

# Fluoxymesterone, $C_{20}H_{29}FO_3$ 의 결정구조

김의성 · 박권일 · 조성일

서울시립대학교 화학공학과

## The Crystal Structure of Fluoxymesterone, $C_{20}H_{29}FO_3$

Kimeuisung, Kyun Il Park and Sung-II Cho

Dept. of Chemical Engineering, Seoul City University, Seoul, Korea

### Abstract

11 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy-9 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ -methyl-androst-4-en-3-one (Fluoxymesterone),  $C_{20}H_{29}FO_3$ , orthorhombic,  $P2_12_12_1$ ,  $a=13.468(5)$  Å,  $b=19.554(2)$  Å,  $c=6.578(9)$  Å,  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ ,  $\lambda(\text{Cu-K}\alpha)=1.5406$  Å,  $D_m=1.28\text{gcm}^{-3}$ ,  $D_c=1.29\text{gcm}^{-3}$  and  $Z=4$  at  $T=298\text{K}$ . The structure was solved by direct method using seminvariants of ggg parity group and refined by the full-matrix least-square method, resulting model with reliability factor  $R=0.062$  for 1098 unique reflections over  $3\sigma$ . Ring A is an 1 $\beta$ -2 $\alpha$ -half chair, B ring has a highly symmetrical chair conformation, C ring is in a distorted chair conformation and D ring is a 13 $\alpha$ -envelope conformation. In the crystal structure, the molecules are packed with a hydrogen bond of  $O11-H23\cdots O3(0.5+x, 1.5-y, 1.0-z)[1.94(9)$  Å of  $H\cdots O$ , 2.786(9) Å of  $O\cdots O$  and  $165(8)^\circ$  of  $\angle O-H$

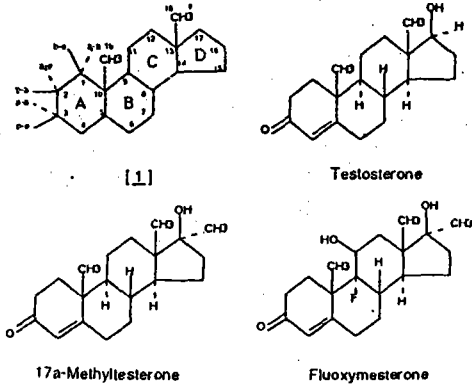
$\cdots O]$  and van der Waals forces.

### 요 약

플루옥시메스테론,  $C_{20}H_{29}FO_3$ , 정방정계, 공간군  $P2_12_12_1$ ,  $T=298\text{K}$ 에서,  $a=13.468(5)$  Å,  $b=19.554(2)$  Å,  $c=6.578(9)$  Å,  $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$ ,  $\lambda(\text{Cu-K}\alpha)=1.5406$  Å,  $D_m=1.28\text{gcm}^{-3}$ ,  $D_c=1.29\text{gcm}^{-3}$ ,  $Z=4$  구조는 ggg parity군에 속하는 반불변수를 사용하는 직접법으로 해석하였으며, 완전행렬 최소자승법으로 정밀화하여  $3\sigma$  이상인 1098개의 독특한 회절반점에 대하여 최종 신뢰도 인자  $R=0.062$ 인 분자모형을 구하였다. A고리는 1 $\beta$ -2 $\alpha$ -반 의자형, B고리는 대칭성이 좋은 의자형, C고리는 약간 찌그러진 의자형이며, D고리는 13 $\alpha$ -envelope 형태이다. 결정구조에서, 분자들은  $O11-H23\cdots O3(0.5+x, 1.5-y, 1.0-z)[H\cdots O$ 의 1.94(9) Å  $O\cdots O$ 의 2.786(9) Å 및  $\angle O-H\cdots O$ 의  $165(8)^\circ$ 의 수소결합과 van der Waals 힘으로 채워져 있다.

