

## Synthese, Kristallstruktur und Konformation von N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycin

Zdzisław Galdecki<sup>1</sup>, Bernard Luciak<sup>2,\*</sup>, Adam S. Redliński<sup>3</sup>, Krzysztof Kaczmarek<sup>3</sup>  
und Mirosław T. Leplawy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Allgemeine Chemie, Technische Universität Łódź, PL-90 924 Łódź, Polen

<sup>2</sup> Institut für Physik, Technische Universität Łódź, PL-90 924 Łódź, Polen,

<sup>3</sup> Institut für Organische Chemie, Technische Universität Łódź, PL-90 924 Łódź, Polen

### Synthesis, Crystal Structure and Conformation of N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycine

**Summary.** The compound CH<sub>3</sub>–CO–NH–C(*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>–COOH was synthesized from the corresponding free amino acid. N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycine crystallizes in the monoclinic space group I2/c with  $a = 10.762(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 17.841(5) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.202(5) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 102.85(3)^\circ$ ,  $Z = 8$ ,  $D = 1.07 \text{ g/cm}^3$ . The structure was solved by direct methods and refined to  $R = 0.0757$ . N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycine shows fully extended conformation in its –NH–C(*n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>–CO– part.

**Keywords.** N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycine; Crystal structure; Conformation.

### Einleitung

Im letzten Jahrzehnt hat das Interesse an der Chemie und Stereochemie von Peptiden, die C<sup>α,α</sup>-Dialkylaminosäuren enthalten, zugenommen [1–4]. Das wurde nicht nur durch die Eigenschaften der Membranporenbildenden Polypeptidantibiotika [2, 3], die α-Methylalanin (C<sup>α,α</sup>-Dimethylglycin, Aib) und *R*-Isovalin (α-Ethylalanin, C<sup>α</sup>-Methyl-C<sup>α</sup>-ethyl-*R*-glycin, Iva) in die Peptidkette eingebaut haben, sondern auch durch die Möglichkeit, die C<sup>α,α</sup>-substituierten Aminosäuren als Substrate für die Synthese von gegenüber enzymatischer Hydrolyse beständigen Analoga bioaktiver Peptide zu verwenden, verursacht [5].

Bisherige Forschungen betrafen die Synthese und Konformation sowohl der aus α-Methylalanin, α,α-Diethylglycin und α,α-Dipropylglycin aufgebauten Peptide [6] als auch der N-Acetylglycinderivate [7–10].

Wir haben die Untersuchungen von N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycin vorgenommen, weil wir vermuteten, daß wegen der voluminösen *n*-Butylgruppen größere Konformationsänderungen des N-Acetylglycin-Gerüsts als bei N-Acetyl-α-methylalanin [8] und N-Monochloracetyl-α-ethylalanin [11] beobachtbar sein sollten.

### Experimenteller Teil

#### Synthese von N-Acetyl-C<sup>α,α</sup>-di-*n*-butylglycin

In die auf 90 °C erhitzte Lösung von 9.364 g (50 mmol) C<sup>α,α</sup>-Di-*n*-butylglycin in 60 ml Wasser wurde 100 ml Essigsäureanhydrid innerhalb 30 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde während 45 min

am Siedepunkt gehalten und anschließend eingengt. Der Rückstand wurde in Methanol/Wasser gelöst und portionsweise mit Ionenaustauscher Dowex 50 W  $\times$  4(H<sup>+</sup>) versetzt, um die restliche Aminosäure zu beseitigen. Die Abwesenheit der Aminosäure wurde mittels DC (Ninhydrin-Probe) festgestellt. Anschließend wurde der Ionenaustauscher abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 79.8%. Schmelzpunkt: Fp. = 187–189 °C. Elementaranalyse (C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>): ber. C 62.85, H 10.11, N 6.11; gef. C 62.54, H 10.06, N 6.07%. IR (in KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3 350 m, 2 940 s, 2 850 m, 2 530, 1 685 vs, 1 605 vs, 1 520 vs, 1 215 vs. <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, TFA)  $\delta$  (ppm): 0.91 (t, 6H), 1.10–1.50 (m, 4H), 1.53–2.75 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 8.15 (s, 1H, NH).

#### Kristallstruktur von *N*-Acetyl-*C*<sup>*α,α*</sup>-*n*-butylglycin

Die Herstellung von Einkristallen, die sich für röntgenographische Untersuchungen eignen, war sehr schwierig. Schließlich wurden sehr kleine, schuppenförmige Einkristalle aus Methanol/Essigsäureethylester erhalten. Raumgruppe und ungefähre Metrik wurden aus Äquiklinations-Weissenberg-Aufnahmen bestimmt, genaue Zelldimensionen sowie Reflexionsintensitäten wurden mittels eines Diffraktometers Syntex P/2<sub>1</sub> erhalten (die unkonventionelle Raumgruppe I2/c wurde gewählt, um eine annähernd orthogonale Elementarzelle zu erhalten). Kristalldaten und Meßbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Struktur wurde mit Hilfe direkter Methoden [12] gelöst und mittels „kleinster Quadrate“ [13] anisotrop verfeinert. Da die Lagen der Wasserstoffatome durch die Differenz-Fourier-Synthese nicht bestimmt werden konnten, wurden sie aufgrund stereochemischer Plausibilität berechnet und mit den entsprechenden starren Gruppen verfeinert.

