

Nalidixic Acid의 결정구조

김문집, 신준철, 이재혁, *서일환,
순천향대학교 물리학과
*충남대학교 물리학과

Crystal Structure of Nalidixic Acid

Moon-Jib Kim, Joon-Cheol Shin, Jae-Hyuk Lee and Il-Hwan Suh*

Department of Physics, Soonchunhyang University

*Department of Physics, Chungnam National University

요 약

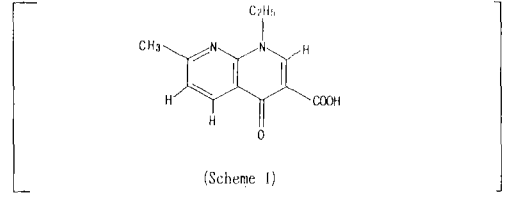
1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid [Nalidixic Acid]의 분자 및 결정구조를 X-선 회절법으로 연구하였다. 이 결정의 분자는 $C_{12}H_{12}N_2O_3$, 단사정계이고 공간군은 $P2_1/c$ 이다. 단위포상수 $a=8.910(2)\text{\AA}$, $b=13.145(3)\text{\AA}$, $c=9.370(3)\text{\AA}$ 이며, $\beta=100.06(2)^\circ$, $V=1080.6\text{\AA}^3$, $T=293\text{K}$, $Z=4$ 이다. 구조해석에 사용한 X-선은 $\text{CuK}\alpha$ 선($\lambda=1.5418\text{\AA}$)을 사용하였다. 분자구조는 직접법으로 풀었으며 최소자승법으로 정밀화하였다. 최종 신뢰도 R값은 $[F_0 > 4\sigma(F_0)]$ 인 1555개의 독립회절반점에 대해 $R=0.055$ 이었다. 이 분자는 한 개의 내부수소결합 $\text{O}(17)-\text{H}(17)\cdots\text{O}(14)$ 를 가지고 있다. $[2.525(2)\text{\AA}, 144.3(10)^\circ]$.

Abstract

The crystal structure of 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid [Nalidixic Acid] has been determined from single crystal x-ray diffraction study; $C_{12}H_{12}N_2O_3$, monoclinic, $P2_1/c$, $a=8.910(2)\text{\AA}$, $b=13.145(3)\text{\AA}$, $c=9.370(3)\text{\AA}$, $\beta=100.06(2)^\circ$, $V=1080.6\text{\AA}^3$, $T=293\text{K}$, $Z=4$, $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.5418\text{\AA}$). The molecular structure was solved by direct method and refined by full-matrix least squares to a final $R=0.055$ for 1555 unique observed $[F_0 > 4\sigma(F_0)]$ reflections and 166 parameters. The conformation of the molecule is stabilized by an intramolecular $\text{O}(17)-\text{H}(17)\cdots\text{O}(14)$ hydrogen bond $[2.525(2)\text{\AA}, 144.3(10)^\circ]$.

1. 서론

1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-1,8-naphthyridin-4-one-3-carboxylic acid [C₁₂H₁₂N₂O₃ ; 이하 Nalidixic Acid] 는 naphthyridine의 8에 C₂H₅, 12에 COOH, 13에 O, 3에 CH₃ 기가 치환되어 있는 것으로(Scheme I) 분자량 232.23, mp 229-230°C, 밀도 1.4g/cm³이며, nalidixic acid로 알려져 있다.^{1,2,3,4} Nalidixic Acid의 결정구조에 대한 보고는 1976년 Achari and Neidle이 Weissenberg camera 와 densitometer를 사용하여 측정한 797개의 독립 회절 data에 의해 R=0.0968로 보고한바 있으나,¹ 본 연구에서는 Rigaku AFC-5를 사용하여 측정한 1555개의 회절 data를 이용하여 R=0.055인 신뢰도로 개선하여 이 구조를 다시 규명하였다.



