

## Structure Cristalline de la L-Leucyl-L-leucyl-L-tyrosine Chlorhydraté

PAR JEAN DELETRÉ, JEAN BERTHOU ET ALAIN LIFCHITZ

Laboratoire de Minéralogie et Cristallographie (LA CNRS n° 9), 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.**  $C_{21}H_{34}N_3O_5^+Cl^-$ ,  $M_r = 444.0$ , orthorhombic,  $P2_12_12_1$ ,  $a = 26.074$  (5),  $b = 17.591$  (4),  $c = 5.224$  (2) Å,  $V = 2396.1$  (10) Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $Cu K\alpha$ ,  $\lambda = 1.5418$  Å,  $\mu = 1.71$  mm<sup>-1</sup>,  $F(000) = 952$ ,  $D_x = 1.231$  Mg m<sup>-3</sup>, room temperature, final  $R = 0.080$  and  $wR = 0.070$  for 2439 reflections [ $(\sin\theta)/\lambda > 0.03$  Å<sup>-1</sup>]. The peptide groups are planar; torsion angles ( $-101$  and  $-88^\circ$ ) indicate a roughly helical structure. The peptide bonds have a *trans* conformation. The crystal structure is stabilized by a network of hydrogen bonds.

**Introduction.** Cette étude fait suite à celle du tripeptide L-glycyl-leucyl-phenylalanine (Deletré, Berthou, Lifchitz & Jollès, 1988). Il a été montré (Jollès, Parker, Migliore-Samour, Alliel, Zerial & Werner, 1982) que des fragments de la caséine humaine, une des fractions protéiques principales du lait maternel, possédaient des propriétés immuno-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, Deletré, Floc'h & Jollès, 1987).

C'est dans ce contexte que nous proposons l'étude du tripeptide naturel (LLT) afin de pouvoir vérifier ultérieurement l'hypothèse d'une influence conformationnelle sur son activité.

**Partie expérimentale.** Ce peptide est peu soluble et cristallise mal. Une recherche systématique a été entreprise pour déterminer le meilleur solvant. Parmi les nombreux mélanges essayés une solution, acidifiée avec HCl (0,1N), de DMA, H<sub>2</sub>O (1:3) a été retenue et après évaporation lente a donné naissance à des cristaux de taille moyenne (2,0 × 0,2 × 0,1 mm), non hygroscopiques et stables à la température ambiante. Mesures: diffractomètre Philips, PW 1100, monochromateur graphite, température ambiante; mesure des intensités par 'flying stepscan'; 2945 réflexions mesurées; 2439 observées avec  $I \geq 2\sigma$ ; réflexions de

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	$B_{eq}(\text{Å}^2)$
<b>Leucyl</b>				
N	2232 (2)	4232 (3)	120 (9)	4.8
Ca	2336 (2)	3421 (3)	-439 (10)	4.2
C'	2695 (2)	3398 (4)	-2749 (10)	4.7
O	2569 (2)	3672 (4)	-4763 (8)	8.9
Cβ	1832 (2)	3001 (3)	-956 (13)	5.3
Cγ	1872 (3)	2165 (4)	-1420 (14)	6.1
Cδ	2103 (3)	1745 (4)	916 (17)	8.2
Cδ(2)	1351 (3)	1841 (5)	-2089 (22)	9.4
<b>Leucyl</b>				
N	3144 (2)	3072 (2)	-2383 (8)	4.0
Ca	3533 (2)	3034 (3)	-4359 (10)	3.8
C'	3529 (2)	2253 (3)	-5593 (10)	3.6
O	3508 (2)	2179 (2)	-7964 (7)	4.9
Cβ	4060 (2)	3217 (3)	-3189 (13)	4.9
Cγ	4505 (2)	3207 (5)	-5121 (18)	7.8
Cδ(1)	5012 (4)	3248 (12)	-3547 (28)	20.4
Cδ(2)	4539 (6)	3857 (8)	-6422 (29)	16.9
<b>Tyrosine</b>				
N	3560 (2)	1655 (2)	-4079 (8)	3.8
Ca	3608 (2)	894 (3)	-5030 (11)	3.6
C'	3093 (2)	543 (3)	-5528 (12)	4.2
O'	3099 (1)	132 (2)	-7665 (9)	5.8
O''	2728 (1)	614 (2)	-4194 (10)	5.8
Cβ	3899 (2)	376 (3)	-3136 (12)	4.7
Cγ	4456 (2)	573 (3)	-2997 (12)	4.4
Cδ(1)	4786 (2)	275 (4)	-4810 (14)	5.6
Cδ(2)	4654 (3)	1051 (4)	-1106 (14)	6.2
Cε(1)	5304 (2)	459 (4)	-4773 (16)	6.3
Cε(2)	5173 (3)	1210 (5)	-1020 (16)	7.0
Cζ	5494 (2)	915 (4)	-2871 (17)	6.3
Oζ	5991 (2)	1116 (3)	-2772 (14)	9.5
<b>Chlore</b>				
Cl	3329 (1)	4931 (1)	-9566 (4)	6.0

contrôle: 231, 12,  $\bar{1}$ , 0,  $\bar{2}\bar{3}\bar{1}$  variations maximales de 0,4% autour de la valeur moyenne.  $0 \leq h \leq 32$ ,  $0 \leq k \leq 22$ ,  $0 \leq l \leq 6$ ; paramètres cristallins obtenus à partir de 25 réflexions  $5 < \theta < 20^\circ$ .

