

Fluorometholone의 구조

朴英子* · 李美淵 · 趙誠一†

숙명여자대학교 이과대학 화학과

† 서울시립대학교 공과대학 화학공학과

(1992. 6. 30 접수)

Structure of Fluorometholone

Young Ja Park*, Mee Youn Lee, and Sung Il Cho†

Department of Chemistry, Sook Myung Women's University, Seoul 140-742, Korea

† Department of Chemical Engineering, Seoul City University, Seoul 130-743, Korea

(Received June 30, 1992)

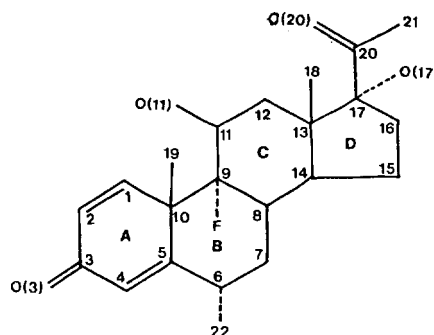
요 약. Fluorometholone ($C_{22}H_{29}FO_4$), M.W.=376.5, monoclinic, $P2_1$, $a=6.410(4)$, $b=13.431(3)$, $c=10.996(3)$ Å, $\beta=92.81(3)^\circ$, $Z=2$, $F(000)=404$, $T=292$ K, $\lambda(Mo-K\alpha)=0.7107$ Å, $\mu=0.57$ cm $^{-1}$, $D_c=1.32$ g/cm 3 , $D_m=1.31$ g/cm 3 . 최종 R값은 1769개의 측정가능 회절반점들에 대하여 0.032 이었다. A 고리는 평면을 이루고 있으며, B 고리는 대칭성이 좋은 의자형이고, C 고리는 약간 찌그러진 의자형이다. D 고리는 13 α -14 β -half-chair와 13 α -envelope의 중간형태이다. C(16)-C(17)-C(20)-O(20) torsion angle 값이 -7.9° 로 9-fluoro-6-methylprednisolone 분자 I과 II의 -31.9° 와 -16.5° 보다 낮은 값을 보여준다.

ABSTRACT. Fluorometholone ($C_{22}H_{29}FO_4$), M.W.=376.5, monoclinic, $P2_1$, $a=6.410(4)$, $b=13.431(3)$, $c=10.996(3)$ Å, $\beta=92.81(3)^\circ$, $Z=2$, $F(000)=404$, $T=292$ K, $\lambda(Mo-K\alpha)=0.7107$ Å, $\mu=0.57$ cm $^{-1}$, $D_c=1.32$ g/cm 3 , $D_m=1.31$ g/cm 3 and final $R=0.032$ for 1769 observed reflections. All bond lengths and angles are within normal limits. Ring A is almost planar, B ring has a highly symmetrical chair conformation and C ring is in a distorted chair conformation. Ring D is in an intermediate conformation between 13 α -14 β -half-chair and 13 α -envelope. Torsion angle C(16)-C(17)-C(20)-O(20) of -7.9° is a lower value than those of -31.9° and -16.5° for 9-fluoro-6-methylprednisolone I and II respectively.

서 론

Fluorometholone(9-Fluoro-11,17-dihydroxy-6-methyl-pregna-1,4-diene-3,20-dione 또는 21-Deoxy-9 α -fluoro-6 α -methylprednisolone)은 합성 corticosteroid로 anti-inflammatory와 glucocorticoid 활성을 가지고 있는 화합물이다. 본 결정구조 연구는 본 화합물과 비슷한 구조를 가지고 있는 steroid 화합물들의 분자구조¹⁻⁴, 특히 side chain에 hydroxyl기 결합되어 있고 나머지 구조는 모두 같은 화합물인 9-fluoro-6-methylprednisolone 분자⁵와 비교하기 위한 것이다. 본 화합물의 구조적 특징은 A 고리의 1,4 위치에 있는 이중결합들과 B 고리에 fluoro기와 methyl기가 각각 결합되어 있는 것이다.

따라서 고리들의 conformation 변형이 예상된다.



