Korean J. Cryst., Vol. 7, No. 2, pp. 126~132. 1996.

Cholesteryl Isopropyl Carbonate의 결정구조에 관한 예비연구

박영자
숙명여자대학교 이과대학 화학과

Preliminary Study on the Crystal Structure of Cholesteryl Isopropyl Carbonate

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

초 록

Cholesteryl isopropyl carbonate($C_{31}O_3H_{52}$)의 결정구조를 X-선 회절법으로 연구하였다. 결정의 공간군은 $P2_12_12_1$이고, 단위세포 길이는 a=6.266(4), b=10.836(5), c=47.364(20) Å, Z=4, Dc=0.98 g/cm^3 이고 Dm=1.01g/cm^{3}이다. 회절강도들은 Nonius CAD-4 diffractometer로 얻었으며, graphite-monochromatized MoKα radiation를 사용하여 2θ로 40° 까지 얻었다. 분자구조는 직접법으로 풀었으며, 정밀화는 Fourier 법과 최소자승법으로 수행하였다. 현재 R값은 0.22로 아직 풀어야 할 연구과제로 남아있다.

이 화합물의 cholesterol 부분의 구조는 다른 화합물과 비교적 잘 일치하고 있다. 결정에서 분자들이 길게 c-axis에 평행하게 놓여있고, monolayer을 이루며 쌓여있는데 cholesterol부분은 촘촘하게 모여있는 반면 isopropyl carbonate chain들은 느슨하게 모여있어 이 결정의 liquid crystalline state성질을 나타냄을 구조로서 설명하여 준다.

Abstract

Cholesteryl isopropyl carbonate($C_{31}O_3H_{52}$)is orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, a=6.266(4), b=10.836(5), c=47.364(20) Å, Z=4, Dc=0.98 g/cm^3 and Dm=1.01g/cm^3. The intensity data were collected on a Nonius CAD-4 diffractometer with a graphite-monochromatized MoKα radiation to a maximum 2θ value of 40°.

The structure are solved by direct methods and refined by Fourier and full matrix least-squares methods. The present R factor was 0.22 for 1513 observed reflections. The further refinements are in progress.

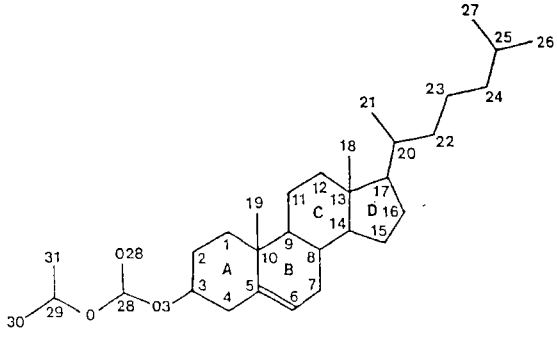
Compared with other cholesterol derivatives, the cholesteryl ring and tail region of the molecule are normal. The molecular long axes are parallel to the c-axis. There are close packings of cholesterol groups and loose packings of isopropyl carbonate chains forming monolayers.

서 론

Cholesterol과 cholesterol유도체에 대한 결정구조 연구는 1940년대 이래 꾸준히 이어져 오고 있다[1]. 그러나 단결정 X-선 결정학에 적합한 결정 성장이 어렵고 구조 해석이 복잡하여 최근에 이르러서야 연구가 활발하여졌다. 특히 일련의 cholesterol의 fatty acid esters, ethers, carbonates 등의 구조들이 상당수 밝혀졌다[2-8]. 이들 화합물들은 liquid crystalline phases을 갖는 경우가 많아서 less ordered lipid 계에서의 molecular association 에 관한 기초 정보들을 결정구조연구에서 얻을 수 있다.

Cholesterol 유도체들의 crystallographic data들과 발표된 결정구조들을 비교 연구하여 보면 세가지 형태의 crystal packing arrangements로 나눌 수 있다[2]. 첫번째 결정구조형은 9개에서 12개의 탄소로 된 사슬을 가진 유도체들, cholesteryl decanoate, cholesteryl undecanoate, cholesteryl nonanoate, cholesteryl laurate, cholesteryl palmitoleate 등등에서 나타나는 packing 구조로서 Monolayer Type I이라 분류한다. 두번째 결정구조형은 Monolayer Type II로, 6개에서 8개의 탄소로 된 사슬을 갖는, cholesteryl oleate, cholesteryl hexanoate, cholesteryl heptanoate, cholesteryl octanoate, cholesteryl isobutyrate, cholesteryl pentyl carbonate등의 결정구조들이다. 세번째 대표적인 결정구조형은 Bilayer이다. 여기에는 cholesteryl myristate, cholesteryl-17-bromoheptanoate 등의 구조에서 나타난다. 이외에 cholesteryl acetate, cholesteryl pentanoate등은 위의 3가지 어느 경우에도 해당되지 않는다.

