

## Structures de Benzoyl-5 Dioxannes-1,3 Diversement Substitués sur le Noyau Aromatique

PAR M. DELMAS

Faculté des Sciences et Techniques, BP W, Sfax, Tunisie

J. P. GORRICHON ET A. GASET

Laboratoire de Chimie Organique et d'Agrochimie, ENSCT, Institut National Polytechnique de Toulouse,  
118 route de Narbonne, 31007 Toulouse CEDEX, France

R. ROQUES

Laboratoire de Cristallographie, Université d'Abidjan, 04 BP 322 Abidjan 04, Côte d'Ivoire

ET J. P. DECLERCQ ET G. GERMAIN

Laboratoire de Cristallographie, Université de Louvain, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique

(Reçu le 11 mars 1980, accepté le 10 novembre 1980)

## Abstract

The crystal structures of (A) 5-(*p*-methylbenzoyl)-1,3-dioxane ( $C_{12}H_{14}O_3$ ), (B) 5-(*p*-fluorobenzoyl)-1,3-dioxane ( $C_{11}H_{11}FO_3$ ) and (C) 5-(*p*-chlorobenzoyl)-1,3-dioxane ( $C_{11}H_{11}ClO_3$ ) have been determined from three-dimensional diffractometer data. The unit cells are monoclinic with space group  $P2_1/c$  ( $Z = 4$ ) and  $a = 12.283$  (7),  $b = 5.988$  (2),  $c = 15.581$  (6) Å,  $\beta = 111.76$  (6)°,  $V = 1064.3$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 206$  for (A);  $a = 11.257$  (4),  $b = 5.960$  (5),  $c = 15.491$  (7) Å,  $\beta = 108.74$  (3)°,  $V = 984.2$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 210$  for (B); and  $a = 11.870$  (5),  $b = 5.985$  (5),  $c = 15.771$  (7) Å,  $\beta = 111.81$  (3)°,  $V = 1040.2$  Å<sup>3</sup>,  $M_r = 227$  for (C). The structure of compound (B) was solved by direct methods; (A) and (C) are isotypic; the final  $R$  values are 4.5, 6.8, and 8.1% for 1195, 1166 and 1539 observed reflexions respectively. The 1,3 dioxane ring is in the chair conformation and its torsion angles remain unaffected by the equatorial benzoyl group.

## Introduction

Les dioxannes-1,3 ont fait l'objet ces dernières années de nombreuses études tant d'un point de vue synthétique que conformationnel par résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13.

Les analyses RMN et cristallographiques de dioxannes-1,3 montrent que l'angle entre le plan défini par le noyau benzénique et le plan défini par le cycle dioxannique varie selon la position du substituant aromatique sur l'hétérocycle (Eliel, 1972).

Nous nous proposons dans ce travail d'aborder l'étude structurale d'aroyl-5 dioxannes-1,3. Ces composés à la différence des dioxannes-1,3 substitués par des groupements alkyle et aryle n'ont fait à ce jour l'objet d'aucune étude cristallographique détaillée. Ces molécules ont été choisies dans la série des benzoyl-5 dioxannes-1,3 où le groupement phényle est lié à l'hétérocycle par l'intermédiaire d'un carbonyle. La présence de ce groupement interdit la détermination de la position spatiale du phényle par RMN puisqu'il n'y a plus de couplages entre les protons des cycles dioxanniques et aromatiques; de plus la complexité du spectre RMN même à 220 MHz rend difficile l'attribution de la position équatoriale ou axiale, sur le carbone 5 de l'hétérocycle du groupe benzoyle.

L'analyse cristallographique que nous présentons nous a permis de mener à bien l'étude structurale complète de trois de ces composés.

Les molécules étudiées sont schématisées dans la Fig. 1 et ont été synthétisées par la méthode décrite récemment dans la littérature par Gorrichon, Gaset & Delmas (1979). Ces produits sont recristallisés dans l'éthanol.

