

## Isobutyryl-L-alanyl-N'-isopropyl-L-prolinamide

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

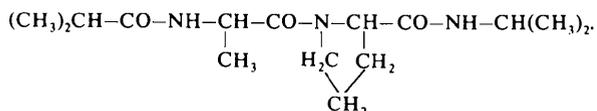
ET G. BOUSSARD ET M. MARRAUD

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

(Reçu le 13 février 1980, accepté le 9 juin 1980)

**Abstract.**  $C_{15}H_{27}N_3O_3$ ,  $M_r = 297$ , tetragonal,  $P4_1$ ,  $a = 9.668$  (1),  $c = 18.589$  (2) Å,  $V = 1738$  Å<sup>3</sup>,  $d_x = 1.14$  Mg m<sup>-3</sup>,  $Z = 4$ . The final  $R$  is 0.046. Molecular conformations show opened forms which are stabilized by a three-dimensional network of hydrogen bonds.

**Introduction.** Poursuivant l'étude systématique des séquences dipeptidiques contenant le résidu proline et protégées aux deux extrémités par des fonctions amides (Aubry, Protas, Boussard & Marraud, 1977, 1979, 1980; Boussard, Marraud & Néel, 1974; Boussard, Marraud & Aubry, 1979) nous présentons ici la structure cristalline de la isobutyryl-L-alanyl-N'-isopropyl-L-prolinamide:



La numérotation utilisée est rappelée sur la Fig. 1. Les intensités diffractées ont été mesurées sur un

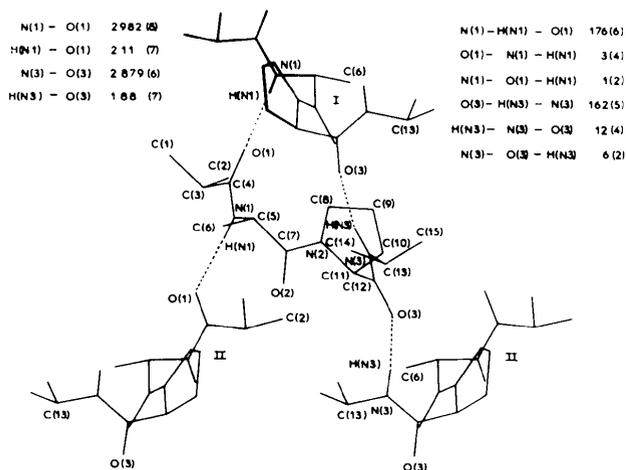


Fig. 1. Caractéristiques géométriques des liaisons hydrogène (distances en Å, angles en deg).

monocristal en aiguille de longueur inférieure à 0,3 mm. Un diffractomètre automatique CAD-4 Nonius, muni d'un monochromateur au graphite réglé sur la radiation  $K\alpha$  du cuivre, a été utilisé pour enregistrer 1704 réflexions indépendantes dans le domaine de Bragg compris entre 1° et 70°. 1137 réflexions satisfaisant au critère statistique  $I > 3\sigma(I)$  ont été conservées pour résoudre la structure. Le mode de balayage  $\omega$ - $\theta$  a été utilisé. Chaque réflexion a été corrigée des phénomènes de Lorentz et de polarisation. L'absorption a été négligée ( $\mu R = 0,2$ ).

La structure a été déterminée à l'aide du programme MULTAN 74 (Main, Woolfson, Lessinger, Germain & Declercq, 1974). La position approchée des atomes d'hydrogène a été obtenue sur des synthèses de Fourier différence. Toutes les positions atomiques ont été

Tableau 1. Coordonnées atomiques fractionnaires, écarts types ( $\times 10^4$ ) et coefficients d'agitation thermique équivalents  $B_{eq}$  (Å<sup>2</sup>)

	x	y	z	$B_{eq}$
C(1)	17167 (9)	4664 (12)	7900 (7)	8,8 (4)
C(2)	15093 (10)	3297 (10)	7541 (7)	8,0 (3)
C(3)	15949 (7)	4571 (7)	7370 (5)	5,4 (2)
C(4)	15073 (6)	5861 (6)	7437 (4)	4,6 (2)
C(5)	14235 (6)	7943 (6)	6805 (4)	4,6 (2)
C(6)	15280 (9)	9091 (8)	6677 (5)	6,4 (2)
C(7)	13107 (7)	7953 (6)	6227 (4)	4,5 (2)
C(8)	11651 (8)	6405 (7)	7012 (4)	5,4 (2)
C(9)	10137 (8)	6128 (10)	6956 (5)	7,2 (3)
C(10)	9786 (9)	6202 (8)	6172 (5)	6,7 (2)
C(11)	10807 (7)	7228 (6)	5851 (4)	4,9 (2)
C(12)	10125 (6)	8608 (6)	5688 (4)	4,6 (2)
C(13)	9735 (8)	11035 (7)	6026 (5)	6,1 (2)
C(14)	10887 (13)	11994 (10)	6248 (12)	14,5 (7)
C(15)	8440 (14)	11362 (14)	6393 (8)	12,2 (5)
O(1)	14577 (4)	6246 (4)	8015 (3)	5,1 (1)
O(2)	13271 (5)	8568 (5)	5654 (3)	6,0 (1)
O(3)	9470 (5)	8723 (5)	5123 (3)	6,0 (1)
N(1)	14901 (5)	6699 (5)	6823 (4)	4,3 (1)
N(2)	11917 (5)	7286 (5)	6380 (4)	4,3 (1)
N(3)	10222 (6)	9615 (5)	6176 (0)	4,9 (1)

