

- CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 104–109.
- DREW, M. G. B. & BIN OTHMAN, A. H. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 613–614.
- GUERRERO LAVERAT, A. (1976). To be published.
- HAMILTON, W. C. (1968). *Structural Chemistry and Molecular Biology*, edited by A. RICH & N. DAVIDSON, pp. 466–483. San Francisco: Freeman.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
- KONNERT, J. H. & BRITTON, D. (1971). *Acta Cryst.* **B27**, 781–786.
- LINDQVIST, J. & STRANDBERG, B. (1957). *Acta Cryst.* **10**, 173–177.
- MOKUOLU, J. A. A. & SPEAKMAN, J. C. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 172–176.
- PASCAL, P. (1963). *Nouveau Traité de Chimie Minérale*, Tome XVII, (2^eF), pp. 459–460. Paris: Masson.
- PAULING, L. (1960). *The Nature of the Chemical Bond*. Ithaca: Cornell Univ.

Acta Cryst. (1976). **B32**, 1529

Structure Cristalline et Moléculaire de la Glycocyamine

PAR J. BERTHOU, A. LAURENT ET S. NAKAJIMA

*Laboratoire de Minéralogie-Cristallographie associé au CNRS,
Université P. et M. Curie, 4 place Jussieu, 75230 Paris Cédex 05, France*

(Reçu le 21 janvier 1975, accepté le 20 novembre 1975)

Glycocyamine cristallise dans le monoclinique système $P2_1/c$; $a=4.937$, $b=6.004$, $c=17.519$ Å; $\beta=101.93^\circ$. The structure was solved by the direct method. Counter data collected with Mo $K\alpha$ radiation were used in the refinement. The final R value is 0.064 for 1504 observed reflexions. All the hydrogen atoms have been located on difference Fourier maps. The molecular structure corresponds to that of a zwitterion. It can be described as consisting of two groups of atoms lying on two planes which form an angle of 3.99° . The average value of the three C–N bond lengths in the guanidyl group is 1.327 Å. The molecules are held together by a network of hydrogen bonds.

Introduction

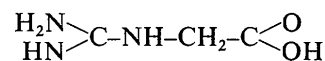
La glycocyamine (acide guanidino-acétique) est une base guanidique monosubstituée. Sa biosynthèse résulte d'une réaction de transamidation de la glycine par l'arginine. Elle est une étape dans la formation de la créatine (acide *N*-méthylguanidino-acétique) qui n'en diffère que par une deuxième substitution sur l'azote.

Alors que la créatine et l'arginine ont fait l'objet de nombreux travaux cristallographiques (Mendel & Crowfoot-Hodgkin, 1954; Jensen, 1955; Donohue & Metz, 1964; Karle & Karle, 1964; Mazumdar & Srinivasan, 1964; Dow, Jensen, Mazumdar, Srinivasan & Ramachandran, 1970; Hanson, Jensen & Herriott, 1972), la glycocyamine a été peu étudiée (Roy, Mazumdar & Saha, 1967). Nous avons entrepris son étude dans le but d'obtenir des précisions suffisantes sur la conformation de la molécule (et particulièrement sur les paramètres structuraux du groupement guanidique) pour pouvoir la comparer à celles des autres bases guanidiques.

Cette étude entre dans le cadre général du travail que nous avons entrepris depuis 1972 sur les bases guanidiques et leurs dérivés *N*-phosphorylés qui interviennent dans les processus biochimiques des mammifères et des invertébrés marins.

Détermination de la structure

Les cristaux de glycocyamine, dont la formule chimique est:



ont la forme de parallélépipèdes transparents. Les dimensions maximales du cristal utilisé sont $0,25 \times 0,3 \times 0,5$ mm. Les dimensions de la maille monoclinique ont été déterminées par une méthode de moindres carrés en utilisant 25 réflexions de grand angle de Bragg mesurées au diffractomètre automatique: $a=4,937 \pm 0,002$, $b=6,004 \pm 0,002$, $c=17,519 \pm 0,004$ Å; $\beta=101,93^\circ \pm 0,01^\circ$; $P2_1/c$; $Z=4$; $D_c=1,545$, $D_m=1,54$ g cm^{-3} .

Les mesures d'intensité ont été effectuées à l'aide d'un diffractomètre automatique Philips PW 1100. 1506 réflexions indépendantes ont été mesurées en utilisant le rayonnement $K\alpha$ du molybdène. Les corrections de Lorentz et de polarisation ont été appliquées aux intensités mesurées mais les erreurs dues à l'absorption ont été négligées ($\mu=1,40$ cm^{-1} ; $\mu r=0,05$).

