

1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 염산염의 결정구조

김문집, 신준철, 이재혁, 김대영*, 이재욱**, 이시다 도시마사***

순천향대학교 물리학과, *화학과

** (주)대웅제약 중앙연구소

*** 일본 오사카 약과대학 물리화학교실

Crystal Structure of 1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid (HCl salt)

Moon-Jib Kim, Joon-Cheol Shin, Jae-Hyuk Lee Dae-Young Kim*, Jae-Wook Lee** and Toshimasa Ishida***

Department of Physics and *Department of Chemistry, Soonchunhyang University,

**R&D Center, Dae Woong Pharmaceutical Co., Ltd.

***Dept. of Physical Chemistry, Osaka University of Pharmaceutical Sciences,

요 약

1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (HCl salt)의 분자 및 결정 구조를 X-선 회절법으로 연구하였다. 이 결정의 분자식은 $C_{20}H_{21}N_3O_4FCl$ (이하 CDD), 결정계는 단사정계이고 공간군은 $C2/c$ 이다. 단위포상수 $a = 28.349(2)\text{\AA}$, $b = 11.941(2)\text{\AA}$, $c = 12.806(2)\text{\AA}$ 이며, $\beta = 96.428(9)^\circ$, $V = 4307.8\text{\AA}^3$, $T = 296(2)K$, $Z = 8$ 이다. 구조해석에 사용한 X-선은 $Cu\text{ }ka$ 선($\lambda = 1.5418\text{\AA}$)을 사용 하였다. 분자구조는 직접법으로 풀었으며, 최소자승법으로 정밀화하였다. 최종 신뢰도 R 값은 $F_0 > 4\sigma(F_0)$ 인 2258개의 독립 회절데이터에 대해 $R = 4.96\%$ 이었다. 이 분자는 내부수소결합 $O(28)-H(28)\cdots O(25)$ [$2.517(4)\text{\AA}$, $156.7(447)^\circ$]를 가지고 있으며, 분자간의 결합은 van der Waals 힘으로 결합되어 있다.

Abstract

The crystal structure of 1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (HCl salt) has been determined from single crystal

crystal x-ray diffraction study ; $C_{20}H_{21}N_3O_4FCl$, Monoclinic, $C2/c$, $a = 28.349(2) \text{ \AA}$, $b = 11.941(2) \text{ \AA}$, $c = 12.806(2) \text{ \AA}$, $\beta = 96.428(9)^\circ$, $V = 4307.8 \text{ \AA}^3$, $T = 296(2)K$, $Z = 8$, $Cu\ ka$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). The molecular structure was solved by direct method and refined by full-matrix least squares to a final $R = 4.96\%$ for 2258 unique observed $F_0 > 4\sigma(F_0)$ reflections and 293 parameters. The conformation of the molecule is stabilized by an intramolecular $O(28)-H(28)\cdots O(25)$ [$2.517(4) \text{ \AA}$, $156.7(447)^\circ$] hydrogen bond. Intermolecular distances correspond to van der Waals contacts.

1. 서 론

경구용 항균제로 광범위한 항균활성을 갖고 있는 퀴놀린계 항균제는 퀴놀린 또는 나프티리딘 모핵에 피페라진과 같은 디아민 형태의 치환기를 갖고 있다¹⁾. 이 치환기가 항균력과 항균범위에 큰 영향을 주기 때문에 새로운 치환기를 도입하여 항균력과 항균범위를 향상 시키고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있다²⁾. 현재 사용되고 있는 퀴놀린계 항균제들도 Gram 음성균에 대한 항균력은 우수하나 Gram 양성균에 대한 항균력은 다소 떨어진다.

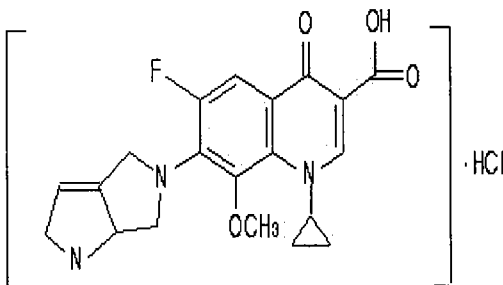
본 저자들은 광범위한 항균활성을 갖는 신물질 개발을 위해 새로운 치환기를 갖고 있는 퀴놀론 유도체의 합성과 항균작용에 대하여 연구하여 왔으며, 최근에 Gram 양성균에 대한 항균력이 매우 우수한 새로운 퀴놀린 유도체의 합성과 항균작용에 대하여 보고 하였다³⁾. 이러한 연구와 관련하여, 새로운 bicyclic diamine

유도체를 갖고 있는 퀴놀린 카르복실산의 입체구조를 규명하여 구조-활성 관계를 이해하는 것은 매우 중요하다.

