

# Niclosamide monohydrate, $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4 \cdot H_2O$ 의 결정 및 분자구조

김의성 · 신현소

동국대학교 화학공학과

## The Crystal and Molecular Structure of Niclosamide monohydrate, $C_{13}H_8Cl_2N_2O_4 \cdot H_2O$

Kimeuisung and Hyun So Shin

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

### Abstract

The crystal structure of N-(2'-chloro-4'-nitrophenyl)-5-chlorosalicylamide(Niclosamide) monohydrate has been determined from 1976 significant independent reflections collected on an automated CAD4 diffractometer using graphite-monochromated Mo-K $\alpha$  radiation. The crystal is monoclinic, space group P2<sub>1</sub>/c, with unit cell dimensions, a=11.331(3), b=16.964(2), c=7.347(4) Å,  $\beta$ =98.20(3)° and Z=4 at T=293K. The structure was solved by direct method using seminvariants of ggg parity group and refined by the full-matrix least-square method, resulting model with reliability factor, R=0.046. The feature of the molecule show planar structure in parallel to the ab crystal plane.

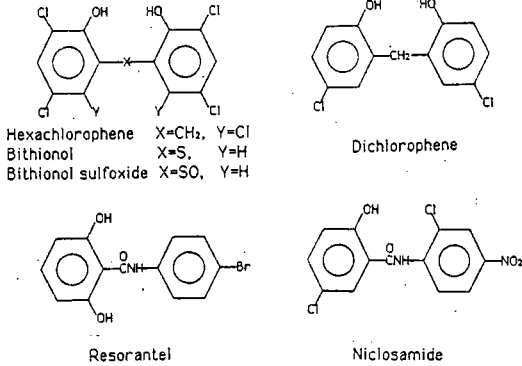
### 요 약

니클로사미드 일수화물의 결정구조는 흑연으로 단색화된 Mo-K $\alpha$  방사선을 사용하는 자동 CAD4 회절기로 측정된 1976개의 독립반점을 이용하여 결정되었다. 결정계는 단사정계이며, 공간군은 P2<sub>1</sub>/c이고, 293K에서 단위세포 상수는 a=11.331(3), b=16.964(2), c=7.347(4) Å,  $\beta$ =98.20(3)°, Z=4이다. 구조는 ggg parity군에 속하는 반불변수를 이용하는 직접법으로 해석하였으며, 완전행렬 최소자승법으로 정밀화하여 최종 신뢰도 R=0.046인 모형을 구하였다. 분자 모양은 ab 평면상에 평행하게 놓이는 평면성 구조를 나타낸다.

### 서 론

할로젠화 비스페놀류는 구충제로서 널리 사용되고

있는 약품으로서, Bithionol<sup>1)</sup>은 간흡충증에 탁월한 효과가 있는 것으로 입증되었다.<sup>2a)</sup> 이들과 구조적으로 유사한 디스토마 치료제는 X가 CONH 및 CSNH로 바뀌거나 수산기가 CF<sub>3</sub>등과 같은 전자 당김기로 변화된 것들이다.



기생충의 치료에 우수한 생물활성을 나타내는 화합물로서 할로젠화 비스페놀류의 dichlorophene, 할로젠화 salicylanilide류의 niclosamide, resorcinol 유도체인 resorantel 등이 있다. 이들 중에서 niclosamide는 가장 효과가 좋은 구충제로 이용되어 왔다. 주혈흡충을 전파시키는 숙주인 Biomphalaria galbrata에 대한 살충력이 있으며, 기생충의 미토콘드리아에 흡수되어 산화성 포스포릴화 반응을 억제함으로써 활동성을 저해한다고 보고되어 있지만, 자세한 경로는 제안되어 있지 않았다.<sup>2b)</sup> 따라서 본 화합물의 구조를 결정함으로써 생물학적 활성과 구조의 관련성에 관한 기초연구에 도움을 주고자 본 연구를 수행하였다.

### 실 험

약간 노란색을 띤 직육면체 모양의 niclosamide (Sigma Co.)의 단결정은 95% 에틸알콜 포화용액에서 느린 증발법으로 상온에서 7일간 방치하여 성장되었다. 밀도는 사염화탄소에서 결정이 뜨지 않으므로 d(CCl<sub>4</sub>)=1.608 이상인 것을 알 수 있었다.

예비실험에서 진동 및 와이센버그 사진을 촬영한 결과 개략적인 단위세포상수, 단사정계, 공간군은 2<sub>1</sub> 나선축이 있는 단순 공간군으로 정하였으며 후에 P2<sub>1</sub>/c로 확인되었다.