이 연구에서는 cholestrol유도체들 중에서 carbonate계통인 cholesteryl isopropyl carbonate에 관한 연구이다. Cholesteryl isopropyl carbonate의 예비 crystal data를 살펴보면 결정이 독특하게 orthorhombic space group $P2_12_12_1$으로 결정화가 일어나며, 특히 c축이 47Å으로 상당히 길고 a축의 길이는 상대적으로 6.3Å으로 짧아서 지금까지 밝혀진 구조들과는 전혀 다른 packing형태가 예상된다. 따라서 X-선 회절법을 이용하여 cholesteryl isopropyl carbonate의 결정 및 분자구조를 밝혀 결합길이, 결합각 및 분자구조론적 특성과 이에 따르는 결정구조를 연구하고자 한다. 이 화합물이 갖는 liquid crystalline phase와 관련된 분자 성질도 연구하고자 한다.



Cholesteryl Isopropyl Carbonate

실험

화합물의 단결정은 Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd.에서 구입한 시료를 실온에서 acetone에 녹여 만든 포화 용액을 서서히 증발시켜 얻었다. 단결정의 밀도 측정은 KI 수용액에서 부유법으로 측정한 결과 1.01g/cm^{3}이다. 화합물의 liquid crystalline phase transformation 온도와 melting point를 측정한 DTA(Differential Thermal Analysis)를 이용하여 얻은 thermogram을 Figure 1에 표시하였다. Phase의 transformation은 요약하면 다음과 같다.

91.7℃ 100.4℃ 112.1℃

Crystal → Smetic → Cholesteric → Isotropic Liquid

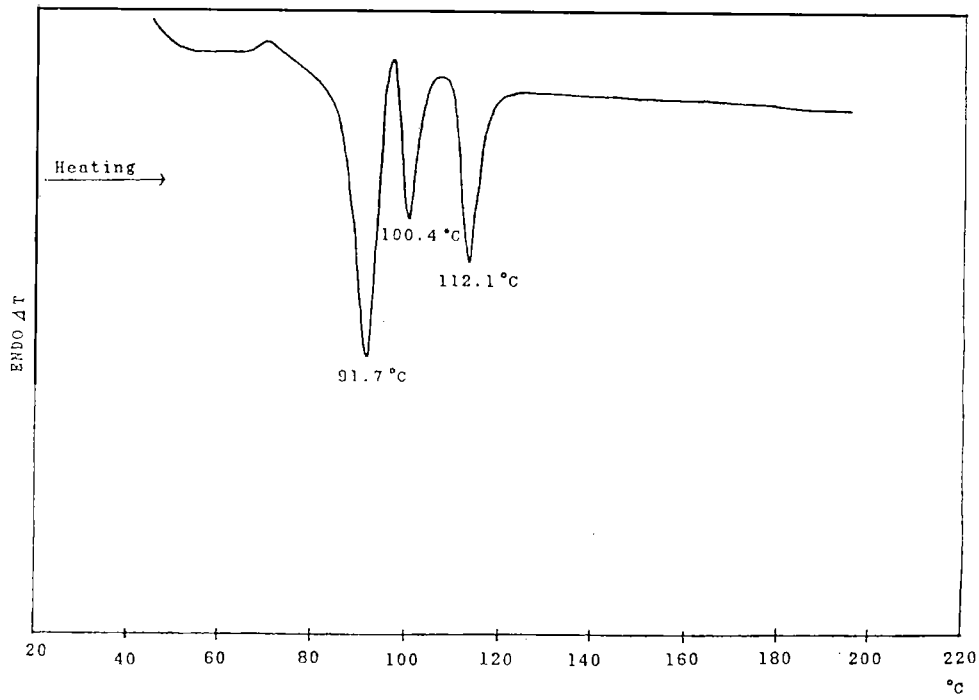


Fig. 1 DTA thermograms obtained at heating rate of 20℃/min. for Cholesteryl isopropyl carbonate.