실 험

Fluorometholone 단결정은 미국 Sigma Chemical

Table 1. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic thermal parameters for non-hydrogen atoms of Fluorometholone^a. The e.s.d.'s are in parentheses. $U_{eq} = 1/3 \sum_i U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$ ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Atom	x	y	z	U_{eq}
C(1)	4464(6)	-1298(4)	-636(3)	41
C(2)	5180(6)	-1420(4)	496(3)	50
C(3)	4215(6)	-936(4)	1508(3)	48
C(4)	2399(6)	-314(4)	1217(3)	40
C(5)	1625(5)	-176(3)	80(3)	32
C(6)	-266(5)	456(4)	-238(3)	32
C(7)	337(5)	1263(0)	-1148(3)	34
C(8)	1300(4)	822(3)	-2284(3)	27
C(9)	3148(5)	128(3)	-1936(3)	28
C(10)	2564(5)	-693(3)	-999(3)	30
C(11)	4334(5)	-252(3)	-3035(3)	32
C(12)	4825(5)	586(3)	-3944(3)	32
C(13)	2925(4)	1220(3)	-4313(3)	27
C(14)	2035(4)	1638(3)	-3137(3)	28
C(15)	467(5)	2430(4)	-3584(3)	40
C(16)	1433(5)	2875(4)	-4725(3)	39
C(17)	3359(5)	2221(4)	-4992(3)	30
C(18)	1275(5)	635(4)	-5093(3)	39
C(19)	862(6)	-1429(4)	-1516(3)	41
C(20)	3675(6)	2061(4)	-6357(3)	39
C(21)	5645(7)	1558(4)	-6699(4)	47
C(22)	-1285(6)	914(4)	825(3)	44
O(3)	4862(5)	-1055(4)	2577(2)	69
O(11)	3134(4)	-1030(3)	-3578(2)	44
O(17)	5275(4)	2683(3)	-4562(2)	34
O(20)	2404(5)	2334(4)	-7116(2)	68
F	4673(3)	734(3)	-1285(2)	35

^aTables for anisotropic thermal parameters of the non-hydrogen atoms, coordinates of hydrogen atoms, and structure factor tables are available from the author (YJP).

Company에서 만든 분말을 아세톤 포화용액에서 서서히 증발시켜 얻었다. 정확한 단위세포 상수는 회절각도 2 θ 가 22°와 30° 사이에 있는 23개의 반점들의 각도를 diffractometer에서 측정하여 최소자승법으로 결정하였다. 결정의 밀도는 KI 수용액 중에서 부유법으로 측정하였다. X-ray 회절반점들의 세기는 Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer에서 흑연-단색화 Mo-K α X-선($\lambda=0.7107 \text{\AA}$)를 사용하여 $\omega/2\theta$ 주사법으로 모았으며, 주사폭은 $1.00^\circ + 0.35^\circ \tan\theta$ 로 하였다. (3 7 1), (1 6 5), (0 3 7) 등 세 개의

표준반점들을 택하여 66개 반점들마다 결정의 alignment와 세기변화 등을 검색하였으나 실험 오차 범위 내에서 일정한 값을 유지하였다. $2\theta_{\max}=50^\circ$ 까지 얻은 회절 반점의 총수는 1817개이고, $|F_0|$ 가 $3\sigma|F_0|$ 보다 큰 측정가능 반점수는 1769개 이었다. 실험에 사용한 단결정의 크기는 $0.5 \times 0.5 \times 0.3 \text{ mm}$ 이었다. 얻은 반점들의 세기는 Lorentz 및 polarization 효과에 대한 보정을 하였다. Absorption 효과는 무시하였다.

Crystal data는 다음과 같다.

Fluorometholone; M.W. 376.47; Monoclinic, Space group $P2_1$; $a=6.410(4)$, $b=13.431(3)$, $c=10.996(3) \text{\AA}$, $\beta=92.81(3)^\circ$; $Z=2$; $\mu(\text{Mo-K}\alpha)=0.57 \text{ cm}^{-1}$; $F(000)=404$; $D_c=1.32 \text{ g/cm}^3$; $D_m=1.31 \text{ g/cm}^3$; $T=292 \text{ K}$.

