

(1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺扁桃酸盐单晶的制备及结构解析

张亮^{1,2}, 姚莉丽², 施珍娟², 张相洋^{1*} (1.华东理工大学化学工程联合国家重点实验室, 上海 200237; 2.浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 制备(1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺扁桃酸盐(TCGM3)单晶, 并对其空间结构进行解析。方法 通过优化溶剂、温度等结晶工艺参数, 制备 TCGM3 单晶, 采用单晶 X 射线衍射技术对其进行空间结构解析。结果 外形完整的 TCGM3 单晶可通过甲醇体系室温蒸发 4 d 得到。单晶 X 射线衍射结果表明 TCGM3 晶胞属于正交晶系, $P2_12_12_1$ 空间群, 结构偏离因子 $R=0.04$, 分子式为 $C_{17}H_{17}F_2NO_3$, 相对分子质量为 $321.32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, 立体构型与预测构型一致。结论 通过单晶培养及对其进行单晶 X 射线衍射分析和结构解析, 确证了 TCGM3 的空间结构。

关键词: TCGM3; 单晶; 单晶 X 射线衍射; 结构解析

中图分类号: R913 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2018)01-0001-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.01.001

引用本文: 张亮, 姚莉丽, 施珍娟, 等. (1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基)环丙胺扁桃酸盐单晶的制备及结构解析[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(1): 1-4.

Growth and Crystal Structure of (1*R*, 2*S*)-2-(3, 4-Difluorophenyl) Cyclopropanamine(*S*)-(carboxylato(phenyl) methyl) Holmium Single Crystals

ZHANG Liang^{1,2}, YAO Lili², SHI Zhenjuan², ZHANG Xiangyang^{1*} (1.State Key Laboratory of Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2.Hisun Co., Ltd., Taizhou 318000, China)

ABSTRACT: **OBJECTIVE** To prepare single crystals of (1*R*, 2*S*)-2-(3, 4-difluorophenyl) cyclopropanamine(*S*)-(carboxylato(phenyl) methyl) holmium (TCGM3), and to confirm the corresponding spatial structure. **METHODS** Crystallization conditions including solvents and temperature were investigated to grow single crystals of TCGM3. Then, the crystal structure was solved by single crystal X-ray diffraction (SXRD) analysis. **RESULTS** Perfect single crystals of TCGM3 had been grown by evaporation in methanol for 4 d at ambient temperature. SXRD confirmed the orthorhombic lattice with space group $P2_12_12_1$ in TCGM3 crystal with a refinement value (R) of 0.04. Moreover, the chemical formula and relative molecular mass were $C_{17}H_{17}F_2NO_3$ and $321.32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, respectively. The measured crystal structure was in good agreement with the predicted one. **CONCLUSION** Single crystals of TCGM3 are obtained. On this basis, crystal structure of TCGM3 is characterized through SXRD.

KEY WORDS: TCGM3; single crystal; SXRD; structure characterization

《化学药物原料药制备和结构确证研究技术指导原则》指出, 药物研发过程中, 用于各项研究的样品结构必须一致^[1]。化学药物实际制备过程中, 由于化学原料药结构的多样性和有机化学反应的复杂性, 有时仅通过控制制备工艺, 还不能保证所得产品批次之间结构的一致性。因此, 有必要对所制备产物的结构进行确证分析^[2]。常规的药物分子空间结构确证手段包括 X 射线衍射法、核磁、红外、质谱和元素分析等^[3]。其中, 单晶 X 射线衍射法是利用单晶体形成的 X 射线衍射, 对

物质内部原子的空间分布状况进行分析, 能够准确全面地提供固体晶型药物分子结构、构象、排列规律、以及相互间作用力等信息^[4], 在制药领域被广泛的应用。

单晶制备是进行分子空间结构解析的基础, 常用的单晶制备方法包括冷却结晶法、溶剂挥发法、气相扩散法、液相扩散法、升华法、悬滴法等^[5]。溶剂挥发法是将目标分子的不饱和溶液在特定温度下缓慢蒸发来制备单晶^[6]。气相扩散法是利用 2 种完全互溶且沸点相差较大的有机溶剂, 目

基金项目: 国家自然科学基金项目(21406071); 中央高校基本科研业务项目(22A201514006)