X-선 예비실험은 oscillation과 Weissenberg 사진을 찍어서 단위세포 상수와 결정의 공간군이 orthorhombic인 $P2_12_12_1$임을 알았다. 정확한 단위세포 상수들은 2θ가 14°~24°에 있는 21개의 회절반점들을 diffractometer에서 측정하여 least-square method로 정하였다. 단위세포 길이는 a=6.266(4), b=10.836(5), c=47.364(20) Å, Z=4, Dc=0.98 g/cm^{3}이고 Dm=1.01g/cm^{3}이다. 회절강도들은 Nonius CAD-4 diffractometer로 얻었으며, graphite-monochromatized MoKα radiation를 사용하여 얻었다. 결정크기는 0.4×1.2×0.05mm였다. Data는 ω scan type을 이용하였으며, ω scanning 범위는 (0.8+0.35tanθ)°로 하였으며 2θ≤40°까지 측정하였다. 측정한 1700개의 unique reflection 중에서 observed reflection의 수는 |F|가 3σ(|F|)보다 큰 1513개이며 구조결정과 정밀화하는데 사용하였다.

구조 해석과 정밀화

화합물의 구조는 E≥1.4인 276개의 reflections으로 SHELXS-86 program[9]을 써서 직접법을 적용하여 해석하였다. Tetracyclic ring과 C(17) side chain 부분의 원자들은 처음 얻은 E-map에서 좌표들을 정하였다. 나머지 isopropyl carbonate 부분의 원자들의 좌표들은 SHELX-76 program[10]으로 최소 자승법을 이용한 정밀화와 Fourier합성법을 병행하여 정하였다. 그러나 이 부분의 전자밀도 map에서 원자들의 위치를 고정하기가 매우 어려웠다. 전자밀도가 넓은 범위로 퍼져있고, 분해가 잘 되지 않아서 원자들의 위치는 분자의 conformation을 고려하여 결정하였고 isopropyl carbonate chain내의 원자들의 위치는 정밀화 할 수 없었다. 따라서 수소원자들의 위치도 찾을 수 없었다.

최종 정밀화는 carbonate chain을 제외한 모

든 원자의 위치와 temperature factor는 anisotropic하게 정밀화한 결과 최종 R값은 0.22로 상당히 높은 편이다. 이와 같은 결과는 이 화합물이 갖고 있는 thermal property와 비교적 크기가 작은 결정을 사용하여 실험을 수행한 결과 회절값들이 정밀하지 못한 점이 주요 원인들이다. 이점 앞으로 결정성장과 저온실험을 병행하여 더 연구하여야 될 과제이다. 모든 원자의 산란인자는 International Tables for X-ray Crystallography[11]의 값을 사용하였다. 모든 원자들의 최종 원자 좌표와 thermal parameters값은 Table 1에 표시하였다.

Table 1. Fractional atomic coordinates($x10^4$) and equivalent isotropic thermal parameters ($x10^3$) for non-hydrogen atoms of cholesteryl isopropyl carbonate.

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

Ueq. = $1/3\sum\sum U_{ij}\, a_i^*\, a_j^*\, a_i\, a_j$ ($Å^2$)

Atom	x	y	z	Ueq.
C(1)	13030(33)	866(29)	1218(5)	104
C(2)	13636(48)	1287(36)	890(5)	153
C(3)	12679	130	752	200
C(4)	10021(59)	-95(56)	784(8)	281
C(5)	9579(62)	-171(31)	1096(5)	145
C(6)	8179(54)	-1306(27)	1211(8)	158
C(7)	7507(54)	-1283(44)	1468(5)	179
C(8)	7883(35)	-4(22)	1641(4)	96
C(9)	10301(39)	518(35)	1581(8)	140
C(10)	10527(41)	917(32)	1266(4)	117
C(11)	10872(43)	1498(28)	1779(6)	132
C(12)	10712(31)	1116(22)	2103(5)	88
C(13)	8419(29)	624(21)	2165(4)	73
C(14)	8016(34)	-480(16)	1981(4)	69
C(15)	5874(32)	-988(20)	2064(4)	85
C(16)	5999(35)	-881(28)	2398(5)	101
C(17)	8129(46)	5(22)	2445(5)	101
C(18)	6891(36)	1765(19)	2134(5)	91
C(19)	9027(61)	1947(24)	1203(6)	148
C(20)	8020(69)	812(30)	2753(5)	166
C(21)	9737(74)	1565(29)	2785(6)	209
C(22)	7278(57)	-93(25)	2982(5)	129
C(23)	6826(50)	743(26)	3243(5)	132
C(24)	5860(61)	-234(32)	3473(5)	185
C(25)	5510(65)	639(27)	3765(6)	158
C(26)	4250	-153	3938	215
C(27)	7298	1483	3845	215
C(28)	14352	19	339	240
C(29)	15289	-262	-147	366
C(30)	15121	578	-441	268
C(31)	15948	-1583	-54	610
O(3)	12558	542	410	236
O(28)	15279	-632	373	189
O	14377	467	19	277

결과 및 고찰

Cholesteryl isopropyl carbonate분자의 결합길이와 결합각도는 Table 2에 표시하였다.