분자구조는 $|E| \geq 1.30$ 인 393개의 반점으로 SHE-LXS-86 program⁶을 써서 직접법으로 결정하였다. Isotropic full-matrix 최소자승법으로 정밀화를 세 cycles 수행하니 R 값은 0.11로 줄어들었다. 수소 아닌 원자들에 대하여 anisotropic thermal parameters를 도입하여 다시 세 cycles의 정밀화 계산을 하니 R 값이 0.052로 되었고, 이 단계에서 difference Fourier map를 계산하여 수소원자들의 위치를 정하였다. 마지막 정밀화 단계에서는 수소 아닌 원자들은 anisotropic, 수소원자들은 isotropic thermal parameters들을 적용하여 정밀화 하였고, 최종 R 값은 1769개의 회절 반점들에 대하여 0.032이며, 원자 좌표에 대한 가장 큰 shift/σ 는 0.32 이었다. Residual density 값의 범위는 $0.15 \sim 0.17 \text{ e/\AA}^3$ 이었다. 모든 원자들의 atomic scattering factors는 'International Tables of X-Ray Crystallography'⁷에서 취하였다. 모든 계산은 SHELX-76 program⁶으로 수행하였다. 최종 원자들의 좌표들은 Table 1에 적었다.

결과 및 고찰

분자의 conformation과 atomic numbering을 Fig. 1에 그렸고, 결합길이와 결합각도는 Table 2에 표로 만들었다. 위의 값들은 9-Fluro-6-methyl predisolone의 해당값들과 비교하여 보면 잘 일치하며, 또한 다른 1,4-pregnadiene 유도체들과도 상당히 일치하

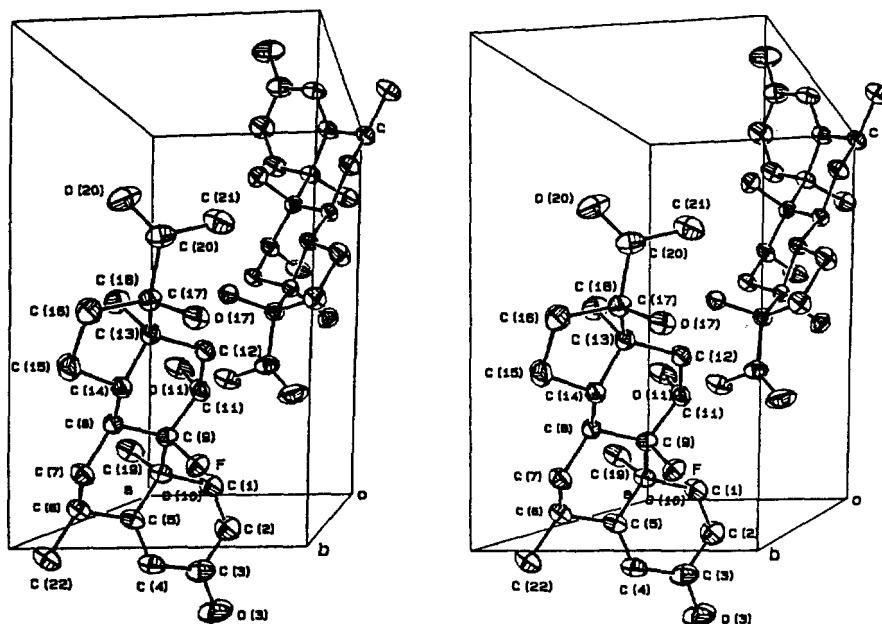


Fig. 1. Molecular conformation with atomic numbering in Fluorometholone and the crystal structure in projection down the *b*-axis.