作者简介: 张亮, 男, 硕士, 工程师 Tel: (0571)88827895 E-mail: linaghyq@163.com *通信作者: 张相洋, 男, 博士, 副教授 Tel: (021)65253624 E-mail: zxydcom@ecust.edu.cn

标组分易溶于高沸点的溶剂, 难溶或不溶于低沸点溶剂, 在密封容器中, 使低沸点溶剂挥发进入高沸点溶剂中, 降低固体的溶解度, 从而成核并生长得到单晶^[7]。上述 2 种方法操作简便, 适用性广, 是单晶培养的主要方法^[8]。

替格瑞诺由英国阿斯利康制药有限公司 (Astrazeneca) 开发研制, 于 2011 年在美国上市。替格瑞诺为化学分类环戊基三唑嘧啶 (CPTP) 的一员, CPTP 是一种选择性二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂, 作用于 P2Y₁₂ ADP 受体, 以抑制 ADP 介导的血小板活化和聚集, 与噻吩并吡啶类药物 (如氯吡格雷) 的作用机制相似, 对治疗急性冠心病患者有较好的疗效, 且不良反应非常少^[9]。(1*R*,2*S*)-2-(3,4-二氟苯基) 环丙胺扁桃酸盐 (TCGM3, CAS: 376608-71-8) 是手性化合物, 为制备替格瑞诺的关键中间体^[10], 结构式见图 1。TCGM3 本身也是通过合成制得, 如上所述, 仅通过对合成工艺进行控制, 不能确保合成得到产品的结构一致性。此外, 药物合成过程中, 手性中间体结构的准确性还会直接影响下游合成路线的简洁性、高效性和准确性^[11-12], 因此, 其结构确证十分重要。

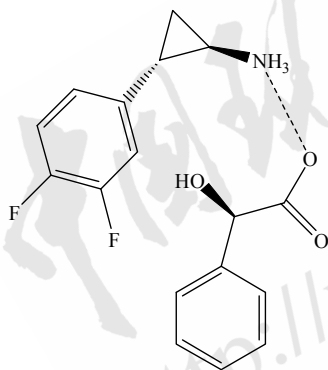


图 1 TCGM3 化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of TCGM3

目前关于 TCGM3 的文献主要集中在合成工艺^[13-14]方面, 尚无相关晶型专利、单晶制备方法 & 晶体空间结构解析的相关报道。本实验首次通过溶剂挥发法和气相扩散法分别考察了不同结晶参数如温度、溶剂等对单晶制备的影响, 并通过单晶 X 射线衍射对其分子空间结构进行了解析。

1 仪器与试剂

APEX-II Smart-apex-2 单晶衍射仪、APEX-II CCD 面探测器 (Bruker)。TCGM3 由浙江海正药业股份有限公司提供, 样品经 HPLC 测定 (按美国药

典检测), 化学纯度 >99%, 批号: A000960-160301Y0。所用试剂包括甲醇、乙醇、丙酮和乙醚等均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 单晶培养

基于 TCGM3 理化性质, 参考溶解度预实验结果, 分别选取溶剂挥发法和气相扩散法进行单晶培养。溶剂挥发法: 称取适量 TCGM3 原料药样品, 分别以甲醇、乙醇、丙酮为溶剂配制成不饱和溶液, 不同温度 (室温、30, 40 °C) 下通过溶剂缓慢挥发来制备单晶。气相扩散法: 选用甲醇-乙醚和乙醇-乙醚为溶剂体系, 称取适量 TCGM3 样品, 室温条件下用甲醇或乙醇溶解并过滤, 滤液注入液相瓶中, 然后将液相瓶置于装有乙醚的样品瓶中形成扩散体系, 密封, 不同温度 (室温、30, 40 °C) 下恒温培养。结果显示, 不同单晶培养方法中, 析晶时间均随温度升高而缩短, 析出的晶体长径比随温度升高而增加, 结果见表 1。