2. 실험

본 실험에 사용한 시료는 ethanol/water로 용해하여 길러졌고, 결정의 크기는 0.23 x 0.23 x 0.26mm이다. 50.7° ≤ θ ≤ 60.9° 사이에 25개의 회절반점을 측정하여 a=8.910(2)Å, b=13.145(3)Å, c=9.370(3)Å, α = γ = 90°, β=100.06(2)° 이고, V=1080.6Å³로 결정계는 monoclinic임을 알았다. 실험온도는 T=293K이며 단위 포당 분자수는 Z=4 이다. -10≤h≤9, 0≤k≤15, -10≤l≤10사이의 3258개의 회절데이터를 수집하였으며, 독립

Table 1. Crystal data and structure refinement for nalidixic acid.

	Present study	Achari & Neidle(1976)
Chemical formula	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	
Molecular weight	232.239g/mol	
Temperature	293K	
Wave length	1.5418Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Diffractometer	RigakuAFC-5	Weissenberg camera
Unit cell dimension	a=8.910(2)Å α=90° b=13.145(3)Å β=100.06(2)° c=9.370(3)Å γ=90°	a=8.913(3)Å α=90° b=13.133(4)Å β=99.75(4)° c=9.371(3)Å γ=90°
Unit cell volume	1080.6Å ³	
Z	4	
Density(calculated)	1.428g/cm ³	425g/cm ³
Absorption coefficient	8.25cm ⁻¹	
F(000)	488	
Crystal size	0.23 x 0.23 x 0.26mm	
Theta range for data collection	1.5 to 65 deg.	
Index ranges	-10≤h≤9, 0≤k≤15, -10≤l≤10	
Reflection collected	3258	797
Independent reflections	1555	
Refinement method	Full-matrixleast-squares on F ²	
Data/restraints/parameter	1692/0/166	
Goodness-of fit on F2	1.158	
Final R indices[F0>4σ(f0)]	R ₁ =0.0550, wR ₂ =0.1445	R=0.0968
R indices(all data)	R ₁ =0.0587, wR ₂ =0.1397	
Largest diff. peak and hole	0.151 and -0.159e.Å ⁻³	

회절반점수는 1555개이고, 사용한 X-ray diffractometer는 Rigaku AFC-5, 파장은 graphite로 단색화한 CuK α ($\lambda=1.5418\text{\AA}$)이고 $\omega/2\theta$ 로 scan하였다. 측정된 회절 데이터는 Lorentz-polarization factor를 보정하였으나 흡수보정은 하지 않았다. 측정된 회절데이터로부터 소멸관계를 조사하여 ($h0l:l=2n$), ($0k0:k=2n$), ($00l:l=2n$)일때 회절현상이 일어나지 않은 것으로부터 공간군이 centrosymmetry인 $P2_1/c$ 임을 알았다. 결정구조는 MULTAN87⁵⁾을 사용한 직접법으로 밝혔으며, SHELXL93⁶⁾을 사용하여 full-matrix least-square 방법으로 정밀화하였다. 비수소원자 17개는 비등방성 온도인자로 수소원자 12개는 등방성 온도인자를 사용하였다.

정밀화계산은 $\sum \omega (|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$ 을 최소화하였으며 $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0827xP)^2 + 0.31xP]$, $P = [\text{Max}(F_o^2) + 2x F_o^2] / 3$ 이고, 변수의 수는 166개이다. 최종 신뢰도 인자는 $[F_o > 4\sigma(F_o)]$ 인 1555개의 독립 회절데이터에 대해 $R=0.055$, $\omega R=0.152$ 이다. 실험에 대한 사항과

Table 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2) for non-hydrogen atoms of nalidixic acid. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor. The e.s.d.'s are in parentheses.

$$U_{eq} = \frac{1}{3} \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i a_j$$