본 연구는 2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-ene 유도체를 갖고 있는 새로운 퀴놀린 카르복실산(I)의 3차원적 결정 및 분자구조를 X-선 회절법으로 밝혀, 분자내 원자들의 결합길이, 결합각 및 단위세포내 분자들의 배열을 규명하고자 한다.

2. 실험

본 실험에 사용한 단결정은 ethanol로 용해하여 육성하였으며, 결정의 크기는 $0.25 \times 0.25 \times 0.3 \text{ mm}$ 이다. $50^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$ 사이에 25개의 회절반점을 측정하여 $a = 28.349(2) \text{ \AA}$, $b = 11.941(2) \text{ \AA}$, $c = 12.806(2) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 96.428(9)^\circ$ 이고, $V = 4307.8 \text{ \AA}^3$ 으로 결정계는 monoclinic임을 알았고, 실험온도는 $T = 296(2)K$ 이고 단위포당 분자수는 $Z = 8$ 이다. 회절 데이터 측정범위는 $-32 \leq h \leq 32$, $0 \leq k \leq 13$, $0 \leq l \leq 14$ 사이에서 3579개의 회절데이터를 수집하였다. 이때 회절각은 $3.14^\circ \leq \theta \leq 62.03^\circ$ 이고, $R_{int} = 0.019$ 이며, 독립 회절반점수는 3400개이고, 사용한 X-ray diffractometer는 Rigaku AFC-5, 파장은 graphite로 단색화한 $Cu\ ka$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)이고 $\omega/2\theta$ 로 scan하였다. 측정된 회절 데이터는 Lorentz-polarization factor를 보정하였으나 흡수보정은 하지 않았다. 측정된 회절데이터로부터 소멸관계를 조사하여



(1)

1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 염산염의 결정구조

Table 1. Experimental data.

Chemical formula	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₄ FCl
Molecular weight	421.86 g/mol
Temperature	296(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Diffractometer	Rigaku AFC-5
Unit cell dimension	a = 28.349(2) Å α = 90° b = 11.941(2) Å β = 96.428(9)° c = 12.806(2) Å γ = 90°
Volume	4307.8 Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.400 Mg/m ³
Absorption coefficient	2.023 m ⁻¹
F(000)	1888
Crystal size	0.25 × 0.25 × 0.3 mm
Theta range for data collection	3.14 to 62.03 deg.
Index ranges	-32 ≤ h ≤ 32, 0 ≤ k ≤ 13, 0 ≤ l ≤ 14
Reflection collected	3579
Independent reflections	3400 [R(int) = 0.0195]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameter	3399 / 0 / 293
Goodness-of-fit on F ²	0.813
Final R indices [F ₀ > 4σ(F ₀)]	R ₁ = 0.0496, wR ₂ = 0.1436
R indices (all data)	R ₁ = 0.0942, wR ₂ = 0.1955
Largest diff. peak and hole	0.448 and -0.300 e.Å ⁻³

(*hkl*: *h* + *k* = 2*n* + 1), (*0kl*: *k* = 2*n* + 1),
(*h0l*: *h*, *l* = 2*n* + 1), (*hk0*: *h* + *k* = 2*n* + 1),
(*h00*: *h* = 2*n* + 1), (*0k0*: *k* = 2*n* + 1),
(*00l*: *l* = 2*n* + 1)일때 회절현상이 일어나지 않은 것으로부터 공간군이 centrosymmetry인 C2/c임을 알았다. 결정구조는 MULTAN-87⁴⁾을 사용한 직접법으로 밝혔으며, SHELXL-93⁵⁾을 사용하여 full-matrix least-square 방법으로 정밀화하였다. 비수소원자 29개는 비등방성 온도인자로 수소원자 21개는 등방성 온도인자를 사용하였다. 전체 수소원자 21개의 위치 중 O(28)에 결합되어 있는 수소원자 H(28)만 difference fourier map에서 찾았으며 나머지 수소원자 20개는 기하학적으로 계산하여 정하였다.

정밀화계산은 $\sum \omega (|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$ 을 최소화 하였으며, $\omega = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0.0827 \times P)^2 + 0.31 \times P]$

, $P = [\text{Max}(F_o^2) + 2 \times F_c^2] / 3$ 이고 변수의 수는 293 개이다. 최종 신뢰도인자는 [$F_o > 4 \sigma(F_o)$] 인 2258 개의 독립 회절데이터에 대해 $R = 0.0496$, $\omega R = 0.1436$ 이다. 그리고, 분자구조와 관련된 기하학적 계산은 GEOM program을 사용하였다. 모든 계산은 SPARC STATION IPC와 PC486을 사용하였다.