## 서론

Cholesterols, adrenocorticoids(부신피질 호르몬) 및 sex hormones은 구조상 공통적으로 4개의 연결된 고리(I)로 되어 있고 이들의 고리연합에 의한 입체구조에 의하여 활성의 유무가 결정되는 스테로이드 화합물이다.<sup>1)</sup>



성 호르몬중에서 androgens(남성호르몬)은 천연화합물인 testosterone<sup>2)</sup>이 있으나 추출이 어렵고 혈압강화작용과 호르몬성작용이 동시에 나타나는 결점이 있어, 이들 작용을 분리시킬 목적으로 여러가지 대체 유도체들이 합성되었다. 대표적으로 17 $\alpha$ -methyltestosterone과 fluoxymesterone이 있으며, 후자는 전자보다 20배의 혈압강화 효과와 10배의 호르몬성 효과가 있다.<sup>3)</sup> 본 연구는 남성호르몬계에 속하는 화합물의 삼차원구조와 생물학적 활성사이의 관계에 대한 기초연구의 일환으로서, X-선 회절법으로 fluoxymesterone의 결정구조를 밝혔다.

## 실험

Aldrich에서 구입한 fluoxymesterone 분말을 아세톤에 용해하여 포화용액을 만든 후, 용매를 서서히 증발시켜 직육면체 모양의 무색 단결정을 얻었다. 벤젠과 사염화탄소를 이용한 부유법에 의하여 측정된 밀도는 1.28gcm<sup>-3</sup>이며, 단위세포상수에서 계산된 밀도 1.290gcm<sup>-3</sup>와 오차범위 내에서 일치하였다.

0.21×0.32×0.75mm 크기의 무색 단결정을 흑연으로 단색화된 Cu-K $\alpha$ ( $\lambda=1.5406\text{\AA}$ ) 방사선을 이용하는 CAD4 회절기의 goniometer에 부착하였다. 정확한 단

위세포상수는  $40 < 2\theta < 50^\circ$ 의 범위에서 측정된 25개의 반점에 대한  $\theta$ 와 배향을 최소자승하여 정하였다.  $0 < 2\theta < 120^\circ$ ,  $0 \leq h \leq 15$ ,  $0 \leq k \leq 21$ ,  $0 \leq l \leq 7$ 의 범위에서 회절반점은  $\omega-2\theta$  주사방식( $\Delta\omega=0.8+0.35\tan\theta$ )으로 측정하여 총 1327개의 강도자료를 수집하였다. (2,2,1), (0,6,0) 및 (9,6,0)의 반점은 6000초 마다의 강도변화 및 150개 반점 측정시의 배향변화를 관측하는 반점으로 선택되어 이용하였으며, 이들 반점은 최종반점의 측정까지 2%이하의 강도변화를 나타내었다. 측정된 강도자료는 Lp인자를 보정하고 구조인자(F(hkl))로 전환되어 구조해석 및 정밀화 작업에 이용되었으며, X-선 흡수가 적은 유기화합물이기 때문에 흡수보정은 하지 않았다.

## 구조결정 및 정밀화

앞의 실험에서 수집한 1327개의 강도자료에서 3 $\sigma$  이상이 되는 1098개의 구조인자반점을 구조결정 과정에 이용하였다. ggg parity군에 속하는 반불변수(semi-invariant)를 사용하는 직접법을 이용하여 구조해석을 시도하였다.<sup>4)</sup> 사용된 |E|값은  $E_{min}=1.2$  및  $E_{max}=5.0$ 내에 있는 규격화구조인자에서 반불변수는 21개이다. 이들을 이용하여 1057개의 독특한 삼중위상관계(tpr)를 나타내는 126개의 subset 반점을 filter하였으며, 4428개의 삼중위상관계를 이용하여 213개의 E에 대한 위상을 정밀화하였다. R( $\alpha$ )를 평가하기 위하여 8857개의 삼중위상관계를 나타내는 313개의 반점을 사용하였으며, 여기서 778개의 (-)quartet가 발견되어 이들 전부를 이용하였다. 50개의 위상조(phase set)를 유도하였으며, 이들중에서 가장 작은 CFOM은 0.061이었다. 이 위상조에서 얻어진 위상은 1.2이상의 E값을 나타내는 336개의 반점에 대하여 tangent식을 적용하여 위상정밀화를 행하였으며, E map에서 나타난 24개의 peak에 대한 peak list optimisation을 시도하였을 때 R<sub>E</sub>는 0.20이었다.

