

본 연구는 91년도 서울시립대학교 학술연구 조성비에 의한 이루어진 것임

설피소미딘의 결정구조

정종순 · 조성일 · 정용제*

서울시립대학교 화학공학과

* 충북대학교 생화학과

The Crystal Structure of Sulfisomidine

Jong-Soon Chung, Sung-II Cho, Yong-Jae Chung*

Dept. of Chemical Engineering, Seoul City University, Korea

* Dept. of Bio Chemistry, Chung-Buk National University, Korea

요 약

4-Amino-n-(2,6-dimethyl-4-pyrimidnyl) benzenesulfonamide, $C_{12}H_{14}N_4O_2$ 의 단위세포상수는 $a=12.626$, $b=11.262$, $c=9.375$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V=1333.07 \text{ \AA}^3$, $D_{cal}=1.390 \text{ g / cm}^3$, $T=295\text{K}$, 공간군은 $Pca2_1$ 이고 사방정계이며 $Z=4$ 이다. $\lambda(\text{Cu-K}\alpha)=1.5418 \text{ \AA}$ 을 사용한 1068개의 회절반점에 대한 최종신뢰도 R값은 $R=0.040$, weighted R값 $R_w=0.046$ 이다. 본 화합물은 c 축 방향으로 층을 이루고 있는 층상구조이다. 각 층은 H(N2)와 N(3), H(N1A)과 O(1)간에 강한 수소결합으로 연결되어 지고 있다.

Abstract

4-Amino-n-(2,6-dimethyl-4-pyrimidnyl) benzene-sulfonamide, $C_{12}H_{14}N_4O_2$. Unit cell parameters are $a=12.626$, $b=11.262$, $c=9.375$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V=1333.07 \text{ \AA}^3$, $D_{cal}=1.390 \text{ g / cm}^3$, and $\lambda(\text{Cu-K}\alpha)=1.5418$, The space group is $Pca2_1$, Orthorhombic. The final R factor of 1068 unique observed reflections is $R=0.040$. Two pair of molecules which related by

symmetry operation has strong hydrogen bond. One is between H(N2) and N(3), and the other is H(N1A) and O(1).

서 론

Sulfisomidine은 1950년 antibacterial activity를 갖는 Sulfonamide 계통의 물질 연구의 일환으로 Matsakawa(J. Pharm. soc. Japan 70, 283(1950))에 의해 보고되어졌다. 일반적으로 Sulfonamides는 antibacterial activity를 가지며 그들의 용해도와 흡수 정도에 따라 넓은 영역의 질병에 응용되어진다.

일반적으로 낮은 흡수정도를 갖는 것은 위장계통의 질병의 치료에 쓰이며 높은 용해도와 높은 흡수정도를 갖는 것은 순환기 계통의 질병에 사용되어진다. 본 연구에 사용된 Sulfisomidine은 다른 Sulfonamides에 비해 산과 염기에 모두 높은 용해도를 가지며 쉽게 응집되지 않는 성질때문에 인체내의 기관에서 오랜 지속력과 높은 흡수정도를 가져 매우 우수한 효능을 보여 준다. Sulfonamides물질들은 대개 한 개 혹은 두 개의 CH_3 Group를 가질 때 이 CH_3 Group이 물질의 용해도를 증가시키며 단백질과 결합하는 성질을 높여주는 경향이 있다고 보고

되어 있다.^{2),3)} Sulfisomidine의 기본구조는 2개의 CH₃이 결합한 육원환과 NH₂가 결합한 육원환이 -SO₂NH-bridge에 의해 연결되어진 구조를 나타내고 있다. 위와 같은 Sulfisomidine의 특성과 효과에 관심을 갖고 Sulfisomidine의 3차원 입체구조를 규명함으로써 Sulfisomidine의 기초연구에 도움이 되고자 한다.

