

# Fluocinolone Acetonide의 결정 및 분자구조

정 종 순 · 조 성 일 · 정 용 제\*

서울시립대학교 화학공학과

\* 충북대학교 생화학과

(1992. 6. 10 접수, 1992. 6. 23 채택)

## The Crystal and Molecular Structure of Fluocinolone Acetonide (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)

Jong-Soon Chung, Sung-II Cho and Yong Je Chung\*

Dept. of Chemical Engineering, Seoul City University, Seoul, Korea

\* Dept. of Biochemistry, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

(Received June 10, 1992, Accepted June 23, 1992)

### Abstract

6, 9-Difluoro-11, 21-dihydroxy-16, 17-[(1-methylethylidene)bis(oxy)]-pregna-1, 4-diene-3, 20-dione (fluocinolone acetonide), C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, trigonal, R3 (defined as a hexagonal lattice), a = b = 17.896 Å, c = 18.365 Å, V = 5094.3 Å<sup>3</sup>, Z = 9, λ (MoK α) = 0.7107 Å, D<sub>m</sub> = 1.31 g/cm<sup>3</sup>, D<sub>x</sub> = 1.328 g/cm<sup>3</sup> T = 298 K, final R = 0.050 for 1101 unique observed reflections. The molecule has conformational features in common with other corticosteroids. Three molecules related by 3-fold symmetry are involved in hydrogen bonding, forming a layer of molecules perpendicular to the c-axis.

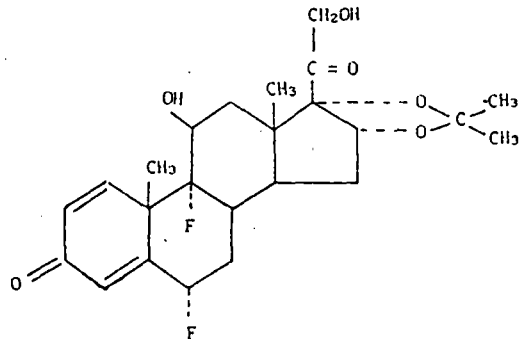
### 요 약

플루오로시노론 아세토나이드, C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 삼사정계, 공간군 R3(육방정계 단위세포), a = b = 17.896 Å, c = 18365 Å, V = 5094.3 Å<sup>3</sup>, Z = 9 λ(MoK α) = 0.7107 Å, D<sub>m</sub> = 1.31 g/cm<sup>3</sup>, D<sub>x</sub> = 1.328 g/cm<sup>3</sup>, T = 298 K, 1101 개의 독립된 회절반점에 대한 최

종신뢰도값 R = 0.050. 분자구조는 관련된 코티코스테로이드 화합물의 구조와 일치한다. 3회 회전 대칭 관계에 있는 세개의 분자가 수소결합에 의해서로 연결되어, c-축에 수직인 층을 형성한다.

### 서 론

Fluocinolone Acetonide (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>O<sub>6</sub>)는 1960년 Mills 등에 의해 합성되었다<sup>1)</sup>. 이 화합물은 corticosteroid 계통의 물질로, 소염작용을 갖는다. Sterol 기본구조의 6α와 9α와 위치에 두개의 작용기가 모두 플루오르로 치환된 본 화합물은 두개



의 작용기가 염소 또는 브롬으로 치환된 화합물에 비하여 소염작용이 대단히 크다는 것이 보고되었다<sup>2,3)</sup>. Corticosteroid 계통의 일련의 화합물의 생화학적 활성과 구조의 관계에 관한 기초연구의 일환으로, flucinolone Acetonide의 결정구조를 X-선 회절법을 이용하여 결정하였다.

## 방 법

Aldrich로부터 구입한 flucinolone acetonide 분말을 아세톤에 용해시킨 후 서서히 증발시켜 육각기둥 모양의 무색 결정을 얻었다. 사염화탄소와 벤젠을 이용한 밀도구배법(density gradient method)에 의해서 측정된 밀도는 1.31 g/cm<sup>3</sup>로 단위세포상수로부터 계산된 값 1.328 g/cm<sup>3</sup>과 측정오차 범위내에서 (0.02 g/cm<sup>3</sup>) 일치하였다.