Tetracyclic ring에서의 C-C 단일 결합길이는 1.29~1.70Å 범위에 있고, 단일 결합각도는 95°~128°범위에 있어 실험 오차가 다른 cholesterol 유도체들에서 발견된 값과 비교하여 상당히 크다. 특히 Tail부분과 isopropyl carbonate부분은 상당히 오차가 크다. 특히 C(28)-O(28)의 길이는 매우 짧아 0.93Å이다. 이와 같이 커다란 오차는 이 화합물이 liquid crystalline phase를 갖고 있어 결정의 본질과 관련되어 있다.

Table 2. Bond lengths (Å) and angles (°) for cholesteryl isopropyl carbonate.

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

C(1)-C(2)	1.66(4)	C(1)-C(10)	1.59(3)
C(2)-C(3)	1.54(4)	C(3)-C(4)	1.69(4)
C(4)-C(5)	1.51(5)	C(5)-C(6)	1.61(5)
C(5)-C(10)	1.55(4)	C(6)-C(7)	1.29(5)

C(7)-C(8)	1.63(5)	C(8)-C(9)	1.64(4)	C(12)-C(13)-C(17)	116(2)	C(14)-C(13)-C(17)	98(2)
C(8)-C(14)	1.70(3)	C(9)-C(10)	1.56(4)	C(15)-C(16)-C(17)	102(2)	C(12)-C(13)-C(18)	106(2)
C(9)-C(11)	1.46(4)	C(10)-C(19)	1.49(4)	C(14)-C(13)-C(18)	118(2)	C(17)-C(13)-C(18)	111(2)
C(11)-C(12)	1.59(4)	C(12)-C(13)	1.56(3)	C(1)-C(10)-C(19)	128(3)	C(5)-C(10)-C(19)	103(3)
C(13)-C(14)	1.50(3)	C(13)-C(17)	1.50(3)	C(9)-C(10)-C(19)	110(2)	C(23)-C(17)-C(20)	122(2)
C(13)-C(18)	1.57(3)	C(14)-C(15)	1.50(3)	C(16)-C(17)-C(20)	112(2)	C(17)-C(20)-C(21)	112(3)
C(15)-C(16)	1.59(3)	C(16)-C(17)	1.66(4)	C(17)-C(20)-C(22)	107(2)	C(21)-C(20)-C(22)	123(3)
C(17)-C(20)	1.70(4)	C(20)-C(21)	1.36(6)	C(20)-C(22)-C(23)	104(2)	C(22)-C(23)-C(24)	103(2)
C(20)-C(22)	1.53(4)	C(22)-C(23)	1.56(4)	C(23)-C(24)-C(25)	103(2)	C(24)-C(25)-C(26)	102(1)
C(23)-C(24)	1.64(4)	C(24)-C(25)	1.69(4)	C(24)-C(25)-C(27)	117(2)	C(26)-C(25)-C(27)	129(2)
C(25)-C(26)	1.43(3)	C(25)-C(27)	1.51(4)	O(3)-C(3)-C(2)	102	O(3)-C(3)-C(4)	95(1)
C(3)-O(3)	1.68	C(28)-O(3)	1.30	O(28)-C(28)-O(3)	147	O-C(28)-O(3)	97
C(28)-O(28)	0.93	C(28)-O	1.59	O-C(28)-O(28)	113	C(28)-O(3)-C(3)	96
C(29)-O	1.25	C(29)-C(30)	1.67	C(29)-O-C(28)	114	C(30)-C(29)-O	99
C(29)-C(31)	1.55			C(31)-C(29)-O	122	C(31)-C(29)-C(30)	139
C(1)-C(2)-C(3)	95(2)	C(2)-C(3)-C(4)	118(2)				
C(3)-C(4)-C(5)	106(3)	C(1)-C(10)-C(5)	106(2)				
C(4)-C(5)-C(6)	118(3)	C(5)-C(6)-C(7)	119(3)				
C(6)-C(7)-C(8)	116(3)	C(7)-C(8)-C(9)	110(2)				
C(1)-C(10)-C(9)	103(2)	C(5)-C(10)-C(9)	105(3)				
C(2)-C(1)-C(10)	111(2)	C(4)-C(5)-C(10)	114(3)				
C(6)-C(5)-C(10)	128(2)	C(8)-C(9)-C(10)	110(2)				
C(8)-C(9)-C(11)	111(2)	C(10)-C(9)-C(11)	113(3)				
C(9)-C(11)-C(12)	115(3)	C(11)-C(12)-C(13)	109(2)				
C(8)-C(14)-C(13)	109(2)	C(7)-C(8)-C(14)	103(2)				
C(9)-C(8)-C(14)	103(2)	C(12)-C(13)-C(14)	109(2)				
C(8)-C(14)-C(15)	108(2)	C(13)-C(14)-C(15)	107(2)				
C(14)-C(15)-C(16)	101(2)	C(13)-C(17)-C(16)	104(2)				