Atom	x	y	z	Ueq
N(1)	0.3757(2)	0.0879(1)	0.7420(2)	0.0347(4)
C(2)	0.1127(2)	0.1106(2)	0.6287(3)	0.0527(6)
C(3)	0.2386(2)	0.1230(1)	0.7566(2)	0.0379(5)
C(4)	0.2110(2)	0.1694(2)	0.8838(2)	0.0467(5)
C(5)	0.3277(2)	0.1791(2)	0.9987(2)	0.0432(5)
C(6)	0.4735(2)	0.1444(1)	0.9865(2)	0.0326(4)
C(7)	0.4898(2)	0.0997(1)	0.8545(2)	0.0306(4)
N(8)	0.6315(2)	0.0628(1)	0.8359(2)	0.0327(4)
C(9)	0.6509(2)	0.0108(2)	0.6994(2)	0.0391(5)
C(10)	0.6650(2)	0.0848(2)	0.5798(2)	0.0472(5)
C(11)	0.7518(2)	0.0754(1)	0.9417(2)	0.0337(4)
C(12)	0.7451(2)	0.1208(1)	1.0722(2)	0.0340(4)
C(13)	0.6021(2)	0.1548(1)	1.1037(2)	0.0332(4)
O(14)	0.5874(2)	0.1920(1)	1.2247(1)	0.0447(4)
O(15)	0.8878(2)	0.1304(2)	1.1793(2)	0.0407(5)
O(16)	1.0107(2)	0.1022(1)	1.1579(2)	0.0587(5)
O(17)	0.8718(2)	0.1737(1)	1.3038(1)	0.0547(5)

Table 3. Fractional atomic coordinates for hydrogen atoms of nalidixic acid. The e.s.d.'s are in parentheses.

Atom	x	y	z
H(2)a	0.1516(2)	0.0775(2)	0.5515(3)
H(2)b	0.0734(2)	0.1763(2)	0.5968(3)
H(2)c	0.0327(2)	0.0702(2)	0.6561(3)
H(4)	0.1142(2)	0.1933(2)	0.8901(2)
H(5)	0.3103(2)	0.2086(2)	1.0845(2)
H(9)a	0.5641(2)	-0.0333(2)	0.6682(2)
H(9)b	0.7415(2)	-0.0315(2)	0.4941(2)
H(10)a	0.6773(2)	0.0480(2)	0.6094(2)
H(10)b	0.7520(2)	0.1277(2)	0.5597(2)
H(10)c	0.5746(2)	0.1258(2)	0.7178(2)
H(11)	0.8459(2)	0.0518(1)	0.9258(2)
H(17)	0.7823(2)	0.1705(1)	1.3138(1)

Achari와 Neidle(1976)의 데이터¹⁾를 비교하여 Table 1에 정리하였고, 비수소원자의 최종 원자좌표와 온도인자는 Table 2에, 수소원자의 최종 원자좌표는 Table 3에, 비수소원자들간의 결합거리와 결합각의 비교표를 Table 4에 나타내었다. 그리고 Table 5에는 분자내에 존재하는 면들에 대한 최적평면을 계산하였다.

3. 결론 및 고찰

Nalidixic acid [$C_{12}H_{12}N_2O_3$]의 분자구조와 번호 붙임은 Fig. 1, 결합거리 및 결합각은 Achari와 Neidle이 발표한 값¹⁾과 비교하여 Table 4에 나타내었다. 분자내의 결합길이 및 각도는 Achari와 Neidle이 계산한 값들과 특별한 차이를 갖고 있지 않으나, 본 실험의 결과에서 오차가 상당히 개선되었음을 알 수 있다.

분자내의 평면성을 계산한 Table 5에 의하면, 고리 A, B 그리고 C의 평면성은 각각 0.013, 0.048, 0.032 \AA 범위내에서 한 평면을 이루고 있다. Nalidixic acid의 비수소원자들은 best plane으로부터 1.27 \AA 떨어져 있는 C(10)을 제외하고 0.2 \AA 범위에서 거의 한평면을 이루고 있다.

Nalidixic acid에는 1개의 수소결합(O(17)-H(17)...O(14))이 존재하며 수소결합거리와 각도는 0.820(18) \AA , 1.814(7) \AA , 144.3(10) $^\circ$ 이다.⁷⁾

