

Cholesteryl Hemisuccinate의 구조

박 영 자

숙명여자대학교 화학과

Structure of Cholesteryl Hemisuccinate

Young Ja Park

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

요 약

Cholesteryl hemisuccinate($C_{31}H_{50}O_4$)의 구조를 X-선 회절법으로 연구하였다. 이 화합물의 결정의 공간군은 $P2_12_12_1$ 이며, 단위세포내에 결정학적으로 서로 독립적인 4개의 분자들로 구성되어있다. 이들 분자들은 두개의 분자들이 수소결합으로 결합된 hydrogen-bonded dimer 두쌍을 만들며, 결정내에서 단단히 결합되어있다. 두쌍의 hydrogen bonded dimer들은 각각 $b = 0.0$ 과 $b = 0.25$ 부근에서 head to head 배열을 이루며, c -축에 나란하게 배열되어있다. 수소결합의 영향으로 결정의 녹는점이 180°C 으로 높다.

Abstract

The crystal structure of cholesteryl hemisuccinate ($C_{31}H_{50}O_4$) was investigated by X-ray diffraction method. The cholesterol fragment of the title compound were in good agreement with those for related cholesterol derivatives. The unit cell contains four cholesteryl hemisuccinate molecules that are not related by crystal symmetry and have their tetracyclic system almost parallel to each other. There are two pairs of hydrogen-bonded dimer between A and D molecules and B and C molecules. These two hydrogen-bonded dimers are parallel to the c -axis, and are closely packed.

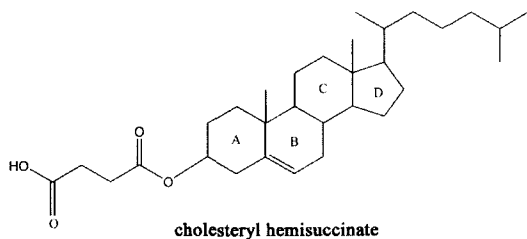
1. 서 론

우리 연구실에서는 일련의 cholesterol의 ester, carbonate, ether 유도체들의 결정구조를 연구하고 있다.¹⁻¹¹⁾ Cholesterol 유도체들의 결정은 유도체의 종류에 따라 독특한 열화학적 성질을 보여준다. 이들 유도체들은 원형질 지방단백질과 동물 세포막의 중요한 구성성분이며, 동맥경화증을 일으키는 plaque를 만드는 데 참여하고 있다. 특히 C3-OH기에 결합된 다양한 유도체마다 서로 다른 분자간 상호작용이 이들 분자 packing 구조에 커다란 영향을 주게 된다. 따라서 이들 화합물들의 crystallization과 packing mode는 결과적으로 더

복잡한 생화학적 계 들, 즉 세포막 구조와 동맥에 축적하는 plaque 형성 연구에 기초적인 정보를 제공하여 줄 수 있다.

Cholesterol 유도체들의 결정 구조들은 몇 가지 유형들로 나눌 수 있다.¹²⁾ 대표적인 결정구조형은 monolayer type I과 II, bilayer type, 변형된 새로운 형태의 monolayer type 등이다.

이번 연구는 cholesteryl hemisuccinate의 결정 구조에 관한 것이다. 화합물의 crystal data를 살펴 보면, space group $P2_12_12_1$ 이며 4개의 결정학적으로 서로 다른 분자들이 한 unit를 이루고 있다. 따라서 독특한 결정구조가 예상되어 연구하고자 한다.



2. 실험

Sigma Chemical Co.에서 구입한 시료를 저온에서 acetone에 녹여 만든 포화 용액을 서서히 증발시켜 prism 모양의 무색 투명한 단결정을 얻었다. 회절 반점들의 세기는 Enraf-Nonius CAD-4 diffractometer로, graphite-monochromatized Cu-K α radiation($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)을 사용하여 $\theta_{\max} 65^\circ$ 까지 얻었다. Data는 ω scan 사용하여 얻었다. Crystal data는 Table 1에 정리하였다.

