

肿瘤热敏药氯尼达明的晶体结构研究

邬晓琪,胡永洲(浙江大学药学院,杭州 310031)

摘要:目的 氯尼达明的晶体结构研究。方法 氯尼达明溶解在冰醋酸中,并控温在 45 ℃结晶,培养出单晶。结果与结论 得到新晶型氯尼达明,属三斜晶系, P-1 空间群,晶胞参数为 $a = 5.2879(11) \text{ \AA}$, $b = 8.1754(16) \text{ \AA}$, $c = 16.768(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 80.09(3)^\circ$, $\beta = 89.89(3)^\circ$, $\gamma = 80.65(3)^\circ$, $V = 704.4(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $F(000) = 328$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.465 \text{ mm}^{-1}$, $R1 = 0.0477$, $wR2 = 0.1018$,制剂研究证明晶型药物的制剂的溶出度明显优于无定形,更利于药物体内吸收。

关键词:单晶 X衍射;1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-羧酸;氯尼达明

中图分类号: R916.697; R17.105 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)05-0386-04

Study on Crystal Structure of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxylic Acid

WU Xiao-qi, HU Yong-zhou (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the crystal structure of 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxylic acid. **METHODS** It was crystalized in glacial acetic acid at 45 ℃. Its single crystal was cultivated and the structure was characterized by X-ray single crystal diffraction analysis. **RESULTS AND CONCLUSION** The experimental results show that the new crystal structure belongs to triclinic, space group P-1 with unit cell parameters $a = 5.2879(11) \text{ \AA}$, $b = 8.1754(16) \text{ \AA}$, $c = 16.768(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 80.09(3)^\circ$, $\beta = 89.89(3)^\circ$, $\gamma = 80.65(3)^\circ$, $V = 704.4(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $F(000) = 328$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.465 \text{ mm}^{-1}$, $R1 = 0.0477$, $wR2 = 0.1018$. It is preferably a crystalline polymorph having a relatively small particle size, which is expected to stabilize the 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxylic acid. It is better than amorphous and has better bioactivity and therapeutic activity.

KEY WORDS: 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxylic acid, Single-crystal X-ray; lonidamine

氯尼达明 (lonidamine), 化学名: 1-(2,4-二氯苄基)-1H-吲唑-3-羧酸, 属取代吲唑类衍生物, 化学结构见图 1。最早

发现氯尼达明有杀精作用^[1], 进一步的药理及作用机制研究发现其具抗肿瘤活性, 是一种不同于传统抗肿瘤药的肿瘤热

作者简介: 邬晓琪, 女, 硕士, 高级工程师

Tel: (0571) 89973633 - 234

E-mail: wxq217@yahoo.com.cn

敏药^[2]。其作用不是抑制肿瘤细胞生长,而是作用于细胞的能量代谢^[3]。通过改变肿瘤细胞的线粒体超微结构,抑制恶变细胞的氧耗,达到抑杀肿瘤细胞的目的^[4-6]。

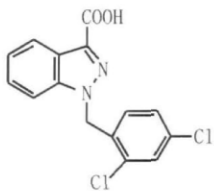


图 1 化学结构式

Fig 1 Chemical structure of lonidanine

笔者在氯尼达明的制剂研究中发现,含量与有关物质都合格的不同批号的氯尼达明片剂或胶囊的溶出度差别很大。后来结合 X 粉末衍射分析发现,那些以结晶形态为主的药物制剂其溶出度相对较高,而结晶度低的对应制剂溶出度则差,以无定形为主的原料药虽经多次调整制剂工艺,其对应的片剂或胶囊的溶出度也局限在 40% 以下。早在 1996 年,美国 FDA 颁布的关于新药应用的规章中,对药物的晶体性质、晶型等要求有详细数据,由此可见药物的晶态已不可忽略;近几年来,像阿德福韦酯 (Adefovir dipivoxil) 等一些药物的晶态与药学性质关系的研究报道,也说明晶态在药物研究中越来越被重视。为了进一步明确氯尼达明的晶体结构与性质,对氯尼达明的晶型进行了研究。

1 试剂与实验仪器

氯尼达明 (杭州民生药业,批号 20040401),其余试剂均为试剂纯和化学纯,以 Mo- α 辐射源,理学 RAXS-IV 型单晶衍射仪。

2 方法

2.1 1-(2,4-二氯苄基)-1H-咪唑-3-羧酸单晶培养与物性表征

1-(2,4-二氯苄基)-1H-咪唑-3-羧酸 10.0 g 加 16 mL 冰醋酸,加热到 110℃ 左右,完全溶解,然后静置,自然降温到 45℃ 左右,结晶 1~3 d 得到晶型氯尼达明 8.5 g mp 210.5~211.0℃; IR (KBr, cm^{-1}): 3446 (O-H), 2937 (CH_2), 2593 (O-H), 1682 (C=O), 1509, 1484 (C=C), 1178 (C-O), 1104 (C-Cl), 808, 750, 741 (ArCH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): 5.85 (s, 2H), 6.94 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 13.2 (w, 1H); 元素分析计算值 (%) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: C 56.4, H 3.14, N 8.72; 实验值: C 55.99, H 3.24, N 8.84。