Enraf-Nonius CAD4 Diffractometer (50 kV, 20 mA; MoK $\alpha$  radiation, 0.7107 Å)를 사용하여 회절 데이터를 수집하였다.  $8^\circ \leq \theta \leq 12^\circ$  사이의 25개 회절반점을 이용하여 단위세포상수를 구하였다. 이 결과 flucinolone acetonide 결정은 공간군 R3인 삼사정계로 단위세포상수가  $a=17.895$  Å,  $b=18.365$  Å,  $\alpha=\beta=90^\circ$ ,  $\gamma=120^\circ$ 인 육방정계 단위세포로 정의되었을 때  $Z=9$ 로 밝혀졌다.  $\omega/\theta$  scan 방법으로 9°/min의 scan 속도로 측정된  $21 \leq h \leq 0$ ,  $21 \leq k \leq -21$ ,  $21 \leq l \leq 0$ 의 회절반점들의 세기는 구조인자로 변환되었다. 총 1101개의 유용한 데이터가 구조해석에 사용되었다.

SHEL86 program<sup>4)</sup>을 이용하여 직접법으로 결정된 회절반점의 위상으로부터 계산된 전자밀도 지도를 해석하여 32개의 non-hydrogen atoms의 좌표를 결정하였다. 이 좌표를 isotropic least-squares 방법으로 정밀화시킨 후 SHELX76 program<sup>5)</sup>을 이용하여 계산된 difference Fourier map으로부터 수소원자들의 좌표를 결정하였다. 모든 원자의 좌표를 anisotropic least-squares 방법으로 정밀화한 결과 1101개의 회절반점에 대하여 최종신뢰도값  $R=0.050$ 이었으며 weighted  $R$  ( $R_w$ )=0.042이었다. 각 원자의 최종좌표는 Table 1에 나타내었다.

Table 1. Atomic parameters and thermal parameters.  
The e. s. d's are in parentheses.

atom	x	y	z	Ueq
C(1)	6230(4)	1638(4)	-54(4)	0.045
C(2)	5655(5)	1825(4)	-314(4)	0.049
C(3)	4798(4)	1490(4)	16(4)	0.047
C(4)	4595(4)	905(4)	631(4)	0.045
C(5)	5167(4)	694(4)	896(4)	0.042
C(6)	4947(4)	71(4)	1504(4)	0.045
C(7)	5054(4)	-676(4)	1273(4)	0.047
C(8)	5944(4)	-395(4)	978(3)	0.035
C(9)	6210(4)	289(4)	378(3)	0.035
C(10)	6088(4)	1073(4)	602(4)	0.039
C(11)	7091(4)	538(4)	22(3)	0.040
C(12)	7140(4)	-258(4)	-217(4)	0.042
C(13)	6898(4)	-929(4)	384(4)	0.036
C(14)	5988(4)	-1164(4)	663(3)	0.034
C(15)	5717(4)	-1970(4)	1121(4)	0.045
C(16)	5949(4)	-2494(4)	609(4)	0.044
C(17)	6692(4)	-1851(4)	110(3)	0.037
C(18)	7570(4)	-626(4)	987(4)	0.048
C(19)	6709(4)	1647(4)	1217(4)	0.053
C(20)	7476(4)	-1967(4)	93(4)	0.042
C(21)	8047(5)	-1669(5)	-561(4)	0.063
C(22)	5562(4)	-2846(4)	-598(4)	0.044
C(23)	4904(5)	-2818(5)	-1120(5)	0.071
C(24)	5787(5)	3527(4)	-808(4)	0.060
C(6)	4089(2)	-231(3)	1716(0)	0.059
C(9)	5617(2)	-108(2)	-201(2)	0.041
O(3)	4282(3)	1697(3)	-208(3)	0.060
O(11)	7791(3)	1044(3)	509(3)	0.056
O(16)	5251(3)	-2969(3)	586(3)	0.059
O(17)	6306(3)	-2011(2)	-599(3)	0.043
O(20)	7634(3)	-2309(3)	586(3)	0.059
O(21)	8777(3)	-1756(4)	-491(4)	0.078

## 결과 및 고찰

Flucinolone acetonide 분자구조와 numbering scheme을 Fig.1에 나타내었다. 좌표로부터 계산된 결합거리와 각도는 Table 2에 나타내었다. Ring torsion angle은 Table 3에 수록되었다.

