

Cantharidin(C₁₀H₁₂O₄)의 결정 구조

김문집 · 박호종 · 김대영* · 이종수**

순천향대학교 물리학과, *화학과, **(주)대웅제약 중앙연구소

The Crystal Structure of Cantharidin (C₁₀H₁₂O₄)

Moon-Jib Kim, Ho-Jong Park, Dae-Young Kim* and Jong-Soo Lee**

Department of Physics and *Department of Chemistry, Soonchunhyang University, Asan, Chungnam 336-745, Korea

**R&D Center, Dae Woong Pharmaceutical Co., Ltd. Sunghnam, Kyungki 462-120, Korea

요 약

X-선 회절법을 이용하여 Cantharidin(Hexahydro-3a,7a-dimethyl-4,7-epoxyisobenzofuran-1,3-dione, C₁₀H₁₂O₄)의 결정구조를 규명하였다. 이 결정의 결정계는 사방정계이며 공간군은 *Pna*2₁이다. 단위포 상수는 $a = 11.0731(9) \text{ \AA}$, $b = 6.7344(4) \text{ \AA}$, $c = 12.5000(9) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 932.13(12) \text{ \AA}^3$, $T = 296 \text{ K}$, $Z = 4$, $D_c = 1.398 \text{ Mgm}^{-3}$ 이다. 회절반점들의 세기는 Enraf-Nonius CAD-4 Diffractometer로 얻었으며 MoK α 선($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)을 사용하였다. 분자구조는 직접법으로 풀었으며, $F_0 > 4\sigma(F_0)$ 인 759개의 독립 회절 데이터에 대하여 최소자승법으로 140개의 변수를 정밀화하여 최종 신뢰도 값 $R = 4.42\%$ 을 얻었다.

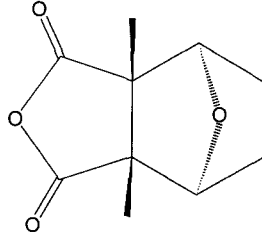
Abstract

The structure of Cantharidin (Hexahydro-3a,7a-dimethyl-4,7-epoxyisobenzofuran-1,3-dione, C₁₀H₁₂O₄) has been determined by X-ray diffraction methods. The crystal system is orthorhombic, space group *Pna*2₁, unit cell constants, $a = 11.0731(9) \text{ \AA}$, $b = 6.7344(4) \text{ \AA}$, $c = 12.5000(9) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 932.13(12) \text{ \AA}^3$, $T = 296 \text{ K}$, $Z = 4$, $D_c = 1.398 \text{ Mgm}^{-3}$. The intensity data were collected on an Enraf-Nonius CAD-4 Diffractometer with graphite monochromated MoK α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). The molecular structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least squares to a final $R = 4.42\%$ for 759 unique observed $F_0 > 4\sigma(F_0)$ reflections and 140 parameters.

1. 서 론

반묘는 *Mylabris phalerate Pallas* 라는 학명을 갖는 진사체로 중국에서는 Chinese blister beetles로 분류되고 Ban Mao로 불리고 있다. 약 2000년전부터 민간에서 기를 증진시키며 최음제로서 약리 작용 효과가 있는 동물성 한약제로 현재까지도 민간요법으로 사용되고 있으나, 강한 독성을 가지고 있어 과량 복용할 경우 haemorrhagic shock으로 급사할 수 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾

Mylabris phalerate Pallas(반묘)의 유기 용매 분획 및 결정 수득은 반묘 1 kg을 methanol로 추출하여 감압 건조시킨 결과 97.7 g의 crude extract를 얻었고, 용매의 극성 정도에 따라 순차적으로 methylene chloride, ethyl acetate, *n*-butanol 및 잔유 분획을 각각 1000 ml씩 추출하여 감압 농축하고 동결 건조시켜 각각 3.0 g, 2.7 g, 9.7 g 및 34.4 g을 얻었다. 위의 용매 분획 중 ethyl acetate 분획으로부터 순수한 결정 15 mg을 얻어 일부를 NMR 측정용으로 취하고 나머지는 X-ray crystallography

Scheme 1. ($C_{10}H_{12}O_4$).