실험에 대한 전반적인 사항은 Table 1에 정리하였고, 비수소원자의 최종 원자좌표와 온도인자는 Table 2에, 수소원자의 최종 원자좌표는 Table 3에, 비수소원자의 비등방성 온도인자는 Table 4에, 비수소원자들간의 결합거리와 결합각은 Table 5에 나타내었으며, 분자내의 torsion angle은 Table 6에 나타내었다.

3. 결론 및 고찰

Table 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters(Å²) for non-hydrogen atoms of CDD. U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} 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	U _{eq}
N(1)	0.0734(1)	0.7557(2)	0.5996(2)	0.0035(1)
C(2)	0.0460(1)	0.6647(3)	0.6031(3)	0.0039(1)
C(3)	-0.0010(1)	0.6671(3)	0.6173(3)	0.0038(1)
C(4)	-0.0244(1)	0.7717(3)	0.6220(3)	0.0035(1)
C(5)	0.0050(1)	0.8703(3)	0.6196(2)	0.0031(1)
C(6)	0.0542(1)	0.8619(3)	0.6151(3)	0.0031(1)
C(7)	0.0824(1)	0.9587(3)	0.6306(3)	0.0033(1)
C(8)	0.0625(1)	1.0660(3)	0.6310(3)	0.0032(1)
C(9)	0.0124(1)	1.0690(3)	0.6280(3)	0.0033(1)
C(10)	-0.0151(1)	0.9762(3)	0.6254(3)	0.0034(1)
F(11)	-0.0095(1)	1.1700(2)	0.6300(2)	0.0044(1)
N(12)	0.0901(1)	1.1614(2)	0.6357(3)	0.0039(1)
C(13)	0.1372(1)	1.1633(3)	0.5952(3)	0.0043(1)
C(14)	0.1454(1)	1.2870(3)	0.5803(3)	0.0040(1)
C(15)	0.1168(1)	1.3420(3)	0.6559(3)	0.0043(1)
C(16)	0.0736(1)	1.2739(3)	0.6635(4)	0.0046(1)
N(17)	0.1942(1)	1.3309(3)	0.6130(3)	0.0044(1)
C(18)	0.1875(2)	1.4401(3)	0.6691(4)	0.0056(1)
C(19)	0.1395(2)	1.4256(3)	0.7055(4)	0.0051(1)
O(20)	0.1312(1)	0.9469(2)	0.6484(2)	0.0041(1)
C(21)	0.1485(2)	0.9428(5)	0.7582(4)	0.0062(1)
C(22)	0.1202(1)	0.7424(3)	0.5624(3)	0.0042(1)
C(23)	0.1234(2)	0.6689(4)	0.4692(4)	0.0055(1)
C(24)	0.1281(1)	0.7933(4)	0.4609(4)	0.0053(1)
O(25)	-0.0683(1)	0.7795(2)	0.6296(2)	0.0048(1)
C(26)	-0.0264(1)	0.5585(3)	0.6217(3)	0.0044(1)
O(27)	-0.0085(1)	0.4674(2)	0.6173(3)	0.0060(1)
O(28)	-0.0729(1)	0.5690(3)	0.6319(3)	0.0060(1)
Cl	0.2546(1)	1.2061(1)	0.7968(1)	0.0070(1)

CDD [C₂₀H₂₁N₃O₄FC1]의 결정계는 단사정계이고, 공간군은 C2/c, 단위포내 분자수는 Z=8로서 대칭중심을 가지고 있는 형태로 밝혀졌다. 이에 대한 분자구조와 번호 붙임은 Fig. 1에 나타내었고, Fig. 2에는 단위포내의 packing을 표시하였다. 분자내의 원자간 결합길기와 각을 Table 5에 나타내었다.

C와 O의 이중결합은 평균 1.233(4)Å, Quinoline 내의 C-C 간 결합거리는 평균 1.414(5)Å으로 일반

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

Atom	x	y	z
H(2)	0.0599(1)	0.5952(3)	0.5953(3)
H(10)	-0.0477(1)	0.9832(3)	0.6276(3)
H(13A)	0.1364(1)	1.1232(3)	0.5292(3)
H(13B)	0.1616(1)	1.1312(3)	0.6455(3)
H(14)	0.1344(1)	1.3098(3)	0.5082(3)
H(16A)	0.0642(1)	1.2991(3)	0.7341(4)
H(16B)	0.0473(1)	1.2752(3)	0.6142(4)
H(17A)	0.2098(1)	1.3423(3)	0.5565(3)
H(17B)	0.2108(1)	1.2822(3)	0.6563(3)
H(18A)	0.2118(2)	1.5033(3)	0.7280(4)
H(18B)	0.1880(2)	1.4503(3)	0.6218(4)
H(19)	0.1275(2)	1.4697(3)	0.7562(4)
H(21A)	0.1834(22)	0.8918(47)	0.7537(45)
H(21B)	0.1322(21)	1.0171(52)	0.7951(47)
H(21C)	0.1479(20)	0.9265(53)	0.7879(47)
H(22)	0.1475(1)	0.7412(3)	0.6166(3)
H(23A)	0.0943(2)	0.6347(4)	0.4366(4)
H(23B)	0.1517(2)	0.6238(4)	0.4675(4)
H(24A)	0.1594(1)	0.8342(4)	0.4539(4)
H(24B)	0.1020(1)	0.8234(4)	0.4230(4)
H(28)	-0.0795(16)	0.6380(42)	0.6300(35)

