moyens**

Les équations des plans moyens des groupes peptidiques, ester et indole ainsi que les écarts en Å des atomes à ces plans sont les suivantes:

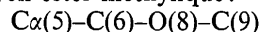
(1) Plan moyen acétyle:



$$0,729X - 0,411Y + 0,546Z + 9,402 = 0$$

C(1): -0,017, C(2): 0,005, O(3): 0,005, N(4): 0,028, C(5): -0,022.

(2) Plan moyen ester méthylique:



$$-0,323X + 0,752Y + 0,574Z + 6,940 = 0$$

C(5): -0,012, C(6): 0,012, O(7): -0,001, O(8): 0,013, C(9): -0,013.

(3) Plan moyen du noyau indole

$$-0,252X + 0,800Y + 0,545Z + 6,018 = 0$$

C(11): -0,009, C(12): -0,026, N(13): 0,001, C(14): 0,025, C(15): 0,008

C(16): -0,019, C(17): -0,020, C(18): 0,012

C(19): 0,029, C(10): 0,017.

Aucun des écarts observés n'ayant une valeur significative, ces groupements peuvent être considérés comme parfaitement plans.

Les 2 groupes méthyle sont en position décalée par rapport aux groupes carbonyles C=O adjacents: ainsi les atomes d'hydrogène H(21) et H(26) sont-ils respectivement dans les plans des groupements acétyle et ester méthylique, les atomes H(22), H(23) d'une part et H(27), H(28) d'autre part, étant situés de part et d'autre de ces plans. Notons que l'agitation thermique des 2 groupes CH<sub>3</sub> ( $B_i \approx 5,0 \text{ \AA}^2$ ) est à peine supérieure à la valeur moyenne  $B_M = 4,0 \text{ \AA}^2$ .

**Interactions moléculaires**

La cohésion de la structure est essentiellement assurée par des forces de van der Waals entre les 2 groupes méthyles et les noyaux aromatiques. Les cycles indole superposés dans la direction de l'axe Oy font entre eux un angle de 67°, leurs barycentres étant distants de près de 6 Å: on ne peut donc parler de force de stacking.

Il n'y a qu'une liaison hydrogène assez forte entre le groupe NH indolique et le carbonyle C=O de la fonction acétyle, appartenant à 2 molécules superposées suivant Oz:

$$\text{N}(13, \text{I}) \cdots \text{O}(3, \text{I-c}) = 2,86 \text{ \AA}$$

$$\text{H}(33, \text{I}) \cdots \text{O}(3, \text{I-c}) = 2,03 \text{ \AA}$$

$$\alpha[\text{N}(13, \text{I})\text{--H} \cdots \text{O}(3, \text{I-c})] = 162^\circ.$$

Une liaison hydrogène beaucoup plus faible s'établit entre le NH acétyle et le carbonyle C=O de la fonction ester:

$$\text{N}(4, \text{I}) \cdots \text{O}(7, \text{II} + a - c) = 3,34 \text{ \AA}$$

$$\text{H}(24, \text{I}) \cdots \text{O}(7, \text{II} + a - c) = 2,38 \text{ \AA}$$

$$\alpha[\text{N}(4, \text{I})\text{--H} \cdots \text{O}(7, \text{II} + a - c)] = 173^\circ.$$

Signalons également la proximité:

$$\text{C}(12, \text{I}) \cdots \text{O}(7, \text{II} + a - c) = 3,29 \text{ \AA}$$

$$\text{H}(32, \text{I}) \cdots \text{O}(7, \text{II} + a - c) = 2,36 \text{ \AA}$$

$$\alpha[\text{C}(12, \text{I})\text{--H} \cdots \text{O}(7, \text{II} + a - c)] = 154^\circ.$$