화합물의 구조는 직접법으로 해석하였다. Tetra-

cyclic ring과 C(17) side chain 부분의 원자좌표들은 처음 얻은 E-map에서 얻었다. 나머지 원자들에 대한 좌표들은 최소자승법을 이용한 정밀화 과정을 통하여 정하였다. 모든 수소 원자들은 좌표는 geometry를 고려하여 계산하였다.

최종 정밀화 과정에서 수소 원자를 제외한 탄소와 산소의 원자들의 위치와 temperature factor는 anisotropic하게, 수소 원자들은 isotropic하게 정밀화한 결과 최종 R값은 5932개 회절반점들에 대하여 0.089이다.

사용한 computer program들은 다음과 같다. Data collection: CAD-4-PC software,¹³⁾ Cell refinement: SET4¹³⁾와 CELDIM,¹³⁾ Data reduction: WinGX,¹⁴⁾ 구조해석: SnB program,^{15,16)} 구조정밀화: SHELXL-97,¹⁷⁾ Molecular graphics: ORTEP3.¹⁸⁾

3. 결과 및 고찰

Cholesteryl hemisuccinate 결정의 단위세포 내에

Table 1. Summary of crystal data of cholesteryl hemisuccinate

Crystal data	
$C_{31}H_{50}O_4$	$D_x = 1.119$ (calc.) $g\ cm^{-3}$
$M_w = 486.7$	Cu-K α radiation
Orthorhombic, $P2_12_12_1$	
$a = 9.4064(13) \text{ \AA}$	$\mu = 0.07\ mm^{-1}$
$b = 24.4476(17) \text{ \AA}$	$T = 293(2) \text{ K}$
$c = 50.521(2) \text{ \AA}$	Prism, Colorless
$V = 11618(2) \text{ \AA}^3$	$0.25 \times 0.56 \times 0.88\ mm$
$Z = 16$	
Data collection	
Enraf-Nonius CAD-4	
Diffractometer	$\theta_{\max} = 65^\circ$
ω scan type	$h = 0 \rightarrow 10$
Absorption correction: none	$k = 0 \rightarrow 28$
10472 measured reflections	$l = 0 \rightarrow 59$
	3 standard reflections
5962 reflections with $I > 2\sigma(I)$	Frequency: 60 min
	Intensity decay: negligible
Refinement	
Refinement on F^2	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.2008P)^2 + 0.0000P]$
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.089$	where $P = (F_o^2 + F_c^2)/3$
$wR(F^2) = 0.234$	
$S = 1.139$	$(\Delta/\sigma)_{\text{mean}} = 0.069$
5962 reflections	$\Delta\rho_{\max} = 0.412\ e\text{\AA}^{-3}$
1465 parameters	$\Delta\rho_{\min} = -0.485\ e\text{\AA}^{-3}$
Extinction correction: none	

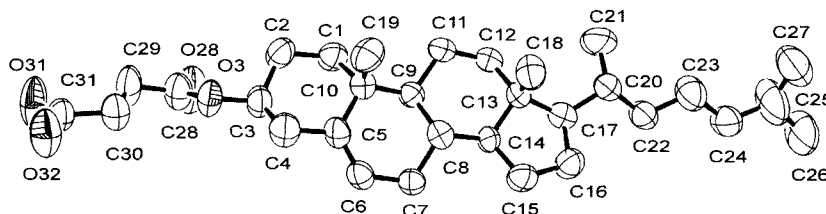


Fig. 1. Molecular conformation of Cholesteryl hemisuccinate with atomic numbering. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level and H atoms have been omitted for the sake of clarity.