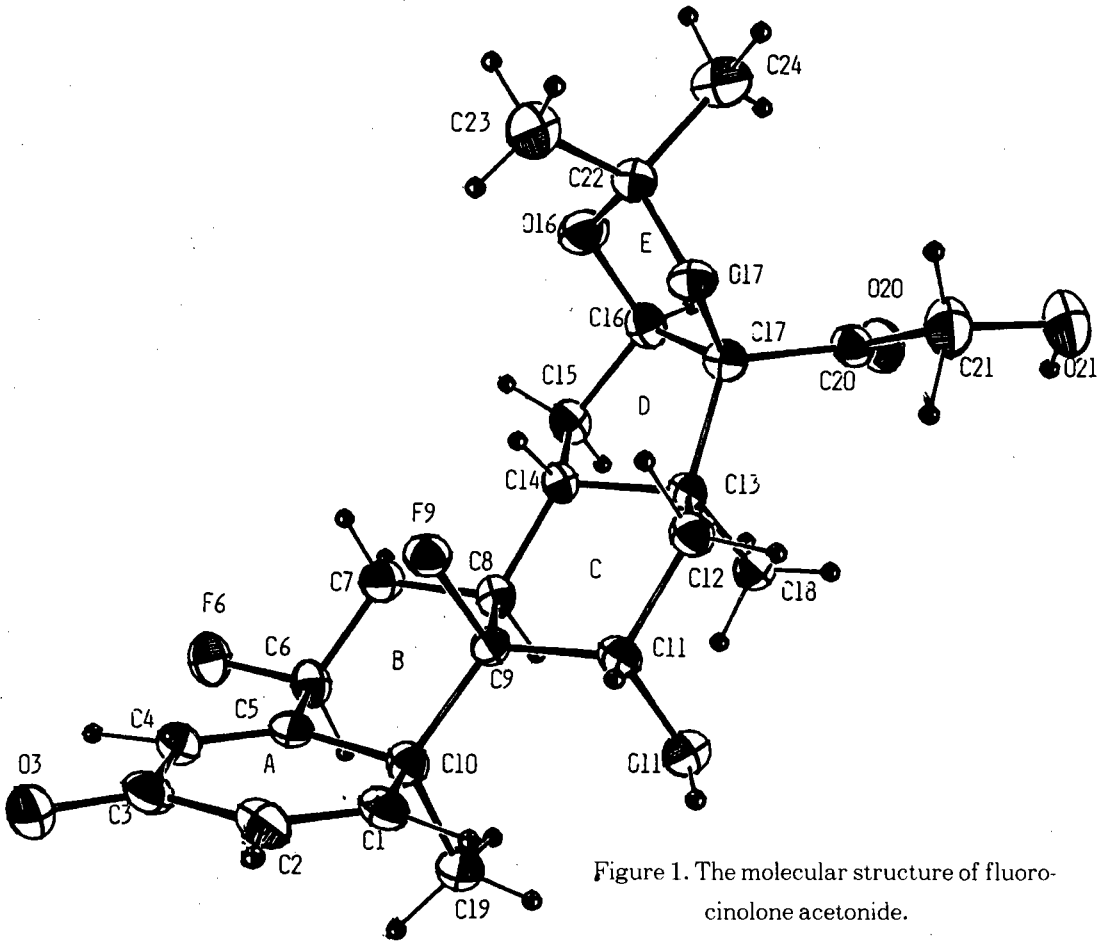


Figure 1. The molecular structure of fluoro-cinolone acetone.

Table 2. Bond distances (Å) and angles(°)

The e.s.d's are in parentheses.

C(1) - C(2)	1.321 (10)	C(1) - C(10)	1.510(10)
C(2) - C(3)	1.468 (10)	C(3) - C(4)	1.455(10)
C(3) - C(3)	1.227 (8)	C(4) - C(5)	1.348(9)
C(5) - C(6)	1.485 (10)	C(5) - C(10)	1.534(9)
C(6) - C(7)	1.501 (9)	C(6) - F(6)	1.404(7)
C(7) - C(8)	1.511 (9)	C(8) - C(9)	1.535(8)
C(8) - C(14)	1.531 (9)	C(9) - C(10)	1.579(9)
C(9) - C(11)	1.551 (9)	C(9) - F(9)	1.416(7)
C(10) - C(19)	1.557 (10)	C(11) - C(12)	1.535(9)
C(11) - O(11)	1.433 (8)	C(12) - C(13)	1.526(10)
C(13) - C(14)	1.553 (9)	C(13) - C(17)	1.581(9)
C(13) - C(18)	1.521 (10)	C(14) - C(15)	1.524(9)
C(15) - C(16)	1.526 (9)	C(16) - C(17)	1.549(9)