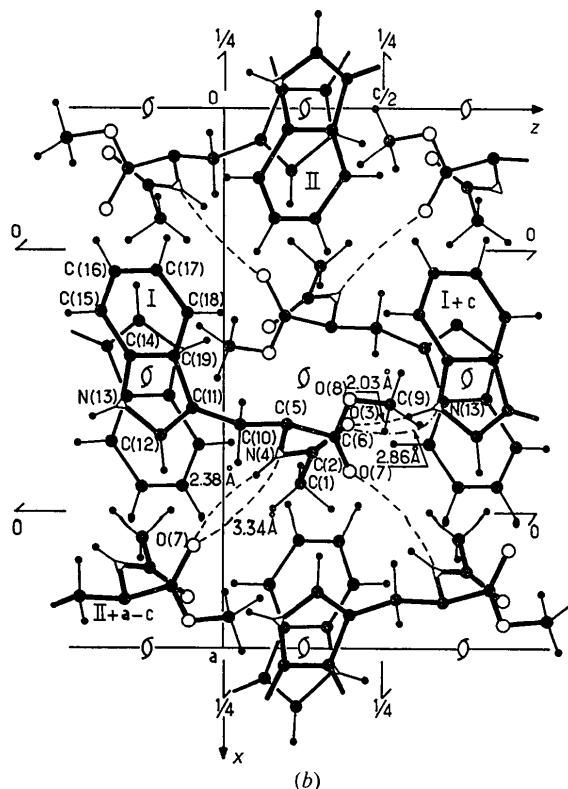
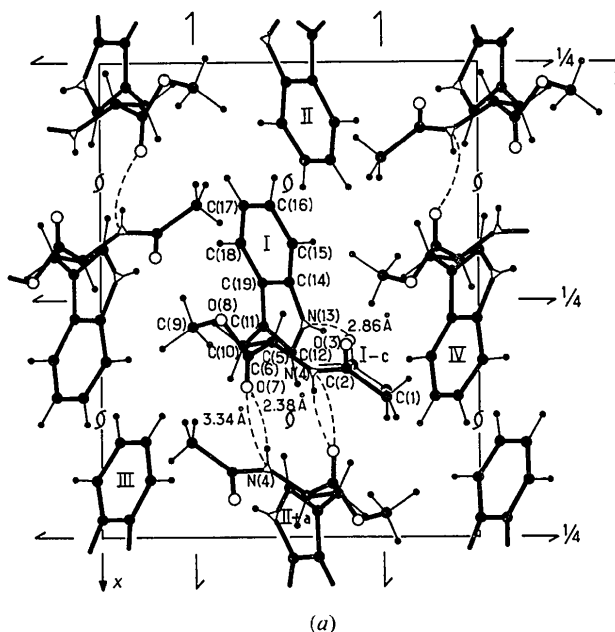


Fig. 1. (a) Projection de la structure parallèlement à l'axe Oz. (b) Projection de la structure parallèlement à l'axe Oy.

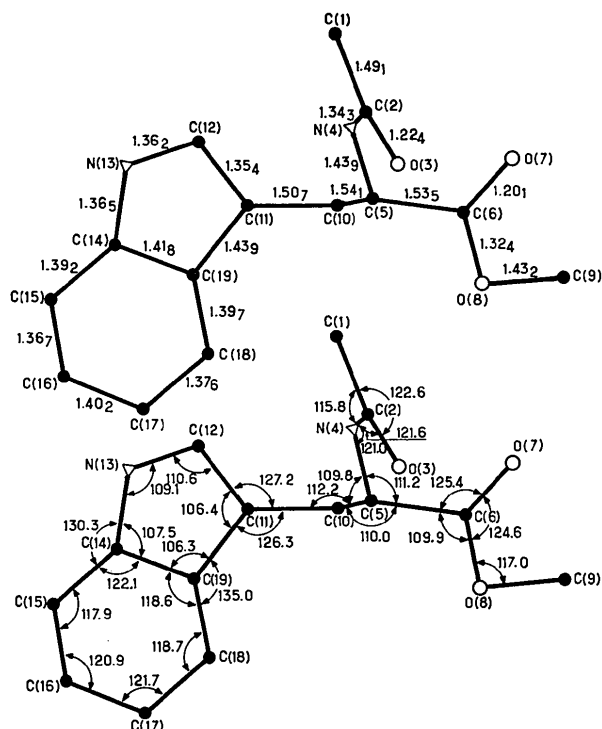


Fig. 2. Distances et angles interatomiques dans la molécule d'acétyl L-tryptophane méthyl ester.

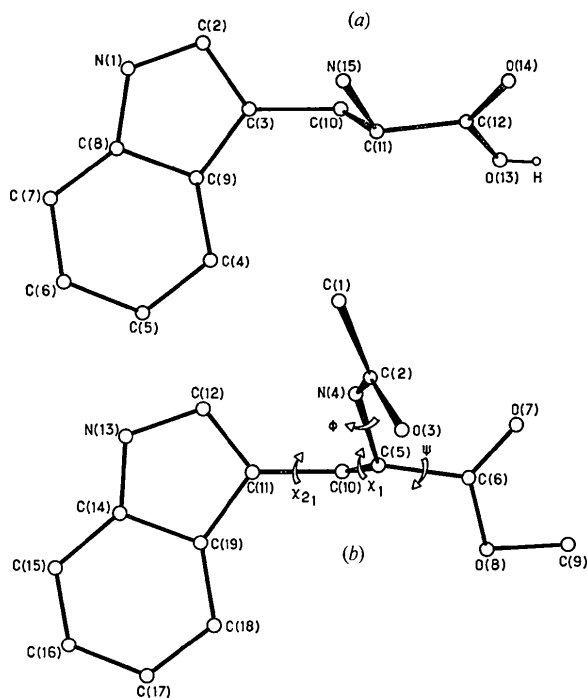


Fig. 3. Projections du cation tryptophane et de l'acétyl tryptophane méthyl ester sur le plan du noyau indole.