실험 및 정밀화

Sulfisomidine의 분말시약(Aldrich)을 Acetone 용

액에 용해시켜 느린 증발법에 의해 얻은 결정은 무색 투명한 바늘 형태이다. 미국 피츠버그 대학의 Enraf-Nonius CAD-4 Diffractometer로 λ=1.5418(Cu-Kα)에서 회절 Data를 수집하였다. scan type는 2θ-ω scan type이며 data수집 속도는 30°/min으로 2θ 값은 최고값을 40°로 하였다. 이 중 25개의 회절 data를 이용하여 단위세포상수를 구하였으며 그결과는 a=12.626, b=11.262, c=9.375, α=β=γ=90°, Z=4이다. data수집중 (-2, 1, 2), (-4, -1, 2), (-3, 4, 1)의 세 회절 data를 standard reflection으로 사용하였으며 -13<h<13, -14<k<14, -11<l<11, 에서 총 1068개의 회절 data를 구조해석에 사용하였다.

구조해석 및 정밀화에서는 Shelxs-86 program을 이용한 direct method로 수소 이외의 원자를 찾았으며 Shelxs-76 program을 사용한 Fourier map으로 수소의 위치를 결정하였다. 위치결정 후 least squares method를 사용하여 정밀화한 결과 최종 R값 R=0.040, weighted R값 Rw=0.046이었다. 이 과정에 의한 최종 좌표값과 equivalent thermal parameters는 표-1에 나타내었고 non-hydrogen atoms의 anisotropic thermal parameters는 표-2에 나타내었다.

표-1 Positional parameters and equivalent thermal parameters.

atom	x	y	z	U(eq)
C(1)	0.5166(7)	0.4119(7)	0.2699(9)	0.049
C(2)	0.5584(7)	0.5203(7)	0.3063(12)	0.066
C(3)	0.6407(6)	0.5687(7)	0.2301(11)	0.053
C(4)	0.6833(6)	0.5071(7)	0.1179(11)	0.050
C(5)	0.6409(6)	0.3976(6)	0.0797(10)	0.043
C(6)	0.5572(5)	0.3496(6)	0.1539(8)	0.035
C(7)	0.6445(5)	0.0892(5)	0.2349(8)	0.032
C(8)	0.6733(5)	-0.0010(6)	0.3321(9)	0.033
C(9)	0.7772(5)	-0.0280(5)	0.3498(9)	0.033
C(10)	0.8209(5)	0.1205(6)	0.1815(8)	0.035
C(11)	0.9045(6)	0.1899(8)	0.1100(13)	0.053
C(12)	0.8222(6)	-0.1167(6)	0.4512(9)	0.042
N(1)	0.6798(8)	0.6778(7)	0.2690(13)	0.081
N(2)	0.5413(4)	0.1125(5)	0.2174(8)	0.032
N(3)	0.8496(4)	0.0320(5)	0.2679(7)	0.035
N(4)	0.7198(4)	0.1521(5)	0.1618(7)	0.036
O(1)	0.3893(3)	0.2223(4)	0.1315(7)	0.045
O(2)	0.5317(5)	0.1869(5)	-0.0380(6)	0.048
S	0.5021(1)	0.2133(1)	0.1051(0)	0.033
H(1)	0.459 (8)	0.380 (9)	0.322 (12)	0.069
H(2)	0.530 (8)	0.551 (9)	0.411 (11)	0.059
H(4)	0.737 (5)	0.540 (5)	0.061 (6)	0.014
H(5)	0.665 (5)	0.365 (6)	0.002 (9)	0.042
H(8)	0.621 (6)	-0.045 (7)	0.379 (9)	0.041
H(11A)	0.893 (6)	0.274 (7)	0.081 (9)	0.113
H(11B)	0.959 (7)	0.201 (7)	0.170 (9)	0.121
H(11C)	0.921 (6)	0.146 (7)	0.016 (10)	0.132
H(12A)	0.766 (6)	-0.146 (6)	0.526 (10)	0.076
H(12B)	0.847 (6)	-0.178 (7)	0.418 (10)	0.146
H(12C)	0.873 (6)	-0.101 (7)	0.501 (10)	0.091
H(2N)	0.490 (6)	0.069 (8)	0.277 (10)	0.153
H(N1A)	0.758 (9)	0.704 (6)	0.224 (9)	0.059
H(N1B)	0.682 (6)	0.716 (7)	0.370 (10)	0.100