적으로 알려져 있는 값과 별다른 차이가 없었다. 분자 내에 있는 Cl의 위치는 N(17)과 3.13 Å, C(18)과 3.66 Å, C(13)과 4.01 Å 정도 떨어진 위치에 존재하고 있는 것으로 밝혀졌다.

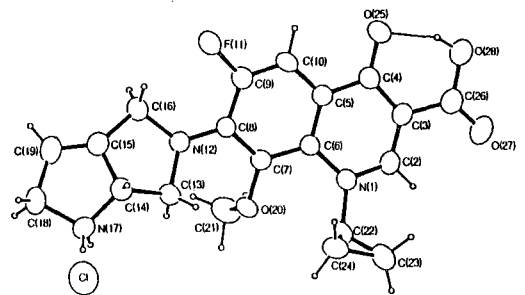


Fig. 1. A view CDD of showing the atomic numbering and 50% thermal ellipsoids. The hydrogen bonding is indicated by a thin line.

N(1)과 결합되어 있는 cyclopropyl에서의 C-C 간 결합거리는 각각 1.475(6)Å, 1.493(6)Å, 1.496(6)Å 이고, 결합각은 60.5(3)°, 59.1(3)°,

1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 염산염의 결정구조

Table 4. Anisotropic displacement parameters (\AA^2) for non-hydrogen atoms of CDD. The anisotropic displacement factor exponent take the form :

$$-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + k^2 b^{*2} U_{22} + l^2 c^{*2} U_{33} + 2 hka^* b^* U_{12} + 2 klb^* c^* U_{23} + lhc^* a^* U_{13}]$$

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	0.0031(2)	0.0032(2)	0.0040(2)	-0.0002(1)	0.0002(1)	0.0000(1)
C(2)	0.0042(2)	0.0031(2)	0.0043(2)	0.0000(2)	0.0003(2)	-0.0003(2)
C(3)	0.0042(2)	0.0037(2)	0.0033(2)	0.0001(2)	0.0002(2)	-0.0006(2)
C(4)	0.0034(2)	0.0044(2)	0.0027(2)	-0.0002(2)	-0.0001(1)	-0.0006(2)
C(5)	0.0032(2)	0.0036(2)	0.0025(2)	-0.0001(1)	0.0002(1)	0.0000(1)
C(6)	0.0029(2)	0.0032(2)	0.0030(2)	-0.0001(1)	0.0000(1)	0.0000(1)
C(7)	0.0028(2)	0.0033(2)	0.0037(2)	0.0002(2)	0.0001(1)	0.0000(1)
C(8)	0.0033(2)	0.0034(2)	0.0029(2)	-0.0003(1)	0.0004(1)	-0.0005(1)
C(9)	0.0035(2)	0.0034(2)	0.0031(2)	-0.0001(1)	0.0002(1)	0.0006(2)
C(10)	0.0026(2)	0.0045(2)	0.0030(2)	-0.0003(2)	0.0003(1)	-0.0002(2)
F(11)	0.0037(1)	0.0037(1)	0.0057(1)	-0.0004(1)	0.0004(1)	0.0007(1)
N(12)	0.0035(2)	0.0030(2)	0.0054(2)	-0.0004(1)	0.0012(1)	0.0000(1)
C(13)	0.0038(2)	0.0036(2)	0.0059(2)	-0.0006(2)	0.0018(2)	-0.0003(2)
C(14)	0.0039(2)	0.0040(2)	0.0039(2)	0.0000(2)	0.0002(2)	-0.0004(2)
C(15)	0.0045(2)	0.0030(2)	0.0055(2)	0.0000(2)	0.0009(2)	0.0002(2)
C(16)	0.0044(2)	0.0033(2)	0.0063(3)	-0.0008(2)	0.0013(2)	0.0000(2)
N(17)	0.0041(2)	0.0036(2)	0.0056(2)	0.0004(2)	0.0009(2)	-0.0005(1)
C(18)	0.0058(3)	0.0034(2)	0.0074(3)	-0.0006(2)	0.0006(2)	-0.0009(2)
C(19)	0.0061(3)	0.0032(2)	0.0062(3)	-0.0007(2)	0.0011(2)	0.0000(2)
O(20)	0.0025(1)	0.0039(1)	0.0058(2)	-0.0003(1)	0.001(1)	-0.0001(1)
C(21)	0.0040(2)	0.0078(3)	0.0065(3)	0.0004(3)	-0.0011(2)	-0.0001(2)
C(22)	0.0029(2)	0.0039(2)	0.0059(2)	-0.0006(2)	0.0004(2)	0.0002(2)
C(23)	0.0047(2)	0.0054(2)	0.0067(3)	-0.0016(2)	0.0016(2)	-0.0002(2)
C(24)	0.0038(2)	0.0055(2)	0.0069(3)	-0.0001(2)	0.0016(2)	-0.0001(2)
O(25)	0.0032(1)	0.0052(2)	0.0059(2)	-0.0004(1)	0.0005(1)	-0.0007(1)
C(26)	0.0049(2)	0.0047(2)	0.0035(2)	0.0001(2)	0.0000(2)	-0.0012(2)
O(27)	0.0072(2)	0.0037(2)	0.0070(2)	0.0003(1)	0.00011(2)	-0.0007(2)
O(28)	0.0053(2)	0.0046(2)	0.0080(2)	0.0000(2)	0.00010(2)	-0.0018(2)
Cl	0.0078(1)	0.0061(1)	0.0068(1)	-0.0001(1)	-0.0009(1)	0.0015(1)