Cholesteryl isopropyl carbonate의 selected torsion angle들을 Table 3에 나타냈다. Steroid skeleton ring의 torsion angle에서도 나타난 바와 같이 ring C와 A는 벗어난 chair form이다. 반면 C(5)=C(6)의 double bond 영향으로 ring B는 twisted half chair 형의 ring 을 이루고 있다[12]. C(17) side chain은 거의 완전히 extended zigzag conformation을 이루고 있다. isopropyl carbonate chain도 extended conformation을 이루고 있다.

Table 3. Selected torsion angles(°) in Cholesteryl Isopropyl Carbonate. The e.s.d.'s are in parentheses.

(1)Steroid skeleton			
Ring A			
C(10)-C(1)-C(2)-C(3)	-70(2)	C(3)-C(4)-C(5)-C(10)	51(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	64(2)	C(4)-C(5)-C(10)-C(1)	-61(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-60(7)	C(2)-C(1)-C(10)-C(5)	71(3)
RingB			
C(10)-C(5)-C(6)-C(7)	9(2)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	67(3)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	8(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(5)	-48(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-44(3)	C(6)-C(5)-C(10)-C(9)	13(3)

Ring C			
C(14)-C(8)-C(9)-C(11)	-58(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	60(2)
C(8)-C(9)-C(11)-C(12)	57(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(8)	-68(2)
C(9)-C(11)-C(12)-C(13)	-55(3)	C(9)-C(8)-C(14)-C(13)	64(2)
Ring D			
C(17)-C(13)-C(14)-C(15)	55(2)	C(15)-C(16)-C(17)-C(13)	19(2)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-42(2)	C(14)-C(13)-C(17)-C(16)	-43(2)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	13(2)		
(2) Tail			
C(13)-C(17)-C(20)-C(21)	-54(3)	C(21)-C(20)-C(22)-C(23)	58(3)
C(13)-C(17)-C(20)-C(22)	169(3)	C(20)-C(22)-C(23)-C(24)	176(3)
C(16)-C(17)-C(20)-C(21)	-178(4)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	177(3)
C(16)-C(17)-C(20)-C(22)	45(2)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	168(2)
C(17)-C(20)-C(22)-C(23)	-170(3)	C(23)-C(24)-C(25)-C(27)	-46(3)
(3) Chain			
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	166(2)	C(29)-O-C(28)-O(3)	-150
C(2)-C(3)-O(3)-C(28)	96(1)	C(29)-O-C(28)-O(28)	14
C(3)-O(3)-C(28)-O(28)	32	C(28)-O-C(29)-C(30)	-176
C(3)-O(3)-C(28)-O	-176	C(28)-O-C(29)-C(31)	11
C(4)-C(3)-O(3)-C(28)	-144(6)	O(3)-C(3)-C(4)-C(5)	-166(3)

Cholesteryl isopropyl carbonate의 결정구조를 a축으로 투영한 그림 Figure 2에서 보는 바와 같이 분자의 긴축이 [001]축과 평행하게 늘어서 있으며, steroid tetracyclic ring 들이 단위세포내의 2_1나사축 주위에서 서로 겹쳐지지 않고 놓여있다. a축의 길이가 6.266Å으로 상당히 짧기 때문이다. 이들 분자들이 tail to head packing형의 monolayer arrangement을 하고 있