Anisotropically refined atoms are given the from of the isotropic equivalent displacement parameters defined as (4/3) × [a²U₁₁+b²U₂₂+c²U₃₃+a²b²(cos γ)U₁₂+a²c²(cos β)U₁₃+b²c²(cos α)U₂₃]

표-2 Anisotropic thermal parameters for non-hydrogen atoms(×10³)

atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	52(4)	41(4)	53(5)	-10(4)	21(4)	-10(4)
C(2)	81(7)	41(4)	75(6)	-26(4)	28(5)	-7(4)
C(3)	56(4)	47(4)	58(5)	-6(4)	10(4)	-15(4)
C(4)	44(4)	49(4)	58(5)	5(4)	14(4)	-16(3)
C(5)	42(4)	40(4)	48(5)	-3(3)	9(4)	-3(3)
C(6)	27(3)	36(3)	43(4)	0(3)	0(3)	1(3)
C(7)	23(3)	32(3)	40(4)	-9(3)	3(3)	-5(2)
C(8)	26(3)	32(3)	42(4)	-1(3)	5(3)	-3(3)
C(9)	30(3)	30(3)	38(3)	-6(3)	-4(3)	-2(2)
C(10)	23(3)	40(3)	44(4)	-7(3)	3(3)	-1(3)
C(11)	29(4)	63(5)	68(6)	11(6)	3(4)	-11(3)
C(12)	39(4)	45(4)	43(4)	1(4)	-3(4)	6(3)
N(1)	88(6)	62(5)	95(7)	-29(5)	23(6)	-34(4)
N(2)	19(2)	36(3)	42(3)	3(3)	0(2)	-1(2)
N(3)	21(3)	45(3)	39(3)	-1(3)	2(2)	0(2)
N(4)	25(3)	36(3)	47(3)	-4(3)	2(2)	-3(2)
O(1)	26(2)	47(3)	61(4)	0(3)	-5(2)	2(2)
O(2)	57(3)	54(3)	34(3)	-8(3)	1(3)	-1(3)
S	26(1)	32(1)	40(1)	-2(1)	-4(1)	-1(1)

