

Fig. 2. Packing diagram of SP IV, showing the hydrogen bonds. For clarity only N and O are labeled, and only the hydrogens on N(1) and N(3) have been included.

may be formed, thus leading to the proliferation of polymorphic structures. The hydrogen-bonding motifs of polymorphs II, III and V have been discussed earlier in considerable detail. One of the features which distinguish the current structure is a pair of hydrogen bonds of the type $N(3)-H(N3)\cdots N(1)$ forming a cyclic system about a center of symmetry (at $\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2}$ in Fig. 2). This type of hydrogen bonding was found previously only in form V, but in that case the cyclic system is based on the two crystallographically independent molecules in the asymmetric unit. In forms II and III there is an interaction involving parallel plane-to-plane contact of neighboring molecules. For form II the pyridine rings exhibit this mode, while in form III the aniline rings are in this arrangement. No such interaction exists in form IV reported here.

The hydrogen bonding of the anilino hydrogens also differs considerably among the four forms. In both forms II and V one of these H atoms is hydrogen bonded to O(2) of the sulfone, in both cases with

symmetry-related molecules. In form III the anilino hydrogen interacts with N(1) rather than an oxygen. In the present structure one of the anilino hydrogens forms a hydrogen bond with O(2) of the sulfone, leading to the formation of chains along the *c* axis. These chains are in turn linked by the cyclic hydrogen-bonding pattern noted above. The second anilino H atom forms a hydrogen bond with O(1) of a second sulfone moiety (Table 2).

We thank Mr Al Swanson of Cyanamid for providing a sample of sulfapyridine. This work was supported in part by the United States-Israel Binational Science Foundation, Jerusalem.

References

- BAR, I. & BERNSTEIN, J. (1985). *J. Pharm. Sci.* **74**, 255–263.
 BASAK, A. K., CHAUDHURI, S. & MAZUMDAR, S. K. (1984). *Acta Cryst.* **C40**, 1848–1851.
 BERNSTEIN, J. & HAGLER, A. T. (1978). *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 673–681.
 CROMER, D. T. & WABER, J. T. (1974). In *International Tables for X-ray Crystallography*, Vol. IV, edited by J. A. IBERS & W. C. HAMILTON. Birmingham: Kynoch Press. (Present distributor D. Reidel, Dordrecht.)
 HALEBLIAN, J. K. & MCCRONE, W. C. (1969). *J. Pharm. Sci.* **58**, 911–929.
 JOHNSON, C. K. (1976). *ORTEPII*. Report ORNL-5138. Oak Ridge National Laboratory, Tennessee, USA.
 KUHNERT-BRANDSTATTER, M. (1971). *Thermomicroscopy in the Analysis of Pharmaceuticals*, Oxford: Pergamon Press.
 SHELDRIK, G. M. (1976). *SHELX76*. Program for crystal structure determination. Univ. of Cambridge, England.
 YANG, S. S. & GUILLORY, J. K. (1972). *J. Pharm. Sci.* **61**, 26–40.

Acta Cryst. (1988). **C44**, 902–904

Structure Cristalline de la L-Glycyl-L-leucyl-L-phenylalanine Hémihydraté

PAR JEAN DELETTRE, JEAN BERTHOU ET ALAIN LIFCHITZ

Laboratoire de Minéralogie et Cristallographie (LA CNRS n° 09), Université Pierre et Marie Curie, 75231 Paris CEDEX 05, France

ET PIERRE JOLLÈS

Laboratoire des Protéines (UA CNRS n° 1188), Université Paris V, 45 rue des Saints Pères, 75270 Paris CEDEX 06, France

(Reçu le 23 septembre 1987, accepté le 20 janvier 1988)

Abstract. $C_{17}H_{25}N_3O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$, $M_r = 344.4$, monoclinic, *B*2, $a = 18.299$ (6), $b = 18.781$ (6), $c = 5.917$ (3) Å, $\gamma = 110.65$ (3)°, $V = 1902.9$ (10) Å³, $Z = 4$, $Cu K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 0.73$ mm⁻¹, $F(000) = 740$, $D_x =$

1.202 Mg m⁻³, room temperature, final $R = 0.048$ and $wR = 0.048$ for all (1470) reflections. The molecules are stacked in layers along the *a* axis. There are five intermolecular hydrogen bonds.