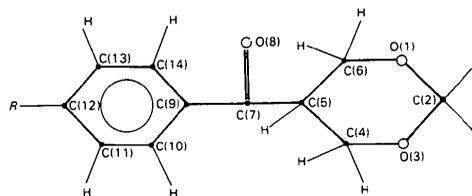


Fig. 1. Schéma des composés (A)  $R = CH_3$ ; (B)  $R = F$ ; et (C)  $R = Cl$ .

## Détermination des structures

Les spectres de diffraction ont été enregistrés sur un diffractomètre automatique à quatre cercles Syntex  $P2_1$ , avec le rayonnement  $Mo K\alpha$  pour les composés (A) et (B), sur un diffractomètre à quatre cercles Picker et le rayonnement  $Cu K\alpha$  pour le composé (C).

Pour un angle de Bragg maximum  $2\theta = 47^\circ$ , nous avons mesuré pour (A): 1575 réflexions dont 1195 ont une intensité suffisante pour être considérées comme observées [ $I > 2,5\sigma(I)$ ]; pour (B): 1456 réflexions dont 1166 observées. Pour un angle de  $2\theta < 125^\circ$  maximum, pour (C): nous avons enregistré 1658 réflexions dont 1539 observées. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et polarisation.

La structure (B) a été résolue par le système de programmes *MULTAN 78* (Main, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1978). L'ensemble de phases le plus probable a révélé dans la synthèse de Fourier correspondante l'ensemble de la molécule. Nous avons négligé l'absorption compte tenu des dimensions sensiblement homogènes des cristaux (0,25 à 0,40 mm).

## Affinement

L'affinement par la méthode des moindres carrés a été effectué au moyen du programme *SHELX 76* (Sheldrick, 1976). Les composés (A) et (C) étant des isotopes de (B) nous avons effectué directement l'affinement en partant des coordonnées de ce dernier.

En fin d'affinement anisotrope nous avons obtenu un facteur de reliabilité:  $R = 0,045, 0,068$  et  $0,081$  respectivement pour (A), (B) et (C).\*

Pour les composés (A) et (B) les hydrogènes ont été localisés sur une série différence de Fourier à 1,08 Å de l'atome porteur. L'affinement des cycles benzéniques a

\* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope pour (A), (B) et (C) ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 35715: 25 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.

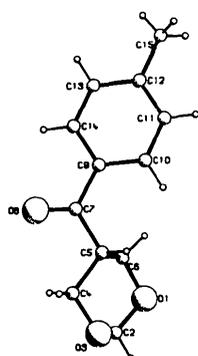


Fig. 2. Vue stéréoscopique du composé (A).

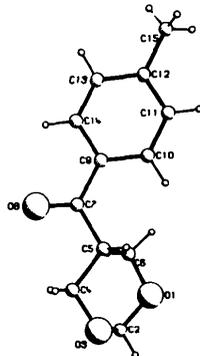


Tableau 1. Coordonnées atomiques [ $\times 10^4$ ; pour H dans (A) et (B)  $\times 10^3$ ] et facteurs d'agitation thermique isotrope ( $\text{Å}^2$ )

$B_{eq} = \frac{2}{3}\pi^2 \text{trace } \bar{U}$  (Willis & Pryor, 1975). Pour les atomes d'hydrogène  $B_{iso} = 5,0, 4,0$  et  $4,0 \text{ Å}^2$  pour (A), (B) et (C) respectivement.