는 결정학적으로 서로 독립적인 4개의 분자들 (A, B, C, D)이 들어 있다. 이들 4개의 서로 다른 분자들은, 두개 분자들이 hemisuccinate 부분에서 수소결합으로 결합되어있는 hydrogen-bonded dimer 두쌍을 만들고 있다. A분자와 D분자, B분자와 C분자, 두 분자들 간에 수소결합을 각각 두개씩 주고받고 있다. 수소결합의 방향은 산소에 결합되어있는 수소의 위치가 이번 X-선 회절실험에서는 정할 수가 없었으나 수소결합의 parameter들을 정리한 Table 2에서 보는 바와 같이 C=O의 결합길이와 C-OH의 결합길이들을 비교하여 A와 D분자

간의 수소결합에서는 C31-O32-H [A 분자]---> O32=C31-O31-H [D분자]--->O31=C31 [A분자], B와 C분자간 수소결합에서는 C31-O32-H [B 분자] --->O32=C31-O31-H [C분자]--->O31=C31 [B분자]로 예측할 수 있다. Hydrogen-bonded A-D 및 B-C dimer의 그림들은 Fig. 2에 표시하였다.

Cholesteryl hemisuccinate 분자의 결합길이와 결합각도는 다른 cholesterol 유도체들에서 발견된 값들과 비슷하다.¹⁻¹¹⁾ 화합물의 selected torsion angles은 Table 3에 정리하였다. Steroid skeleton ring의 torsion angle에서도 나타난 바와 같이, 네

Table 2. Hydrogen-bond parameters (Å, °)

C-O---O-C	C-O	O---O	O-C	C-O---O	O---O-C
(1) A-D intermolecular hydrogen-bond					
C31-O31 ←--- O31 ^a -C31 ^a	1.207(11)	2.628(9)	1.234(12)	123.7(8)	117.0(7)
C31-O32 ---> O32 ^a -C31 ^a	1.270(12)	2.653(9)	1.227(12)	115.0(7)	123.0(8)
(2) B-C intermolecular hydrogen-bond					
C31-O31 ←--- O31 ^b -C31 ^b	1.240(13)	2.672(10)	1.277(13)	128.0(8)	113.4(7)
C31-O32 ---> O32 ^b -C31 ^b	1.286(12)	2.678(11)	1.178(13)	112.1(7)	127.8(8)

Symmetry codes : (a) x, y, z - 1; (b) x - 1/2, -y + 1/2, -z + 2

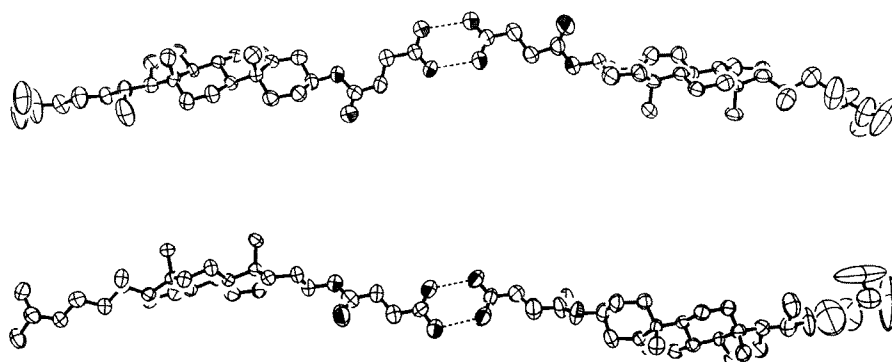


Fig. 2. Hydrogen bonded-dimers. top: A-D molecules, bottom: B-C molecules.

Table 3. Selected Torsion Angle ($^{\circ}$) of Cholesteryl hemisuccinate. The e.s.d.'s are in parentheses