용으로 사용하였다. NMR 측정 결과 결정형 물질은 Scheme 1과 같은 구조를 갖는 Cantharidin (Hexahydro-3a,7a-dimethyl-4,7-epoxyisobenzofuran-1,3-dione), $C_{10}H_{12}O_4$ 으로 확인하였다. 이에 대한 구조 해석은 1977년에 M. Zehnder²⁾와 1984년에 Z. Wang³⁾이 보고한바 있으며, 이들의 최종 신뢰도 값은 각각 $R = 10.0\%$ 과 $R = 6.54\%$ 이다. 본 실험에서의 최종 신뢰도 값은 $R = 4.42\%$ 으로서 결정 구조 측면에서 정확성이 개선되었다.

본 실험에서는 Cantharidin의 3차원적 결정 및 분자 구조를 단결정 X-선 회절법으로 규명함으로써 분자 내에서 원자들의 결합길이, 결합각과 conformation 및 평면성을 검토하고 분자들의 배열을 규명하였다.

2. 실험

본 실험에서 사용한 Cantharidin(이하 $C_{10}H_{12}O_4$)의 단결정은 육면체형으로 크기는 $0.3 \times 0.3 \times 0.35$ mm이다. $4.91^\circ \leq \theta \leq 11.91^\circ$ 사이에 25개 회절 반점을 측정하여 $a = 11.0731(9)$ Å, $b = 6.7344(4)$ Å, $c = 12.5000(9)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ 이고, $V = 932.13(12)$ Å³으로 결정계는 orthorhombic, 단위포당 분자 수는 $Z = 4$ 임을 알았으며, 실험실의 온도는 $T = 296$ K였다. 회절 데이터 측정은 $3.3^\circ \leq \theta \leq 25.0^\circ$, $0 \leq h \leq 13$, $-8 \leq k \leq 0$, $0 \leq l \leq 14$ 사이에서 990개의 회절 데이터를 수집하였고, 독립 회절 반점 수는 860개이다. 사용한 X-ray diffractometer는 Enraf-Nonius CAD-4, 파장은 graphite로 단색화한 $MoK\alpha$ 이고 $\omega/2\theta$ 로 scan하였다. 측정된 회절 데이터는 Lorentz-polarization factor를 보정하였으며, μ_x 가 0.0385 이므로 흡수 보정은 고려하지 않았다. 측정된 회절 테

이터로부터 소멸 관계를 조사하여 ($0hl : k+l = 2n$), ($h0l : h = 2n$), ($h00 : h = 2n$), ($0k0 : k = 2n$), ($00l : l = 2n$)일 때 반사가 일어나지 않는 회절 조건으로부터 공간군이 non-centrosymmetry인 $Pna2_1$ 임을 알았다. 수소를 제외한 14개 원자의 초기 좌표는 SHELXS⁴⁾를 사용한 direct methods로 결정하였으며, SHELXL-97⁵⁾을 사용하여 full-matrix least-squares 방법으로 정밀화하였다. 12개의 수소 원자 위치는 기하학적으로 계산하였다.

정밀화 계산은 $\sum \omega(F_o^2 - F_c^2)^2$ 을 최소화하였으며 $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1157P)^2]$, $P = [\text{Max}(F_o^2) + 2F_c^2]/3$ 이고 변수의 개수는 140개이다. 독립회절 데이터