C(16) - O(16)	1.419 ( 8)	C(17) - C(20)	1.518( 9)
C(17) - O(17)	1.434 ( 8)	C(20) - C(21)	1.492( 9)
C(20) - O(20)	1.204 ( 9)	C(21) - O(21)	1.397(10)
C(22) - C(23)	1.538 (11)	C(22) - C(24)	1.511( 9)
C(22) - O(16)	1.412 ( 9)	C(22) - O(17)	1.420( 7)

C( 3) - C( 2) - C( 1)	122.2 (6)	C( 4) - C( 3) - C( 2)	116.7 (6)
C( 5) - C( 4) - C( 3)	122.0 (6)	C( 5) - C(10) - C( 1)	111.2, (5)
C( 6) - C( 5) - C( 4)	122.0 (6)	C( 7) - C( 6) - C( 5)	110.6 (6)
C( 8) - C( 7) - C( 6)	112.8 (5)	C( 9) - C( 8) - C( 7)	112.2 (5)
C( 9) - C(10) - C( 1)	109.6 (5)	C( 9) - C(10) - C( 5)	107.1 (5)
C(10) - C( 1) - C( 2)	124.5 (6)	C(10) - C( 5) - C( 4)	123.2 (6)
C(10) - C( 5) - C( 6)	114.8 (5)	C(10) - C( 9) - C( 8)	113.3 (5)
C(11) - C( 9) - C( 8)	113.4 (5)	C(11) - C( 9) - C(10)	115.2 (5)
C(12) - C(11) - C( 9)	112.0 (5)	C(13) - C(12) - C(11)	113.4 (6)
C(13) - C(14) - C( 8)	113.5 (5)	C(14) - C( 8) - C( 7)	110.8 (5)
C(14) - C( 8) - C( 9)	108.1 (5)	C(14) - C(13) - C(12)	107.4 (5)
C(15) - C(14) - C( 8)	120.5 (5)	C(15) - C(14) - C(13)	103.5 (5)
C(16) - C(15) - C(14)	100.7 (5)	C(16) - C(17) - C(13)	104.7 (5)
C(17) - C(13) - C(12)	114.7 (6)	C(17) - C(13) - C(14)	99.0 (5)
C(17) - C(16) - C(15)	107.7 (5)	C(18) - C(13) - C(12)	112.6 (5)
C(18) - C(13) - C(14)	113.0 (6)	C(18) - C(13) - C(17)	109.6 (5)
C(19) - C(10) - C( 1)	108.2 (5)	C(19) - C(10) - C( 5)	106.9 (6)

C(19) - C(10) - C( 9)	113.9 (5)	C(20) - C(17) - C(13)	113.5 (5)
C(20) - C(17) - C(16)	114.7 (5)	C(21) - C(20) - C(17)	118.9 (6)
C(22) - C(16) - C(16)	109.6 (5)	C(22) - O(17) - C(17)	108.3 (5)
C(24) - C(22) - C(23)	112.2 (6)	F( 6) - C( 6) - C( 5)	109.0 (5)
F( 6) - C( 6) - C( 7)	109.7 (5)	F( 9) - C( 9) - C( 8)	106.5 (5)
F( 9) - C( 9) - C(10)	103.8 (5)	F( 9) - C( 9) - C(11)	103.1 (4)
O( 3) - C( 3) - C( 2)	121.8 (8)	O( 3) - C( 3) - C( 4)	121.5 (6)
O(11) - C(11) - C( 9)	111.2 (5)	O(11) - C(11) - C(12)	109.1 (5)
O(16) - C(16) - C(15)	109.0 (5)	O(16) - C(16) - C(17)	104.2 (5)
O(16) - C(22) - C(23)	109.9 (5)	O(16) - C(22) - C(24)	110.9 (5)
O(17) - C(17) - C(13)	109.6 (5)	O(17) - C(17) - C(16)	103.9 (5)
O(17) - C(17) - C(20)	109.9 (5)	O(17) - C(22) - C(23)	107.2 (5)
O(17) - C(22) - C(24)	111.2 (5)	O(17) - C(22) - C(16)	104.7 (5)
O(20) - C(20) - C(17)	121.6 (6)	O(20) - C(20) - C(21)	119.5 (6)
O(21) - C(21) - C(20)	113.5 (6)		

Table 3. Ring torsion angles(°)

The e. s. d's are in parentheses.