Corrections de Lorentz-polarisation, pas de correction d'absorption.  $[(\sin\theta)/\lambda]_{\max} = 0,609$  Å<sup>-1</sup>; résolution par méthodes directes: programme MULTAN avec utilisation de la partie YZARC (Main,

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).

<b>Leucyl</b>			
N-Cα	1,481 (7)	N-Cα-C'	107,1 (5)
Ca-C'	1,526 (7)	N-Cα-Cβ	110,1 (4)
C'-O	1,203 (7)	C'-Ca-Cβ	111,9 (5)
Ca-Cβ	1,531 (8)	Ca-Cβ-Cγ	116,4 (5)
Cβ-Cγ	1,495 (9)	Cβ-Cγ-Cδ(1)	111,6 (6)
Cγ-Cδ(1)	1,548 (11)	Cβ-Cγ-Cδ(2)	111,3 (6)
Cγ-Cδ(2)	1,513 (11)	Cδ(1)-Cγ-Cδ(2)	110,6 (7)
C'-N	1,319 (7)	Ca-C'-O	120,9 (5)
		Ca-C'-N	116,2 (5)
		O-C'-N	122,9 (5)
<b>Leucyl</b>			
N-Cα	1,447 (7)	C'-N-Cα	122,6 (4)
Ca-C'	1,517 (7)	N-Cα-C'	109,9 (4)
C'-O	1,246 (6)	N-Cα-Cβ	109,4 (4)
Ca-Cβ	1,539 (8)	C'-Ca-Cβ	111,3 (4)
Cβ-Cγ	1,538 (10)	Ca-Cβ-Cγ	114,3 (6)
Cγ-Cδ(1)	1,558 (13)	Cβ-Cγ-Cδ(1)	107,1 (8)
Cγ-Cδ(2)	1,333 (17)	Cβ-Cγ-Cδ(2)	112,0 (9)
C'-N	1,319 (6)	Cδ(1)-Cγ-Cδ(2)	100,0 (11)
		Ca-C'-O	121,1 (5)
		Ca-C'-N	117,9 (5)
		O-C'-N	121,0 (5)
<b>Tyrosine</b>			
N-Cα	1,433 (6)	C'-N-Cα	122,9 (4)
Ca-C'	1,501 (7)	N-Cα-C'	111,4 (4)
C'-O'	1,186 (7)	N-Cα-Cβ	111,8 (4)
C'-O''	1,330 (7)	C'-Ca-Cβ	107,9 (4)
Ca-Cβ	1,543 (8)	Ca-Cβ-Cγ	111,8 (5)
Cβ-Cγ	1,495 (8)	Cδ(1)-Cγ-Cβ	118,9 (5)
Cγ-Cδ(1)	1,383 (9)	Cδ(2)-Cγ-Cβ	122,2 (5)
Cγ-Cδ(2)	1,396 (9)	Cδ(1)-Cγ-Cδ(2)	118,9 (5)
Cδ(1)-Cε(1)	1,389 (8)	Cγ-Cδ(1)-Cε(1)	120,4 (6)
Cδ(2)-Cε(2)	1,382 (10)	Cγ-Cδ(2)-Cε(2)	120,5 (6)
Cε(1)-Cζ	1,371 (11)	Cδ(1)-Cε(1)-Cζ	119,9 (7)
Cε(2)-Cζ	1,380 (11)	Cδ(2)-Cε(2)-Cζ	119,7 (7)
Cζ-Oζ	1,345 (8)	Cε(1)-Cζ-Cε(2)	120,5 (6)
		Cε(1)-Cζ-Oζ	122,0 (7)
		Cε(2)-Cζ-Oζ	117,4 (7)
		O'-C'-Cα	111,0 (5)
		O''-C'-Cα	125,0 (5)
		O''-C'-O'	124,0 (5)
<b>Angles dièdres du squelette (°)</b>		<b>Angles dièdres des chaînes latérales (°)</b>	
<b>Leucyl</b>			
ψ	119,6 (5)	N-Cα-Cβ-Cγ	-177,0 (5)
ω	-177,4 (5)	Ca-Cβ-Cγ-Cδ(1)	60,8 (8)
		Ca-Cβ-Cγ-Cδ(2)	-175,9 (7)
<b>Leucyl</b>			
φ	-100,5 (6)	N-Cα-Cβ-Cγ	-179,1 (5)
ψ	-52,4 (6)	Ca-Cβ-Cγ-Cδ(1)	-169,4 (9)
ω	-174,0 (4)	Ca-Cβ-Cγ-Cδ(2)	81,9 (10)
<b>Tyrosine</b>			
φ	-87,9 (6)	N-Cα-Cβ-Cγ	-70,6 (6)
		Ca-Cβ-Cγ-Cδ(1)	-83,7 (6)
		Ca-Cβ-Cγ-Cδ(2)	96,0 (7)
		Cβ-Cγ-Cδ(1)-Cε(1)	178,6 (6)
		Cβ-Cγ-Cδ(2)-Cε(2)	179,1 (6)
		Cγ-Cδ(1)-Cε(1)-Cζ	2,5 (11)
		Cγ-Cδ(2)-Cε(2)-Cζ	2,3 (11)
		Cδ(1)-Cε(1)-Cζ-Cε(2)	-1,5 (12)
		Cδ(2)-Cε(2)-Cζ-Cε(1)	-0,8 (12)
		Cδ(1)-Cε(1)-Cζ-Oζ	-179,2 (6)
		Cδ(2)-Cε(2)-Cζ-Oζ	177,0 (7)

Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980), facteurs de diffusion atomique (Cromer & Mann, 1968). Affinement en matrice complète: programme *AFFINE* (Deletré, Moron & Lepicard, 1980) converge jusqu'à  $R = 0,080$ ,  $wR = 0,070$ ; la mauvaise qualité cristalline explique la valeur relativement élevée

du facteur  $R$ ; minimisation de  $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$  avec  $w = 1/\sigma^2$ ; atomes H placés sur section de Fourier-différence et affinés, sauf en ce qui concerne les méthyl du résidu Leu(2) (position théorique); coefficients d'agitation thermique anisotrope pour tous les atomes sauf H; résidu de densité électronique sur sections de Fourier-différence finales  $0,65 \text{ e } \text{Å}^{-3}$ ;  $(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$  pour les  $x, y, z$  des C, O: 0,1. L'ion Cl<sup>-</sup> a été découvert et placé sur section de Fourier-différence.

**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 chlorhydrate (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>) tout à fait caractéristique et comparable à ce qui a pu être observé par exemple dans la cas du chlorhydrate de glycyl-glycine (Parthasarathy, 1969). Les liaisons peptidiques sont en conformation *trans*, les groupes peptidiques sont plans ( $\omega = 177$  et  $174^\circ$ ). Les angles de torsion montrent l'ébauche d'une structure hélicoïdale régulière ( $\phi = -101$  et  $-88^\circ$ ), sa conformation diffère donc de celle observée pour L-Gly-Leu-Phe.

Il faut noter la grande délocalisation de la chaîne terminale de la deuxième leucine, ce fait n'est pas rare, citons par exemple (Ishida *et al.*, 1984).

\* 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 44712: 20 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.

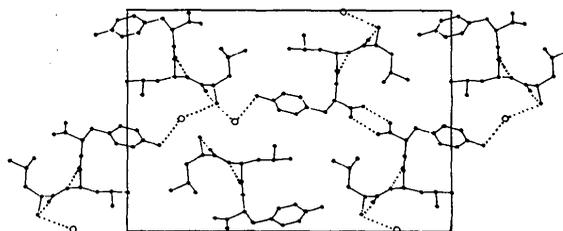


Fig. 1. Projection de l'arrangement moléculaire selon l'axe  $c$ . Les liaisons hydrogène sont représentées en pointillés.

Tableau 3. Liaisons hydrogène (Å)

N(Leu 1) (i) H...O (Leu 1) (ii)	2,98,
N(Leu 1) (i) H...Cl <sup>-</sup> (ii)	3,11,
N(Leu 1) (i) H...Cl <sup>-</sup> (iv)	3,20,
N(Leu 2) (i) H...O (Leu 2) (ii)	2,94,
Oζ(i)H...Cl <sup>-</sup> (iii)	3,07,
O''(i)H...O''(v)	2,64,

Les opérations de symétrie sont: (i)  $x, y, z$ ; (ii)  $x, y, 1 + z$ ; (iii)  $1 - x, -\frac{1}{2} + y, -\frac{1}{2} - z$ ; (iv)  $\frac{1}{2} - x, 1 - y, \frac{1}{2} + z$ ; (v)  $\frac{1}{2} - x, -y, -\frac{1}{2} + z$ .