고 있다. A 고리는 1,4 위치에 두 개의 이중결합과 C(3)가 carbony기로 되어 있어 여섯 개의 원자들이 한 평면상에 있으며 O(3)와 C(6)도 이평면에서 크게 벗어나 있지 않다. B와 C 고리는 의자형이다. B 고리는 torsion angle 값(Table 3)에서 알 수 있듯이 torsion angle 절대값의 평균이 $55.1 \pm 2.6^\circ$ 로 이상적 의자형의 60° 에 가까우며, C(6), C(7), C(9)와 C(10)이 $\pm 0.007 \text{ \AA}$ 이내에서 한 평면을 이루며 이 평면에서 C(5)와 C(8)이 각각 위 아래로 0.658 \AA , 0.642 \AA 만큼 벗어나 있는 대칭성이 좋은 의자형이다. C 고리는 torsion angle 범위가 46.4 에서 61.7° 으로 비교적 넓게 퍼져 있는 찌그러진 의자형이다. D 고리는 13α - 14β -half chair 형과 13β -envelope 중간 형태로 되어 있다. 따라서 C(15), C(16)과 C(17)으로 이루어진 평면에서 C(13)과 C(14)가 각각 아래 위로 0.536 \AA 와 0.200 \AA 벗어나 있다. Flexible 5-membered ring의 conformation을 논의할 때 널리 쓰이는 Altona 등의 정의에 의한 pseudo-rotation parameter 값 maximum angle of torsion ϕ_m 과 phase angle Δ 는 46.5° 와 15.4° 이다. 이상적인 13β - 14α -half chair와 13β -envelope의 경우에는 Δ 값이 각각 0과

36° 이다. 따라서 D 고리는 그 중간 형태이다.

C(17), C(20), O(20)와 C(21) 원자 4개는 17β -acetyl side chain을 구성하는데 이들 원자들은 $\pm 0.003 \text{ \AA}$ 이내에서 한 평면을 이루고 있다.

Fluorometholone과 두 개의 독립적인 9-Fluoro-6-methylprednisolone 분자 I과 II의 conformation angle들을 비교하여 Table 4에 표시하였고, C(20)-C(17) 결합에 대한 Newman Projection를 Fig. 2에 그렸다. C(17)-side chain과 O(17) 주위의 torsion angle 값들은 차이가 두드러지나, 나머지 부분에서는 5° 이내로 일치하고 있다. 이와 같은 conformation 차이는 그림에서 볼 수 있듯이 이들 원자들 주위의 수소결합 차이가 원인이 될 수 있다. Fluorometholone에서는 O(17)이 수소결합 주개와 받개의 역할을 하고 있다. 9-Fluoro-6-methylprednisolone에서는 O(21)-H가 결합되어 있고, O(17I)과 O(17II) 모두 수소결합 주개 역할만 하고 있으며, O(21), O(20) 주위의 수소결합에서도 분자 I과 II이 차이가 있다. C(17)-side chain의 배열을 논의할 때 널리 쓰이는 C(16)-C(17)-C(20)-O(20) torsion angle 값은 각각 -7.5° , -31.9° 와 -16.5° 이다. Fig.에서 볼 수 있

Table 2. Bond lengths(Å) and bond angles (°) for Fluorometholone. The e.s.d.'s are in parentheses

C(1)-C(2)	1.315(5)	C(1)-C(10)	1.502(6)
C(2)-C(3)	1.453(6)	C(3)-C(4)	1.455(6)
C(3)-O(3)	1.237(4)	C(4)-C(5)	1.336(5)
C(5)-C(6)	1.507(5)	C(5)-C(10)	1.525(5)
C(6)-C(7)	1.537(5)	C(6)-C(22)	1.522(5)
C(7)-C(8)	1.539(4)	C(8)-C(9)	1.542(5)
C(8)-C(14)	1.531(5)	C(9)-C(10)	1.566(5)
C(9)-C(11)	1.546(5)	C(9)-F	1.436(5)
C(10)-C(19)	1.558(6)	C(11)-C(12)	1.547(5)
C(11)-O(11)	1.412(5)	C(12)-C(13)	1.525(5)
C(13)-C(14)	1.545(5)	C(13)-C(17)	1.569(6)
C(13)-C(18)	1.543(5)	C(14)-C(15)	1.529(6)
C(15)-C(16)	1.545(5)	C(16)-C(17)	1.556(6)
C(17)-C(20)	1.539(5)	C(17)-O(17)	1.435(5)
C(20)-C(21)	1.496(6)	C(20)-O(20)	1.195(5)