	x	y	z	$B_{eq}$
Composé (A)				
O(1)	6099 (4)	416 (6)	11660 (3)	5,5
C(2)	5715 (7)	-1296 (10)	12095 (5)	5,7
O(3)	5176 (3)	-3026 (7)	11480 (3)	5,3
C(4)	6014 (5)	-4045 (9)	11168 (4)	4,2
C(5)	6486 (4)	-2331 (7)	10676 (3)	3,5
C(6)	6976 (6)	-399 (9)	11339 (5)	4,5
C(7)	7409 (4)	-3335 (8)	10361 (3)	3,8
O(8)	7831 (4)	-5151 (6)	10660 (3)	6,1
C(9)	7833 (4)	-2077 (8)	9723 (3)	3,4
C(10)	7362 (5)	-46 (8)	9324 (3)	3,9
C(11)	7828 (5)	1068 (9)	8762 (3)	4,2
C(12)	8787 (4)	239 (9)	8595 (3)	4,0
C(13)	9236 (5)	-1814 (9)	8982 (3)	4,5
C(14)	8766 (4)	-2949 (9)	9532 (4)	4,2
C(15)	9319 (7)	1496 (13)	8018 (5)	5,6
H(C2)	636 (4)	-196 (8)	1261 (3)	
H'(C2)	518 (4)	-70 (8)	1230 (3)	
H(C4)	559 (3)	-529 (8)	1073 (3)	
H'(C4)	666 (4)	-464 (7)	1171 (3)	
H(C5)	580 (3)	-179 (7)	1008 (3)	
H(C6)	766 (4)	-94 (7)	1188 (3)	
H'(C6)	720 (3)	91 (8)	1106 (3)	
H(C10)	665 (3)	48 (7)	940 (2)	
H(C11)	753 (3)	243 (8)	850 (3)	
H(C13)	996 (3)	-228 (7)	891 (2)	
H(C14)	909 (3)	-428 (8)	982 (3)	
H(C15)	886 (4)	146 (8)	740 (3)	
H'(C15)	927 (4)	289 (9)	801 (3)	
H''(C15)	1007 (4)	109 (8)	809 (3)	
Composé (B)				
O(1)	6103 (3)	100 (4)	11665 (2)	4,4
C(2)	5745 (4)	-1788 (8)	12065 (3)	4,6
O(3)	5255 (2)	-3518 (5)	11428 (2)	4,4
C(4)	6205 (3)	-4292 (6)	11070 (3)	3,7
C(5)	6661 (3)	-2363 (6)	10618 (2)	3,2
C(6)	7088 (4)	-474 (6)	11313 (3)	3,8
C(7)	7686 (3)	-3094 (6)	10247 (2)	3,6
O(8)	8228 (3)	-4875 (5)	10508 (2)	5,7
C(9)	8040 (3)	-1670 (6)	9580 (2)	3,1
C(10)	7442 (3)	346 (6)	9256 (2)	3,5
C(11)	7821 (4)	1682 (7)	9657 (3)	4,5
C(12)	8815 (4)	946 (8)	8401 (2)	4,6
C(13)	9416 (4)	-1054 (9)	8686 (3)	4,6
C(14)	9026 (3)	-2354 (7)	9279 (2)	3,9
F(15)	9200 (3)	2246 (6)	7823 (2)	7,2
H(C2)	648 (4)	-246 (8)	1252 (3)	
H'(C2)	505 (4)	-120 (9)	1224 (3)	
H(C4)	690 (5)	-501 (8)	1151 (3)	
H'(C4)	582 (4)	-539 (8)	1065 (3)	
H(C5)	599 (4)	-144 (8)	1009 (3)	
H(C6)	731 (4)	73 (9)	1104 (3)	
H'(C6)	787 (2)	-102 (9)	1188 (3)	
H(C10)	673 (4)	84 (7)	940 (3)	
H(C11)	740 (4)	291 (8)	839 (3)	
H(C13)	1006 (4)	-202 (8)	867 (3)	
H(C14)	944 (4)	-375 (8)	952 (3)	

Tableau 1 (suite)