La structure a été trouvée sans difficulté à l'aide du programme *MULTAN* qui a fourni les positions des 8 atomes de la molécule. Mais, étant donné la difficulté

de distinguer, à ce stade, les atomes d'oxygène des atomes d'azote, les calculs ont été effectués en attribuant aux 8 atomes le poids du carbone. A partir de là, la formule chimique de la glycoamine indiquait deux configurations structurales possibles suivant qu'on plaçait les deux atomes d'oxygène (ou d'azote) à une extrémité de la molécule ou à l'autre. Des calculs d'affinement par moindres carrés ont alors été appliqués successivement à ces deux hypothèses et ont donné, dans l'un et l'autre cas, des facteurs R de 27,7% et 19,7%. On a donc choisi la seconde hypothèse et continué l'affinement des coordonnées atomiques et des facteurs d'agitation thermique anisotrope. Après trois cycles, le facteur a atteint 12,9%. Les positions des hydrogènes ont été trouvées à l'aide de deux séries de différences successives utilisant 560 facteurs de structure apodisés (réflexions limitées à $d \geq 0,95$ Å). Un affinement ultérieur portant sur la totalité des atomes ($8+7=15$) et sur les 1504 réflexions mesurées a donné finalement un facteur de 0,064. (Les réflexions 101 et 002, très proches de l'origine du réseau réciproque, ont été exclues de ce calcul en raison de l'erreur importante commise sur la mesure de leur intensité.) Les paramètres atomiques ainsi obtenus sont rassemblés dans le Tableau 1.*

Description de la structure et discussion

L'extrémité guanidique

La géométrie du groupe guanidique est remarquablement régulière: planéité, longueurs égales, angles de

* La liste des facteurs de structure a été déposée au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 31525: 10 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.

120°. L'équation du plan moyen N(1), N(2), N(3) et C(3) est: $0,6698x + 0,5832y - 0,4597z = 0,1059$, les coordonnées x , y et z étant exprimées en Å par rapport à un trièdre orthonormé. Les écarts des différents atomes par rapport à ce plan sont:

| | | | | | |
|------|-----------|------|-----------|------|-----------|
| N(1) | -0,0008 Å | C(1) | -0,1453 Å | H(1) | -0,0256 Å |
| N(2) | -0,0008 | C(2) | -0,0426 | H(2) | 0,0613 |
| N(3) | -0,0007 | O(1) | -0,2081 | H(3) | -0,0093 |
| C(3) | 0,0025 | O(2) | -0,1544 | H(4) | 0,0216 |
| | | | | H(5) | 0,0370 |

Ainsi on peut remarquer que les atomes d'azote sont dans le plan à moins de 0,001 Å tandis que le carbone C(3) s'en écarte un peu plus (0,0025 Å). Le fait a déjà été observé dans le cas de l'arginine (0,002 Å) (Saenger & Wagner, 1972). Les 5 atomes d'hydrogène [H(1), H(2), H(3), H(4), H(5)] liés aux 3 atomes d'azote ne paraissent pas significativement écartés du plan moyen, étant donné l'erreur quadratique moyenne commise sur les coordonnées des atomes H (0,02 Å dans toutes les directions). Seul l'atome H(2) atteindrait peut-être le seuil de signification (écart de 0,06 Å).

La Fig. 1 donne les distances interatomiques et les angles de liaison, calculés sans tenir compte de l'influence éventuelle de l'agitation thermique. Les longueurs C-N sont égales ($\sigma = 0,002$ Å) et leur valeur moyenne est 1,327 Å. Cette valeur est proche de celles déjà trouvées dans les structures analogues: 1,323 Å dans le chlorhydrate de guanidinium (Haas, Harris & Mills, 1965); et 1,327 Å dans l'arginine HCl monohydraté (Dow *et al.*, 1970); 1,330 Å dans la créatine monohydraté (Mendel & Crowfoot-Hodgkin, 1954). Il faut cependant noter que cette valeur de 1,327 Å est assez différente de celle qu'ont obtenue Hanson *et al.* (1972) pour la créatine après ré-affinement et en tenant compte de l'influence de l'agitation thermique: 1,342 Å (Hanson *et al.*, 1972; communication personnelle,

Tableau 1. Coordonnées atomiques et facteurs de température

Les déviations standard sont notées entre parenthèses. $B = \exp [-(\beta_{11}h^2 + \beta_{22}k^2 + \beta_{33}l^2 + 2\beta_{12}hk + 2\beta_{13}hl + 2\beta_{23}kl) \times 10^{-4}]$.