C(1)-C(2)-C(3)	121.8(4)	C(1)-C(10)-C(5)	112.7(3)
C(1)-C(10)-C(9)	109.8(3)	C(1)-C(10)-C(19)	107.3(4)
C(2)-C(1)-C(10)	124.1(4)	C(2)-C(3)-C(4)	117.0(3)
C(2)-C(3)-O(3)	122.3(4)	C(3)-C(4)-C(5)	122.8(4)
C(4)-C(5)-C(6)	123.6(3)	C(4)-C(5)-C(10)	121.5(3)
C(4)-C(3)-O(3)	120.7(4)	C(5)-C(6)-C(7)	108.8(3)
C(5)-C(10)-C(9)	107.9(3)	C(5)-C(10)-C(19)	106.1(3)
C(5)-C(6)-C(22)	114.6(3)	C(6)-C(5)-C(10)	114.9(3)
C(6)-C(7)-C(8)	112.4(2)	C(7)-C(8)-C(9)	111.4(3)
C(7)-C(8)-C(14)	111.7(3)	C(7)-C(6)-C(22)	111.0(4)
C(8)-C(9)-C(10)	112.6(3)	C(8)-C(9)-C(11)	114.0(3)
C(8)-C(14)-C(13)	113.0(3)	C(8)-C(14)-C(15)	118.6(2)
C(8)-C(9)-F	106.1(3)	C(9)-C(8)-C(14)	109.2(2)
C(9)-C(10)-C(19)	113.1(3)	C(9)-C(11)-C(12)	112.9(3)
C(9)-C(11)-O(11)	107.2(3)	C(10)-C(9)-C(11)	115.1(3)
C(10)-C(9)-F	104.5(3)	C(11)-C(12)-C(13)	113.2(3)
C(11)-C(9)-F	103.2(2)	C(12)-C(13)-C(14)	107.6(3)
C(12)-C(13)-C(17)	116.6(3)	C(12)-C(13)-C(18)	112.3(3)
C(12)-C(11)-O(11)	112.9(3)	C(13)-C(14)-C(15)	104.3(3)
C(13)-C(17)-C(16)	103.5(3)	C(13)-C(17)-C(21)	112.3(4)
C(13)-C(17)-C(17)	112.5(3)	C(14)-C(13)-C(17)	99.7(3)
C(14)-C(15)-C(16)	104.3(3)	C(14)-C(13)-C(18)	112.3(2)
C(15)-C(16)-C(17)	106.8(4)	C(16)-C(17)-C(21)	114.0(3)
C(16)-C(17)-O(17)	111.6(4)	C(17)-C(13)-C(18)	107.7(3)
C(17)-C(20)-C(21)	117.4(3)	C(17)-C(20)-O(20)	121.4(4)
C(20)-C(17)-O(17)	103.3(3)	C(21)-C(20)-O(20)	121.2(3)

듯이 O(20) 원자가 수소결합을 하고 있는 9-Fluoro-6-methylprednisolone I에서는 가장 커서 C(17)-C(20) 결합에 대한 회전각이 Fluorometholone과 9-Fluoro-6-methylprednisolone II에서 보다 제한을

Table 3. Ring torsion angles (°) in Fluorometholone. The e.s.d.'s are in parentheses

	A ring	B ring	
C(1)-C(2)	-2.4(4)	C(5)-C(6)	-59.0(3)
C(2)-C(3)	0.5(4)	C(6)-C(7)	55.0(3)
C(3)-C(4)	-0.4(4)	C(7)-C(8)	-53.4(3)
C(4)-C(5)	2.0(4)	C(8)-C(9)	52.7(3)
C(5)-C(10)	-3.4(4)	C(9)-C(10)	-53.0(3)
C(1)-C(10)	3.7(4)	C(5)-C(10)	57.6(3)
	C ring	D ring	
C(8)-C(9)	-50.0(3)	C(13)-C(14)	46.1(3)
C(9)-C(11)	46.4(3)	C(14)-C(15)	-33.9(3)
C(11)-C(12)	-49.9(3)	C(15)-C(16)	7.7(3)
C(12)-C(13)	55.9(3)	C(16)-C(17)	20.6(3)
C(13)-C(14)	-61.7(3)	C(13)-C(17)	-40.2(3)
C(8)-C(14)	58.7(3)		

Table 4. Comparison of torsion angles (°) between Fluorometholone and 9-Fluoro-6-methylprednisolone