Table 1. Experimental data $C_{10}H_{12}O_4$

Crystal data	
$[C_{10}H_{12}O_4]$	Mo $K\alpha$ radiation
$M_r = 196.202$	$\lambda = 0.71073$ Å
Orthorhombic	Cell parameters from 25 reflections
$Pna2_1$	$\theta = 4.91 \sim 11.91^\circ$
$a = 11.0731(9)$ Å	$\mu = 0.11$ mm ⁻¹
$b = 6.7344(4)$ Å	$T = 296$ K
$c = 12.5000(9)$ Å	Block
$V = 932.13(12)$ Å ³	$0.3 \times 0.3 \times 0.35$ mm
$Z = 4$	colorless
$D_x = 1.398$ Mgm ⁻³	
Data collection	
Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer	$\theta_{max} = 25^\circ$
$\omega/2\theta$ scans	$h = 0 \rightarrow 13$
Absorption correction : none	$k = -8 \rightarrow 0$
990 measured reflections	$l = 0 \rightarrow 14$
860 independent reflections	3 standard reflections monitored every 200 reflections intensity decay : none
Refinement	
Refinement on F^2	
$R = 0.0442$	$(\Delta/\sigma)_{max} = 0.000$
$S = 1.382$	$\Delta\rho_{max} = 0.333$ eÅ ⁻³
$wR = 0.1707$	$\Delta\rho_{min} = -0.183$ eÅ ⁻³
759 reflections [$F_o > 4\sigma(F_o)$]	Extinction coefficient : none
140 parameters	Atomic scattering factors from International Tables for X-ray Crystallography (1992, vol. C, tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4)
All H-atoms parameters refined	
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1157 \times P)^2]$ where	
$P = [\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 \times F_c^2]/3$	

(N_F)와 파라미터수(N_P)의 비는 N_F/N_P = 5.4이고, 최종 신뢰도 인자는 F_o > 4σ(F_o)인 759개의 독립 회절 데이터에 대해 R = 0.0442, wR = 0.1707이다. 모든 계산은 Pentium PC를 사용하였으며, data reduction 및 계산은 WinGX⁶⁾를 사용하였다. 실험에 대한 전반적인 사항은 Table 1에 정리하였고, 비 수소원자들의 좌표와 equivalent isotropic temperature factor는 Table 2에, 수소원자들의 좌표는 Table 3에 나타내었으며, 본 연구와 선행연구에 대한 분자내의 결합길이 및 결합각의 비교를 Table 4에, torsion angle의 비교를 Table 5에 나타내었다.

Table 2. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å²) for non-hydrogen atoms of C₁₀H₁₂O₄. 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}
O(1)	0.8355(9)	0.0695(10)	0.5663(5)	0.084(2)
O(2)	0.8347(2)	0.0298(3)	0.3908(5)	0.048(1)
O(3)	0.8345(9)	0.0707(11)	0.2156(4)	0.090(2)
O(4)	0.6079(2)	0.2928(2)	0.3904(4)	0.043(1)
C(1)	0.8243(7)	0.1469(10)	0.3005(5)	0.047(2)
C(2)	0.8252(6)	0.1438(10)	0.4806(4)	0.048(2)
C(3)	0.8000(5)	0.3589(9)	0.4526(4)	0.036(1)
C(4)	0.8868(6)	0.4981(11)	0.5104(7)	0.060(2)
C(5)	0.6656(6)	0.3974(8)	0.4791(4)	0.041(1)
C(6)	0.6326(7)	0.6158(10)	0.4506(6)	0.056(2)
C(7)	0.6324(7)	0.6117(11)	0.3276(6)	0.054(2)
C(8)	0.6649(6)	0.4022(10)	0.3068(5)	0.044(2)
C(9)	0.8016(4)	0.3597(10)	0.3283(4)	0.040(1)
C(10)	0.8918(5)	0.4879(9)	0.2684(6)	0.055(2)

Table 3. Fractional atomic coordinates for hydrogen atoms of C₁₀H₁₂O₄

Atom	x	y	z
H1(C4)	0.9682	0.4680	0.4895
H2(C4)	0.8786	0.4807	0.5863
H3(C4)	0.8684	0.6330	0.4919
H(C5)	0.6402	0.3541	0.5505
H1(C6)	0.5538	0.6516	0.4786
H2(C6)	0.6925	0.7080	0.4779
H1(C7)	0.5534	0.6438	0.2989
H2(C7)	0.6919	0.7022	0.2981
H(C8)	0.6393	0.3579	0.2356
H1(C10)	0.8788	0.6249	0.2863
H2(C10)	0.8813	0.4698	0.1928
H3(C10)	0.9723	0.4501	0.2883

Table 4. Bond lengths (Å) and angles (°) for non-hydrogen atoms of C₁₀H₁₂O₄. The e.s.d.'s are in parentheses