Composé (C)	x	y	z	$B_{\text{éq}}$
O(1)	6174 (2)	390 (3)	11679 (1)	4,9
C(2)	5813 (3)	-1318 (6)	12131 (2)	4,9
O(3)	5228 (2)	-3047 (3)	11527 (2)	4,8
C(4)	6047 (3)	-4057 (4)	11176 (2)	4,0
C(5)	6491 (2)	-2342 (4)	10665 (2)	3,3
C(6)	7052 (2)	-402 (4)	11337 (2)	3,9
C(7)	7388 (3)	-3333 (4)	10292 (2)	3,6
O(8)	7773 (3)	-5234 (3)	10523 (2)	5,6
C(9)	7830 (2)	-2014 (4)	9684 (2)	3,3
C(10)	7335 (2)	35 (4)	9303 (2)	3,6
C(11)	7802 (2)	1192 (5)	8758 (2)	3,8
C(12)	8792 (3)	344 (5)	8604 (2)	3,9
C(13)	9290 (2)	-1705 (5)	8956 (2)	4,5
C(14)	8808 (3)	-2843 (5)	9483 (2)	4,1
Cl(15)	9424 (1)	1887 (2)	7958 (1)	5,7
H(C2)	6617 (2)	-1998 (6)	12649 (2)	
H'(C2)	5219 (3)	-656 (6)	12448 (2)	
H(C4)	6815 (3)	-4745 (4)	11726 (2)	
H'(C4)	5582 (3)	-5376 (4)	10710 (2)	
H(C5)	5744 (2)	-1676 (4)	10092 (2)	
H(C6)	7327 (2)	932 (4)	10995 (2)	
H'(C6)	7835 (2)	-1032 (4)	11891 (2)	
H(C10)	6602 (2)	1309 (4)	9540 (2)	
H(C11)	7579 (2)	2736 (5)	8378 (2)	
H(C13)	10023 (2)	-1981 (5)	8718 (2)	
H(C14)	9010 (3)	-4422 (5)	9840 (2)	

été exécuté en groupes non rigides, ce qui explique que les angles ne sont pas tous égaux à 120°.

La Fig. 2 donne la vue stéréoscopique de l'une des molécules exécutée grâce au programme *PLUTO* (Motherwell & Clegg, 1978).

### Description des structures et discussion

Le Tableau 1 rassemble les coordonnées atomiques. Les distances interatomiques dans les molécules avec leurs écarts types sont résumées dans le Tableau 2 et les angles interatomiques sont indiqués dans le Tableau 3. Les angles entre les plans moyens des différents cycles sont déterminés et figurent dans le Tableau 4. La Fig. 3 fait apparaître les angles de torsion de la molécule (B)

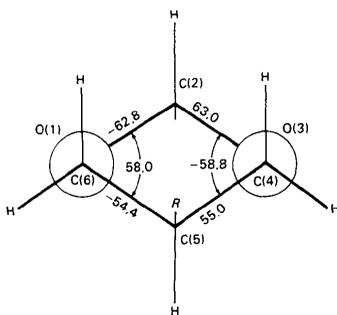


Fig. 3. Projection de Newman C(6)–O(1) et C(4)–O(3) du composé (B) (écart type maximum: 0,5°).

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) des composés (A), (B) et (C)

R(15) est CH<sub>3</sub>, F et Cl pour composés (A), (B) et (C) respectivement.

	(A) ( $\sigma = 0,003 \text{ \AA}$ )	(B) ( $\sigma = 0,004 \text{ \AA}$ )	(C) ( $\sigma = 0,003 \text{ \AA}$ )
C(2)–O(1)	1,403	1,404	1,401
C(6)–O(1)	1,432	1,426	1,421
O(3)–C(2)	1,400	1,411	1,403
C(4)–O(3)	1,429	1,431	1,420
C(5)–C(4)	1,519	1,519	1,514
C(6)–C(5)	1,519	1,525	1,545
C(7)–C(5)	1,516	1,509	1,517
O(8)–C(7)	1,221	1,227	1,229
C(9)–C(7)	1,486	1,487	1,479
C(10)–C(9)	1,391	1,390	1,395
C(14)–C(9)	1,389	1,395	1,402
C(11)–C(10)	1,382	1,389	1,375
C(12)–C(11)	1,389	1,375	1,380
C(13)–C(12)	1,390	1,371	1,385
R(15)–C(12)	1,496	1,355	1,738
C(14)–C(13)	1,378	1,378	1,358
H(C2)–C(2)	0,99	0,98	1,08
H'(C2)–C(2)	0,90	0,97	1,08
H(C4)–C(4)	1,01	0,97	1,08
H'(C4)–C(4)	0,99	0,93	1,08
H(C5)–C(5)	1,04	1,06	1,08
H(C6)–C(6)	1,00	0,90	1,08
H'(C6)–C(6)	0,98	1,08	1,08
H(C10)–C(10)	0,98	0,95	1,08
H(C11)–C(11)	0,92	0,80	1,08
H(C13)–C(13)	0,98	0,94	1,08
H(C14)–C(14)	0,93	0,98	1,08
H(C15)–C(15)	0,91		
H'(C15)–C(15)	0,84		
H''(C15)–C(15)	0,92		