affinées par une méthode de moindres carrés avec matrice complète des équations normales (Busing, Martin & Levy, 1962). L'indice résiduel final obtenu est  $R = 0,046$ .\* Les atomes, autres que d'hydrogène, ont été affectés d'un tenseur d'agitation thermique anisotrope et les atomes d'hydrogène d'un coefficient thermique isotrope de  $4 \text{ \AA}^2$ . Le Tableau 1 donne les coordonnées atomiques fractionnaires de chaque atome et leurs écarts types ainsi que les facteurs d'agitation thermique isotrope équivalents donnés par la relation  $B_{\text{éq}} = \frac{4}{3}(\beta_{11}a^2 + \beta_{22}b^2 + \beta_{33}c^2 + 2\beta_{12}ab \cos \gamma + 2\beta_{13}ac \cos \beta + 2\beta_{23}bc \cos \alpha)$ .

**Discussion.** Les Tableaux 2 et 3 donnent respectivement les distances interatomiques, les angles valentiels ainsi que leurs écarts types.

Le cycle pyrrolidine est de conformation  $C^v$ -endo (Balasubramanian, Lakshminarayanan, Sabesan, Tegoni, Venkatesan & Ramachandran, 1971) et les valeurs des angles de torsion autour des liaisons du

\* Les listes des facteurs de structure, des coordonnées atomiques et des distances et angles relatifs aux atomes d'hydrogène ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35406: 13 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 2. Distances interatomiques (Å) et écarts types

C(3)–C(1)	1,539 (13)	N(2)–C(11)	1,457 (9)
C(3)–C(2)	1,518 (12)	C(8)–C(9)	1,491 (11)
C(3)–C(4)	1,513 (9)	C(9)–C(10)	1,498 (14)
C(4)–O(1)	1,234 (9)	C(10)–C(11)	1,522 (11)
C(4)–N(1)	1,357 (9)	C(11)–C(12)	1,519 (9)
N(1)–C(5)	1,450 (8)	C(12)–O(3)	1,232 (9)
C(5)–C(6)	1,520 (11)	C(12)–N(3)	1,334 (8)
C(5)–C(7)	1,530 (10)	N(3)–C(13)	1,477 (9)
C(7)–O(2)	1,232 (9)	C(13)–C(14)	1,507 (15)
C(7)–N(2)	1,349 (8)	C(13)–C(15)	1,460 (16)
N(2)–C(8)	1,473 (10)		

Tableau 3. Angles valentiels (°) et écarts types

C(1)–C(3)–C(2)	109,3 (8)	C(8)–N(2)–C(11)	112,8 (5)
C(1)–C(3)–C(4)	109,7 (7)	N(2)–C(8)–C(9)	102,7 (6)
C(2)–C(3)–C(4)	110,3 (6)	C(8)–C(9)–C(10)	106,3 (7)
C(3)–C(4)–O(1)	122,6 (7)	C(9)–C(10)–C(11)	105,4 (7)
C(3)–C(4)–N(1)	115,6 (6)	C(10)–C(11)–C(12)	111,7 (6)
O(1)–C(4)–N(1)	121,8 (6)	C(10)–C(11)–N(2)	103,7 (6)
C(4)–N(1)–C(5)	123,0 (6)	N(2)–C(11)–C(12)	114,8 (5)
N(1)–C(5)–C(6)	111,2 (6)	C(11)–C(12)–O(3)	118,1 (6)
N(1)–C(5)–C(7)	109,8 (5)	C(11)–C(12)–N(3)	118,4 (6)
C(6)–C(5)–C(7)	111,0 (6)	O(3)–C(12)–N(3)	123,4 (6)
C(5)–C(7)–O(2)	121,3 (6)	C(12)–N(3)–C(13)	121,8 (5)
C(5)–C(7)–N(2)	117,2 (6)	N(3)–C(13)–C(14)	106,5 (7)
O(2)–C(7)–N(2)	121,5 (6)	N(3)–C(13)–C(15)	112,7 (8)
C(7)–N(2)–C(8)	126,3 (6)	C(14)–C(13)–C(15)	111,9 (10)
C(7)–N(2)–C(11)	120,3 (6)		