Ring A			Ring B		
C(10) - C(1) - C(2) - C(3)	-0.3 (6)		C(10) - C(5) - C(6) - C(7)	-58.8 (6)	
C(1) - C(2) - C(3) - C(4)	-2.6 (7)		C(5) - C(6) - C(7) - C(8)	55.0 (6)	
C(2) - C(3) - C(4) - C(5)	1.4 (6)		C(6) - C(7) - C(8) - C(9)	-52.0 (6)	
C(3) - C(4) - C(5) - C(10)	2.6 (6)		C(7) - C(8) - C(9) - C(10)	50.7 (6)	
C(4) - C(5) - C(10) - C(1)	-5.1 (6)		C(8) - C(9) - C(10) - C(5)	-50.4 (5)	
C(2) - C(1) - C(10) - C(5)	-3.9 (7)		C(6) - C(5) - C(10) - C(9)	55.4 (6)	
Ring C			Ring D		
C(14) - C(8) - C(9) - C(11)	-53.0 (5)		C(13) - C(14) - C(15) - C(16)	-46.9 (5)	
C(8) - C(9) - C(11) - C(12)	50.3 (5)		C(14) - C(15) - C(16) - C(17)	26.9 (5)	
C(9) - C(11) - C(12) - C(13)	-51.7 (6)		C(15) - C(16) - C(17) - C(13)	2.2 (5)	
C(11) - C(12) - C(13) - C(14)	-55.1 (6)		C(14) - C(14) - C(17) - C(16)	-29.6 (5)	
C(12) - C(13) - C(14) - C(8)	-60.4 (6)		C(17) - C(13) - C(14) - C(15)	47.8 (5)	
C(9) - C(8) - C(14) - C(13)	59.4 (5)				
Ring E					
O(17) - C(22) - O(16) - C(16)	-29.2 (5)				
C(22) - C(16) - O(16) - C(17)	16.0 (5)				
O(16) - C(16) - O(17) - C(17)	3.0 (5)				
C(16) - C(17) - O(17) - C(22)	-20.8(5)				
C(17) - C(17) - O(22) - C(16)	31.0 (5)				

C(6)-C(7) 결합길이는 1.501 Å으로 6 $\alpha$  위치에 메틸기가 치환된 경우의 ~1.54 Å에 비하여<sup>6,7)</sup> 약간 짧다. 이것은 플루오르 치환에 의한 효과로 볼 수 있으며, fluocinolone의 구조에서 관찰된 것과 일치한다<sup>7)</sup>.

Ring A의 경우 least squares plane으로부터 원자의 최대편차가 0.03 Å [C(10)]이고, torsion angle의 평균값은 2.6°로 평면구조를 이루고 있다. ring B와 C는 torsion angle의 평균값이 각각 53.7°와 55.0°로 chair conformation을 이룬다.

Five-membered ring D는 torsion angle의 평균값이 30.7°이고, least squares plane으로부터 각 원자의 편차는 C(14)이 0.7200 Å인데 비하여 나머지 원자들은 0.014 Å 미만으로 half-chair conformation을 갖는다. 이러한 steroid 기본골격을 형성하고 있는 네개의 ring conformation은 이미 밝혀진 corticosteroid 화합물들에서 조사된 것과 유사한

경향을 보인다<sup>6,7)</sup>. Acetonide group이 형성한 five-membered ring은 C(22)가 least squares plane으로부터 편차가 0.4248 Å 인 half-chair conformation을 보인다. 이 five-membered ring은 torsion angle의 평균값이 20.0°로, fluocinolone의 13.7°에 비하여 더 찌그러진 형태임을 보여준다<sup>7)</sup>. 이것은 두 화합물의 C(17) side chain과 crystal packing이 서로 다르기 때문으로 생각된다.

C(4)-C(5)-C(10)-C(1) torsion angle이 -5.1°이고 C(6)-C(5)-C(10)-C(9) torsion angle이 55.4°로 ring A와 B는 quasi-trans junction으로 연결되어 있으며, ring B/C와 C/D는 trans junction을 이룬다.