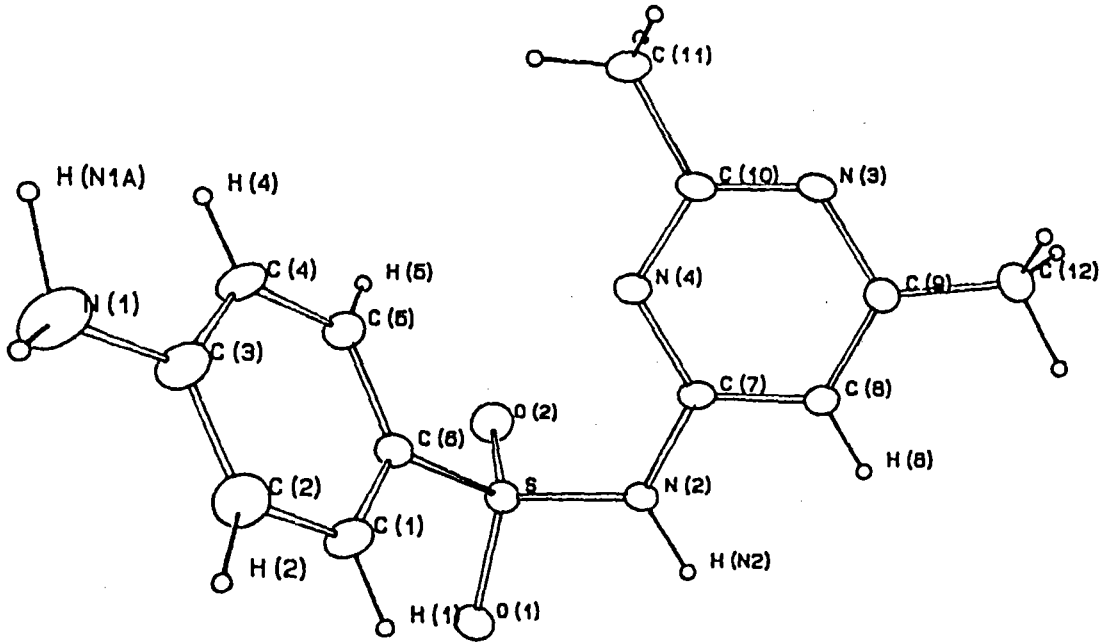


그림-1. Diagram of one molecule

결과 및 고찰

Labelling한 분자를 그림-1에 나타내었다. 이 분자에 대한 각 원자간의 거리와 각도는 표-3과 표-4에 나타내었다. A-ring의 C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(6) 원자들과 B-ring의 C(7), C(8), C(9), C(10), N(3), N(4)의 원자들은 모두 결합각이 120° 내외로 평면적인 ring에서의 그 값들과 유사하게 나왔으며 각 ring의 planarity는 표-5의 torsion angles와 표-6의 least squares plane으로 알아볼 수 있다. A-ring에서 C(1), C(2), C(3), C(4), C(5), C(6)간의 torsion angles는 각각 -1.3 , 1.7 , -0.6 , -1.0 , 1.4 -0.3° 로서 한 평면을 이루고 있음을 알 수 있고 A-ring과 결합되어 있는 N(1)과 S원자의 torsion angles는 C(1)-C(2)-C(3)-N(1)이 179.4° , C(4)-C(5)-C(6)-S가 179° 로 같은 평면위에 존재함을 알 수 있다.

A-ring을 least-squares plane으로 보았을 때 이 ring에 속한 원자들은 평면으로 부터의 거리가 각각 0.0079 , 0.0033 , -0.0108 , 0.0074 , 0.0033 , -0.0074 \AA 이며 Ring과 결합된 원자 N(1)이 -0.275 \AA S가 -0.0388 \AA 이다. 또한 B-ring에 속한 C(7),

C(8), C(9), C(10), N(3), N(4)의 각 torsion angles가 -2.1 , 5.2 -4.3 , 0.1 , 3.0 , -2.0 평균 2.78° 로 한 평면에 존재함을 할 수 있으며 이 ring과 결합되어 있는 C(11), C(12), N(2)의 torsion angles는 C(11)-C(10)-N(4)-C(7)이 -177.1° , C(7)-C(8)

표-3 Bond distances of sulfisomidine

atom	distance(Å)	atom	distance(Å)
C(1)-C(2)	1.373(12)	C(1)-C(6)	1.392(11)
C(2)-C(3)	1.375(13)	C(3)-C(4)	1.370(13)
C(3)-N(1)	1.374(12)	C(4)-C(5)	1.391(10)
C(5)-C(6)	1.376(10)	C(6)-S	1.746(7)
C(7)-C(8)	1.413(10)	C(7)-N(2)	1.339(8)
C(7)-N(4)	1.369(9)	C(8)-C(9)	1.358(9)
C(9)-C(12)	1.491(10)	C(9)-N(3)	1.371(9)
C(10)-C(11)	1.475(11)	C(10)-N(3)	1.334(9)
C(10)-N(4)	1.338(8)	N(2)-S	1.625(6)
O(1)-S	1.449(4)	O(2)-S	1.424(6)
C(1)-H(1)	0.95(10)	C(2)-H(2)	1.10(10)
C(4)-H(4)	0.94(6)	C(5)-H(5)	0.87(8)
C(8)-H(8)	0.93(8)	C(11)-H(11A)	1.00(9)
C(11)-H(11B)	0.89(9)	C(11)-H(11C)	1.03(9)
C(12)-H(12A)	1.05(9)	C(12)-H(12B)	0.82(8)
C(12)-H(12C)	0.82(8)	N(1)-H(N1A)	1.12(11)
N(1)-H(N1B)	1.04(9)	N(2)-H(N2)	0.99(9)