Tableau 4. Angles conformationnels (°) et écarts types

$\varphi_1 = -129,0$ (6)	$\varphi_2 = -67,2$ (8)
$\psi_1 = 75,6$ (7)	$\psi_2 = -22,2$ (9)
$\chi_1 = \text{N}(2)\text{--C}(11)\text{--C}(10)\text{--C}(9)$	19,0 (7)
$\chi_2 = \text{C}(11)\text{--C}(10)\text{--C}(9)\text{--C}(8)$	-30,0 (9)
$\chi_3 = \text{C}(10)\text{--C}(9)\text{--C}(8)\text{--N}(2)$	28,2 (8)
$\chi_4 = \text{C}(9)\text{--C}(8)\text{--N}(2)\text{--C}(11)$	-16,7 (8)
$\theta_4 = \text{C}(8)\text{--N}(2)\text{--C}(11)\text{--C}(12)$	-1,4 (7)
$\omega_1 = \text{C}(3)\text{--C}(4)\text{--N}(1)\text{--C}(5)$	-172,5 (5)
$\omega_2 = \text{C}(5)\text{--C}(7)\text{--N}(2)\text{--C}(11)$	-178,8 (5)
$\omega_3 = \text{C}(11)\text{--C}(12)\text{--N}(3)\text{--C}(13)$	172,6 (6)
O(1)–C(4)–C(3)–C(1)	-55,2 (9)
O(1)–C(4)–C(3)–C(2)	64,8 (9)
C(12)–N(3)–C(13)–C(14)	-131 (1)
C(12)–N(3)–C(13)–C(15)	105,7 (9)

Tableau 5. Plans moyens de la molécule

( $Y \parallel \mathbf{b}$ ,  $X \perp \mathbf{b}$  dans le plan  $ab$ ,  $Z$  tel que le trièdre soit direct.)

(I) Plan moyen défini par les atomes C(3), C(4), O(1) et N(1)

$$1,2937X + 0,8373Y + 0,3118Z = 27,9255$$

Ecart des atomes au plan moyen (Å)

C(3) -0,003 (8); C(4) 0,010 (6); O(1) 0,007 (4); N(1) 0,007 (6); C(5) 0,161 (6); H(N1) 0,02 (7)

(II) Plan moyen défini par les atomes C(5), C(7), O(2) et N(2)

$$-0,6021X + 1,3548Y + 0,6284Z = 10,0728$$

Ecart des atomes au plan moyen (Å)

C(5) -0,004 (6); C(7) -0,007 (7); O(2) 0,019 (5); N(2) -0,008 (6); C(8) -0,170 (7); C(9) 0,111 (9); C(10) -0,270 (9); C(11) -0,038 (7)

(III) Plan moyen défini par les atomes C(11), C(12), O(3) et N(3)

$$1,3725X + 0,5237Y - 0,7528Z = 9,8119$$

Ecart des atomes au plan moyen (Å)

C(11) 0,000 (7); C(12) 0,013 (6); O(3) 0,001 (5); N(3) -0,014 (4); C(13) 0,157 (8); H(N3) 0,02 (7)

Angles entre les plans

(I) et (II)	80(1)°
(I) et (III)	41(1)
(II) et (III)	74(1)

cycle et des angles utilisés conventionnellement (IUPAC–IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 1970) pour décrire la conformation de la molécule sont rassemblées dans le Tableau 4.

Les trois liaisons peptidiques ne sont pas rigoureusement planes (Tableaux 4 et 5). Les écarts maximums des atomes aux plans moyens sont de l'ordre de 0,16 Å. Ces déformations sont dues en majorité à une mise en conformation pyramidale des liaisons portées par les atomes d'azote.

La Fig. 1 représente les associations moléculaires par liaisons hydrogène projetées suivant  $\mathbf{b}$ . La molécule centrale est liée à deux molécules de type I, déduites l'une de l'autre par une translation unitaire suivant  $\mathbf{b}$ , par les interactions hydrogène O(1)···N(1) et N(3)···O(3) et à deux molécules de type II, déduites l'une de

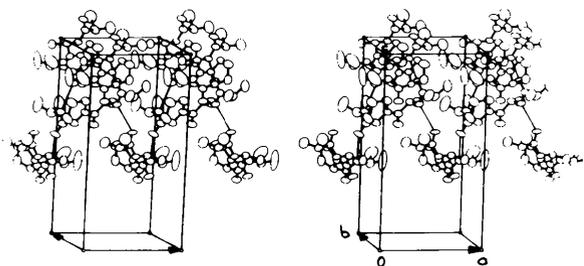


Fig. 2. Vue stéréoscopique de l'enchaînement moléculaire.