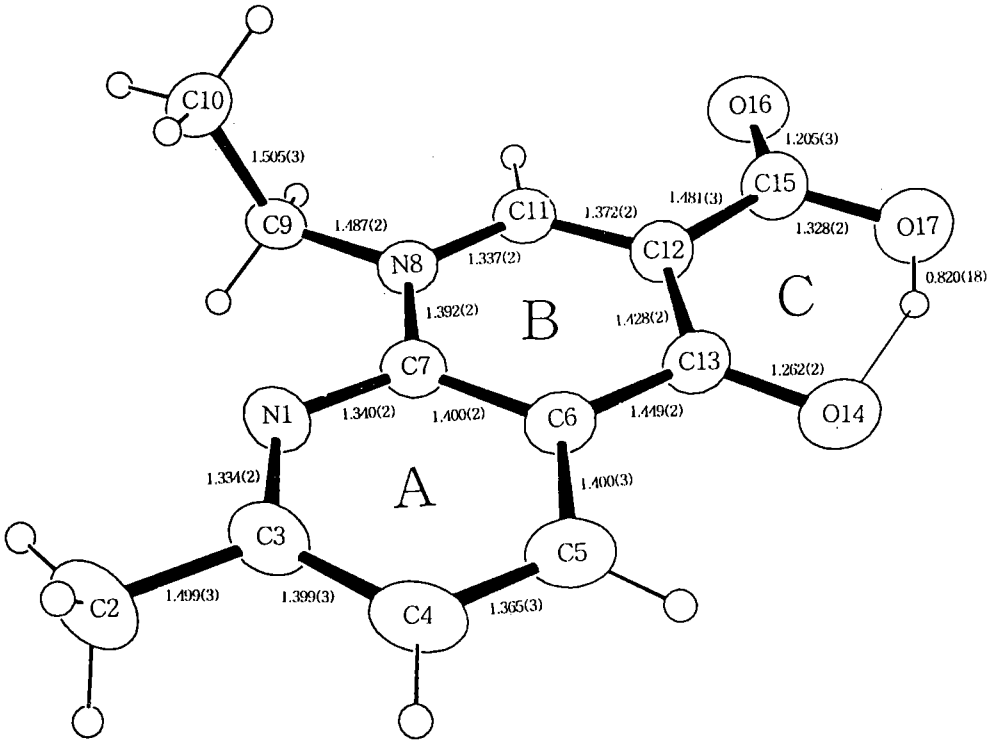


Fig. 1. A view nalidixic acid of showing the atomic numbering and 50% thermal ellipsoids. The hydrogen bonding is indicated by a thin line.

감사의 글

본 연구는 1995년 순천대학교 학술연구 조성비에 의해 이루어졌음.

Reference

1. Achari, A. and Neidle, S., Acta Cryst. B32, (1976), 600.
2. Cozzarelli, N.R., Science 207, (1980), 953
3. Gellert, M., Annual Review of Biochemistry, 50, (1981), 879.
4. Stryer, L., Biochemistry, Freeman, W.H., & Company, New York, (1988).
5. Debaerdemaeker, T., Germain, G., Main, P., Tate, C., and Woolfson M.M., MULTAN87, Computer

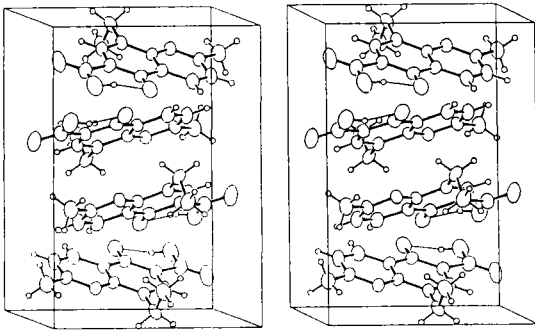


Fig. 2. A stereoscopic view of the packing for nalidixic acid. The b-axis is vertical and the a-axis horizontal.

Table 4. Bond lengths (Å) and angles(°) for non-hydrogen atoms of nalidixic acid. The e.s.d.'s are in parentheses.