본실험에서 0.14×0.13×0.32mm 크기의 단결정을 흑연으로 단색화된 Mo-Kα 방사선을 이용하는 CAD4 회절기의 goniometer에 부착하였다. 정확한 단위세포 상수는 22 < 2θ < 29°의 범위에서 측정된 22개의 반점에 대한 θ와 배향을 최소자승화하여 정하였으며, 실험 및 결정자료는 Table 1에 나타내었다. 2 ≤ 2θ ≤ 50°, -20 ≤ h ≤ 20, 0 ≤ k ≤ 20, 0 ≤ l ≤ 13의 범위에 있는 반점들을 ω-2θ 주사방식(Δω=(0.8+0.35 tan θ))으로 측정하여 총 2567개의 강도자료를 수집하였다. (0,6,-5)와 (-3,-2,-6) 및 (1,-3,8)의 반점은 3600초 마다의 강도변화 및 400개 측정시의 배향변화를 측정하는 반점으로 선택하여 이용하였으며, 이들 반점은 최종측정까지 1% 이하의 강도변화를 나타내었다. 이렇게 측정된 2567개의 강도자료는 Lp인자의 보정후 구조인자 F(hkl)로 전환되었으며, 0.0 이상인 1976개의 구조인자가 구조결정 및 정밀화 작업에 이용되었다. 유기화합물은 비교적 X-선 흡수가 작기 때문에 흡수보정은 하지 않았다.

Table 1. Experimental and crystal data

chemical formula:	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> · H <sub>2</sub> O
molecular weight:	345.15g/mol
crystal system:	monoclinic
unit cell dimension:	a = 11.331(3) Å, b = 16.964(2) Å c = 7.347(4) Å, β = 98.20(3)°
unit cell volume:	V <sub>c</sub> = 1397.7(8) Å <sup>3</sup>
space group:	P2 <sub>1</sub> /C
density:	D <sub>c</sub> = 1.640 gcm <sup>-3</sup>
molecular number per unit cell:	Z = 4
crystal shape:	pale yellow, rectangular
crystal dimension:	0.14×0.13×0.32mm
diffractometer:	ENRAF NONIUS CAD4
radiation:	graphite-monochromated Mo-Kα (λ=0.71069 Å)
absorption coefficient:	μ = 4.30cm <sup>-1</sup>
temperature:	T = 293K
total data number measured:	2567
unique data number used (F <sub>o</sub> > 0.0):	1976
final reliability factor:	R = 0.046

### 구조결정 및 정밀화

ggg parity군에 속하는 반불변수(semi-invariant)를 사용하는 직접법을 사용하여 위상문제를 해결하였다.<sup>4)</sup> 사용된 |E|값은 Emin=1.2 및 Emax=5.0 내에

있는 규격화 구조인자이며, 반불변수의 갯수는 43개이다. 이들을 이용하여 980개의 독특한 삼중위상관계 (tpr)를 나타내는 152개의 subset 반점을 filter하였으며, 3667개의 삼중위상관계를 이용하여 265개의 E에 대한 위상을 정밀화하였다. 4421개의 삼중위상관계를 나타내는 309개의 반점이 R( $\alpha$ )를 평가하는데 이용되었고, 여기서 572개의 (-) quartet가 발견되어 이들 모두 이용되었다. 50개의 위상조가 유도되었으며, 이들중에서 가장 좋은 FOM를 나타내는 위상조를 이용하여 푸리에 합성하여 E map을 구하였다.

E map에서 나타난 22개의 peak를 최적화했을 때 R<sub>E</sub>는 0.355이었다. 이들 peak를 해석하여 21개는 본 연구물질의 비수소 원자로 생각하였으며, 나머지 1개는 단결정이 성장될 때 유입된 H<sub>2</sub>O에 의한 산소(O)로 생각되었다.

Assign된 22개의 원자위치는 등방 최소자승 정밀화법으로 3회 정밀화하여 R은 0.131을 나타내었다.<sup>5)</sup> 이들 비수소 원자를 비등방 최소자승 정밀화법으로 3

회 정밀화한 후의 R은 0.086이 되었으며, 차분 푸리에 지도에서 10개의 수소원자중 9개의 위치를 찾을 수 있었다. 이러한 수소원자를 등방으로, 비수소 원자는 앞서 정밀화 되어진 비등방으로, 3회 정밀화를 두번 반복하므로서 R은 각각 0.074, 0.051을 나타내었으며, 나머지 수소 H20A를 찾을 수 있었다. 다시 5회 정밀화를 하여 0.046의 R을 나타내는 최종 분자 모형을 확정하였으며, 비수소 원자의 최종 원자좌표는 Table 2에 나타내었다.