0108-2701/88/050902-03\$03.00

© 1988 International Union of Crystallography

Introduction. De nombreux peptides se sont révélés comme de puissants agents immunomodulateurs. Cette découverte a suscité un intérêt considérable quant à leur utilisation en thérapeutique humaine. Pour une revue générale, voir Werner, Floc'h, Migliore-Samour & Jollès (1986). Certains sont d'origine exogène, soit microbienne comme le muramyl dipeptide (MDP), soit fongique comme la cyclosporine. A partir de ces substances on a pu synthétiser des dérivés ou des analogues, tous actifs, comme des lipopeptides (Migliore-Samour, Bouchaudon, Floc'h, Zerial, Ninet, Werner & Jollès, 1980) ou des dérivés du MDP (Adam & Lederer, 1984).

Il existe des peptides d'origine endogène possédant les mêmes propriétés comme les hormones thymiques (Bach, 1984) et la tuftsine (Najjar & Fridkin, 1983). Il a été montré (Jollès, Parker, Floc'h, Migliore, Alliel, Zerial & Werner, 1982) que des fragments de la caséine humaine, fraction protéique principale du lait maternel, possédaient, eux-aussi, des propriétés stimulantes. De cette caséine, de courts peptides actifs, ont pu être isolés et caractérisés comme l'hexapeptide Val-Glu-Pro-Ile-Pro-Tyr (Parker *et al.*, 1984). Mieux encore, des tripeptides de même origine possèdent cette propriété (Berthou, Migliore-Samour, Lifchitz, Delettré, Floc'h & Jollès, 1987).

C'est dans ce contexte que nous proposons l'étude du tripeptide naturel L-glycyl-leucyl-phenylalanine (GLP) afin de rechercher une éventuelle influence conformationnelle sur son activité.

Partie expérimentale. Le cristal, $1,5 \times 0,3 \times 0,1$ mm, a été obtenu sous forme d'un hémihydrate par évaporation lente (six semaines) d'une solution méthanol-eau (1:3). Mesures: diffractomètre Philips PW 1100, monochromateur graphite, température ambiante; mesure des intensités par 'flying stepscan'; 1470 réflexions mesurées; réflexions de contrôle $2\bar{1}1$, $11\bar{1}$, $\bar{2}20$, variations maximales de 0,4% autour de la valeur moyenne; $-20 \leq h \leq 18$, $-20 \leq k \leq 9$, $0 \leq l \leq 6$; valeurs moyennées pour $|k| \geq 10$; paramètres cristallins obtenus à partir de 25 réflexions $5 < \theta < 20^\circ$.

Corrections de Lorentz-polarisation, pas de correction d'absorption. $[(\sin\theta)/\lambda]_{\max} = 0,549 \text{ \AA}^{-1}$; résolution par méthodes directes: programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971), facteurs de diffusion atomique (Cromer & Mann, 1968). Affinement en matrice complète: programme *AFFINE* (Delettré, Moron & Lepicard, 1980) converge jusqu'à $R = 0,048$, $wR = 0,048$; minimisation de $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$ avec $w = 1/\sigma^2$; atomes H placés sur section de Fourier-différence et affinés; coefficients d'agitation thermique anisotrope pour tous les atomes sauf H; résidu de densité électronique sur sections de Fourier-différence finales $0,46 \text{ e \AA}^{-3}$; $(\Delta/\sigma)_{\max}$ pour les x, y, z des C, O: 0,6.