Tableau 3. Angles interatomiques (°) des composés (A), (B) et (C)

	(A) ( $\sigma = 0,2^\circ$ )	(B) ( $\sigma = 0,2^\circ$ )	(C) ( $\sigma = 0,2^\circ$ )
C(6)–O(1)–C(2)	110,6	110,2	110,9
O(3)–C(2)–O(1)	111,6	112,3	111,1
C(4)–O(3)–C(2)	109,4	109,5	109,9
C(5)–C(4)–O(3)	110,0	109,9	110,0
C(6)–C(5)–C(4)	107,5	108,1	106,9
C(7)–C(5)–C(4)	111,5	111,7	112,0
C(7)–C(5)–C(6)	111,5	112,1	112,0
C(5)–C(6)–O(1)	109,8	109,8	108,7
O(8)–C(7)–C(5)	119,5	118,9	119,2
C(9)–C(7)–C(5)	120,3	120,5	120,7
C(9)–C(7)–O(8)	120,2	120,5	120,1
C(10)–C(9)–C(7)	123,5	122,5	123,6
C(14)–C(9)–C(7)	118,3	119,0	118,5
C(14)–C(9)–C(10)	118,1	118,5	117,9
C(11)–C(10)–C(9)	120,3	121,3	120,4
C(12)–C(11)–C(10)	121,7	117,6	119,8
C(13)–C(12)–C(11)	117,5	123,2	121,1
R(15)–C(12)–C(11)	121,5	118,1	119,4
R(15)–C(12)–C(13)	120,9	118,7	119,6
C(14)–C(13)–C(12)	121,0	118,3	118,5
C(13)–C(14)–C(9)	121,2	121,1	122,2

Tableau 4. *Les plans moyens*

Atomes définissant les plans

Plan (1): C(9), C(10), C(11), C(12), C(13), C(14)

Plan (2): C(5), C(7), O(8), C(9)

Plan (3): O(1), C(2), O(3), C(4), C(5), C(6)

Angles (°) entre les plans ( $\sigma$  maximum: 1°)

	(A)	(B)	(C)
Plan 1/Plan 2	6	3	10
Plan 1/Plan 3	46,5	46	47
Plan 2/Plan 3	44	46	40

Equations du plan (1)

(A)  $0,6307X + 0,4756Y + 0,6133Z - 12,1368 = 0$

(B)  $0,6433X + 0,4741Y + 0,6012Z - 12,2071 = 0$

(C)  $0,6297X + 0,4670Y + 0,6028Z - 12,1989 = 0$

Equations du plan (2)

(A)  $0,7114X + 0,4351Y + 0,5519Z - 12,2030 = 0$

(B)  $0,6749X + 0,4753Y + 0,5644Z - 12,0456 = 0$

(C)  $0,7515X + 0,3612Y + 0,5520Z - 12,5704 = 0$

Equations du plan (3)

(A)  $0,7045X - 0,3106Y + 0,6381Z - 14,8686 = 0$

(B)  $0,7113X - 0,3129Y + 0,6294Z - 14,8185 = 0$

(C)  $0,7304X - 0,3182Y + 0,6043Z - 14,6125 = 0$

choisie à titre d'exemple et représentée en projection de Newman selon les liaisons C(6)—O(1) et C(4)—O(3).