2.2 晶体结构分析

选用尺寸为 0.20 mm $\times$ 0.16 mm $\times$ 0.14 mm 的单晶,置于理学 RAXS-IV 型单晶 X 射线衍射仪上,使用经石墨单色器单色化的 Mo- α 射线 ($\lambda = 0.71075 \text{ \AA}$) 辐射,在 291(2) K 温度下,用 $\omega/2\theta$ 方式在 1.23°~25° 扫描, $-6 \leq h \leq 6$, $-9 \leq k \leq 9$, $-19 \leq l \leq 19$ 范围内共独立衍射点 1992 个 ($R_{\text{int}} = 0.0000$),其中可观察数据 1477 个, $I > 2.0\sigma(I)$ 。数据经 L_p 校正,用直接法 (SHELXS-97) 和差值 Fourier 合成技术确定全部非氢原子坐标,并对非氢原子进行各向异性的全矩阵最小

二乘修正;羟基上的氢原子由差值电子密度上确定,其余的氢原子位置则由计算得到。对全部氢原子的修正采用各向同性热参数和“跨式 (riding)”模型,参与修正的变量 195 个,衍射数目与变量数之比为 10.21。最终偏离因子 $R1 = 0.0782$, $wR2 = 0.1112$ ($w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0557P)^2 + 0.1153P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$), $S = 1.038$ 残余电子密度的最大峰值和最小的峰值分别为 0.181 和 $-0.217 \text{ e. \AA}^{-3}$ 。全部计算采用 SHELXL-97 软件包完成。

3 结果与讨论

表 1 是晶体学基本数据,表 2 和表 3 分别是标题化合物的原子坐标、温度因子和键长、键角,标题化合物分子结构见图 2。在化合物分子结构中,咪唑平面与苯环平面 1 (C1~C6) 几乎垂直,它们间的二面角为 82.65°。C14-C15 的键长大于正常的 $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-C}_{\text{sp}^2}$,是因为分子中的羰基 C15=O2 虽与吡唑环 (C8-N1-N2-C13-C14) 共平面,但并没有共轭作用。分

表 1 标题化合物晶体学数据

Tab 1 Crystal data and structure refinement for the title compound

Empirical formula	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$
Formula weight	321.15
Crystal size	0.20 mm $\times$ 0.16 mm $\times$ 0.14 mm
Temperature	291(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	$a = 5.2879(11) \text{ Å}$ $\alpha = 80.09(3)^\circ$
$\beta = 89.89(3)^\circ$	$b = 8.1754(16) \text{ Å}$
$\gamma = 80.65(3)^\circ$	$c = 16.768(3) \text{ Å}$
Volume	704.4(2) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.514 mg $\cdot \text{cm}^{-3}$
Absorption coefficient	0.465 mm ⁻¹
F(000)	328
Theta range for data collection	1.23 to 25.00 deg
Index ranges	$-6 \leq h \leq 6$, $-9 \leq k \leq 9$, $-19 \leq l \leq 19$
Reflection collected/unique	1992/1992 [$R_{\text{int}} = 0.0000$]
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9377 and 0.9127
Refinement method	Full matrix least-squares on F^2
Date/restraints/parameters	1992/0/195
Goodness-of-fit on F^2	1.038
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0477$, $wR2 = 0.1018$
R indices (all data)	$R1 = 0.0782$, $wR2 = 0.1112$
Extinction coefficient	0.001(3)
Largest diff. peak and hole	0.181 and $-0.217 \text{ e. \AA}^{-3}$

子间存在较强的氢键作用,即羟基 O1-H1E 与另一分子中的羰基氧 O2形成氢键, O(1)-H(1E) ...O(2)#1 (#1 symmetry code -x+2, -y+1, -z)距离为 2.642(3) Å 键角为 170(8)°,因而形成了 R₂²(8)氢键二聚体,如图 3所示,在晶体结构中,还存在着较明显的芳环堆叠作用,即 π - π 作用,苯环平面 1 与其对称相关的平面 1ⁱⁱ(ii symmetry code 1-x, 1-y, 1-z)相互平行,平面间的距离为 3.32Å 分子间的氢键和 π - π 作用更进一步稳定了化合物的晶体结构,见图 4 图 5。

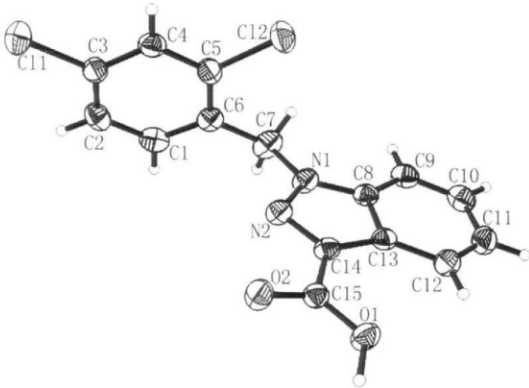


图 2 标题分子的空间立体结构

Fig 2 Spatial structure of the title compound

表 2 标题化合物的原子坐标 (×10⁴)和各向同性替代参数 (Å² ×10³)