			This study	Achari & Neidle(1976)
N(1)	-C(3)		1.334(2)	1.325(9)
N(1)	-C(7)		1.340(2)	1.353(8)
C(2)	-C(3)		1.499(3)	1.522(11)
C(3)	-C(4)		1.399(3)	1.406(11)
C(4)	-C(5)		1.365(3)	1.361(10)
C(5)	-C(6)		1.400(3)	1.418(10)
C(6)	-C(7)		1.400(2)	1.407(9)
C(6)	-C(13)		1.449(2)	1.445(9)
C(7)	-N(8)		1.392(2)	1.387(9)
N(8)	-C(9)		1.487(2)	1.478(10)
N(8)	-C(11)		1.337(2)	1.316(9)
C(9)	-C(10)		1.505(3)	1.490(11)
C(11)	-C(12)		1.372(2)	1.384(11)
C(12)	-C(13)		1.428(2)	1.436(10)
C(12)	-C(15)		1.481(3)	1.461(9)
C(13)	-O(14)		1.262(2)	1.261(8)
C(15)	-O(16)		1.205(3)	1.230(10)
C(15)	-O(17)		1.328(2)	1.323(9)
C(3)	-N(1)	-C(7)	117.5(1)	117.1(6)
N(1)	-C(3)	-C(2)	116.8(1)	116.4(7)
N(1)	-C(3)	-C(4)	122.6(1)	123.2(7)
C(2)	-C(3)	-C(4)	120.6(1)	120.3(7)
C(3)	-C(4)	-C(5)	119.3(1)	119.4(7)
C(4)	-C(5)	-C(6)	119.6(1)	119.4(7)
C(5)	-C(6)	-C(7)	116.7(1)	116.1(6)
C(5)	-C(6)	-C(13)	122.0(1)	121.9(6)
C(7)	-C(6)	-C(13)	121.2(1)	122.6(6)
N(1)	-C(7)	-C(6)	124.2(1)	124.5(6)
N(1)	-C(7)	-N(8)	116.2(1)	116.6(6)
C(6)	-C(7)	-N(8)	119.6(1)	118.9(5)
C(7)	-N(8)	-C(9)	120.8(1)	120.7(5)
C(7)	-N(8)	-C(11)	119.4(1)	119.7(6)
C(9)	-N(8)	-C(11)	119.8(1)	119.6(6)
N(8)	-C(9)	-C(10)	112.4(1)	112.7(6)
N(8)	-C(11)	-C(12)	124.1(1)	125.3(7)
C(11)	-C(12)	-C(13)	120.0(1)	118.8(8)
C(11)	-C(12)	-C(15)	118.4(1)	120.2(6)
C(13)	-C(12)	-C(15)	121.6(1)	121.0(6)
C(6)	-C(13)	-C(12)	115.5(1)	115.2(6)
C(6)	-C(13)	-C(14)	121.6(1)	121.9(6)
C(12)	-C(13)	-C(14)	122.9(1)	122.9(6)
C(12)	-C(15)	-C(16)	123.9(1)	124.0(7)
C(12)	-C(15)	-C(17)	114.9(1)	116.7(7)
O(16)	-C(15)	-C(17)	121.2(1)	119.3(6)

Table 5. Distances (in Å) of atoms from the least squares planes for various parts of the molecule. Atoms marked with an asterisk have been included in the calculation of the plane.

Atom	D(Å)	D(Å)		
		(Ring A)	(Ring B)	(Ring C)
N1	0.007*	-0.007*	-0.046	0.126
C2	0.082*	0.009	-0.142	0.316
C3	0.038*	0.001*	-0.089	0.230
C4	0.033*	0.006*	-0.088	0.261
C5	-0.015*	-0.007*	-0.033	0.174
C6	-0.030*	0.002*	-0.005*	0.082
C7	-0.014*	0.005*	-0.018*	0.066
N8	-0.041*	0.002	0.021*	-0.036
C9	-0.085*	-0.055	0.069	-0.115
C10	1.271	1.290	-1.287	1.235
C11	-0.012*	0.064	0.000*	-0.049
C12	0.009*	0.099	0-0.023*	-0.001*
C13	-0.051*	0.017	0.025*	0.016*
O14	-0.110*	-0.031	0.081	-0.015*
C15	0.050*	0.178	-0.055	-0.013*
O16	0.092*	0.239	-0.086	-0.037
O17	0.047*	0.186	-0.054	0.017*
H17				0.820

7. 笹田義夫, 大橋裕二, 齊藤喜彦, 結晶 分子科學入門, (株)講談社, Japan, (1989), 91.

Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data, 1987.

6. Sheldrick, G.M., SHELXL93, Program for Crystal Structure Determination, Univ. of Cambridge, England, 1993..