Dans leurs travaux sur la conformation des hétérocycles, Eliel & Knoeber (1968) ont proposé pour le dioxanne-1,3, en se basant sur l'étude des modèles moléculaires, une structure où apparaît un aplatissement du cycle pour la partie C(4)C(5)C(6) et un gauchissement pour la partie O(1)C(2)O(3). Buys (1969) a vérifié ces résultats en étudiant les constantes de couplage  $J_{cis}$  et  $J_{trans}$  des protons vicinaux situés sur les carbones C(5) et C(6). Ceci a très récemment été confirmé par des calculs de mécanique moléculaire effectués par Burkert (1979).

Les études de de Kok & Romers (1970) sur le *p*-chlorophényl-2 dioxanne-1,3 précisent l'orientation spatiale du substituant phényle en position équatoriale sur le carbone 2, qui ne modifie pratiquement pas la géométrie du cycle dioxannique.

Nader (1975) a étudié la structure cristalline des *p*-bromophényl-2-*r* diméthyl-4-*c*,6-*c* et diméthyl-4-*t*,6-*t* *p*-trifluorométhylphényl-2-*r* dioxannes-1,3 et montré que le groupement phényle en position axiale dans le deuxième composé aplatit la partie O(1)C(2)O(3) confirmant l'effet de compression des substituants méthyles en position équatoriale sur les carbones 5 et 6 précédemment noté et étudié en RMN par Daneels & Anteunis (1975).

Nos travaux indiquent, comme on est en droit de s'y attendre, que les cycles dioxanniques des trois structures (A), (B) et (C) existent à l'état solide dans des conformations chaises très voisines, le substituant sur le noyau phényle du groupe benzoyle en position 5

n'affectant pas les angles de torsion de l'hétérocycle. En se référant aux plus récentes valeurs pour les angles de torsion du dioxanne-1,3 calculées par Burkert (1979), il ressort de nos résultats que le substituant benzoyle en position équatoriale sur le carbone 5 ne perturbe pratiquement pas la géométrie de l'hétérocycle dans les trois structures étudiées.

De ce fait, et en accord avec de Kok & Romers (1970) et Nader (1975) on peut dire que parmi les substituants équatoriaux portés par les carbones du cycle dioxannique, seuls ceux portés par les carbones 4 et 6 pourront affecter de manière sensible la géométrie de l'hétérocycle.

Le plan moyen du cycle benzénique fait un angle voisin de 45° avec le plan moyen du cycle dioxannique (Tableau 4). La permanence de cette valeur pour les trois molécules (A), (B) et (C) semble indiquer que les possibilités potentielles de rotation du phényle sont limitées.

Le plan moyen du noyau aromatique fait avec celui du carbonyle un angle très faible qui permet l'apparition d'une conjugaison notable entre ces deux groupements. Les degrés de liberté de cette partie de la molécule seront donc limités, la rotation du groupement phényle étant liée à celle du groupement carbonyle.

Les différences observées au niveau du cycle benzénique tant en ce qui concerne les longueurs que les angles de liaison sont très probablement dues à la structure électronique du noyau aromatique qui dépend de la nature des substituants.

Les interactions stériques et électroniques du groupement carbonyle avec les hydrogènes situés sur les carbones 4, 5 et 6 du cycle dioxannique et les forces de liaison dans l'état solide sont probablement les deux principaux facteurs qui déterminent la position spatiale du groupement benzoyle dans ces trois molécules. Ce dernier devrait néanmoins à l'état liquide occuper préférentiellement une position équatoriale sur le cycle dioxannique dans la mesure où il est raisonnable de penser que la forme existant à l'état solide correspondra à la conformation privilégiée à l'état liquide.

Les auteurs remercient la Direction de l'Office de Mécanographie d'Abidjan qui leur a permis d'effectuer les calculs sur ses ordinateurs IBM 370-145.

L'un de nous (JPD) remercie le Fonds National de la Recherche Scientifique pour le mandat de chercheur qualifié qui lui a été accordé.

#### Références

- BURKERT, U. (1979). *Tetrahedron*, **35**, 691-695.  
 BUYS, H. R. (1969). *Recl Trav. Chim. Pays-Bas*, **88**, 1003-1011.  
 DANEELS, D. & ANTEUNIS, M. (1975). *Tetrahedron*, **31**, 1689-1694.  
 ELIEL, E. L. (1972). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 739-750.