	Fluorometholone		9-Fluoro-6-methylprednisolone	
	I	II	I	II
C(12)-C(13)-C(17)-O(17)	-35.0(3)	-38.7	-32.8	
C(14)-C(13)-C(17)-O(17)	80.4(3)	76.7	880.6	
C(18)-C(13)-C(17)-O(17)	-162.3(3)	-166.6	-160.5	
C(15)-C(16)-C(17)-O(17)	-100.6(4)	-94.0	-97.2	
C(12)-C(13)-C(17)-C(20)	81.0(4)	79.1	86.4	
C(14)-C(13)-C(17)-C(20)	-163.6(4)	-165.5	-160.1	
C(15)-C(16)-C(17)-C(20)	142.8(4)	145.9	139.2	
C(18)-C(13)-C(17)-C(20)	-46.3(3)	-48.8	-41.2	
C(13)-C(17)-C(20)-C(21)	-70.7(4) ^a	-94.4	-85.1	
C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	172.0(5) ^a	147.8	159.3	
C(17)-C(17)-C(20)-C(21)	50.7(4) ^a	24.1	33.4	
C(13)-C(17)-C(20)=O(20)	109.7(5) ^a	85.8	99.2	
C(16)-C(17)-C(20)=O(20)	-7.5(4) ^a	-31.9	-16.5	
C(17)-C(17)-C(20)=O(20)	-128.8(5) ^a	-155.6	-142.3	

^aThe angle difference is greater than 10°.

받고 있다고 고려된다. 이 torsion angle 값은 C(21) H₃와 O(17)H와의 상호작용에 의하여도 영향을 받는다고 고려하면 C(21)과 수소결합 두 개를 하고 있는 O(17)간의 상호작용으로 Fluorometholone의 값이 9-Fluoro-6-methylprednisolone I과 II에서 보다 상당히 작은 값을 가지고 있는 것을 설명할 수 있다.

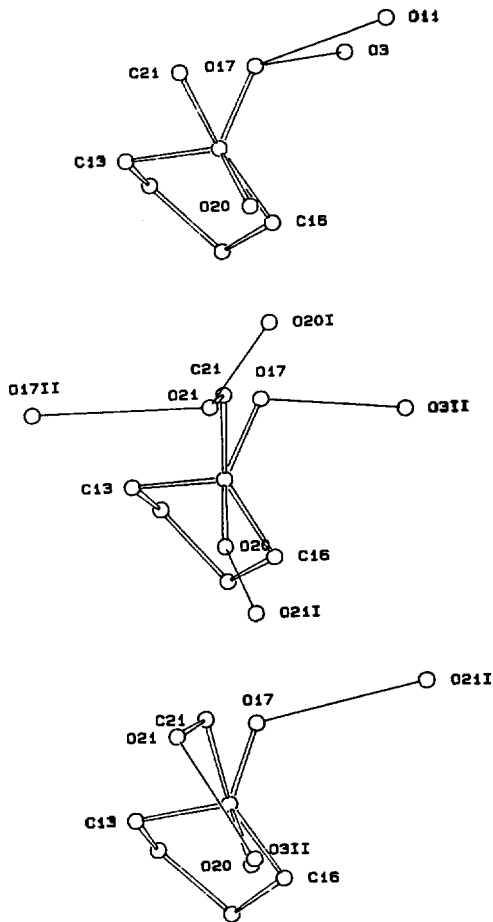


Fig. 2. Newman projections of the molecules down the C(20)-C(17) bond showing intermolecular hydrogen bonds indicated by the solid lines. upper: Fluorometholone; middle: 9-Fluoro-6-methylprednisolone I; lower: 9-Fluoro-6-methylprednisolone II.