表 1 TCGM3 的单晶制备工艺

Tab. 1 Crystallization conditions for single crystal growth of TCGM3

培养方法	溶剂	温度/°C	析晶时间/d	晶习
溶剂挥发法	甲醇	室温	4	浅黄色透明块状晶体
		30	3	浅黄色透明片状晶体
		40	1	浅黄色透明薄片状晶体
	乙醇	室温	7	浅黄色透明针状晶体
		30	5	浅黄色细针状晶体
		40	4	浅黄色细针状晶体
	丙酮	室温	4	浅黄色透明针状晶体
		30	3	浅黄色絮状晶体
		40	2	浅黄色絮状晶体
气相扩散法	甲醇-乙醚	室温	4	浅黄色透明片状晶体
		30	3	浅黄色透明薄片状晶体
		40	2	浅黄色透明薄片状晶体
	乙醇-乙醚	室温	6	浅黄色细针状晶体
		30	5	浅黄色絮状晶体
		40	4	浅黄色絮状晶体

如表 1 所示, 仅甲醇挥发法析出的浅黄色透明块状晶体适用于 X-射线单晶衍射检测。故 TCGM3 的最佳单晶培养方法为: 称取 5 mg 的 TCGM3 样品, 室温条件下用 1 mL 甲醇溶解并过滤, 滤液注入液相瓶并置于室温下恒温挥发 4 d, 即可得到浅黄色透明块状晶体。

2.2 单晶结构解析

APEX-II 单晶衍射仪用 CCD 面探测器收集衍射强度数据, 用经过石墨单色器的 Cu K α ($\lambda=1.541$,

78 nm)辐射为光源,在 296 K 温度下进行衍射数据收集。

单晶结构解析所用晶体大小为 0.2 mm×0.15 mm×0.12 mm。检测到衍射点为 10 023 个 ($5.372^{\circ} \leq 2\theta \leq 138.374^{\circ}$), 独立衍射点为 2 794 个 ($R_{\text{int}}=0.049\ 8, R_{\text{sigma}}=0.040\ 0$), 最终的 $R_1=0.048\ 4$ (all data), $wR_2=0.125\ 7$ (all data)。晶体结构用 Olex-2 软件中的 ShelXT 程序计算得到, 并采用 XL 程序通过最小二乘法修正结构参数, 判别原子种类, 使用几何计算法和差值 Fourier 法获得全部氢原子位置, 结构可靠因子为 $S=1.053$, 接近于 1.0, 表明权重方案合适、结构准确。最终确定 TCGM3 单晶属于正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数: $a=6.301\ 30(10)\ \text{\AA}$, $b=7.667\ 1(2)\ \text{\AA}$, $c=32.902\ 4(4)\ \text{\AA}$, $\alpha=\beta=\gamma=90^{\circ}$, 晶胞体积 $V=1589.60\ (6)\ \text{\AA}^3$, 晶胞内分子数 $Z=4$ 。不对称单位化学计量式为 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$, 计算单个分子的相对分子质量为 $321.32\ \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, 计算理论密度为 $1.343\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。单晶结构的分析结果表明: C2、C9、C11 为手性中心 C 原子, 其中, C2 和 C9 为 *R* 构型, C11 为 *S* 构型。分子内存在氢键联系 $\text{N}(1)\text{-H}(1\text{A})\cdots\text{O}(1)$: $0.278\ 2(3)\ \text{nm}$; $\text{N}(1)\text{-H}(1\text{B})\cdots\text{O}(2)$: $0.276\ 8(3)\ \text{nm}$ 。分子间以氢键作用 [$\text{N}(1)\text{-H}(1\text{C})\cdots\text{O}(1)\#2$: $2.764(3)$] 和范德华力维系其空间稳定排列。立体构型与预测构型一致。