E map에서 나타난 peak를 해석하여 대략적인 분자 모형좌표를 구하고 정밀화를 행하였다.<sup>5)</sup> 24개의 좌표를 등방성 완전행렬로 최소자승 정밀화를 6회 행하였을 때 R=0.156이었다. 이들 비수소원자를 비등방성 완전행렬로 9회 정밀화한 후 R은 0.115를 나타내었다. 여기서 29개 수소원자좌표는 이상적 기하구조를 이용하여 구하였다. 이렇게 얻어진 좌표를 이용하여 정밀화를 반

복하였으며, 열변수가 특이한 수소원자는 고정시켜서 정밀화하였다. 수소원자 H23 및 H24의 좌표를 구하기 위하여 O11과 O17의 구조를  $sp^3$  정사면체로 가정하여 각각 3개의 수소원자좌표를 계산하고 정밀화를 수행한 후에 이들중 양호한 열변수를 나타내는 수소좌표를 각각 1개씩 정하였다.

이렇게 얻어진 29개의 수소원자는 등방으로, 비수소 원자는 비등방으로 4회 정밀화를 두번 반복하므로써 최종신뢰도인자  $R=0.062$ 인 분자모형을 구하였으며, 비수소 원자에 대한 최종좌표는 Table 1에 나타내었다. 이 용된 회절반점은 1098개, 변수는 279개, 최종정밀화과정에서 최대 shift/esd는 0.20, 최종차분 전자밀도지도에서의 최대잔여 peak는 약  $0.12e\text{\AA}^{-3}$ 이었다.

Table 1. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters of fluoxymesterone. The e. s. d. 's are in parentheses.

$$U_{eq} = 1/3 \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_i a_j (\text{\AA}^2 \times 10^{-3})$$

atom	x	y	z	$U_{eq}$
C1	3153(5)	7835(3)	3819(13)	43
C2	2278(5)	7370(4)	4233(13)	51
C3	1318(5)	7708(4)	3676(14)	52
C4	1327(5)	8123(4)	1817(15)	50
C5	2153(5)	8287(3)	836(13)	42
C6	2101(6)	8651(4)	-1199(15)	51
C7	2817(5)	9242(4)	-1382(13)	50
C8	3875(5)	9057(3)	-737(14)	42
C9	3874(4)	8722(3)	1387(12)	41
C10	3193(4)	8076(3)	1545(13)	41
C11	4905(5)	8641(3)	2419(16)	45
C12	5568(5)	9285(4)	2187(15)	50
C13	5609(4)	9551(3)	-24(13)	40
C14	4541(4)	9694(3)	-666(12)	37
C15	4647(5)	10100(4)	-2658(15)	54
C16	5628(6)	10496(4)	-2391(16)	62
C17	6083(4)	10264(3)	-348(14)	48
C18	6137(6)	9033(4)	-1381(17)	63
C19	3523(6)	7488(4)	168(17)	53
C20	5862(6)	10784(4)	1348(16)	69
F9	3391(3)	9223(2)	2687(6)	44
O3	553(4)	7641(3)	4665(11)	75
O11	5400(4)	8056(3)	1654(10)	55
O17	7150(4)	10243(4)	-361(13)	75

\* Tables for anisotropic thermal parameters of the non-hydrogen atoms, coordinates of hydrogen atoms and structure factor tables are available from the author (KHK)

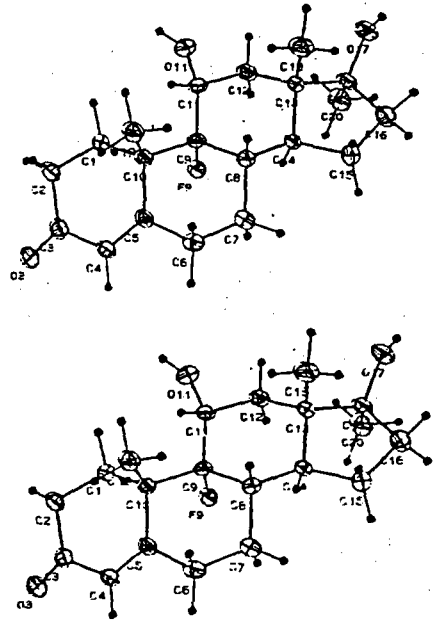


Fig 1. Stereoscopic drawing and numbering scheme of fluoxymesterone. The atoms are shown as 30% equiprobability ellipsoids with hydrogens as spheres of arbitrary diameter.