### 결과 및 고찰

원자번호 부여 및 분자형태에 대한 입체그림은 ORTEP<sup>6)</sup>으로 Figure 1에 도시하였으며, 원자간 결합길이와 결합각은 Table 3에 나타내었다.

벤젠고리에 있어서 A 및 B 고리의 C-C 결합의 평균길이는 1.389(6), 1.390(6)Å으로서 benzene<sup>7)</sup>의 평균 결합길이인 1.392Å과 잘 일치하였다. 벤젠고리 A에서 C3-N17, C6-N7의 결합길이는 각각 1.462(6), 1.398(5)Å으로서 2-chloro-4-nitroaniline(2C4NA)<sup>8)</sup>에서 대응하는 1.47, 1.39Å와 유사하며, 2-chloro-4-nitro-N-(2-nitrovinyl)aniline(CNNVA)<sup>9)</sup>의 1.464(2), 1.398(2)Å과 추정표준편차 내에서 동일한 값을 나타내었다. CL1-C1의 결합 길이는 1.737(4)Å으로서 2C4NA의 1.77Å보다 작게 나타났다. 그러나 CNNVA의 1.730(2)Å, bithionol의 평균길이인 1.731(2)Å, bithionol sulfoxide의 1.729(4)Å등과 추정표준편차 내에서 비슷한 길이를 보여주었다. N17 원자를 중심으로 N-O의 평균 결합길이는 1.217(6)Å으로서 CNNVA의 1.217(2)Å와 동일하지만, 2C4NA의 1.24Å보다는 약간 작게 나타났다.

벤젠고리 B에서, CL2-C12, C15-O16의 결합길이는 각각 1.745(4), 1.364(6)Å으로서 bithionol에서의 평균길이인 1.731(2), 1.353(3)Å 및 bithionol sulfoxide의 1.729(4), 1.351(5)Å과 비교할 경우 큰 차이가 없다. 비슷한 구조로서 5-chloro-salicylal-doxime(5CSA)<sup>10)</sup>에서 이들에 대응하는 결합길이는 각각 1.78, 1.35Å이다. C15-O16 결합길이는 4-hydroxy-biphenyl<sup>11)</sup>의 1.385(4)Å보다 짧다. Amide 결합에서 N7-C8 결합길이는 1.345(6)Å으로 1, 1-dichloro-4'-nitroacetanilide<sup>12)</sup>의 1.333(3)Å보다 약

Table 2. Fractional atomic coordinates ( $\times 10^{-4}$ ) and equivalent isotropic thermal parameters ( $\times 10^{-3}$ )

atom	x	y	z	U <sub>eq</sub> *
C1(1)	8366(1)	2440(1)	2175(2)	44
C1(2)	1188(1)	2745(1)	5388(2)	50
C(1)	8335(4)	3452(2)	2520(7)	31
C(2)	9317(4)	3881(2)	2236(9)	39
C(3)	9316(4)	4681(2)	2568(8)	41
C(4)	8355(4)	5051(2)	3163(9)	38
C(5)	7367(5)	4616(2)	3445(9)	44
C(6)	7342(4)	3802(2)	3139(7)	35
N(7)	6403(3)	3311(2)	3449(7)	39
C(8)	5322(4)	3507(2)	3844(8)	37
O(9)	4992(3)	4188(1)	3993(6)	52
C(10)	4520(4)	2831(2)	4146(7)	31
C(11)	3386(4)	3041(2)	4592(8)	38
C(12)	2583(3)	2470(3)	4880(6)	37
C(13)	2866(4)	1674(2)	4787(9)	41
C(14)	3960(4)	1460(2)	4394(9)	44
C(15)	4790(4)	2027(2)	4062(8)	36
O(16)	5877(3)	1816(2)	3645(7)	48
N(17)	10365(4)	5139(2)	2285(8)	53
O(18)	10366(4)	5842(2)	2587(8)	78
O(19)	11208(4)	4793(2)	1807(8)	65
O(20)	6335(4)	325(2)	3294(9)	61