표-4 Bond angles

C(3)-C(2)-C(1)	121.0(9)	C(4)-C(3)-C(2)	119.7(8)
C(5)-C(4)-C(3)	119.7(8)	C(5)-C(6)-C(1)	118.7(7)
C(6)-C(1)-C(2)	120.0(8)	C(6)-C(5)-C(4)	120.9(8)
C(9)-C(8)-C(7)	119.3(6)	C(10)-N(3)-C(9)	121.8(5)
C(10)-N(4)-C(7)	117.1(6)	C(12)-C(9)-C(8)	126.6(7)
N(1)-C(3)-C(2)	119.3(9)	N(1)-C(3)-C(4)	121.0(8)
N(2)-C(7)-C(8)	118.1(6)	N(2)-S-C(6)	108.8(3)
N(3)-C(9)-C(8)	117.8(6)	N(3)-C(9)-C(12)	115.7(6)
N(3)-C(10)-C(11)	118.5(6)	N(4)-C(7)-C(8)	121.1(6)
N(4)-C(7)-N(2)	120.9(6)	N(4)-C(10)-C(11)	118.6(7)
N(4)-C(10)-N(3)	122.8(6)	O(1)-S-C(6)	106.5(3)
O(1)-S-N(2)	103.7(3)	O(2)-S-C(6)	109.0(3)
O(2)-S-N(2)	112.6(3)	O(2)-S-O(1)	115.7(4)
S-C(6)-C(1)	120.1(6)	S-C(6)-C(6)	121.3(6)
S-N(2)-C(7)	120.8(5)		
H(1)-C(1)-C(2)	120(6)	H(1)-C(1)-C(6)	120(6)
H(2)-C(2)-C(1)	112(5)	H(2)-C(2)-C(3)	126(5)
H(4)-C(4)-C(3)	121(4)	H(4)-C(4)-C(5)	119(4)
H(N1A)-N(1)-C(3)	117(4)	H(N1B)-N(1)-C(3)	128(5)
H(N1A)-N(1)-H(N1B)	103(6)	H(8)-C(8)-C(7)	121(5)
H(8)-C(8)-C(9)	120(5)	H(5)-C(5)-C(4)	117(5)
H(5)-C(5)-C(6)	122(4)	H(11A)-C(11)-C(10)	122(4)
H(11B)-C(11)-C(10)	110(5)	H(11B)-C(11)-H(11B)	98(7)
H(11C)-C(11)-C(10)	106(4)	H(11C)-C(11)-H(11A)	105(7)
H(11C)-C(11)-H(11B)	117(7)	H(12A)-C(12)-C(9)	112(5)
H(12B)-C(12)-C(9)	118(7)	H(12B)-C(12)-H(12A)	104(7)
H(12C)-C(12)-C(9)	121(6)	H(12C)-C(12)-H(12A)	103(8)
H(12C)-C(12)-H(12B)	96(8)	H(N2)-N(2)-C(7)	117(5)
H(N2)-N(2)-S	121(5)		

표-5 Torsion angles of A,B-plane

A-ring : Planer conformation		B-ring : Planer conformation	
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.3	C(7)-C(8)-C(9)-N(3)	-2.1
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.7	C(8)-C(9)-N(3)-C(10)	5.2
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.6	C(9)-N(3)-C(10)-N(4)	-4.3
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.0	N(3)-C(10)-N(4)-C(7)	0.1
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	1.4	C(10)-N(4)-C(7)-C(8)	3.0
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.3	N(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-2.0
AVERAGE	1.12	AVERAGE	2.78
* N(1)-C(3)-C(4)-C(5)	-179.0	* C(11)-C(10)-N(3)-C(9)	172.8
* C(4)-C(5)-C(6)-S	179.0	* C(10)-N(3)-C(9)-C(12)	-174.4
		* N(2)-C(7)-C(8)-C(9)	178.7

-C(9)-C(12)가 177.5°, N(2)-C(7)-N(4)-C(10)이 -177.7°로 같은 평면상에 존재함을 알 수 있다. B-ring을 least-squares plane으로 보았을 때 이 평면상의 각 원자는 평면으로부터 각각 0.0231, -0.0041, -0.0258, -0.0119, 0.0241, -0.0131 Å이며 B-ring과 결합된 C(11)이 -0.1157 Å, C(12)가 -0.1087 Å, N(2)가 0.0706으로 나타났다.

이 두 평면 사이의 각은 101.06°이다.