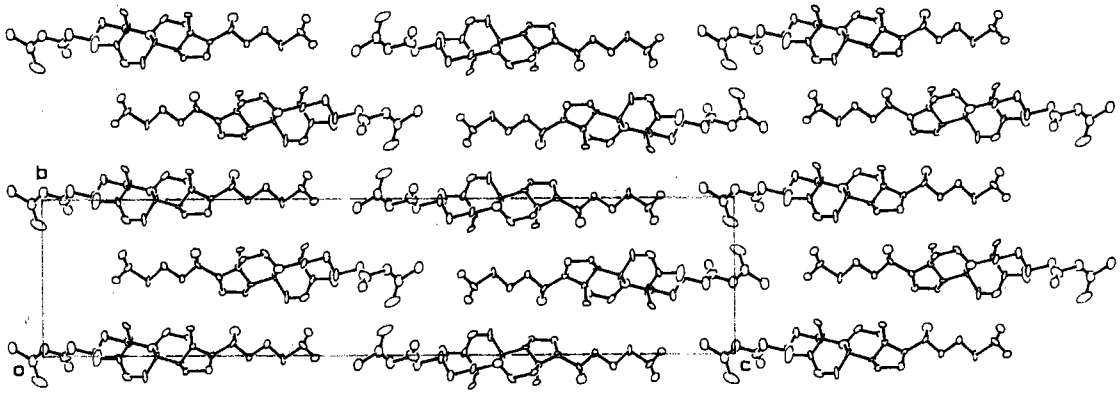


Fig. 2 The crystal structure of cholesteryl isopropyl carbonate in projection down the a-axis

음을 보여준다.

Monolayer내에의 packing을 자세히 살펴보면 두 개의 영역으로 나누어진다. 첫번째 영역에서는 tetracyclic ring과 C(17) side hydrocarbon chain부분이 효과적으로 packing하고 있는 반면에, 두번째 영역에서는 isopropyl carbonate chain들만이 아주 느슨하게 packing하고 있다. 따라서 두번째 영역이 차지하는 공간이 많아서 이 부분의 원자들의 thermal parameter값들이 크며 원자들의 위치를 정확히 정할 수 없이 vibration

이 큰 disorder영역을 형성하고 있다. 이 두영역에서의 밀도를 근사적인 방법으로 추측하여 보면 cholesterol 영역 (C(1)-C(27))에서는 대략 1.01g/cm^{3}이고, isopropyl carbonate 영역 (O(3) 원자 포함)에서는 0.91g/cm^{3}이다. 이와 같은 packing형태는 이 화합물이 가지고 있는 smetic liquid crystalline phase를 설명하여 준다고 볼 수 있다. Cholesteryl isopropyl carbonate의 결정내 molecular packing형태는 지금까지 알려진 유형하고는 다르다.

감사의 글

이 연구는 1995년도 숙명여자대학교 연구지원비로 수행되었으며 이에 감사를 드린다.

참고문헌

1. J. D. Bernal, D. Crowfoot and I. Fankuchen, Philosophical Transaction of the Royal Society, 135 (1940)
2. B. M. Craven, "The Physical Chemistry of Lipids", "Handbook of Lipid Research", Vol.4, Chapter 6, Edit., D. M. Small, Plenum Press, New York (1986)
3. J. A.W. Barnard and J. E. Lydon, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 26, 285 (1974)
4. N. G. Guerina and B. M. Craven, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* II, 1414 (1979)
5. V. Pattabhi and B. M. Craven, *J. Lipid Research*, 20, 753 (1979)
6. P. Sawzik and B. M. Craven, *Acta Cryst.*, B35, 789 (1979)
7. Young Ja Park and B. M. Craven, *J. Korean Chemical Soc.*, 25, 131 (1981)
8. B. M. Craven and G. T. Detitta, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* II, 814 (1976)
9. S. Abrahamsson and B. Dahlen, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 117 (1976)
9. SHELXS-86: Program for Crystal Structure Determination, Institute fur Anorganische Chemie der Univ, FRG (1986)
10. G. M. Sheldrick, SHELX-76 ; Program for Crystal Structure Determination. Univ. of Cambridge, England (1976)
11. "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. I, p.79, Kynoch Press, Birmingham, England(1969)
12. W. L. Duax, and D. A. Norton. "Atlas of Steroid Structure", Vol. 1, p.18 Plenum Press, New York, U.S.A. (1975)