	This work	M. Zehnder ²⁾	Z. Wang ³⁾
O(1)-C(2)	1.188(9)	1.176	1.246
O(2)-C(1)	1.364(8)	1.389	1.344
O(2)-C(2)	1.381(8)	1.389	1.424
O(3)-C(1)	1.184(9)	1.176	1.158
O(4)-C(8)	1.426(7)	1.447	1.472
O(4)-C(5)	1.461(7)	1.447	1.422
C(1)-C(9)	1.496(9)	1.523	1.545
C(2)-C(3)	1.516(9)	1.523	1.445
C(3)-C(4)	1.525(9)	1.525	1.560
C(3)-C(5)	1.546(8)	1.558	1.547
C(3)-C(9)	1.554(3)	1.560	1.555
C(5)-C(6)	1.557(10)	1.548	1.506
C(6)-C(7)	1.538(5)	1.527	1.561
C(7)-C(8)	1.479(11)	1.548	1.564
C(8)-C(9)	1.563(8)	1.558	1.533
C(9)-C(10)	1.517(8)	1.525	1.532
C(2)-O(2)-C(1)	110.2(2)	110.29	109.45
C(8)-O(4)-C(5)	96.5(2)	98.17	96.55
O(3)-C(1)-O(2)	118.5(6)	118.50	121.25
O(3)-C(1)-C(9)	129.7(7)	130.32	127.49
O(2)-C(1)-C(9)	111.8(5)	111.14	110.89
O(1)-C(2)-O(2)	119.8(6)	118.50	116.65
O(1)-C(2)-C(3)	128.9(6)	130.32	130.53
O(2)-C(2)-C(3)	111.2(5)	111.14	112.32
C(2)-C(3)-C(4)	111.2(6)	109.56	110.28
C(2)-C(3)-C(5)	106.8(5)	106.70	109.96
C(4)-C(3)-C(5)	113.7(5)	115.62	114.82
C(2)-C(3)-C(9)	103.4(6)	103.67	104.40
C(4)-C(3)-C(9)	117.7(7)	118.44	117.07
C(5)-C(3)-C(9)	103.0(6)	101.61	99.40
O(4)-C(5)-C(3)	100.2(4)	101.18	102.01
O(4)-C(5)-C(6)	100.3(5)	101.18	105.69
C(3)-C(5)-C(6)	109.6(5)	109.97	112.82
C(5)-C(6)-C(7)	102.2(7)	102.30	99.24
C(8)-C(7)-C(6)	101.1(6)	102.30	103.20
O(4)-C(8)-C(7)	104.8(5)	101.18	99.58
O(4)-C(8)-C(9)	102.0(4)	101.18	100.42
C(7)-C(8)-C(9)	112.3(5)	109.97	109.24
C(1)-C(9)-C(10)	108.7(6)	109.56	108.13
C(1)-C(9)-C(3)	103.3(6)	103.67	102.81
C(10)-C(9)-C(3)	120.2(7)	118.44	120.58
C(1)-C(9)-C(8)	107.4(5)	106.70	104.97
C(10)-C(9)-C(8)	116.6(5)	115.62	115.41
C(3)-C(9)-C(8)	99.3(6)	101.61	103.26

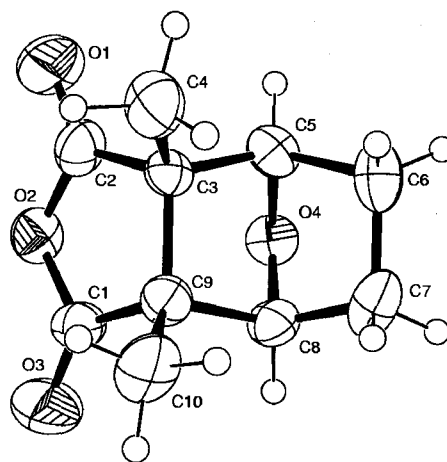
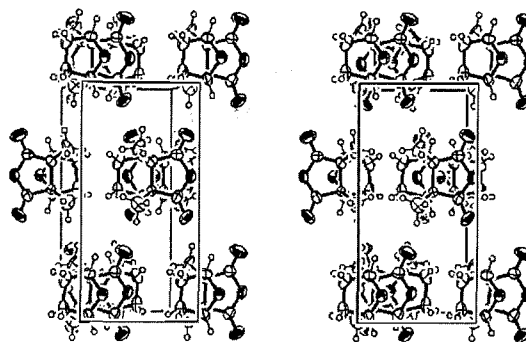
3. 결론 및 고찰