Packing 모양을 보면 두개의 수소결합에 의해 연결된 분자들이 c축에 수직하게 쌓여진 모양을 나타낸다. c-axis view로 본 한 단위세포안의 네개의 분자가 겹쳐진 모양을 그림-6에 나타내었으며 한 층에서의 수소결합경향을 나타내는 4개의 단위세포의 모양을 그림-7에 나타내었다. 두 개의 수소결

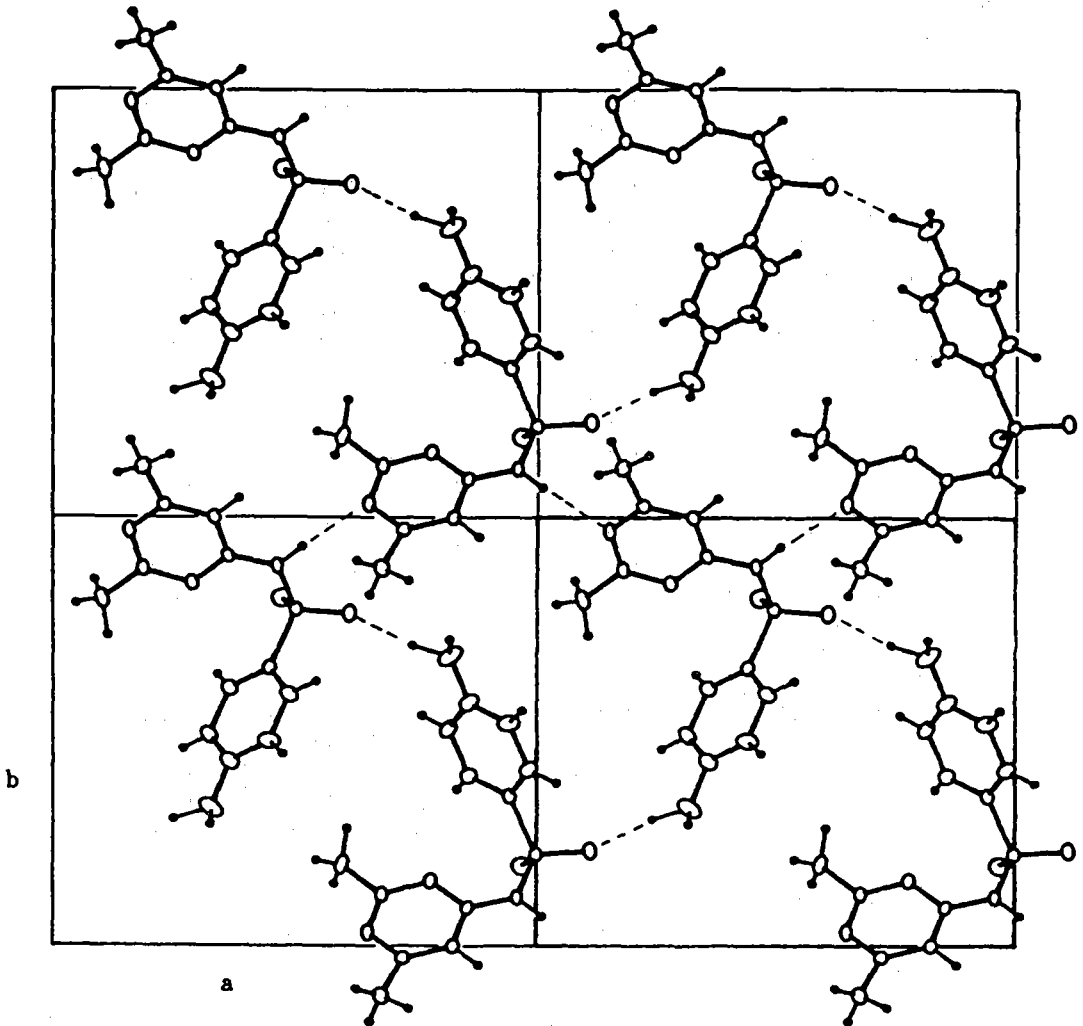


그림-2. Hydrogen-bond diagram of four unit cells(c-axis view)

표-6. Least-squares planes

Crystallographic equation of plane include A-ring

$$0.64636X - 0.45488Y + 0.61262Z = 3.64768$$

atom	distance	atom	distance
C(1)	0.0079	C(2)	0.0033
C(3)	-0.0108	C(4)	0.0074
C(5)	0.0033	C(6)	-0.0074
N(1)*	-0.0275	S*	-0.0388