| | x ($\times 10^4$) | y ($\times 10^4$) | z ($\times 10^4$) | β_{11} | β_{22} | β_{33} | β_{12} | β_{13} | β_{23} | B |
|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----|
| O(1) | 5740 (3) | 9570 (2) | 1795 (1) | 341 (6) | 216 (4) | 28 (0) | 92 (4) | -33 (1) | -19 (1) | 3,2 |
| O(2) | 4130 (3) | 7881 (2) | 653 (1) | 433 (7) | 220 (4) | 27 (0) | 161 (5) | -20 (2) | -32 (1) | 3,5 |
| N(1) | 7937 (3) | 4494 (3) | 763 (1) | 325 (7) | 202 (5) | 22 (1) | 115 (5) | -15 (2) | -17 (1) | 2,8 |
| N(2) | 26 (3) | 5979 (3) | 1938 (1) | 363 (8) | 205 (5) | 22 (1) | 109 (5) | -12 (2) | -19 (1) | 3,0 |
| N(3) | 1887 (3) | 2861 (2) | 1476 (1) | 261 (6) | 155 (4) | 19 (1) | 74 (5) | -6 (1) | -9 (1) | 2,3 |
| C(1) | 4103 (4) | 9386 (3) | 1146 (1) | 257 (8) | 155 (5) | 26 (1) | 51 (6) | 5 (2) | -1 (2) | 2,6 |
| C(2) | 1813 (4) | 1110 (3) | 898 (1) | 279 (8) | 157 (5) | 22 (1) | 81 (5) | -3 (2) | -14 (2) | 2,5 |
| C(3) | 9960 (3) | 4440 (3) | 1391 (1) | 240 (7) | 144 (5) | 18 (1) | 36 (5) | 9 (2) | 0 (1) | 2,1 |

Tableau 1 (suite)

| | x ($\times 10^3$) | y ($\times 10^3$) | z ($\times 10^3$) | B |
|------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| H(1) | 779 (3) | 350 (3) | 40 (1) | 1,0 (4) |
| H(2) | 680 (4) | 567 (3) | 74 (1) | 1,7 (4) |
| H(3) | 130 (3) | 600 (3) | 236 (1) | 1,1 (4) |
| H(4) | 860 (3) | 718 (3) | 187 (1) | 1,6 (4) |
| H(5) | 343 (3) | 288 (3) | 194 (1) | 0,9 (4) |
| H(6) | 201 (3) | 186 (3) | 35 (1) | 1,1 (4) |
| H(7) | 988 (3) | 26 (3) | 83 (1) | 0,9 (4) |

1973). Les valeurs angulaires autour du carbone médian sont groupées autour de 120° (120,6°, 120,4° et 119°).

L'ensemble de ces résultats montre que le groupe guanidique présente bien une symétrie ternaire autour de l'atome de C central.

L'extrémité carboxylique

Le groupe carboxylique est également plan. L'équation du plan moyen correspondant aux atomes O(1),

O(2), C(1) et C(2) est: $0,7196x + 0,5495y - 0,4245z = 0,1231$.

Les écarts et les distances des atomes par rapport à ce plan sont:

| | | | |
|------|----------|------|-----------|
| O(1) | 0,0002 Å | N(1) | -0,1274 Å |
| O(2) | 0,0002 | N(2) | -0,0564 |
| C(1) | -0,0008 | N(3) | -0,0330 |
| C(2) | 0,0002 | C(3) | -0,0467 |

Les longueurs C-O sont égales, aux erreurs expérimentales près, et font en moyenne 1,255 Å. Cette valeur est proche de celle que l'on a trouvée dans les structures des acides aminés (Marsh & Donohue, 1967): 1,252 et 1,253 Å. On peut remarquer également que, comme dans les acides aminés, des deux angles C-C-O