Tableau 1. *Coordonnées atomiques fractionnaires ($\times 10^4$) avec leurs écarts-type entre parenthèses et facteurs d'agitation thermique équivalents*

$$B_{eq} = \frac{4}{3} \sum_i \sum_j \beta_{ij} a_i a_j$$

	x	y	z	$B_{eq}(\text{\AA}^2)$
Glycyl				
N	-3060 (2)	46 (2)	2081 (24)	3,7 (2)
C α	-3146 (2)	800 (2)	1710 (10)	3,9 (2)
C'	-3040 (2)	1224 (2)	3948 (10)	3,5 (2)
O	-2816 (2)	1010 (2)	5663 (8)	4,7 (1)
Leucyl				
N	-3218 (2)	1869 (2)	3809 (8)	3,5 (1)
C α	-3109 (2)	2371 (2)	5725 (10)	3,4 (2)
C'	-3728 (2)	2090 (2)	7543 (9)	3,4 (2)
O	-3561 (2)	2275 (2)	9520 (8)	4,8 (1)
C β	-3089 (2)	3155 (2)	4882 (10)	4,0 (2)
C γ	-2391 (3)	3584 (2)	3394 (12)	5,2 (2)
C δ (1)	-2540 (4)	4223 (3)	2100 (14)	8,1 (3)
C δ (2)	-1643 (3)	3929 (4)	4823 (19)	10,5 (4)
Phénylalanine				
N	-4446 (2)	1684 (2)	6864 (8)	3,9 (1)
C α	-5126 (2)	1417 (2)	8325 (10)	3,8 (2)
C'	-5837 (2)	904 (2)	6943 (10)	3,8 (2)
O'	-5734 (2)	822 (2)	4873 (8)	4,5 (1)
O''	-6463 (1)	636 (2)	7970 (8)	4,7 (1)
C β	-5307 (2)	2073 (3)	9492 (10)	4,7 (2)
C γ	-5292 (2)	2703 (2)	7913 (12)	4,8 (2)
C δ (1)	-5829 (4)	2589 (3)	6196 (15)	8,9 (4)
C δ (2)	-4734 (3)	3410 (3)	8066 (17)	7,9 (3)
C ϵ (1)	-5811 (6)	3141 (4)	4639 (18)	13,1 (6)
C ϵ (2)	-4700 (4)	3992 (3)	6431 (21)	10,9 (5)
C ζ	-5257 (5)	3816 (4)	4775 (19)	11,3 (5)
Solvant				
Wat	0	0	7433 (12)	6,8 (3)

Discussion. Les coordonnées atomiques sont reportées dans le Tableau 1,* les longueurs de liaison, angles de valence et angles de torsion dans le Tableau 2. La Fig. 1 montre la projection selon l'axe c .

Nous sommes en présence d'un zwitterion tout à fait caractéristique. Notons la ségrégation des groupes hydrophobes des chaînes latérales de la phénylalanine et de la leucine qui délimitent un canal parallèle à l'axe a de diamètre environ 4 Å. Un tel regroupement a déjà été observé (Prangé & Pascard, 1979). Il en résulte une grande agitation de ces chaînes. Ce phénomène est courant dans de tels composés (Précigoux, Geoffre & Ouvrard, 1986). Notons les longueurs de liaison C ϵ (1)-C ζ , 1,32 et C δ (2)-C ϵ (2), 1,45 Å dont l'interprétation ne semble pas immédiate. Les liaisons hydrogène rencontrées sont tout à fait classique, remarquons toutefois l'absence de telles liaisons sur O (Gly) et N (Phe), voir Tableau 3.

Les liaisons peptidiques sont bien en conformation *trans*, les groupes peptidiques restent plans ($\omega = 176$ et 175°). Les angles ϕ et ψ sont tout à fait normaux mais l'extrémité phénylalanine est en conformation étendue ($\phi = -174,9^\circ$).

* Les listes des facteurs de structure, des paramètres d'agitation thermique anisotrope, des angles de valence, et des coordonnées des atomes d'hydrogène, ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Document Supply Centre (Supplementary Publication No. SUP 44711: 14 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. Longueurs de liaison (Å), angles de valence (°) et angles de torsion (°), les déviations standards étant données entre parenthèses

Angles de torsion en accord avec les normes de la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1970).