Crystallographic equation of plane include B-ring.

$$-0.7693X - 0.66621Y - 0.74179Z = -2.95209$$

atom	distance	atom	distance
C(7)	0.0231	C(8)	-0.0041
C(9)	-0.0258	C(10)	-0.0119
N(3)	0.0241	N(4)	-0.0131
C(11)*	-0.1157	C(12)*	-0.1087
N(2)*	0.0706		

Angle between A and B-ring 101.60°

*atoms not included in the plane definition

표-7. Hydrogen bonds of sulfisomidine

N(2) - H(N2) ----- N(3)	
	D H A
distance	D-H 0.989 H-A 2.104 D-A 2.954
angle	D-H ----- A 143.03°
N(1) - H(N1A) ----- O(1)	
	D H A
distance	D-H 1.117 H-A 2.043 D-A 3.105
angle	D-H ----- A 176.51°

합 중 하나는 한 분자와 그 분자가 단위세포 b축 1/2 지점에 수직하고 a축에 평행한 축에 대해 a-gride symmetry로 이동된 분자사이에 H(N1A)와 O(1)간의 수소결합을 갖는다. 또 다른 수소결합은 한 분자와 그 분자가 b축의 원점에 수직한 축에 대해 a-gride로 이동된 분자사이에 H(N2)와 N(3) 간의 수소결합을 갖는다. 두 개의 수소결합의 길이와 각도는 표-7에 나타나 있다. 아울러 공간적인 분자모양을 알기쉽게 나타내기위하여 그림-3에 두 단위세포의 stereoscopic diagram을 나타내었다.

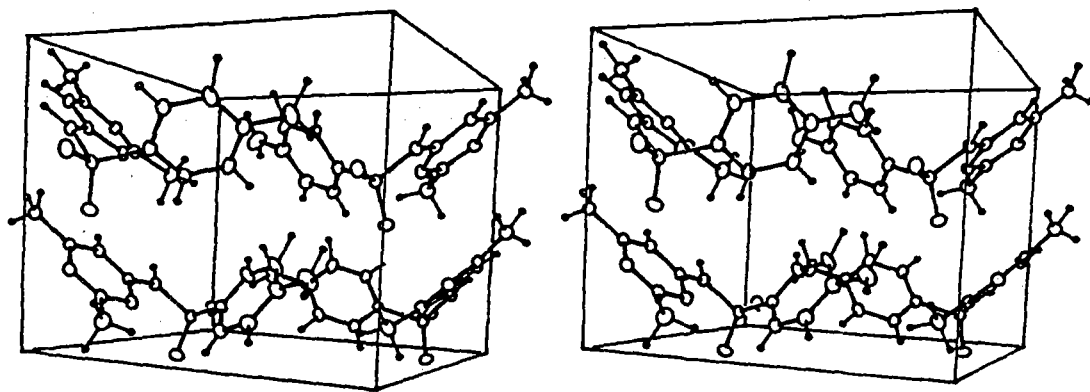


그림-3. Stereoscopic view diagram of two unit cells(b-axis view)

참고문헌

- 1) Matsakawa, J. of Pharm. Soc. Japan, 70:283(1950).
- 2) Anand, N., Antibiotics VIII - Mechanism of Antimicrobid and Antitumor Agents, Springer Verlag. (1975)
- 3) Ellard, G., Absorption, Metabolism and Excretion of Di(p - aminophenyl) sulphone(Dapsone) and Di(p - aminophenyl) Sifoxide in man, Brit. J. Pharmacol, 26 : 212 (1966)
- 4) Sheldrick, G. H., Shelx - 86 program for structure determination, Univ. of Cambridge, England (1986)
- 5) Sheldrick, G. H., Shelx - 76 program for structure determination, Univ. of Cambridge, England (1976)
- 6) Hahn, T., International Table for Crystallography, Vol. 1, 216 (1983)
- 7) Johnson, C.K., ORTEP. Report ORNAL - 5183, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee (1976)