60.3(3) $^\circ$ 으로 정삼각형의 형태를 갖고 있으며, 타문
현에서 보고되어진 값 1.48(2) \AA , 1.54(3) \AA ,

1.53(3) \AA , 62(1) $^\circ$, 58(1) $^\circ$, 61(1) $^\circ$ 과 별다른 차이
가 없었다⁶⁾. Quinoline의 C(7)에 결합되어 있는
methoxy[C(7)-O(20)-C(21)]의 결합각은 112.9(3) $^\circ$

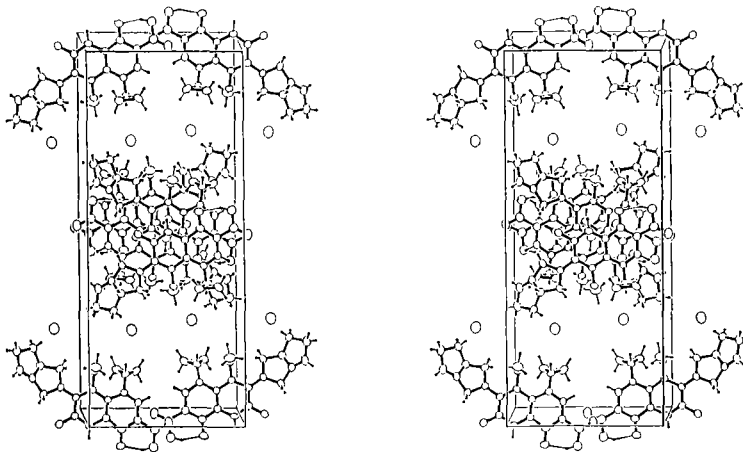


Fig. 2. A stereoscopic view of the packing for CDD. The b-axis is vertical and the a-axis horizontal.

Table 5. Bond lengths(Å) and angles(°) for non-hydrogen atoms of CDD. The e.s.d.'s are in parentheses.