Glycyl			
N-Cα	1,496 (6)	N-Cα-C'	109,4 (5)
Cα-C'	1,522 (8)	Cα-C'-O	123,4 (4)
C'-O	1,215 (7)	Cα-C'-N	112,7 (5)
C'-N	1,362 (6)	O-C'-N	123,9 (5)

Leucyl			
N-Cα	1,444 (7)	C'-N-Cα	120,9 (4)
Cα-C'	1,516 (7)	N-Cα-C'	114,5 (3)
C'-O	1,228 (7)	N-Cα-Cβ	108,8 (4)
Cα-Cβ	1,543 (6)	C'-Cα-Cβ	109,0 (4)
Cβ-Cγ	1,526 (7)	Cα-Cβ-Cγ	115,1 (4)
Cγ-Cδ(1)	1,526 (9)	Cβ-Cγ-Cδ(1)	110,9 (5)
Cγ-Cδ(2)	1,544 (9)	Cβ-Cγ-Cδ(2)	111,0 (6)
C'-N	1,327 (5)	Cδ(1)-Cγ-Cδ(2)	108,8 (4)
		Cα-C'-O	119,8 (3)
		Cα-C'-N	116,9 (5)
		O-C'-N	123,2 (4)

Phénylalanine			
N-Cα	1,452 (6)	C'-N-Cα	124,9 (5)
Cα-C'	1,550 (6)	N-Cα-C'	109,3 (4)
C'-O''	1,236 (5)	N-Cα-Cβ	112,9 (3)
C'-O'	1,257 (8)	C'-Cα-Cβ	111,3 (4)
Cα-Cβ	1,546 (7)	Cα-Cβ-Cγ	113,6 (5)
Cβ-Cγ	1,500 (8)	Cδ(1)-Cγ-Cβ	121,6 (4)
Cγ-Cδ(1)	1,378 (10)	Cδ(2)-Cγ-Cβ	121,8 (6)
Cγ-Cδ(2)	1,363 (6)	Cδ(1)-Cγ-Cδ(2)	116,6 (6)
Cδ(1)-Cε(1)	1,379 (12)	Cγ-Cδ(1)-Cε(1)	123,4 (5)
Cδ(2)-Cε(2)	1,445 (12)	Cγ-Cδ(2)-Cε(2)	120,7 (7)
Cε(1)-Cζ	1,317 (9)	Cδ(1)-Cε(1)-Cζ	119,3 (9)
Cε(2)-Cζ	1,367 (14)	Cδ(2)-Cε(2)-Cζ	117,9 (5)
		Cε(1)-Cζ-Cε(2)	122,1 (9)
		O'-C'-Cα	117,4 (4)
		O''-C'-Cα	116,6 (5)
		O''-C'-O'	125,9 (4)

Angles dièdres du squelette (°)

Glycyl	
ψ	-171,4
ω	-176,2

Leucyl

φ	-76,4
ψ	-32,9
ω	-174,9

Phénylalanine

φ	-174,8
---	--------

Angles dièdres des chaînes latérales (°)

N-Cα-Cβ-Cγ	-66,1
Cα-Cβ-Cγ-Cδ(1)	163,3
Cα-Cβ-Cγ-Cδ(2)	-75,7

N-Cα-Cβ-Cγ	47,2
Cα-Cβ-Cγ-Cδ(1)	65,7
Cα-Cβ-Cγ-Cδ(2)	-112,5
Cβ-Cγ-Cδ(1)-Cε(1)	-176,5
Cβ-Cγ-Cδ(2)-Cε(2)	75,8
Cγ-Cδ(1)-Cε(1)-Cζ	-0,1
Cγ-Cδ(2)-Cε(2)-Cζ	1,7
Cδ(1)-Cε(1)-Cζ-Cε(2)	-0,8
Cδ(2)-Cε(2)-Cζ-Cε(1)	0,0

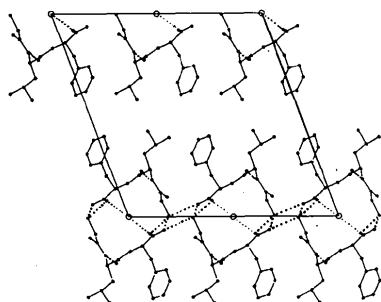


Fig. 1. Projection de l'arrangement moléculaire selon l'axe c. Les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés.