## 결과 및 고찰

Fluoxymesterone의 분자구조와 원자번호 부여에 대한 입체그림을 ORTEP<sup>6)</sup>으로 Figure 1에 도시하였다. 최종좌표에서 계산된 결합길이와 각도는 Table 2에 나타내었으며, Table 3에는 A, B, C 및 D고리와 선별된 비틀림각을 수록하였다.

Figure 1의 그림과 Table 3의 비틀림각에서 보는 것처럼 한개의 C=C 이중결합이 있는 A고리는  $1\beta-2\alpha$ -half chair형을 나타내는데 비하여 2개의 이중결합이 있는 fluocinonide<sup>7)</sup>의 A고리는 완벽한 평면을 보여준다. 본 연구물질의 A고리에 대한 결합길이와 각은 half chair형을 나타내는 cortisol과  $9\alpha$ -fluorocortisol의 결정구조<sup>8)</sup>의 값과 잘 일치하고 있다.

C6-C7의 결합길이는  $1.510(10)\text{\AA}$ 으로서  $6\alpha$  위치에 메틸기가 치환된  $6\alpha$ -methylprednisolone<sup>9)</sup>에서 분자 I의  $1.546(10)\text{\AA}$ 과 분자 II에서  $1.541(9)\text{\AA}$ 에 비하여 훨씬 짧으며, 불소원자가 치환된 fluocinonide의  $1.492(5)\text{\AA}$ 보다 길게 나타났다. 이러한 현상은  $F < H < CH_3$  순서의 전자공여성 효과로 생각하였다. 이 결합길이는

Table 2. Bond lengths(Å) and bond angles(°) of fluoxymesterone.

C1 - C2	1.513(9)	C1 - C10	1.569(11)	C2 - C3	1.497(10)
C3 - C4	1.468(11)	C3 - C8	1.226(8)	C4 - C5	1.325(10)
C5 - C6	1.517(11)	C5 - C10	1.534(9)	C6 - C7	1.510(10)
C7 - C8	1.530(9)	C8 - C9	1.543(10)	C8 - C14	1.535(9)
C9 - C10	1.565(9)	C9 - C11	1.554(9)	C9 - F9	1.455(7)
C10 - C19	1.530(11)	C11 - C12	1.550(9)	C11 - O11	1.417(9)
C12 - C13	1.545(12)	C13 - C14	1.525(9)	C13 - C17	1.548(9)
C13 - C18	1.527(11)	C14 - C15	1.539(11)	C15 - C16	1.542(10)
C16 - C17	1.545(13)	C17 - C20	1.539(12)	C17 - O17	1.437(8)
C3 - C2 - C1	111.3(6)	C4 - C3 - C2	116.2(7)	C5 - C4 - C3	123.1(7)
C5 - C10 - C1	109.9(6)	C6 - C5 - C4	120.3(7)	C7 - C6 - C5	113.6(7)
C8 - C7 - C6	113.0(6)	C9 - C8 - C7	110.5(6)	C9 - C10 - C1	109.0(6)
C9 - C10 - C5	107.3(5)	C10 - C1 - C2	112.3(6)	C10 - C5 - C4	123.6(7)
C10 - C5 - C6	115.9(7)	C10 - C9 - C8	113.8(6)	C11 - C9 - C8	116.0(6)
C11 - C9 - C10	114.4(5)	C12 - C11 - C9	112.9(6)	C13 - C12 - C11	112.8(7)
C13 - C14 - C8	114.3(5)	C14 - C8 - C7	111.1(5)	C14 - C8 - C9	108.5(6)
C14 - C13 - C12	106.8(5)	C15 - C14 - C8	116.6(6)	C15 - C14 - C13	104.0(5)
C16 - C15 - C14	104.0(7)	C16 - C17 - C13	102.8(6)	C17 - C13 - C12	116.6(7)
C17 - C13 - C14	100.8(5)	C17 - C16 - C15	106.9(7)	C18 - C13 - C12	110.0(6)
C18 - C13 - C14	113.5(7)	C18 - C13 - C17	109.0(6)	C19 - C10 - C1	110.4(6)
C19 - C10 - C5	106.7(6)	C19 - C10 - C9	113.4(6)	C20 - C17 - C13	114.5(7)
C20 - C17 - C16	111.1(6)	F9 - C9 - C8	104.2(5)	F9 - C9 - C10	104.0(5)
F9 - C9 - C11	102.2(6)	O3 - C3 - C2	123.3(7)	O3 - C3 - C4	120.5(7)
O11 - C11 - C9	110.3(6)	O11 - C11 - C12	110.5(6)	O17 - C17 - C13	112.8(6)
O17 - C17 - C16	113.5(7)	O17 - C17 - C20	102.5(6)		