- ELIEL, E. L. & KNOEBER, M. C. (1968). *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3444–3458.
- GORRICHON, J. P., GASET, A. & DELMAS, M. (1979). *Synthesis*, pp. 219–220.
- KLYNE, W. & PRELOG, V. (1960). *Experientia*, **16**, 521–523.
- KOK, D. DE & ROMERS, C. (1970). *Recl Trav. Chim. Pays-Bas*, **89**, 313.
- MAIN, P., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P. & WOOLFSON, M. M. (1978). *MULTAN 78. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univs. de York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.
- MOTHERWELL, S. & CLEGG, B. (1978). *PLUTO*. Programme pour le dessin de structures cristallines et moléculaires. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- NADER, F. W. (1975). *Tetrahedron Lett.* pp. 1207–1210, 1591–1594.
- SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX 76*. Programme pour la détermination de structures cristallines. Univ. de Cambridge, Angleterre.
- WILLIS, B. T. M. & PRYOR, A. W. (1975). *Thermal Vibrations in Crystallography*, pp. 101–102. Cambridge Univ. Press.

*Acta Cryst.* (1981). **B37**, 625–629

## Synthesis, Crystal Structure and Conformation of the Cyclic Dipeptide *cyclo*(-L-Seryl-L-seryl-)

BY GIOVANNA GASPARRI FAVA AND MARISA FERRARI BELICCHI

*Centro di Studio per la Strutturistica Diffraattometrica del CNR, Istituti di Chimica Generale e Strutturistica Chimica dell'Università di Parma, Italy*

AND ROSANGELA MARCHELLI AND ARNALDO DOSSENA

*Istituto di Chimica Organica, Università di Parma, 43100 Parma, Italy*

(Received 26 March 1980; accepted 26 November 1980)

### Abstract

The synthesis, spectral data and X-ray structure determination of the cyclic dipeptide *cyclo*(-L-Ser-L-Ser-),  $C_6H_{10}N_2O_4$ , are reported. The compound was obtained by intramolecular aminolysis of two serine residues bridged *via* esteric bonds by a hydrocarbon chain. IR, CD and  $^1H$  NMR spectra are discussed in order to determine the salient features of the structure in solution. Crystals are orthorhombic, space group  $P2_12_12_1$ , with cell dimensions  $a = 11.096$  (2),  $b = 7.787$  (1),  $c = 8.538$  (1) Å;  $R = 0.053$  for 784 observed reflections. The diketopiperazine ring (DKP) is nearly planar. Intermolecular hydrogen bonds connect the DKP rings in spirals parallel to the [001] axis.

### Introduction

Cyclic peptides are suitable models for conformational analysis, being more constrained than their corresponding linear analogs (Deber, Madison & Blout, 1976).

The simplest cyclic peptides, the diketopiperazines, have been extensively studied by X-rays in the solid state (Lin & Webb, 1973; Benedetti, Marsh & Goodman, 1976; Cotrait, Ptak, Busetta & Hetz, 1976; Ramani, Venkatesan & Marsh, 1978), and by  $^1H$  NMR in solution (Hruby, 1974), since they combine biological importance with structural simplicity.

In connection with our previous work on natural products containing this structural system (echinulin and neoechinulins; Marchelli, Dossena, Pochini & Dradi, 1977) and our general interest in structure modifications of amino acids and oligopeptides (Dossena, Rizzo, Marchelli, Casnati & Luisi, 1976), we report here the synthesis, spectral data and X-ray structure determination of the cyclic dipeptide *cyclo*(-L-Ser-L-Ser-). Although this compound appeared in the literature many years ago (Fisher & Jacobs, 1906), its structure determination has not been reported. Since serine is present in the active site of proteolytic enzymes such as  $\alpha$ -chymotrypsin (Blow, 1976), we thought it interesting to investigate the conformation of this diketopiperazine, both in the solid state and in solution.