单晶原子坐标和等价各向同性位移参数见表 2, 键长数据见表 3, 扭转角数据见表 4, 分子立体结构见图 2, 分子晶胞堆积图见图 3

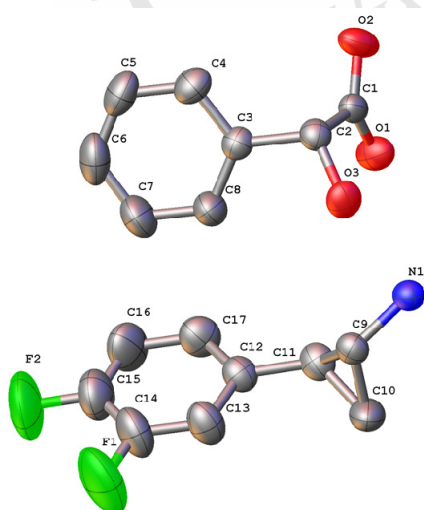


图 2 TCGM3 立体结构

Fig. 2 Stereostructure of TCGM3

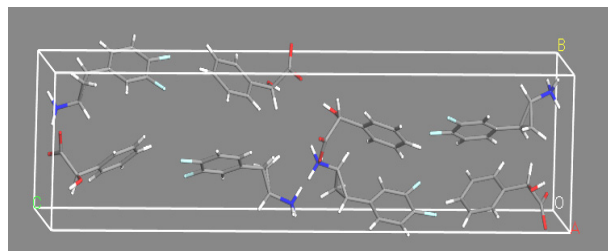


图 3 TCGM3 晶胞结构

Fig. 3 Cell structure of TCGM3

表 2 原子坐标($\times 10^4$)和等价各向同性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Tab. 2 Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

原子	x	y	z	U(eq)
F(1)	1 920(7)	1 968(5)	2 661(1)	134(1)
F(2)	5 591(6)	465(6)	2 457(1)	138(1)
N(1)	3 476(4)	3 451(3)	4 668(1)	41(1)
C(9)	2 725(4)	2 923(3)	4 264(1)	40(1)
C(10)	1 179(6)	1 500(5)	4 239(1)	65(1)
C(11)	3 414(5)	1 210(3)	4 098(1)	48(1)
C(12)	3 983(5)	1 020(3)	3 661(1)	47(1)
C(13)	2 641(6)	1 615(5)	3 355(1)	63(1)
C(14)	3 226(7)	1 414(6)	2 956(1)	77(1)
C(15)	5 096(7)	611(6)	2 855(1)	82(1)
C(16)	6 434(7)	15(6)	3 147(1)	86(1)
C(17)	5 860(6)	228(5)	3 550(1)	64(1)
O(1)	7 752(3)	4 209(3)	4 782(1)	52(1)
O(2)	10 516(3)	5 952(3)	4 885(1)	56(1)
O(3)	5 604(3)	6 911(3)	4 430(1)	50(1)
C(1)	8 758(4)	5 590(3)	4 723(1)	39(1)
C(2)	7 843(4)	6 911(3)	4 424(1)	40(1)
C(3)	8 617(4)	6 482(3)	3 998(1)	39(1)
C(4)	10 595(5)	7 044(4)	3 868(1)	53(1)
C(5)	11 284(6)	6 664(5)	3 477(1)	63(1)
C(6)	10 034(7)	5 715(5)	3 221(1)	72(1)
C(7)	8 078(7)	5 127(5)	3 346(1)	73(1)
C(8)	7 365(6)	5 507(4)	3 736(1)	55(1)

表 3 成键原子的键长数据

Tab. 3 Bond lengths of bonded atoms

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
F(1)-C(14)	0.134 1(5)	C(16)-C(17)	0.138 4(6)
F(2)-C(15)	0.135 1(4)	C(17)-H(17)	0.092(5)
N(1)-H(1A)	0.104(4)	O(1)-C(1)	0.124 9(3)
N(1)-H(1B)	0.093(4)	O(2)-C(1)	0.126 1(3)
N(1)-H(1C)	0.093(4)	O(3)-C(2)	0.141 1(3)
N(1)-C(9)	0.146 9(3)	O(3)-H(3)	0.081(4)
C(9)-H(9)	0.099(3)	C(1)-C(2)	0.152 5(3)
C(9)-C(10)	0.146 5(4)	C(2)-H(2)	0.102(3)
C(9)-C(11)	0.148 8(4)	C(2)-C(3)	0.151 9(3)
C(10)-H(10A)	0.1(4)	C(3)-C(4)	0.138 7(4)
C(10)-H(10B)	0.088(4)	C(3)-C(8)	0.138 7(4)
C(10)-C(11)	0.149 9(5)	C(4)-H(4)	0.102(4)
C(11)-H(11)	0.095(5)	C(4)-C(5)	0.138 8(4)
C(11)-C(12)	0.148 7(4)	C(5)-H(5)	0.09(4)
C(12)-C(13)	0.139 1(4)	C(5)-C(6)	0.136 3(6)
C(12)-C(17)	0.137 9(5)	C(6)-H(6)	0.092(5)
C(13)-H(13)	0.097(5)	C(6)-C(7)	0.137 6(6)
C(13)-C(14)	0.137 3(5)	C(7)-H(7)	0.096(4)
C(14)-C(15)	0.137 1(6)	C(7)-C(8)	0.139(4)
C(15)-C(16)	0.135 7(6)	C(8)-H(8)	0.102(5)
C(16)-H(16)	0.108(4)		