특히 C(17)-side chain 배열이 progestin과 corticoid 계열의 steroid hormone의 활성과 관계되어 있는 단백질과의 상호작용에 영향을 주고 있다고 생각하여 C(17)-C(20) 결합에 대한 회전 가능성과 이들 주위의 치환기의 영향에 대한 연구가 많이 행하여지고 있다². Wellmann 등⁹의 이론 계산에서는 C(16)-C(17)-C(20)-O(20) torsion angle이 -60° 일 때 가장 낮은 에너지를 갖고 있다고 보고하고 있고, Duax 등²이 85개의 20-one기를 가지고 있는 pregnane 화합물 중 81개의 화합물의 X-선 결정구조 연구를 분석한 결과 0° 와 -46° 사이에 분포되어

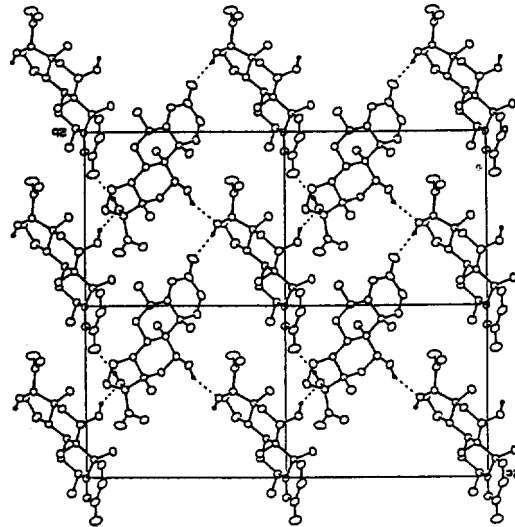


Fig. 3. The structure of Fluorometholone in projection down the *a*-axis. The hydrogen atoms attached to oxygen atoms are included. The dotted lines show the hydrogen bonds.

있음을 조사하였다. Molecular mechanics로 Kollman 등¹⁰이 연구한 결과도 결정구조 연구와 일치하고 있다. Fluorometholone의 경우에도 이 torsion angle 값이 -7.5° 로 이 각도 범위이다. 특히 이 값은 17α -hydroxy 기가 결합되어 있는 24개의 pregnane 중에서 가장 낮은 값이다².

Fluorometholone 분자의 결정구조를 Fig. 1과 3에 그렸다. 결정내에서 분자들은 수소결합들로 연결되어 있다. 그림에서 보는 것과 같이 O(17)을 중심으로 주개와 반개 두 종류의 수소결합이 있다. O(11)-H \cdots O(17)-H \cdots O(3)[O(11)(at $1-x, y+0.5, 1-z$) \cdots O(17) 길이 2.901 Å; O-H \cdots O 각도 149° ; O(17) \cdots O(3)(at $1-x, y+0.5, 2-z$) 길이 2.769 Å; O-H \cdots O 각도 163°] 수소결합들은 O(17)을 중심으로 서로 2, 대칭관계에 있는 두 개의 분자들과 결합되어 있으며 이 두 개의 분자들은 *c*축을 따라 단위세포 위와 아래에 나란하게 배열되어 있다. 분자들의 쌓임을 (100)면에서 보면 herringbone 모양을 이룬다. 결정내에서 분자간의 간격 중 C(19) \cdots O(20)의 길이가 3.02 Å으로 특히 짧아 CH \cdots O 수소결합의 가능성도 고려하게 된다. CH \cdots O의 van der Waals 간격은 대략 3.32 Å 이다.

감사의 글

X-선 회절실험을 도와주신 충남대학교 물리학과 서일환 교수께 감사드린다.

인용문헌

1. W. L. Duax and D. A. Norton, "Atlas of Steroid Structure", Vol. I and II, Plenum Press, New York, U.S.A. (1975, 1984).
2. C. M. Weeks, W. L. Duax, and M. E. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2865 (1973).
3. W. L. Duax, D. A. Norton, S. Pokrywiecki, and C. Eager, *Steroids*, **18**, 525 (1971).
4. S. I. Cho and B. M. Craven, *Acta Cryst.*, **C43**, 917 (1987).
5. L. Dupont, O. Dideberg, and H. Campsteyn, *Acta Cryst.*, **B30**, 514 (1974).
6. G. M. Sheldrick, SHELXS-86 and SHELX-76; Program for Crystal Structure Determination, Institut für Anorganische Chemie der Univ. Göttingen, FRG (1986) and Univ. of Cambridge, England (1976).
7. "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV, Kynoch Press, Birmingham, England (1974).
8. C. Altona, H. J. Geise, and C. Romers, *Tetrahedron*, **24**, 13 (1966).
9. K. M. Wellmann and C. Djaerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 60 (1965).
10. S. Profeta Jr., P. A. Kollman, and M. E. Wolff, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3745 (1982).