N(1)	- C(2)	1.340(4)	C(2)	- N(1)	- C(6)	119.5(3)
N(1)	- C(6)	1.403(4)	C(2)	- N(1)	- C(22)	118.2(3)
N(1)	- C(22)	1.467(5)	C(6)	- N(1)	- C(22)	121.6(3)
C(2)	- C(3)	1.362(5)	N(1)	- C(2)	- C(3)	124.6(3)
C(3)	- C(4)	1.419(5)	C(2)	- C(3)	- C(4)	119.4(3)
C(3)	- C(26)	1.488(5)	C(2)	- C(3)	- C(26)	118.2(3)
C(4)	- O(25)	1.263(4)	C(4)	- C(3)	- C(26)	122.3(3)
C(4)	- C(5)	1.443(5)	O(25)	- C(4)	- C(3)	122.5(3)
C(5)	- C(10)	1.392(5)	O(25)	- C(4)	- C(5)	121.1(3)
C(5)	- C(6)	1.407(5)	C(3)	- C(4)	- C(5)	116.4(3)
C(6)	- C(7)	1.407(5)	C(10)	- C(5)	- C(6)	118.7(3)
C(7)	- O(20)	1.383(4)	C(10)	- C(5)	- C(4)	120.0(3)
C(7)	- C(8)	1.401(5)	C(6)	- C(5)	- C(4)	121.3(3)
C(8)	- N(12)	1.378(4)	N(1)	- C(6)	- C(7)	122.6(3)
C(8)	- C(9)	1.418(5)	N(1)	- C(6)	- C(5)	118.2(3)
C(9)	- C(10)	1.353(5)	C(7)	- C(6)	- C(5)	119.2(3)
C(9)	- F(11)	1.357(4)	O(20)	- C(7)	- C(8)	119.2(3)
N(12)	- C(16)	1.479(4)	O(20)	- C(7)	- C(6)	118.9(3)
N(12)	- C(13)	1.487(4)	C(8)	- C(7)	- C(6)	122.0(3)
C(13)	- C(14)	1.510(5)	N(12)	- C(8)	- C(7)	122.0(3)
C(14)	- C(15)	1.483(5)	N(12)	- C(8)	- C(9)	122.8(3)
C(14)	- N(17)	1.494(5)	C(7)	- C(8)	- C(9)	115.2(3)
C(15)	- C(19)	1.313(6)	C(10)	- C(9)	- F(11)	117.6(3)
C(15)	- C(16)	1.483(5)	C(10)	- C(9)	- C(8)	123.6(3)
N(17)	- C(18)	1.510(5)	F(11)	- C(9)	- C(8)	118.8(3)
C(18)	- C(19)	1.496(6)	C(9)	- C(10)	- C(5)	120.5(3)
O(20)	- C(21)	1.437(6)	C(8)	- N(12)	- C(16)	124.6(3)
C(22)	- C(24)	1.475(6)	C(8)	- N(12)	- C(13)	121.6(3)
C(22)	- C(23)	1.493(6)	C(16)	- N(12)	- C(13)	113.0(3)
C(23)	- C(24)	1.496(6)	N(12)	- C(13)	- C(14)	102.5(3)
C(26)	- O(27)	1.204(5)	C(15)	- C(14)	- N(17)	102.6(3)
C(26)	- O(28)	1.344(5)	C(15)	- C(14)	- C(13)	104.4(3)
			N(17)	- C(14)	- C(13)	117.3(3)
			C(19)	- C(15)	- C(14)	112.2(4)
			C(19)	- C(15)	- C(16)	138.5(4)
			C(14)	- C(15)	- C(16)	108.4(3)
			N(12)	- C(16)	- C(15)	101.3(3)
			C(14)	- N(17)	- C(18)	106.0(3)
			C(19)	- C(18)	- N(17)	102.4(3)
			C(15)	- C(19)	- C(18)	110.5(4)
			C(7)	- O(20)	- C(21)	112.9(3)
			N(1)	- C(22)	- C(24)	118.3(3)
			N(1)	- C(22)	- C(23)	117.4(3)
			C(24)	- C(22)	- C(23)	60.5(3)
			C(22)	- C(23)	- C(24)	59.1(3)
			C(22)	- C(24)	- C(23)	60.3(3)
			O(27)	- C(26)	- O(28)	120.7(4)
			O(27)	- C(26)	- C(3)	125.3(4)
			O(28)	- C(26)	- C(3)	114.0(3)

으로 문헌에서 보고 된 C-O-C 결합각 112.7°~119° 범위에 포함되고 있다.⁷⁻¹⁰⁾ 분자말단의 원자 C(26)을 중심으로한 두개의 원자 O(27), O(28)와 N(17)에 연결된 C(18)과 Cl, cyclopropyl의 C(23), C(24), methoxy의 C(21)은 원자들이 갖는 평균 등가 온도인자값이 다른 원자들에 비해 큰 값을 갖고 있어, 분자의 말단에 있는 원자들이 활발한 열진동을 하고 있음을 알 수 있다.

Quinoline의 N(1)과 C(7)을 제외한 비수소원자들의 평면성은 0.128(4)Å 범위내에서 한평면을 이루고 있으며, N(1)과 C(7)은 best plane으로부터 각각 0.125(4)Å, -0.155(4)Å 떨어져 있어 Quinoline ring이 상하로 뒤틀려 있음을 알 수 있다. 이는 Quinoline ring에 cyclopropyl이 붙어 있는 다른 구조에서도 나타나는 현상이다. 카복실기의 C(3), C(26),

1-Cyclopropyl-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-4-en-7-yl)-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid 염산염의 결정구조

Table 6. Torsion angles(°) for non-hydrogen atoms of CDD.