Tab 2 Atomic coordinates (×10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters(Å² 10³) of the title compound

Atom	x	y	z	U (eq)
Cl(1)	8859(2)	-2573(1)	4444(1)	72(1)
Cl(2)	5539(2)	4113(1)	3996(1)	68(1)
O(1)	7296(5)	6399(3)	169(2)	58(1)
O(2)	8923(5)	3842(3)	859(2)	59(1)
N(1)	2599(5)	4635(4)	2239(2)	50(1)
N(2)	4695(5)	4044(4)	1847(2)	49(1)
C(1)	3059(7)	382(5)	3128(2)	57(1)
C(2)	4710(7)	-1027(5)	3501(2)	57(1)
C(3)	6664(7)	-827(4)	3996(2)	50(1)
C(4)	6916(7)	757(4)	4145(2)	53(1)
C(5)	5210(7)	2140(4)	3773(2)	48(1)
C(6)	3253(6)	1998(5)	3251(2)	48(1)
C(7)	1405(7)	3493(5)	2844(2)	62(1)
C(8)	1611(6)	6271(4)	1936(2)	46(1)
C(9)	-550(6)	7342(5)	2145(2)	55(1)
C(10)	-1055(7)	8943(5)	1716(2)	63(1)
C(11)	536(8)	9505(5)	1097(2)	63(1)
C(12)	2659(7)	8464(5)	882(2)	56(1)
C(13)	3206(6)	6802(4)	1306(2)	45(1)
C(14)	5102(6)	5350(4)	1287(2)	43(1)
C(15)	7258(6)	5160(5)	739(2)	44(1)

表 3 标题化合物的键长 [Å]和键角 [°]

Tab 3 Selected bond lengths [Å] and bond angles [°] of the title compound

Cl(1)-C(3)	1.745(4)
Cl(2)-C(5)	1.753(3)
O(1)-C(15)	1.270(4)
O(2)-C(15)	1.263(4)
N(1)-N(2)	1.351(4)
N(1)-C(8)	1.364(4)
N(1)-C(7)	1.471(4)
N(2)-C(14)	1.341(4)
C(1)-C(2)	1.382(5)
C(1)-C(6)	1.391(5)
C(2)-C(3)	1.374(5)
C(3)-C(4)	1.387(5)
C(4)-C(5)	1.381(5)
C(5)-C(6)	1.389(5)
C(6)-C(7)	1.498(5)
C(8)-C(13)	1.404(4)
C(8)-C(9)	1.405(5)
C(9)-C(10)	1.365(5)
C(10)-C(11)	1.399(5)
C(11)-C(12)	1.381(5)
C(12)-C(13)	1.405(5)
C(13)-C(14)	1.429(5)
C(14)-C(15)	1.468(4)
N(2)-N(1)-C(8)	113.0(3)
N(2)-N(1)-C(7)	120.5(3)
C(8)-N(1)-C(7)	125.9(3)
C(14)-N(2)-N(1)	105.0(3)
C(2)-C(1)-C(6)	122.5(4)
C(3)-C(2)-C(1)	118.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)	120.6(4)
C(2)-C(3)-Cl(1)	120.0(3)
C(4)-C(3)-Cl(1)	119.4(3)
C(5)-C(4)-C(3)	119.1(3)
C(4)-C(5)-C(6)	122.1(3)
C(4)-C(5)-Cl(2)	117.8(3)
C(6)-C(5)-Cl(2)	120.1(3)
C(1)-C(6)-C(5)	116.7(3)
C(1)-C(6)-C(7)	121.0(3)
C(5)-C(6)-C(7)	122.3(4)
N(1)-C(7)-C(6)	113.3(3)
N(1)-C(8)-C(13)	106.5(3)
N(1)-C(8)-C(9)	131.6(3)
C(13)-C(8)-C(9)	121.9(3)
C(10)-C(9)-C(8)	117.7(3)
C(9)-C(10)-C(11)	121.2(4)
C(12)-C(11)-C(10)	121.7(4)
C(11)-C(12)-C(13)	118.2(3)
C(8)-C(13)-C(12)	119.2(3)
C(8)-C(13)-C(14)	103.9(3)
C(12)-C(13)-C(14)	136.9(3)
N(2)-C(14)-C(13)	111.6(3)
N(2)-C(14)-C(15)	120.1(3)
C(13)-C(14)-C(15)	128.3(3)
O(2)-C(15)-O(1)	124.7(3)
O(2)-C(15)-C(14)	120.0(3)
O(1)-C(15)-C(14)	115.2(3)