表 4 成键原子的扭转角数据

Tab. 4 Torsion angles of bonded atoms

原子角	扭转角/ $^{\circ}$	原子角	扭转角/ $^{\circ}$
H(1A)-N(1)-H(1B)	108(3)	C(16)-C(15)-C(14)	120.9(3)
H(1A)-N(1)-H(1C)	106(3)	C(15)-C(16)-H(16)	118.1(18)
H(1B)-N(1)-H(1C)	112(3)	C(15)-C(16)-C(17)	118.4(4)
C(9)-N(1)-H(1A)	111.4(18)	C(17)-C(16)-H(16)	123.1(18)
C(9)-N(1)-H(1B)	110(2)	C(12)-C(17)-C(16)	122.0(4)
C(9)-N(1)-H(1C)	109(2)	C(12)-C(17)-H(17)	121(3)
N(1)-C(9)-H(9)	111.5(18)	C(16)-C(17)-H(17)	117(3)
N(1)-C(9)-C(11)	118.9(2)	C(2)-O(3)-H(3)	104(3)
C(10)-C(9)-N(1)	118.1(2)	O(1)-C(1)-O(2)	124.5(3)
C(10)-C(9)-H(9)	121.3(19)	O(1)-C(1)-C(2)	118.2(2)
C(10)-C(9)-C(11)	61.0(2)	O(2)-C(1)-C(2)	117.3(2)
C(11)-C(9)-H(9)	117.6(18)	O(3)-C(2)-C(1)	111.7(2)
C(9)-C(10)-H(10A)	121(2)	O(3)-C(2)-H(2)	109.6(15)
C(9)-C(10)-H(10B)	120(3)	O(3)-C(2)-C(3)	109.5(2)
C(9)-C(10)-C(11)	60.23(19)	C(1)-C(2)-H(2)	109.0(14)
H(10A)-C(10)-H(10B)	112(3)	C(3)-C(2)-C(1)	109.2(2)
C(11)-C(10)-H(10A)	119(2)	C(3)-C(2)-H(2)	107.8(15)
C(11)-C(10)-H(10B)	115(2)	C(4)-C(3)-C(2)	120.5(2)
C(9)-C(11)-C(10)	58.8(2)	C(8)-C(3)-C(2)	120.5(2)
C(9)-C(11)-H(11)	120(2)	C(8)-C(3)-C(4)	119.1(3)
C(10)-C(11)-H(11)	116(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119(2)
C(12)-C(11)-C(9)	120.8(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120.2(3)
C(12)-C(11)-C(10)	122.7(3)	C(5)-C(4)-H(4)	120(2)
C(12)-C(11)-H(11)	111(2)	C(4)-C(5)-H(5)	116(2)
C(13)-C(12)-C(11)	121.3(3)	C(6)-C(5)-C(4)	120.2(3)
C(17)-C(12)-C(11)	120.4(3)	C(6)-C(5)-H(5)	124(2)
C(17)-C(12)-C(13)	118.3(3)	C(5)-C(6)-H(6)	128(3)
C(12)-C(13)-H(13)	124(3)	C(5)-C(6)-C(7)	120.5(3)
C(14)-C(13)-C(12)	119.5(3)	C(7)-C(6)-H(6)	112(3)
C(14)-C(13)-H(13)	116(3)	C(6)-C(7)-H(7)	122(3)
F(1)-C(14)-C(13)	119.5(4)	C(6)-C(7)-C(8)	119.8(4)
F(1)-C(14)-C(15)	119.6(4)	C(8)-C(7)-H(7)	118(3)
C(15)-C(14)-C(13)	120.9(4)	C(3)-C(8)-C(7)	120.2(3)
F(2)-C(15)-C(14)	118.1(4)	C(3)-C(8)-H(8)	124(3)
F(2)-C(15)-C(16)	121.0(4)	C(7)-C(8)-H(8)	115(3)