\* (U<sub>eq</sub> = 1/3 Σ<sub>i</sub> Σ<sub>j</sub> U<sub>ij</sub> a<sub>i</sub><sup>\*</sup> a<sub>j</sub><sup>\*</sup>, a<sub>i</sub>, a<sub>j</sub> are Å<sup>2</sup> × 10<sup>-3</sup>)

간 길며, peptide결합<sup>13)</sup>의 1.32Å 보다 조금 길게 나타났으며, (thenoyl-2')-amino-2-nitro-5-thiazole(I)<sup>14)</sup>의 1.379(3)Å 및 (II)<sup>15)</sup>의 1.374(9)Å 보다 상당히 짧은 것으로 나타났다. 이러한 이유는 amide결합 주위의 환경이 다르기 때문인 것으로 생각되었다.

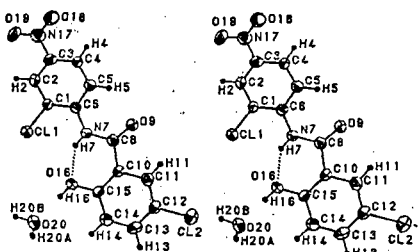


Fig 1. Stereoscopic view of atomic numbering scheme and molecular conformation. Thermal ellipsoids are drawn at 50% probability by ORTEP.

Table 3. Bond lengths (Å) and bond angles (°)

Cl(1) - C(1)	1.737(4)	Cl(2) - C(12)	1.745(4)
C(1) - C(2)	1.373(6)	C(1) - C(6)	1.410(6)
C(2) - C(3)	1.379(5)	C(3) - C(4)	1.387(6)
C(3) - N(17)	1.462(6)	C(4) - C(5)	1.384(7)
C(5) - C(6)	1.399(5)	C(6) - N(7)	1.398(5)
N(7) - C(8)	1.345(6)	C(8) - O(9)	1.225(4)
C(8) - C(10)	1.502(6)	C(10) - C(11)	1.421(6)
C(10) - C(15)	1.401(5)	C(11) - C(12)	1.368(6)
C(12) - C(13)	1.392(6)	C(13) - C(14)	1.366(7)
C(14) - C(15)	1.394(6)	C(15) - O(16)	1.364(6)
N(17) - O(18)	1.213(5)	N(17) - O(19)	1.220(6)
C(2) - C(1) - Cl(1)	117.8(3)	C(3) - C(2) - C(1)	118.1(4)
C(4) - C(3) - C(2)	121.6(4)	C(5) - C(4) - C(3)	120.0(3)
C(5) - C(6) - C(1)	118.1(4)	C(6) - C(1) - Cl(1)	119.9(3)
C(6) - C(1) - C(2)	122.3(3)	C(6) - C(5) - C(4)	119.9(5)
N(7) - C(6) - C(1)	118.0(3)	N(7) - C(6) - C(5)	123.9(4)
C(8) - N(7) - C(6)	129.1(3)	O(9) - C(8) - N(7)	123.6(4)
C(10) - C(8) - N(7)	115.9(3)	C(10) - C(8) - O(9)	120.4(4)
C(11) - C(10) - C(8)	115.7(3)	C(11) - C(12) - Cl(2)	119.4(4)
C(12) - C(11) - C(10)	120.4(4)	C(13) - C(12) - Cl(2)	119.6(3)
C(13) - C(12) - C(11)	121.0(4)	C(14) - C(13) - C(12)	119.5(4)
C(14) - C(15) - C(11)	120.4(3)	C(15) - C(10) - C(8)	126.5(4)
C(15) - C(10) - C(11)	117.8(4)	C(15) - C(14) - C(13)	120.9(3)
O(16) - C(15) - C(10)	118.5(4)	O(16) - C(15) - C(14)	121.1(3)
N(17) - C(3) - C(2)	118.3(4)	N(17) - C(3) - C(4)	120.1(3)
O(18) - N(17) - C(3)	118.3(4)	O(19) - N(17) - C(3)	118.5(3)
O(19) - N(17) - O(18)	123.2(4)		

벤젠고리 내의 평균 결합각은 A와 B 고리에서 120.0(4)°로 동일하지만 최대 및 최소 결합각은 A 고리에서 122.3(3)°와 118.1(4)°이며, B 고리에서 121.0(4)°와 117.8(4)°이다. Amide 결합에서 N7-C8-O9, N7-C8-C10, O9-C8-C10은 각각 123.6(4), 115.9(3), 120.4(4)°로 peptide 결합의 125, 114, 121°와 각각 비슷한 값을 보여주었다. N7(sp<sup>2</sup>)와 C8(sp<sup>2</sup>)에 결합된 3개의 원자들과 이루는 결합각의 합은 각각 360.1, 359.9°로서 전형적인 sp<sup>2</sup> 혼성궤도의 평면구조를 나타냈었다.