본 실험에서 사용한 C₁₀H₁₂O₄의 결정계는 orthorhombic 이고, 공간군은 Pna2₁, 분자수는 Z = 4 이

Table 5. Torsion angles ($^{\circ}$) for non-hydrogen atoms of $C_{10}H_{12}O_4$. The e.s.d.'s are in parentheses

	This work	M. Zehnder ²⁾	Z. Wang ³⁾
C2-O2-C1-O3	177.6(7)	178.8	171.2
C2-O2-C1-C9	-2.1(7)	-3.2	-2.3
C1-O2-C2-O1	-177.8(7)	-178.8	176.6
C1-O2-C2-C3	3.0(7)	3.2	3.8
C8-O4-C5-C3	-58.1(5)	-57.2	-59.9
C8-O4-C5-C6	54.2(5)	56.0	58.3
C5-O4-C8-C7	-57.5(5)	-56.0	-54.9
C5-O4-C8-C9	59.8(5)	57.2	56.9
O2-C1-C9-C3	0.4(7)	1.9	0.1
O2-C1-C9-C8	-104.0(6)	-104.9	-107.6
O2-C1-C9-C10	129.0(6)	129.2	128.7
O3-C1-C9-C3	-179.4(8)	179.6	-172.8
O3-C1-C9-C8	76.3(10)	72.8	79.4
O3-C1-C9-C10	-50.7(10)	-53.1	-44.3
O1-C2-C3-C4	51.1(10)	53.1	58.4
O1-C2-C3-C5	-73.5(9)	-72.8	-69.2
O1-C2-C3-C9	178.3(8)	-179.6	-175.0
O2-C2-C3-C4	-129.8(6)	-129.2	-130.1
O2-C2-C3-C5	105.6(6)	104.9	102.3
O2-C2-C3-C9	-2.7(7)	-1.9	-3.6
C2-C3-C5-O4	-74.2(5)	-74.1	-70.9
C2-C3-C5-C6	-179.2(5)	179.6	176.2
C4-C3-C5-O4	162.8(5)	163.8	164.1
C4-C3-C5-C6	57.9(7)	57.4	51.2
C9-C3-C5-O4	34.3(5)	34.2	38.3
C9-C3-C5-C6	-70.6(6)	-72.2	-74.6
C2-C3-C9-C1	1.3(6)	180.0	2.0
C2-C3-C9-C8	111.8(5)	110.6	111.0
C2-C3-C9-C10	-119.9(6)	-121.6	-118.3
C4-C3-C9-C1	124.3(6)	121.6	124.2
C4-C3-C9-C8	-125.3(6)	-127.8	-126.8
C4-C3-C9-C10	3.1(8)	0.0	3.9
C5-C3-C9-C1	-109.8(5)	-110.6	-111.5
C5-C3-C9-C8	0.7(6)	0.0	-2.5
C5-C3-C9-C10	129.1(6)	127.8	128.1
O4-C5-C6-C7	-33.0(6)	-33.7	-35.1
C3-C5-C6-C7	71.8(6)	72.6	75.5
C5-C6-C7-C8	-0.5(7)	0.0	-0.7
C6-C7-C8-O4	35.5(6)	33.7	34.0
C6-C7-C8-C9	-74.5(7)	-72.6	-70.7
O4-C8-C9-C1	70.4(6)	74.1	75.1
O4-C8-C9-C3	-36.8(5)	-34.2	-32.3
O4-C8-C9-C10	-167.4(5)	-163.8	-166.0
C7-C8-C9-C1	-177.8(6)	-179.6	179.2
C7-C8-C9-C3	75.0(6)	72.2	71.8
C7-C8-C9-C10	-55.7(7)	-57.4	-61.9

며, 이에 대한 분자구조와 번호 붙임은 Fig. 1에 나타내었고, 단위포 내의 packing을 Fig. 2에 나타내었다.