Tableau 6. Distances interatomiques intermoléculaires (Å) inférieures à 3,80 Å

C(1)—C(9) <sup>i</sup>	3,651 (14)	C(13)—O(3) <sup>iv</sup>	3,694 (10)
C(2)—C(11) <sup>ii</sup>	3,619 (12)	C(14)—O(3) <sup>iv</sup>	3,552 (19)
C(2)—N(2) <sup>ii</sup>	3,642 (12)	C(14)—O(2) <sup>iv</sup>	3,787 (23)
C(2)—C(7) <sup>ii</sup>	3,684 (12)	O(1)—N(1) <sup>ii</sup>	2,982 (8)
C(2)—O(2) <sup>ii</sup>	3,719 (11)	O(1)—C(10) <sup>iv</sup>	3,711 (10)
C(3)—O(1) <sup>iii</sup>	3,555 (10)	N(2)—O(3) <sup>iv</sup>	3,190 (8)
C(4)—O(1) <sup>iii</sup>	3,773 (9)	N(3)—O(3) <sup>iv</sup>	2,879 (7)
C(5)—O(3) <sup>iv</sup>	3,559 (8)		
C(6)—C(15) <sup>j</sup>	3,799 (16)	Code de symétrie	
C(7)—O(3) <sup>iv</sup>	3,466 (9)	(i) 1 + x, y, z	
C(8)—O(3) <sup>iv</sup>	3,194 (9)	(ii) 2 - y, -1 + x, $\frac{1}{4} + z$	
C(8)—O(2) <sup>ii</sup>	3,706 (9)	(iii) 1 + y, 2 - x, $-\frac{1}{4} + z$	
C(9)—O(3) <sup>iv</sup>	3,632 (11)	(iv) 2 - y, x, $\frac{1}{4} + z$	
C(9)—O(2) <sup>ii</sup>	3,761 (11)		

l'autre par une translation unitaire suivant **a**, par les liaisons hydrogène N(1)···O(1) et O(3)···N(3).

Chaque molécule est donc liée à quatre molécules voisines et la Fig. 2, vue stéréoscopique de l'enchaînement moléculaire (Johnson, 1965), montre que toutes les molécules sont reliées entre elles par un réseau tridimensionnel de liaisons hydrogène.

Le Tableau 6 donne les distances interatomiques intermoléculaires inférieures à 3,80 Å et montre les

contacts de van der Waals possibles entre les molécules. On remarquera la présence des distances courtes O(3)···C(8) |3,194 (9) Å, O(3)—H'(C8)—C(8) = 128 (5)°| et O(3)···N(2) |3,190 (8) Å| qui correspondent sensiblement aux distances de van der Waals.

La conformation et l'enchaînement moléculaire se révèlent très différents de ceux observés dans la structure cristalline d'un dérivé analogue contenant un groupement *tert*-butyle N-terminal et cristallisant avec une molécule d'eau (Aubry, Protas, Boussard & Marraud, 1980). Cette observation met en évidence la liberté conformationnelle de la séquence L-Ala-L-Pro (Boussard, Marraud & Aubry, 1979).

## Références

- AUBRY, A., PROTAS, J., BOUSSARD, G. & MARRAUD, M. (1977). *Acta Cryst.* B33, 2399–2406.
- AUBRY, A., PROTAS, J., BOUSSARD, G. & MARRAUD, M. (1979). *Acta Cryst.* B35, 694–699.
- AUBRY, A., PROTAS, J., BOUSSARD, G. & MARRAUD, M. (1980). *Acta Cryst.* B36, 321–326.
- BALASUBRAMANIAN, D., LAKSHMINARAYANAN, A. V., SABESAN, M. N., TEGONI, G., VENKATESAN, K. & RAMACHANDRAN, G. N. (1971). *Int. J. Protein Res.* 3, 25–33.
- BOUSSARD, G., MARRAUD, M. & AUBRY, A. (1979). *Biopolymers.* 18, 1297–1331.
- BOUSSARD, G., MARRAUD, M. & NÉEL, J. (1974). *J. Chim. Phys. Phys. Chim. Biol.* 71, 1081–1091.
- BUSING, W. R., MARTIN, K. O. & LEVY, H. A. (1962). *ORFLS*. Report ORNL-TM-305. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- IUPAC-IUB COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (1970). *Biochemistry*, 9, 3471–3479.
- JOHNSON, C. K. (1965). *ORTEP*. Report ORNL-3794. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. M., LESSINGER, L., GERMAIN, G. & DECLERCO, J. P. (1974). *MULTAN. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain, Belgique.