N7이 포함된 벤젠고리 A의 평균편차가 0.011Å인 최소사승평면과 C8-O9가 포함된 벤젠고리 B의 평균편차가 0.007Å인 평면간의 이면각(dihedralangle)은 170.6°로서 벤젠고리 A와 B의 이면각 170.2°와 비슷하였다. Nitro group에 대한 평면과 벤젠고리 A에 대한 평면사이의 이면각은 2.5°로서 CNNVA의 6.2°보다 작은 회전도를 나타내었다.

분자채움의 입체그림을 Figure 2에 도시하였다. N7-H7...O16의 분자내 수소결합의 결합길이와 결합각은 2.614(5)Å, 142(4)°이며, 결정성장시 유입된 물(H<sub>2</sub>O) 분자사이의 분자간 수소결합인 O(16)-H(16)...O(20)(x,y,z)의 경우 각각 2.603(5)Å, 176(7)°이다. 이들은 평균 수소결합 길이인 O-H...O의 2.798(16)Å, N-H...O의 2.88Å보다 짧다<sup>16)</sup>. O(20)-H(20A)...O(9)(1-x, y-0.5, 0.5-z)의 분자간 수소결합은 각각 2.828(6)Å, 157(7)°으로 평균 수소결합 길이와 2σ 편차 내에서 유사하다. 이러한 3개의 수소결합과 van der Waals 인력에 의하여 분자들이 결정에 채워져 있었다.

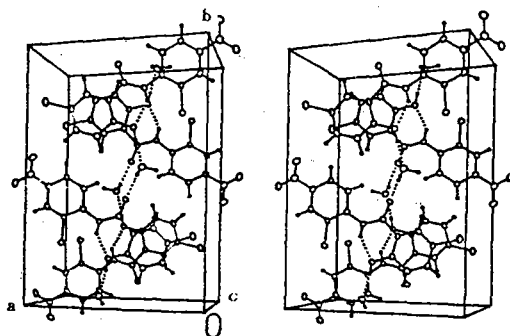


Fig 2. Stereoscopic view of molecular packing in the crystal structure. Hydrogen bonds are as dotted lines. Thermal ellipsoids are drawn at 20% probability by ORTEP.

### 참고문헌

1. Kim, E., Song, H and Shin, H. S., *Bull. Kor. Chem. Soc.* 11(1990), 19
2. Burger, A. "A Guide to the Chemical Basis of Drug Design", John Wiley & Sons, N.Y, (1983), (a) p.223; (b) p.225
3. Song, H. and Shin, H. S., *Bull. Kor. Chem. Soc.*, To be published(1993)
4. Sheldrick, G. M., "SHELXS", program for crystal structure determination, Univ, of Cambridge, England(1986)
5. Sheldrick, G. M., "SHELX", program for crystal structure determination, Univ, of Cambridge, England(1976)
6. Johnson, C. K., "ORTEP-II, Report ORNL-5138", Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, USA(1976)
7. Cox, E. G., Cruikshank, D. W. J. and Smith, J. A. S., *Proc. Roy. Soc.* A247(1958), 1
8. McPhail, A. T. and Sim, G. A., *J. Chem. Soc.* (1965) 227
9. Simonsen, O., *Acta Cryst.* B38(1982), 2060
10. Brock, C. P. and Haller, K. L., *J. Phys. Chem.* 88(1984), 3570
11. Simonsen, S. H., Pflugger, C. E. and Thompson, C. M., *Acta Cryst.* 14(1961), 269
12. Amitabha, D., Basak, K., Chaudhuri, S. and Poddar, G. *Acta Cryst.* C40(1984), 2104
13. Schulz, G. E. and Schirmer, R. H., "Principles of Protein Structure", Springer-Verlag, N.Y. (1979), 18
14. Dung, N. H., Viosat, B., Lancelot, J. -C. and Robba, M., *Chem. Pharm. Bull.* 34(1986), 951
15. Viosat, B., Dung, N. H., Lancelot, J. -C., Robert, F. and Robba, M., *Chem. Pharm. Bull.* 35(1987), 2419
16. Taylor, R. and Kennard, O., *J. Am. Chem. Soc.* 104(1982), 5063