Torsion angle	Mole. A	Mole. B	Mole. C	Mole. D
(1) Steroid skeleton				
Ring A				
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-55.9(13)	-53.7(12)	-57.4(12)	-56.5(14)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	56.6(12)	58.3(12)	61.1(12)	56.2(14)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-54.3(13)	-56.5(12)	-58.2(11)	-53.6(13)
C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	50.8(13)	50.3(13)	51.9(11)	52.2(13)
C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-46.6(11)	-42.3(11)	-44.7(10)	-47.9(12)
C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	48.7(11)	44.2(10)	47.5(11)	50.4(12)
Ring B				
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	2.2(14)	0.2(16)	1.6(16)	4.2(19)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	13.4(13)	12.1(15)	9.6(15)	13.1(17)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-43.2(10)	-39.8(11)	-37.8(11)	-44.1(12)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	61.1(9)	58.3(9)	57.5(9)	60.1(10)
C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-45.8(9)	-45.8(9)	-45.9(9)	-43.1(2)
C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	14.4(12)	16.4(12)	17.0(12)	11.3(14)
Ring C				
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-45.5(10)	-51.7(9)	-47.6(10)	-45.3(10)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	49.0(12)	53.3(10)	49.8(11)	47.3(11)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-56.8(12)	-56.8(10)	-55.8(11)	-54.1(11)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	56.8(10)	55.1(9)	56.2(10)	56.1(10)
C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-58.3(10)	-58.6(9)	-58.4(10)	-58.0(10)
C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	54.4(10)	58.2(9)	54.3(10)	53.4(10)
Ring D				
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	46.6(9)	48.1(8)	44.9(9)	42.9(9)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-31.9(10)	-39.0(9)	-34.7(11)	-31.0(10)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	5.4(11)	14.5(10)	10.8(13)	7.0(12)
C(15)-C(16)-C(17)-C(13)	22.4(10)	15.0(10)	16.4(13)	19.2(11)
C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-41.5(9)	-38.0(8)	-36.4(10)	-37.2(9)
(2) Chain				
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	175.2(8)	176.7(9)	180.0(9)	177.0(10)
C(2)-C(3)-O(3)-C(28)	82.5(12)	86.8(13)	143.8(11)	116.1(13)
C(3)-O(3)-C(28)-O(28)	2.4(17)	-4.4(18)	4.3(19)	2.9(19)
C(3)-O(3)-C(28)-C(29)	-176.4(10)	176.9(10)	-179.3(11)	-178.4(11)
O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	-175.9(9)	-179.1(9)	-176.5(8)	-175.2(10)
O(3)-C(28)-C(29)-C(30)	-30.7(17)	-168.0(12)	157.9(12)	179.8(10)
C(4)-C(3)-O(3)-C(28)	-155.8(9)	-151.4(11)	-96.6(12)	-122.1(12)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-166.2(12)	179.6(11)	173.8(12)	-174.9(9)
O(28)-C(28)-C(29)-C(30)	150.6(14)	13(2)	-26(2)	-1.6(19)
C(29)-C(30)-C(31)-O(31)	9.0(17)	13(2)	-36(2)	12.7(15)
C(29)-C(30)-C(31)-O(32)	-173.3(11)	-164.1(12)	149.3(14)	-167.7(11)
(3) Tail				
C(13)-C(17)-C(20)-C(21)	-58.6(15)	-52.4(11)	-57.7(16)	-54.0(14)
C(13)-C(17)-C(20)-C(22)	-178.7(8)	-177.5(7)	178.7(13)	-178.7(13)
C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	-179.6(12)	-175.0(9)	178.8(12)	-176.9(11)
C(16)-C(17)-C(20)-C(22)	60.3(12)	59.8(10)	57.8(17)	58.4(15)
C(17)-C(20)-C(22)-C(23)	-173.2(10)	-167.3(9)	172(4)	-166(2)
C(21)-C(20)-C(22)-C(23)	65.5(15)	65.9(12)	48(5)	68(3)
C(20)-C(22)-C(23)-C(24)	-178.8(11)	173.5(9)	179(4)	106(3)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-179(2)	170.6(11)	152(5)	173(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-179(2)	-176.5(11)	155(4)	172(4)
C(23)-C(24)-C(25)-C(27)	14(5)	56.8(15)	-69(5)	-10(6)

분자들의 ring A와 C는 chair form을 나타낸다. 반면 C5=C6 double bond의 영향으로 ring B는 twisted half chair 형의 ring을 이루고, ring D는 13 β , 14 α -half chair conformation을 갖는다.¹⁹⁾ C17 side chain은 C17과 C20~C26 원자들이 zigzag planar chain를 이루고 있고, C21과 C27은 plane에서 벗어나 있다. 분자 D에서만 C20-C22-C24-C25 torsion angle이 106°으로 꾸불어져있다. Hemisuccinate chain의 conformation은 분자 B, C, D에서는 C3, O3와 C28-C31 원자들 및 O32 원자는 extended zigzag conformation에서 크게 벗어나지 않고있다. A 분자에서는 O3-C28-C29-C30 torsion angle이 -30.7°을 이루며, 위의 세분자들과는 다른 conformation을 보여주고 있다.