Table 3. Selected torsion angles(°) of fluoxymesterone.

ring A		ring B	
C10 - C1 - C2 - C3	-56.7(7)	C10 - C5 - C6 - C7	-50.2(7)
C1 - C2 - C3 - C4	39.1(7)	C5 - C6 - C7 - C8	48.8(7)
C2 - C3 - C4 - C5	-10.4(8)	C6 - C7 - C8 - C9	-51.6(7)
C3 - C4 - C5 - C10	-1.2(7)	C7 - C8 - C9 - C10	56.1(6)
C4 - C5 - C10 - C1	-15.8(7)	C8 - C9 - C10 - C5	-54.3(6)
C2 - C1 - C10 - C5	44.2(6)	C6 - C5 - C10 - C9	51.0(6)
ring C		ring D	
C14 - C8 - C9 - C11	-46.1(6)	C17 - C13 - C14 - C15	45.7(6)
C8 - C9 - C11 - C12	43.1(7)	C13 - C14 - C15 - C16	-31.0(6)
C9 - C11 - C12 - C13	-48.4(7)	C14 - C15 - C16 - C17	4.1(6)
C11 - C12 - C13 - C14	57.2(7)	C15 - C16 - C17 - C13	23.7(6)
C12 - C13 - C14 - C8	-63.9(6)	C16 - C17 - C13 - C14	-42.2(6)
C13 - C14 - C8 - C9	58.0(6)		
C12 - C13 - C17 - O17	80.1(7)	C12 - C13 - C17 - C20	-36.6(7)
C14 - C13 - C17 - O17	-164.9(7)	C14 - C13 - C17 - C20	78.4(7)
C18 - C13 - C17 - O17	-45.2(7)	C18 - C13 - C17 - C20	-162.0(8)
C15 - C16 - C17 - O17	145.8(9)	C15 - C16 - C17 - C20	-99.3(8)

치환기가 없는 cortisol의 1.519Å 및 desozimetasone<sup>10)</sup>의 1.524(8)Å과 추정표준편차 2σ 내에서 비슷하다.

B고리와 C고리는 의자형이다. 이들의 비틀림각도에서 절대값 평균이 각각 52.0(7)°, 52.8(7)°로서 이상적인 의자형의 60°에 가까우며, 이들 고리의 비틀림각도 범위는 각각 48.8~56.1°와 43.1~58.0°으로 비교적 넓게 퍼져 있다. B고리의 C5, C7, C8, C10의 최소자승평면에서 C6, C9는 위아래로 각각 0.574(9)Å, 0.659(7)Å만큼 떨어져 있으며, C고리의 C9, C11, C13, C14평면에서 C8과 C12는 위아래로 각각 0.644(8)Å, 0.659(9)Å만큼 떨어져 있어 약간 찌그러진 의자형태를 나타내었다. D고리는 13α-envelope 형태이다. C14, C15, C16과 C17로 이루어진 평면은 0.010(6)~0.030(9)Å의 범위내에서 최소자승평면을 이루고 있으며, C13은 위로 0.689(6)Å만큼 벗어나 있다.