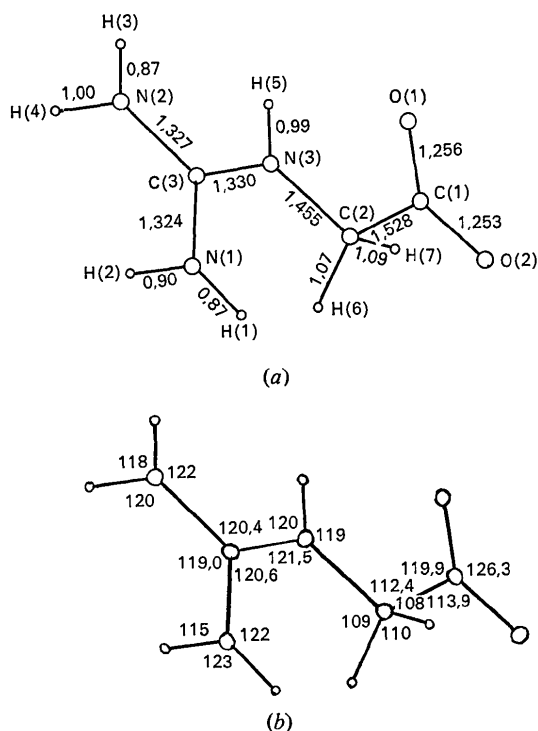


Fig. 1. Configuration de la molécule de glycoxyamine: (a) distances interatomiques, (b) angles de liaison.

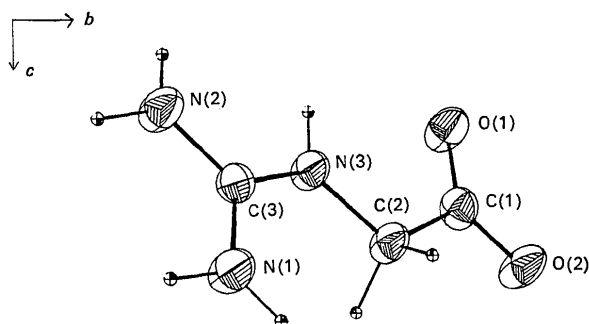


Fig. 2. Molécule de glycoxyamine projetée parallèlement à l'axe a^* .

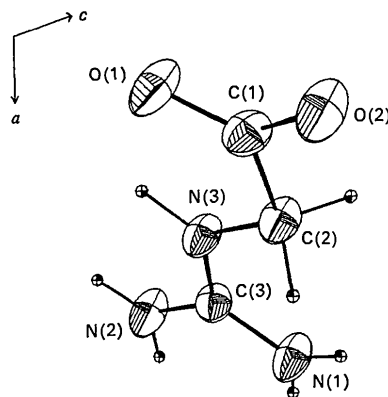


Fig. 3. Molécule de glycoxyamine projetée parallèlement à l'axe b .

celui qui appartient à l'atome d'oxygène le plus proche de l'atome N(3) est plus grand que celui qui en est éloigné (120° contre 115°). La géométrie de C(2) est assez proche de celle du carbone tétraédrique idéal.

La longueur C(2)-N(3), qui fait en moyenne 1,487 Å dans les acides aminés, a pour valeur 1,455 Å. On peut rapprocher ce fait de l'exception constatée dans la structure de la glycine: 1,474 Å. La glycoxyamine étant un dérivé de la glycine, ceci peut rendre compte partiellement de la brièveté de cette longueur. Elle se rapproche de celle trouvée dans la créatine 1,46 Å (Mendel & Crowfoot-Hodgkin, 1954) et est également voisine de son homologue de l'arginine HCl monohydraté 1,453 Å (Dow *et al.*, 1970).

Les atomes d'hydrogène

Les 7 atomes d'hydrogène sont apparus nettement sur les séries différences. Il faut distinguer ceux liés au carbone C(2) de ceux liés aux azotes. Dans le premier cas, les 2 valeurs C-H sont respectivement de 1,09 Å et 1,07 Å, valeurs tout à fait en accord avec la valeur de 1,09 Å communément admise.

Les 5 autres liaisons qui sont du type Nsp^2-H ont une longueur moyenne de 0,923 Å, valeur significativement plus petite que la longueur moyenne Nsp^3-H , 1,02 Å. La différence entre ces deux types de liaison avait déjà été constatée dans le cas de l'arginine (Dow *et al.*, 1970).

Les liaisons hydrogène

La cohésion cristalline est assurée par 4 liaisons hydrogène entre le groupe guanidique d'une molécule et le groupe carboxylique d'une molécule voisine. On retrouve ces mêmes liaisons dans les structures de la créatine monohydraté, du chlorhydrate d'arginine monohydraté, du phosphate d'arginine monohydraté, avec, en outre, une 5ème liaison portée par l'atome d'azote homologue de N(3). Mais il faut remarquer que ces trois structures cristallines contiennent des ions extérieurs aux molécules qui augmentent le nombre de liaisons H possibles par rapport au cristal de glycoxyamine qui ne contient que la base seule.