Cholesteryl hemisuccinate의 결정 구조를 a 축으

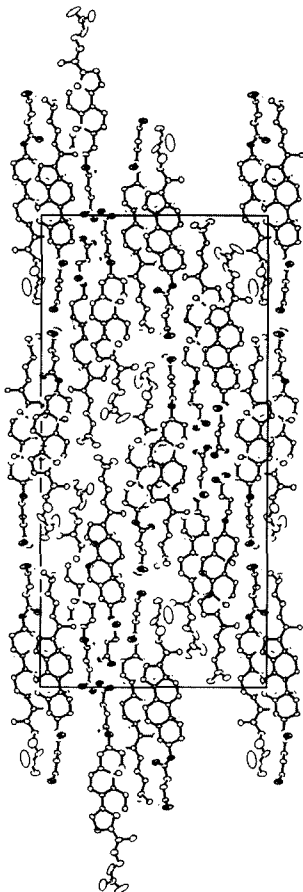


Fig. 3. The crystal packing viewed down the *b* axis. The *a* axis is horizontal.

로 투명한 packing 그림을 Fig. 3에 그렸다. 분자 A-D hydrogen bonded dimer들의 결정 내 배열을 Fig. 4(a)에 그렸다. A-D 분자들은 2₁ 나선축이 있는 *b* = 0.25 부근에서 head to head 배열을 이루며, *c* 축에 나란하게 놓여있다. 수소결합으로 결합된 A-D 분자들 두개의 쌍 분자들이 바로 옆에 배열되어 만들어진 부분결정구조에서는 layer을 형성하고 있다. Steroid tetracyclic ring들이 단위세포내의 2₁ 나선축 주위에서 약하게 겹쳐져서 놓여 있는 layer들과, layer 사이에서는 강한 수소결합으로 연결된 hemisuccinate 부분과 van der Waals 상호작용으로 결합된 isoprenoid들이 차지하고 있다.

분자 B-C hydrogen bonded dimer의 결정내 배열은 Fig. 4(b)에 그렸다. 분자 A-D의 Fig. 4a와 비슷하게 배열되어 있다. 이 경우에는 분자들이 *b* = 0.0 부근에 배열되어있어 수소결합으로 결합된

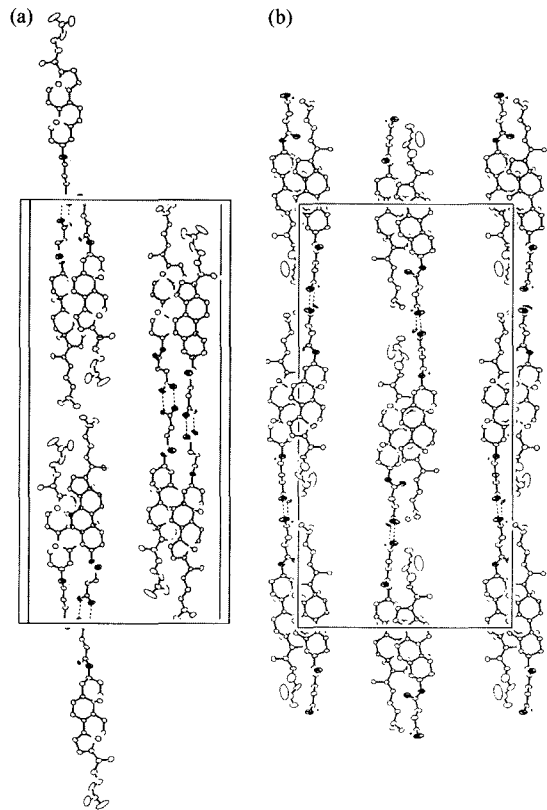


Fig. 4. Molecular Packing of Hydrogen-bonded dimers. Left: (a) Molecule A-D dimer, Right: (b) Molecule B-C dimer.

hemisuccinate 부분과 isoprenoid 부분들이 교대로 배열되어있으며 layer 사이를 구성하고 있다.