Tableau 3. Liaisons hydrogène (Å)

N(Gly)(i)H...O'(Phe)(v)	2,77 ₀
N(Gly)(i)H...O''(Phe)(iii)	2,78 ₆
N(Gly)(i)H...O'(Phe)(vi)	2,74 ₁
N(Leu)(i)H...O(Leu)(ii)	2,78 ₃
Wat(i)H...O'(Phe)(iv)	2,78 ₁

Les opérations de symétrie sont: (i) x, y, z; (ii) x, y, 1+z; (iii) ½+x, y, ½+z; (iv) ½+x, y, -½+z; (v) -1-x, -y, z; (vi) -1-x, -y, 1+z.

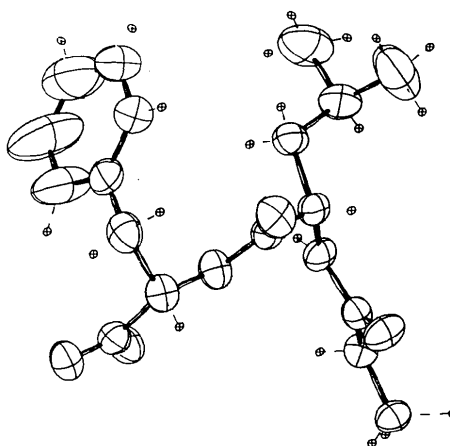


Fig. 2. Représentation des ellipsoïdes d'agitation thermique à 50% de probabilité.

Les régions hydrophiles, COO⁻ et NH₃⁺, sont fédérées par une molécule d'eau. Le réseau de liaisons hydrogène est donné par le Tableau 3; il est constitué de cinq liaisons voisines de 2,8 Å.

La Fig. 2 représente les ellipsoïdes d'agitation thermique.

Références

- ADAM, A. & LEDERER, E. (1984). *Med. Res. Rev.* **4**, 111-152.
- BACH, J. F. (1984). Dans *Thymic Factor Therapy*, Tome 16, pp. 21-29. New York: Raven Press.
- BERTHO, J., MIGLIORE-SAMOUR, D., LIFCHITZ, A., DELETTRE, J., FLOC'H, F. & JOLLÈS, P. (1987). *FEBS Lett.* **218**, 55-58.
- CROMER, D. T. & MANN, J. B. (1968). *Acta Cryst.* **A24**, 321-324.
- DELETTRE, J., MORNON, J. P. & LEPICARD, G. (1980). *Acta Cryst.* **B36**, 1430-1435.
- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368-376.
- IUPAC-IUB COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (1970). *Biochemistry*, **9**, 3471-3479.
- JOLLÈS, P., PARKER, F., FLOC'H, D., MIGLIORE, D., ALLIEL, P., ZERIAL, A. & WERNER, G. H. (1982). *J. Immunopharmacol.* **3**, 363-369.
- MIGLIORE-SAMOUR, D., BOUCHAUDON, J., FLOC'H, F., ZERIAL, A., NINET, L., WERNER, G. H. & JOLLÈS, P. (1980). *Life Sci.* **26**, 883-888.
- NAJAR, V. & FRIDKIN, M. (1983). *Ann. NY Acad. Sci.* **419**, 1-273.
- PARKER, F., MIGLIORE-SAMOUR, D., FLOC'H, F., ZERIAL, A., WERNER, G. H., JOLLES, J., CASARETTO, M., ZAHN, H. & JOLLES, P. (1984). *Eur. J. Biochem.* **145**, 677-682.
- PRANGÉ, T. & PASCARD, C. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 1812-1819.
- PRÉCIGOUX, G., GEOFFRE, S. & OUVRARD, E. (1986). *Acta Cryst.* **C42**, 721-724.
- WERNER, G. H., FLOC'H, F., MIGLIORE-SAMOUR, D. & JOLLÈS, P. (1986). *Experientia*, **42**, 521-530.