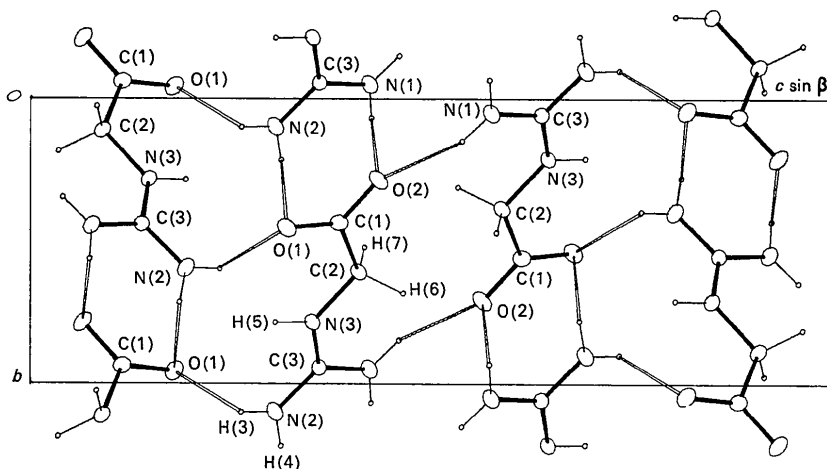


Fig. 4. Projection de la maille cristalline parallèlement à a.

Les seules distances N-H...O inférieures à 3,4 Å sont au nombre de 4, comprises entre 2,75 et 3,0 Å (moyenne 2,862 Å).

Tableau 2. Longueurs (Å) et angles (°) des liaisons hydrogène

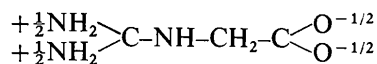
Les déviations standard sont notées entre parenthèses.

| | Angle | Distance N-O | Distance H-O |
|------------------|---------|-----------------|-----------------|
| N(1)-H(1)···O(2) | 153 (1) | 2,859 (2) | 2,06 (2) |
| N(1)-H(2)···O(2) | 174 (1) | 2,749 (2) | 1,86 (2) |
| N(2)-H(3)···O(1) | 154 (1) | 2,845 (2) | 2,04 (2) |
| N(2)-H(4)···O(1) | 176 (1) | 2,995 (2) | 2,00 (2) |

Conformation de la molécule

L'angle des plans guanidique et carboxylique faisant 3,99°, on peut dire que la molécule de glycocyanine est approximativement plane. En cela elle se différencie de la créatine: la deuxième substitution de l'azote N(3) par un CH₃ fait apparaître une rotation autour de la liaison C(2)-N(3), l'angle faisant alors 84,5° (Mendel & Crowfoot-Hodgkin, 1954; Jensen, 1955). Cet angle de 3,99° est à rapprocher de l'angle de torsion que définit Marsh & Donohue (1967) pour les acides aminés chez lesquels il y a de nombreux exemples où l'angle est voisin de 0°. Ici N(3) n'est distant du plan carboxylique que de 0,03 Å.

On peut attribuer enfin à la glycocyanine la configuration d'un zwitterion



et en rendre compte en termes de formules résonantes classiques caractéristiques de toutes les bases guanidiques étudiées jusqu'ici.

Références

- DONOHUE, J. & METZ, H. C. (1964). *Amer. Cryst. Assoc. Abs.* p. 47.
- DOW, J., JENSEN, L. H., MAZUMDAR, S. K., SRINIVASAN, R. & RAMACHANDRAN, G. N. (1970). *Acta Cryst.* B26, 1662-1671.
- HAAS, D. J., HARRIS, D. R. & MILLS, H. H. (1965). *Acta Cryst.* 19, 676-679.
- HANSON, J. C., JENSEN, L. H. & HERRIOTT, J. R. (1972). *Acta Cryst.* A28, 540.
- JENSEN, L. H. (1955). *Acta Cryst.* 8, 237-240.
- KARLE, I. L. & KARLE, J. (1964). *Acta Cryst.* 17, 835-841.
- MARSH, R. E. & DONOHUE, J. (1967). *Advances in Protein Chemistry*, Vol. 22, pp. 235-256. London: Academic Press.
- MAZUMDAR, S. K. & SRINIVASAN, R. (1964). *Curr. Sci. (India)*, 33, 573.
- MENDEL, H. & CROWFOOT-HODGKIN, D. (1954). *Acta Cryst.* 7, 443-446.
- ROY, P. N., MAZUMDAR, S. K. & SAHA, N. N. (1967). *Indian J. Phys.* 41, 771-775.
- SAENGER, W. & WAGNER, K. G. (1972). *Acta Cryst.* B28, 2237-2244.