C(6)	-N(1)	-C(2)	-C(3)	2.5(3)	C(22)	-N(1)	-C(2)	-C(3)	-167.6(5)
C(2)	-N(1)	-C(6)	-C(5)	-8.5(3)	C(2)	-N(1)	-C(6)	-C(7)	168.7(5)
C(22)	-N(1)	-C(6)	-C(5)	161.1(4)	C(22)	-N(1)	-C(6)	-C(7)	-21.6(3)
C(2)	-N(1)	-C(22)	-C(23)	42.1(4)	C(2)	-N(1)	-C(22)	-C(24)	111.6(4)
C(6)	-N(1)	-C(22)	-C(23)	-127.7(5)	C(6)	-N(1)	-C(22)	-C(24)	-58.2(4)
N(1)	-C(2)	-C(3)	-C(4)	4.5(3)	N(1)	-C(2)	-C(3)	-C(26)	-178.7(5)
C(2)	-C(3)	-C(4)	-C(5)	-4.9(3)	C(2)	-C(3)	-C(4)	-O(25)	176.3(5)
C(26)	-C(3)	-C(4)	-C(5)	178.4(5)	C(26)	-C(3)	-C(4)	-O(25)	-3(3)
C(2)	-C(3)	-C(26)	-O(27)	2.7(4)	C(2)	-C(3)	-C(26)	-O(28)	-177.6(5)
C(4)	-C(3)	-C(26)	-O(27)	179.4(6)	C(4)	-C(3)	-C(26)	-O(28)	-9(3)
C(3)	-C(4)	-C(5)	-C(6)	-1.2(3)	C(3)	-C(4)	-C(5)	-C(10)	-179.0(5)
O(25)	-C(4)	-C(5)	-C(6)	177.5(5)	O(25)	-C(4)	-C(5)	-C(10)	-3(3)
C(4)	-C(5)	-C(6)	-N(1)	7.9(3)	C(4)	-C(5)	-C(6)	-C(7)	-169.5(5)
C(10)	-C(5)	-C(6)	-N(1)	-174.3(5)	C(10)	-C(5)	-C(6)	-C(7)	8.4(3)
C(4)	-C(5)	-C(10)	-C(9)	177.1(5)	C(6)	-C(5)	-C(10)	-C(9)	-8(3)
N(1)	-C(6)	-C(7)	-C(8)	170.7(5)	N(1)	-C(6)	-C(7)	-O(20)	-10.8(3)
C(5)	-C(6)	-C(7)	-C(8)	-12.1(3)	C(5)	-C(6)	-C(7)	-O(20)	166.4(5)
C(6)	-C(7)	-C(8)	-C(9)	7.6(3)	C(6)	-C(7)	-C(8)	-N(12)	-173.4(5)
O(20)	-C(7)	-C(8)	-C(9)	-170.9(5)	O(20)	-C(7)	-C(8)	-N(12)	8.1(3)
C(6)	-C(7)	-O(20)	-C(21)	-93.5(4)	C(8)	-C(7)	-O(20)	-C(21)	85.0(4)
C(7)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	.3(3)	C(7)	-C(8)	-C(9)	-F(11)	178.9(5)
N(12)	-C(8)	-C(9)	-C(10)	-178.7(6)	N(12)	-C(8)	-C(9)	-F(11)	-1(3)
C(7)	-C(8)	-N(12)	-C(13)	27.1(3)	C(7)	-C(8)	-N(12)	-C(16)	-163.6(5)
C(9)	-C(8)	-N(12)	-C(13)	-154.0(5)	C(9)	-C(8)	-N(12)	-C(16)	15.4(3)
C(8)	-C(9)	-C(10)	-C(5)	-3.6(3)	F(11)	-C(9)	-C(10)	-C(5)	177.8(5)
C(8)	-N(12)	-C(13)	-C(14)	160.4(4)	C(16)	-N(12)	-C(13)	-C(14)	-10.1(3)
C(8)	-N(12)	-C(16)	-C(15)	-179.9(4)	C(13)	-N(12)	-C(16)	-C(15)	-9.7(3)
N(12)	-C(13)	-C(14)	-C(15)	25.7(3)	N(12)	-C(13)	-C(14)	-N(17)	138.3(4)
C(13)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	-33.9(3)	C(13)	-C(14)	-C(15)	-C(19)	137.7(4)
N(17)	-C(14)	-C(15)	-C(16)	-156.7(4)	N(17)	-C(14)	-C(15)	-C(19)	14.9(3)
C(13)	-C(14)	-N(17)	-C(18)	-137.4(4)	C(15)	-C(14)	-N(17)	-C(18)	-23.8(3)
C(14)	-C(15)	-C(16)	-N(12)	26.6(3)	C(19)	-C(15)	-C(16)	-N(12)	-141.6(6)
C(14)	-C(15)	-C(19)	-C(18)	.5(3)	C(16)	-C(15)	-C(19)	-C(18)	168.5(7)
C(14)	-N(17)	-C(18)	-C(19)	24.1(3)	N(17)	-C(18)	-C(19)	-C(15)	-15.5(4)
N(1)	-C(22)	-C(23)	-C(24)	108.6(4)	C(24)	-C(22)	-C(23)	-C(24)	.0(3)
N(1)	-C(22)	-C(24)	-C(23)	-107.3(4)	C(23)	-C(22)	-C(24)	-C(23)	.0(3)
C(22)	-C(23)	-C(24)	-C(22)	.0(2)					