### Conformation de la molécule: discussion

La conformation du résidu L-tryptophane est entièrement définie par les angles de rotation  $\varphi$  et  $\psi$  pour la chaîne principale,  $\chi_1$  et  $\chi_{21}$  pour la chaîne latérale. Leurs valeurs sont les suivantes, conformément aux nouvelles conventions (IUPAC, 1970):

$$\varphi = -65,6^\circ \quad \psi = 157,3^\circ \quad \chi_1 = 172,6^\circ \quad \chi_{21} = 87,8^\circ$$

$$\text{et } \psi = -175,7^\circ \quad \chi_1 = 185,4^\circ \quad \chi_{21} = 105,1^\circ$$

respectivement pour A Trp Me et pour la forme L du formate de D,L-tryptophane. Ces conformations sont assez voisines ainsi qu'on peut le voir sur la Fig. 3, bien que A Trp Me soit une molécule neutre et que le cation tryptophane soit placé dans un réseau de liaisons hydrogène dans le formate. Par contre, dans le dipeptide glycyl L, tryptophane dihydraté (Pasternak, 1956) il adopte une conformation définie par:

$$\varphi = -73^\circ, \quad \psi = 156,4^\circ, \quad \chi_1 = 294^\circ, \quad \chi_{21} = 60,6^\circ$$

différente en ce qui concerne la chaîne latérale.

Dans le bromhydrate de L-tryptophane enfin les angles  $\chi_1$  et  $\chi_{21}$  valent respectivement  $66^\circ$  et  $81^\circ$  (Takigawa, 1966). Donc dans tous les cas l'angle  $\chi_1$  est très voisin d'une des valeurs  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  et  $300^\circ$ , l'angle  $\chi_{21}$  étant situé dans un assez large domaine entre  $60^\circ$  et  $110^\circ$ . Ce résultat est en assez bon accord avec des calculs récents effectués par des méthodes semi-empiriques (Ponnuswamy & Sasisekharan, 1971) qui prévoient 3 conformations préférentielles pour le tryptophane avec  $\chi_1 \approx 60, 180$  ou  $300^\circ$  et  $\chi_{21}$  de l'ordre de  $90^\circ$ . Ces auteurs trouvent en fait pour chacune des 3 valeurs de  $\chi_1$  des zones de stabilité plus ou moins larges pour  $\chi_{21}$ . Le calcul par la méthode quantique PCIO (Maigret, Pullman & Perahia, 1971) par contre, prévoit seulement deux formes stables pour le N-acétyl L-tryptophane méthyl amide:  $\chi_1 \approx 180^\circ$  et  $\chi_{21} \approx 240^\circ$  ou  $\chi_1 \approx 300^\circ$  et  $\chi_{21} \approx 120^\circ$ , ce qui n'est pas vérifié par nos résultats.

Rappelons que l'étude cristallographique d'une série de dipeptides ayant un résidu phénylalanine ou tyrosine montre que la chaîne latérale peut exister sous 3 configurations préférentielles avec:  $\chi_1 \approx 60, 180$  et plus rarement  $300^\circ$  et  $\chi_{21} = 90^\circ$  pour la phénylalanine et  $\chi_{21} \approx 75^\circ$  pour la tyrosine (Cotrait, 1973).

### Références

- BYE, E., MOSTAD, A. & RØMMING, C. (1973). *Acta Chem. Scand.* **27**, 471–484.  
 COTRAIT, M. (1973). First European Crystallographic Meeting.  
 IUPAC (1970). *J. Mol. Biol.* **52**, 1–17.  
 KARLE, I. L. & KARLE, J. (1963). *Acta Cryst.* **16**, 969–975.  
 MAIGRET, B., PULLMAN, B. & PERAHIA, D. (1971). *Biopolymers*, **10**, 107.  
 PASTERNAK, R. A. (1956). *Acta Cryst.* **9**, 341–349.  
 PONNUSWAMY, P. K. & SASISEKHARAN, V. (1971). *Int. J. Protein Res.* **3**, 9.  
 TAKIGAWA, T. (1966). *Bull. Soc. Chim. Japan*, **39**, 2369.  
 THEWALT, U. & BUGG, C. E. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 82–92.