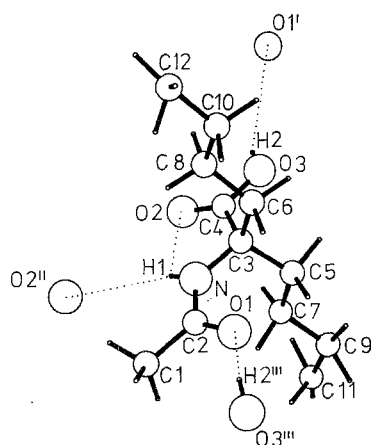
**Tabelle 1.** Die wichtigsten Kristalldaten und Meßbedingungen

$a = 10.762(3) \text{ \AA}$	$\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71069 \text{ \AA}$
$b = 17.841(5) \text{ \AA}$	$F(000) = 1008$
$c = 15.202(5) \text{ \AA}$	$\mu = 0.709 \text{ cm}^{-1}$
$\beta = 102.85(3)^\circ$	$0 \leq h \leq 11$
$V = 2846(2), \text{ \AA}^3$	$0 \leq k \leq 18$
$D_{\text{ber.}} = 1.07 \text{ g/cm}^3$	$-12 \leq l \leq 12$
Raumgruppe: I2/c	Raumtemperatur
$R = 0.0757$	$R_w = 0.0625$
201 Param. verfeinert	$w_i = 1.973/\sigma^2(F_i)$
$Z = 8$	$\omega/2\theta$ Abtastung
1 540 Reflexe	960 Reflexe mit $F > 2\sigma(F)$
$\Delta\rho/\rho = 0.06$	

#### Ergebnisse

Die Atomkoordinaten und die äquivalenten isotropen thermischen Parameter [14] der Nicht-Wasserstoffatome sind in Tabelle 2 angegeben<sup>1</sup>. Die Bezeichnung der Atome geht aus Abb. 1 hervor. Die auffallend hohen Temperaturkoeffizienten für die *n*-Butylgruppen rühren unserer Meinung nach von der losen Packung in diesem

<sup>1</sup> Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturbestimmung können beim Fachinformationszentrum Energie-Physik-Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, Bundesrepublik Deutschland, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54519, der Namen der Autoren und des Zeitschriftzitats angefordert werden



**Abb. 1.** Wasserstoffbrücken in der Kristallstruktur des N-Acetyl-C <sup>$\alpha$</sup> -di-*n*-butylglycins. Symmetrieoperatoren: I:  $x, 1-y, z-1/2$ ; II:  $-x, y, 3/2-z$ ; III:  $x, -y-1, z+1/2$

**Tabelle 2.** Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Temperaturparameter (in Å<sup>2</sup>) der Nicht-Wasserstoffatome.  $B_{\text{äq}} = \frac{8\pi^2}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} g_{ij}^{-1} g_{ji}$

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>B</i> <sub>äq</sub>
N	0.1686 (9)	0.4740 (6)	0.8838 (6)	4.94 (34)
O 1	0.2682 (7)	0.4787 (5)	1.0302 (5)	6.55 (27)
O 2	0.1225 (7)	0.4765 (5)	0.7056 (4)	6.43 (30)
O 3	0.3074 (7)	0.5309 (5)	0.7014 (5)	6.69 (33)
C 1	0.0678 (11)	0.4158 (8)	0.9947 (8)	5.59 (49)
C 2	0.1753 (11)	0.4592 (7)	0.9702 (8)	5.03 (44)
C 3	0.2717 (11)	0.5048 (8)	0.8457 (7)	5.10 (47)
C 4	0.2236 (12)	0.5024 (7)	0.7434 (8)	5.33 (44)
C 5	0.3935 (12)	0.4563 (11)	0.8707 (8)	6.60 (51)
C 6	0.2985 (14)	0.5869 (11)	0.8758 (9)	7.01 (63)
C 7	0.3675 (16)	0.3733 (12)	0.8482 (11)	9.32 (75)
C 8	0.1890 (17)	0.6407 (11)	0.8501 (11)	8.01 (68)
C 9	0.4837 (22)	0.3209 (15)	0.8752 (13)	15.4 (1.3)
C 10	0.2216 (22)	0.7214 (14)	0.8899 (16)	11.7 (1.2)
C 11	0.4471 (41)	0.2403 (19)	0.8449 (30)	21.1 (1.8)
C 12	0.1196 (27)	0.7758 (13)	0.8697 (16)	15.1 (1.3)

Bereich her. Die zur Charakterisierung der Konformation des N-Acetyl-glycin-Gerüsts erforderlichen Torsionswinkel [15] wurden zusammen mit einigen Literaturwerten in Tabelle 3 zusammengestellt. Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß das ausgestreckte N-Acetyl-glycin-Gerüst, das bei N-Acetyl-glycin und den meisten seiner bisher untersuchten Derivate festgestellt wurde, bevorzugt ist. Die Planarität dieses Gerüsts ist durch die Wasserstoffbrücke N-H1···O1 stabilisiert. Die Größe der *n*-Alkylsubstituenten ist nicht der wichtigste Faktor, der diese