O(28), H(28)과 카보닐기의 C(4), O(25)는 6원환(6-membered ring)으로 O(27)과 함께 평면을 이루고 있으며, Quinoline과 4.3(2)°의 이면각을 이루고 있다.

CDD는 한개의 내부수소결합 O(28)-H(28)···O(25) [2.517(4)Å, 156.7(447)°]을 가지고 있으며, 분자간의 가장 짧은 inter-molecular contact는 2.561Å [O(27)-H(16B)]으로 분자간의 결합은 van der Waals 힘으로 이루어져 있다.

References

1. a) Kota, H, Itoh, A, Murayma, S., Suzue, S. and Irikura, T.: Structure activity relationships of antibacterial 6,7-and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxo quinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.*, 23, 1358(1980).
- b) Matsumoto, J., Miyamoto, T., Minamida, A., Nishimura, Y. and Egawa, H.: Pyridone-carboxylic acids as antibacterial agents: Synthesis and structure activity relationships of

- 1,6,7-trisubstituted 1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acids, including enoxacin, a new antibacterial agent. *J. Med. Chem.*, 27, 292(1984).
- c) Wise, R., Andrew, J. and Edward, L.: In vitro activity of Bay 09867, a new quinolone derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 23, 599(1983).
- d) Sata, K., Matsuura, Y., Inoue, M., Une, T., Osada, Y., Ogawa, H. and Mitsuhashi,.: In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22, 548(1982).
2. Wolfson, J. and Hooper, D. C.: Quinolone Antimicrobial agents: *Am. Soc. Microbiol.*, Washington, DC, pp. 3 (1993).
3. a) Lee, J. W., Kang, T. C., Lee, K. S., Son, H. J., Yoon, G. J., Yu, Y. H. and Kim, D. Y.: Synthesis and antibacterial activity of 7-[(3-methylthio or 3-methylthio methyl) pyrrolidinyl]quinolone-3-carboxylic acids. *J. Pharm. Soc. Korea*, 38, 197(1994).
- b) Lee, J. W., Kang, T. C., Lee, K. S., Park, N. J. and Kim, D. Y.: Synthesis and biological activity of 7-(3-amidinopyrrolidinyl)quinolone-3-carboxylic acids. *Korean J. Med. Chem.*, 4, 35(1994).
- c) Yu, Y. H., Park, N. J., Kim, B. O., Choi, M. J., Shim, J. S., Kang, T. C., Lee, J. W. and Kim, D. Y.: In vitro and in vivo antibacterial activities of the new quinolone, DWQ-013, *J. Pharm. Soc. Korea*, 38, 265 (1994).
4. Debaerdemaeker, T., Germain, G., Main, P., Tate, C. and Woolfson M.M., MULTAN87, Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data, 1987.
5. Sheldrick, G.M., SHELXL93, Program for Crystal Structure Determination, Univ. of Cambridge, England, 1993.
6. Valkonen, J. and Laitalainen, T.: cis-Bis(cyclopropylamine)diiodoplatinum(II), *Acta Cryst. C45*, (1989), 1493-1495.
7. Cox, O., Steiner, J. R., Barles, C. L. and Retamozo, H. R.: Structure of 4,7,8-Trimethoxyfuro[2,3-b]quinoline, *Acta Cryst. C45*, (1989), 1263-1265.
8. Rronczek, F. R., Parodi, E. J. and Fischer, N. H.: Structure of the Flavone Centaureidin, *Acta Cryst. C45*, (1989), 1827-1829.
9. Mackay, M. F., Sands, L. H., Lacey, E. and Burden, P.: Structure of Colchicine Analogus. II. 2',3',4'-Trimethoxybiphenyl-3-(and-4)-carboxylic Acid Methyl Esters, *Acta Cryst. C45*, (1989), 1783-1787.
10. Abboud, K. A., Simonsen, S. H., Mabry, T. J. and Fang, N.: Structure of a Non-Planar Flavonol, 5,7,2'-Trihydroxy-3,6,8,4',5'-pentanmethoxyflavone, *Acta Cryst. C45*, (1989), 1788-1792.