3 讨论

TCGM3 是手性化合物, 为替格瑞诺的重要中间体, 其理化性质受立体化学结构的影响。该化合物的结构确证是相关药品研发和质量研究的关键和难点。鉴于 TCGM3 晶体在各实验溶剂中的成核及生长速率较快, 本研究通过优化溶剂、温度等结晶工艺参数, 使其缓慢析晶, 获得了外形完整、大小合适的单晶, 并利用单晶 X 射线衍射对其空间结构进行了解析。结果表明, TCGM3 化学分子式为 $C_{17}H_{17}F_2NO_3$, 计算单个分子的相对分子质量为 $321.32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$, 计算理论密度为 $1.343 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 。晶胞属于正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数为 $a=6.30130(10) \text{ \AA}$, $b=7.6671(2) \text{ \AA}$, $c=32.9024(4) \text{ \AA}$,

$\alpha=\beta=\gamma=90^{\circ}$, $V=1589.60(6) \text{ \AA}^3$, 晶胞内分子数 $Z=4$ 。单晶结构的分析结果表明: C2、C9、C11 为手性中心 C 原子, 其中, C2 和 C9 为 R 构型, C11 为 S 构型。分子内存在氢键联系 $N(1)-H(1A) \cdots O(1)$: $0.2782(3) \text{ nm}$; $N(1)-H(1B) \cdots O(2)$: $0.2768(3) \text{ nm}$ 。分子间以氢键作用 $[N(1)-H(1C) \cdots O(1)\#2: 2.764(3)]$ 和范德华力维系其空间稳定排列。立体构型与预测构型一致。

REFERENCES

- [1] CFDA. Guidance for industry drug substance, chemistry, manufacturing and control in formation [S]. 2005.
- [2] NING L L. How to carry out structure elucidation of chemical drug substances [J]. Chin J New Drug (中国新药杂志), 2008, 17(18): 1637-1639.
- [3] OSTROVERKHOVA O. Handbook of Organic Materials for Optical and (Opto) Electronic Devices [M]. Woodhead Publishing Limited, Oxford, Cambridge, 2013.
- [4] BOND A D. Single-crystal X-ray Diffraction [M]. New York: Springer, 2016.
- [5] ZHAO X, BAO Z B, SUN C T, et al. Polymorphology formation of Cu_2O : A microscopic understanding of single crystal growth from both thermodynamic and kinetic models [J]. J Cryst Growth, 2009, 311(3): 711-715.
- [6] XU D, XUE D. Chemical bond simulation of KADP single-crystal growth [J]. J Cryst Growth, 2008, 310(7-9): 1385-1390.
- [7] SANKARANARAYANAN K, RAMASAMY P. Unidirectional seeded single crystal growth from solution of benzophenone [J]. J Cryst Growth, 2005, 280(3): 467-473.
- [8] SUN C, XUE D. Chemical bonding theory of single crystal growth and its application to crystal growth and design [J]. Cryst Eng Comm, 2016, 18(8): 1262-1272.
- [9] TENG R. Ticagrelor: pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile: an update [J]. Clin Pharm, 2015, 54(11): 1125-1138.
- [10] JEAN-PAUL D, KOEN P, MARC R. Chemical process for preparation of aromatic cyclopropane esters and amides: WO, 2008018822 [P]. 2008-02-14.
- [11] ZHANG L F, ZHU J D, WANG M, et al. Structural elucidation of an unknown impurity in 4-nitro-O-cresol, an intermediate of acetaminophen [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(6): 683-686.
- [12] HU X R, SHEN J, WU S X, et al. Preparation and characterization of form B of pramipexole dihydrochloride [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(9): 1086-1090.
- [13] MASARU M, TADASHI M, KENTARO T. A process for the preparation of optically active cyclopropylamines: WO, 2008018823 [P]. 2008-02-14.
- [14] LIU M, SHEN J W. Synthesis of (1R, 2S)-2-(3, 4-difluorophenyl) cyclopropylamine D-mandelate [J]. Zhejiang Chem Ind(浙江化工), 2015(9): 1-2.

收稿日期: 2017-07-19

(本文责编: 曹粤锋)