**Fig. 1.** Perspective view of the title compound with the atomic numbering. Ellipsoids for non-H atoms correspond to 50% probability.**Fig. 2.** A stereoscopic view of the packing for the title compound. The c-axis is vertical and b-axis horizontal.

Anhydride에 있는 두 개의 이중결합 $O(1)=C(2)$ 와 $O(3)=C(1)$ 의 평균 결합길이는 1.19 \AA , 2개의 단일결합 $O(2)-C(1)$ 와 $O(2)-C(2)$ 의 평균 결합길이는 1.37 \AA 으로 나타났다. 이 결과는 International Table(III)⁷⁾에 나와있는 C와 O의 이중결합 길이 $1.23(1) \text{ \AA}$, C와 O와 단일결합 길이 $1.43(1) \text{ \AA}$ 에 비해 짧게 나타났으나, 이는 anhydride의 구조의 특성^{2,3,8)}으로 생각할 수 있으며, 이 결과는 선행연구인 M. Zehnder²⁾가 보고한 값들과 잘 일치하고 있다. 본 구조 내에 존재하는 C-C 사이 단일결합 길이는 평균 1.53 \AA 으로 일반적인 C-C 사이 단일결합 길이와 잘 일치한다.

C(3)와 C(9)을 중심으로 하는 2개의 tetrahedral 구조에서 사면체각을 이루고 있는 작은 각각 평균 109.3°를 이루고 있다. 이 tetrahedral 각도 중 C(5)-C(3)-C(9); 103.0(6)°, C(3)-C(9)-C(8); 99.3(6)°, C(2)-C(3)-C(9); 103.4(6)°, C(1)-C(9)-C(3); 103.3(6)°, C(1)-C(9)-C(8); 107.4(5)°로 사면체각 $\approx 109^\circ$ 보다 작게 나타났다. 이는 본 시료의 구조상 5각 고리를 형성하기 때문으로 보여지며, 선행연구인 M. Zehnder²⁾와 Z. Wang³⁾가 보고한 값들인 [101.6°, 101.6°, 103.7°, 103.7°, 106.7°]과 [99.4°, 103.3°, 104.4°, 102.8°, 105.0°]에서도 유사한 값들을 갖고 있다.

C(2)-C(3)-C(5)-C(6)와 C(7)-C(8)-C(9)-C(1)이 이루는 torsion angle은 $-179.2(5)^\circ$ [-180.4° (M. Zehnder²⁾), -183.8° (Z. Wang³⁾]와 $-177.8(6)^\circ$ [-179.6° (M. Zehnder²⁾), -180.8° (Z. Wang³⁾]을 이루고 있다.

4개 원자 C(1), C(2), C(3), C(9)들이 만드는 면 [plane A], C(3), C(5), C(8), C(9)이 만드는 면 [plane B], C(5)C(6)C(7)C(8)이 만드는 면 [plane C] 들은 각각 0.002 Å, 0.008 Å, 0.004 Å 내에서 최적 평면을 이루고 있다. Plane A와 plane B, plane B와 plane C는 각각 69.3(3)°, 65.6(3)°의 이면각을 이루고 있다.

분자간의 가장 가까운 intermolecular contact는 O(3)와 C(5)가 $(-x+1/2, y-1/2, z-1/2)$ symmetry로 3.179(8) Å으로 분자간 packing은 van der Waals 결합을 하고 있다.

참고문헌

- 1) G. S. Wang, *J. Ethnopharm.*, **26**, 147 (1989).
- 2) M. Zehnder and U. Thewalt, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 740 (1977)
- 3) Z. Wang, H. Leng and J. Liu, *Fenz. Kex. Yu Huax. Yanjiu*, **4**, 385 (1984)
- 4) G. M. Sheldrick, "SHELXS-97", Program for the solution of crystal structures, Univ. of Gottingen, Germany (1997).
- 5) G. M. Sheldrick, "SHELXL-97", Program for the refinement of crystal structures, Univ. of Gottingen, Germany (1997).
- 6) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 837-838 (1999).
- 7) International Tables For X-Ray Crystallography, Vol. III, Kynoch Press Birmingham, England (1986).
- 8) M. J. Yoon and Y. H. Kim, *Acta Cryst*, **C51**, 1374-1377 (1995).