C4-C5-C10-C1의 비틀림각은 -15.8(7)°이고 C6-C5-C10-C9는 51.0(6)°으로 절대값의 합이 66.8°이므로 A와 B고리는 quasi-trans junction으로 연결되어

있다. B/C고리의 연결은 C7-C8-C9-C10의  $56.1(6)^\circ$ 와 C14-C8-C9-C11의  $-46.1(6)^\circ$ 와의 합이  $102.2^\circ$ 이며, C/D고리의 연결은 C12-C13-C14-C8의  $-63.9(6)^\circ$ 와 C17-C13-C14-C15의  $45.7(6)^\circ$ 와의 합이  $109.6^\circ$ 이므로, 각각 trans junction이다. 비수소 원자가 4개씩 붙어 있는 C10, C13 및 C17의 tetrahedral 구조에서 결합각도에 대한 평균은  $109.5^\circ$ 를 나타내며, F9가 있는 C9의 구조에서는  $109.1^\circ$ 를 나타내었다. 이것은 불소원자의 원자반경이 작고 C9-F9의 결합길이가  $1.455(7)\text{\AA}$ 로 비교적 길기 때문에 약간의 차이가 있다고 생각하였다.

Fluoxymesterone 분자의 결정구조를 Figure 2에 그렸다. 결정내에서 분자들은 수소결합으로 연결되어

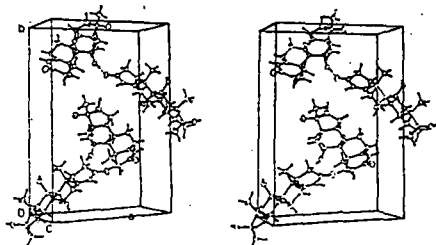


Fig 2. Stereoscopic drawing of the molecular packing with hydrogen bond indicated by dotted lines.

있으며, 그림에 점선으로 나타내었다. 이러한 수소결합은  $O11-H23\cdots O3(0.5+x, 1.5-y, 1.0-z)$ 으로  $H\cdots O$ 의  $1.94(9)\text{\AA}$ ,  $O\cdots O$ 의  $2.786(9)\text{\AA}$  및  $\angle O-H\cdots O$ 의  $165(8)^\circ$ 이다. 이외에, 결정에서 분자간의 간격중  $C11\cdots O3$ 의 길이가  $3.28(1)\text{\AA}$ 로 특히 짧으며 각도가  $113.2(6)^\circ$ 이므로  $C-H\cdots O$  수소결합의 가능성도 고려할 수 있다.

$C-H\cdots O$ 의 van der Waals 간격은 대략  $3.32\text{\AA}$ 이다.

## 참고문헌

1. Foye, W. O., "Principles of Medicinal Chemistry", chapter 21, Lea & Febiger, London (1989)
2. Kock, F. C., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **14**(1938) 655
3. Klimstra, P. D., "The Chemistry and Biochemistry of Steroids", vol.3, chapter 8, Geron-X, Calif., Los Altos(1969)
4. Sheldrick, G. M. SHELXS-86. Program for Crystal Structure Determination. Univ. of Cambridge, England(1986)
5. Sheldrick, G. M. SHELX-76. Program for Crystal Structure determination. Univ. of Cambridge, England(1976)
6. Johnson, C. K. ORTEP, ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, U.S.A(1965)
7. Cho, S. I. and Craven, B. M., *Acta Cryst.*, **C43**(1987) 917-919
8. Weeks, C. M., Duax, W. L. and Wolff, M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**(1973) 2865-2868
9. Dideberg, O., Dupont, P. L. and Campsteyn, H., *Acta Cryst.*, **B30**(1974) 702-704
10. Dupont, P. L., Dideberg, O. and Campsteyn, H., *Acta Cryst.*, **B29**(1973) 514-516