결정내에서 fluocinolone acetonide 분자의 packing을 c-축 방향에서 본 모양을 Fig.2에 나타내었다. 동일한 z좌표를 갖는 (3-fold 대칭관계) 세개의 분자가 H(011)과 다른 분자의 O(3) 사이에 형

성된 수소결합으로 연결되어 있고, 이들이 c-축에 평행한 3-fold screw axis를 따라 1/3씩 이동하는 packing 형태를 이룬다. 수소결합의 결합길이는 0

(11)-H(011)은 0.899 Å, O(3)-H(011)은 1.900 Å, O(11)-O(3)은 2.765 Å, 그리고 결합각은 160.97°로 나타났다.

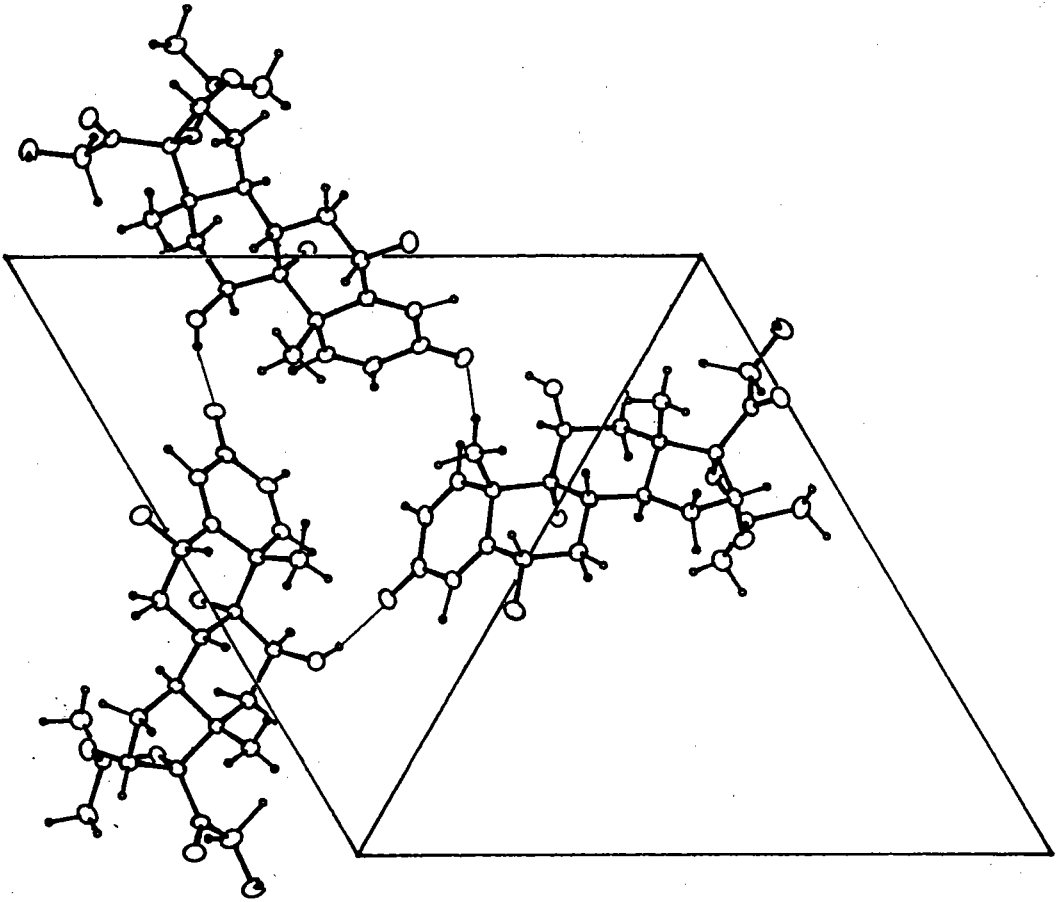


Figure 2. The crystal structure of fluorocinolone acetonide. The single line denotes the H bond.

### 참고 문헌

1. Mills, J. S., Browsers, A., Djerassi, C. and Ringold, H. J., *J. Am. Chem. Soc.* 82, 3399 (1960)
2. Schlagel, C. A., *J. Pharm. Sci.* 54, 335 (1965)
3. Wettstein, A., *Monatsschr. Kinderheilk.* 108, 164(1960)
4. Sheldrick, G. M. SHELX86 program for structure determination, Univ. of Cambridge, England(1986)
5. Sheldrick, G. M., SHELX76 program for structure determination, Univ. of Cambridge, England(1976)
6. Weeks, C. M. Duax, W. L. and Wolff, M. E., *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2865(1973)
7. Cho, S- I. and Craven, B. M., *Acta Cryst.* C43, 917 (1987)