**Tabelle 3.** Charakteristische Torsionswinkel im N-Acetylglycin-Gerüst von N-Acetylglycin und einigen Derivaten

	Lit.	C3-N-C2-C1 $\omega$	C2-N-C3-C4 $\phi$	N-C3-C4-O3 $\psi$
CH <sub>3</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> -COOH	[7]	177.9°	179.0°	3.5°
CH <sub>3</sub> -CO-NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	[8]	175.7°	49.0°	47.3°
CF <sub>3</sub> -CO-NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	[8]	-178.9°	-58.4°	-28.6°
CCl <sub>3</sub> -CO-NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	[9]	-178.7°	-58.4°	-28.6°
CH <sub>2</sub> Cl-CO-NH-C(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -COOH	[10]	178.9°	174.4°	178.5°
CH <sub>2</sub> Cl-CO-NH-(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	[10]	176.1°	178.3°	180.0°
CH <sub>3</sub> -CO-NH-C( <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	[dieser Bericht]	-169.8 (1.1)°	173 (1)°	178.2 (1.1)°

Konformation bestimmt. Man kann jedoch nicht sagen, daß sie keine Rolle spielt (wie sich am N-Acetyl-C <sup>$\alpha,\alpha$</sup> -dimethylglycin zeigt). Der Einfluß der Größe der *n*-Alkylsubstituenten wird ein Thema eines anderen Berichtes sein. Die Packung im Kristall wird durch zwei intermolekulare Wasserstoffbrücken [ $\text{N}\cdots\text{O}_2$ ,  $-x, y, -z + 3/2$ , 2.45(1) Å;  $\text{O}_3\cdots\text{O}_1$ ,  $x, -y + 1, z - 1/2$ , 2.55(1) Å] bestimmt. Die durch die intermolekulare Wasserstoffbrücke verbundenen Moleküle bilden eine Schar von unendlichen Bändern, wobei jedes dieser Bänder bezüglich der Gleitspiegelebene *c* invariant ist. Es gibt auch eine für die Aminosäuren typische intramolekulare Wasserstoffbrücke  $\text{N} - \text{H}1\cdots\text{O}_1$  [ $\text{N}\cdots\text{O}_1$ , 2.64(1) Å].

### Dank

Die Synthese wurde durch die Polnische Akademie der Wissenschaften im Rahmen des Forschungsplans CPBP 01.13.2.5. gefördert. Die Kristallstrukturbestimmung wurde durch das Ministerium für Nationale Erziehung in Rahmen des Forschungsprogramms RP.II.10 mit Geldmitteln unterstützt. Wir danken diesen Institutionen dafür. Wir danken auch Herrn Jerzy Perka für seine Hilfe bei der Herstellung der Abbildung.

### Literatur

- [1] Toniolo C., Benedetti E (1988) ISI Atlas of Science Biochem., p. 225
- [2] Nagaray R., Balaram P. (1981) Acc. Chem. Res. **14**: 356
- [3] Jung G., Brückner H., Schmitt H. (1981) Properties of the Membrane-Modifying Polypeptide Antibiotics Alamethycin and Trichotoxin A 40. In: Voelter W., Weitzel G. (eds.) Structure and Activity of Natural Peptides. de Gruyter, Berlin, p. 175
- [4] Prasad B. V. V., Balaram P. (1984) CRC Crit. Rev. Biochem. **16**: 307
- [5] Spatola A. F. (1983) In: Weinstein B. (ed.) Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptide and Proteins, Vol. 7. Marcel Dekker, New York, p. 267
- [6] Toniolo C., Bonora G. M., Bavoso A., Benedetti E., Di Blasio B., Pavone V., Pedone C. (1983) Biopolymers **22**: 205
- [7] Mackay M. F. (1975) Cryst. Struct. Commun. **4**: 225
- [8] Valle G., Toniolo C., Bonora G. M. (1985) Acta Cryst. **C41**: 235
- [9] Valle G., Bonora G. M., Toniolo C. (1984) Gazz. Chim. Ital. **114**: 481
- [10] Valle G., Bonora G. M., Toniolo C., Hardy P. M., Leplawy M. T., Redliński A. (1986) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II: 885
- [11] Bosch R., Brückner H., Jung G., Winter W. (1982) Tetrahedron **38**: 3579
- [12] Sheldrick G. (1986) SHELX-86 Program for the Solution Crystal Structures from Diffraction Data. Göttingen
- [13] Sheldrick G. (1976) SHELX-76 Program for Crystal Structure Determination. Cambridge
- [14] Willis B. T. M., Pryor A. W. (1975) Thermal Vibrations in Crystallography. Cambridge University Press, Cambridge, p. 101
- [15] Cheng S. C., Parthasarathy R. (1978) Int. J. Peptide Protein Res. **11**: 9

Eingegangen 8. August 1989. Revision 13. Dezember 1989. Angenommen 9. Januar 1990