B-C분자들과 A-D분자들은 c 축 방향으로 약 $c = 0.28$ 정도 차이를 두고 놓여있다. 이들 4개의 분자들이 만드는 전체 결정구조에서는 위의 두 종류의 dimer들이 모여 있어 뚜렷한 layer 구조를 이루지 못하고 있다. 수소결합으로 인하여 이 화합물의 녹는점은 상당히 높아 180°C 이고, liquid crystalline state는 나타나지 않는다.

Supporting Information Materials

Cholesteryl hemisuccinate의 crystallographic data는 Cambridge Crystallographic Data Centre에게 deposition number CCDC 232434로 보관하였다.

감사의 글

본 연구는 숙명여자대학교 2002 학년도 교비 연구비 지원에 의해 수행되었으며, 이에 대하여 감사사를 드린다.

참고문헌

- 1) Park, Y. J. and Craven, B. M., *J. Korean Chem. Soc.*, **25**, 131 (1981).
- 2) Suh, I. H., Ko, T. S., Park, Y. J., Yoon, Y. K. and Saenger, W., *Acta Cryst.*, **C44**, 2163 (1988).
- 3) Park, Y. J. and Oh, J. H., *Korean J. Cryst.*, **11**, 84 (2000).
- 4) Kim, M. H., Park, Y. J. and Ahn, C. T., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **10**, 177 (1989).
- 5) Suh, H. R., Park, Y. J. and Craven, B. M., *J. Korean Chem. Soc.*, **34**, 29 (1990).
- 6) Yun, M. K., Park, Y. J., Shin, W. C. and Craven, B. M. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **10**, 335 (1989).
- 7) Park, Y. J., *Korean J. Cryst.*, **7**, 126 (1996).
- 8) Park, Y. J. and Shin, J. M., *Korean J. Cryst.*, **7**, 8 (1996).
- 9) Kang, B. K., Chung, M. J. and Park, Y. J., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **6**, 333 (1985).
- 10) Park, Y. J. and Ahn, C. T., *J. Korean Chem. Soc.*, **43**, 1 (1990).
- 11) Park, Y. J., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **25**, 751 (2004).
- 12) Craven, B. M., *Handbook of Lipid Research*, **Vol. 4**, The Physical Chemistry of Lipids, Chapter 6, "Cholesterol Crystal Structures : Adducts and Esters", Edit., Donald M. Small, Plenum Press, New York (1986).
- 13) Enraf-Nonius, CAD-4-PC Software, Version 1.1, Enraf-Nonius, Delft. The Netherlands (1992).
- 14) Farrugia, L. J., *J. Appl. Cryst.*, **32**, 837 (1999).
- 15) Miller, R., Gallo, S. M., Khalak, H. G. and Weeks, C., *SnB 1.5*, Medical Foundation of Buffalo, New York, U. S. A. (1996).
- 16) Langs, D. A., Miller, R., Hauptman, H. A. and Han, G. W., *Acta Cryst.*, **30**, 81 (1995).
- 17) Sheldrick, G. M., *SHELX-97*, Institute Fur Anorganische chemie der Univ., FRG (1997).
- 18) Burnett, M. N. and Johnson, C. K., *ORTEP III*, Oak Ridge National Lab. Tennessee, U.S.A. (1996).
- 19) Duax, W. L. and Norton, D. A., "Atlas of Steroid Structure", **Vol. 1**, Plenum Press, New York, U.S.A. (1975).