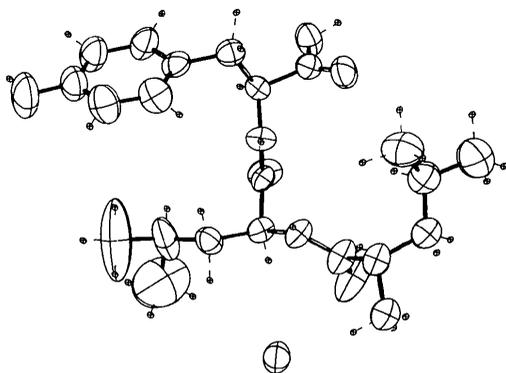


Fig. 2. Représentation des ellipsoïdes d'agitation thermique à 50% de probabilité.

L'édifice cristallin est stabilisé par un réseau de liaisons hydrogène donné par le Tableau 3. Il faut noter que les atomes O (Gly) et N (Phe) ne sont pas impliqués dans le réseau de liaisons hydrogène.

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

*Acta Cryst.* (1988). C44, 907–909

### Structure du *N*-Diéthylaminoéthyl Méthoxy-4 Pyridine Sulfonamide-3

PAR M. SBIT, L. DUPONT ET O. DIDEBERG

*Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique*

ET J. F. LIÉGEOIS ET J. DELARGE

*Laboratoire de Chimie Pharmaceutique, Institut de Pharmacie F1, Université de Liège, rue Fusch 3–5, B-4000 Liège, Belgique*

(Reçu le 15 octobre 1987, accepté de 20 janvier 1988)

**Abstract.** *N*-(Diéthylaminoéthyl)-4-méthoxypyridine-3-sulfonamide, C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, *M<sub>r</sub>* = 287.38, m.p. = 370–372 K, triclinic, *P*1̄, *a* = 7.1069 (5), *b* = 7.1322 (4), *c* = 14.5995 (7) Å, α = 95.02 (4), β = 102.19 (5), γ = 93.69 (5)°, *V* = 717.95 (2) Å<sup>3</sup>, *Z* = 2, *D<sub>x</sub>* = 1.329 g cm<sup>-3</sup>, λ(Cu Kα) = 1.5418 Å, μ = 19.71 cm<sup>-1</sup>, *T* = 290 K, *F*(000) = 308, final *R* = 0.053 for 1767 observed reflections. Structure solved by direct methods. Conformational differences between the molecule and antidopaminergic molecules like metoclopramide and sulpiride are discussed. Cohesion of the crystal is the result of van der Waals interactions.

**Introduction.** Dans les orthopramides classiques, la présence d'un pont hydrogène entre l'azote amidé et

### Références

- BERTHOU, 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.* A**24**, 321–324.  
 DELETTRE, J., BERTHOU, J., LIFCHITZ, A. & JOLLÈS, P. (1988). *Acta Cryst.* C**44**, 902–904.  
 DELETTRE, J., MORNON, J. P. & LEPICARD, G. (1980). *Acta Cryst.* B**36**, 1430–1435.  
 ISHIDA, T., KENMOTSU, M., MINO, Y., INOUE, M., FUJIWARA, T., TOMITA, K., KIMURA, T. & SAKAKIBARA, S. (1984). *J. Biochem.* **218**, 677–689.  
 IUPAC–IUB COMMISSION ON BIOCHEMICAL NOMENCLATURE (1970). *Biochemistry*, **9**, 3471–3479.  
 JOLLÈS, P., PARKER, F., MIGLIORE-SAMOUR, D., ALLIEL, P., ZERIAL, A. & WERNER, G. H. (1982). *J. Immunopharmacol.* **4**, 363–369.  
 MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J.-P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et de Louvain, Belgique.  
 PARKER, F., MIGLIORE-SAMOUR, D., FLOC'H, F., ZERIAL, A., WERNER, G. H., JOLLÈS, J., CASARETTO, M., ZAHN, H. & JOLLÈS, P. (1984). *Eur. J. Biochem.* **145**, 677–682.  
 PARTHASARATHY, R. (1969). *Acta Cryst.* B**25**, 509–518.

l'oxygène du groupement méthoxy détermine la formation d'une structure pseudocyclique à six atomes qui pourrait conditionner l'activité antidopaminergique (Césario, Pascard, El Moukhtari & Jung, 1981). La synthèse d'analogues hétérocycliques a permis d'obtenir des dérivés originaux à activité pharmacologique intéressante (Gosteli, Stomi & Zuest, 1981; Dostert, Imbert, Ancher, Langlois, Bucher & Mocquet, 1982). La détermination de la structure cristalline du *N*-diéthylaminoéthyl méthoxy-4 pyridine sulfonamide-3 (Fig. 1) contribue à l'étude de l'impact du remplacement de la fonction carboxamide par une fonction sulfonamide.

Les procédés de synthèse et les résultats pharmacologiques seront publiés ultérieurement.