

• 实验研究 •

(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的单晶制备及其表征施珍娟^{1,2}, 刘 扬², 姚莉丽², 张 亮², 张相洋^{1,2*}

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(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的单晶, 并对其进行结构表征和均浆稳定性研究。**方法** 通过溶剂挥发法和气相扩散法制备(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶型。利用差示扫描量热仪(DSC)、热重分析仪(TGA), 红外光谱仪(IR), 粉末X射线衍射仪(PXRD)和单晶X射线衍射仪(SXRD)分别对制备得到的晶体样品进行表征。**结果** 制备得到的(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶体样品, 其DSC、TGA、IR和PXRD图谱均一致, 即晶型一致; DSC结合TGA分析结果显示, (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺熔点为100.56℃, 分解温度为128.2℃。单晶X射线衍射结果表明该晶胞属于单斜晶系, P2₁空间群, 结构偏离因子R=0.04, 分子式为C₁₁H₉NO₃, 相对分子质量为203.19, 立体构型与预测构型一致。均浆稳定性实验结果表明, 不同极性溶剂中得到的晶体粉末X射线未发生变化, 即晶型稳定性良好。**结论** 实验确证了(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的立体结构, 且晶型稳定性良好。

关键词: (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺; 单晶X射线衍射; 结构解析; 稳定性**中图分类号:** R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)07-1555-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.07.001**Single crystal growth and characterization of (S)-N-glycidyl phthalimide**SHI Zhen-juan^{1,2}, LIU Yang², YAO Li-li², ZHANG Liang², ZHANG Xiang-yang^{1,2}

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 grow crystals of (S)-N-glycidyl phthalimide and investigate the corresponding structure and thermodynamic stability. **Methods** Evaporation and vapor diffusion methods were applied to grow crystals of (S)-N-glycidyl phthalimide. Different analysis methods including differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA), infrared spectrometry (IR), powder X-ray diffraction (PXRD), and single X-ray diffraction (SXRD) were used to characterize the corresponding crystal structure. **Results** The DSC curves, TGA curves, IR spectra, and PXRD spectra of samples grown by the above methods were all consistent. Referring to the DSC and TGA results, the melting and decomposition temperatures were determined to be around 100.56℃ and 128.2℃, respectively. SXRD confirms the monoclinic lattice with space group P2₁ in (S)-N-glycidyl phthalimide crystal with a refinement value (R) of 0.04. Moreover, the chemical formula and relative molecular mass were C₁₁H₉NO₃ and 203.19, respectively. The measured crystal structure was in good agreement with the predicted one. Further, slurry experiments, which were performed in different polar solvents, confirmed the stability of the solid state of (S)-N-glycidyl phthalimide based on the PXRD determination. **Conclusion** Crystal structure of (S)-N-glycidyl phthalimide is characterized and the corresponding thermodynamic stability is investigated.

Key words: (S)-N-glycidyl phthalimide; SXRD; structure characterization; stability

药物分子结构解析是进行后续质量控制研究、药理学毒理研究和临床研究的基础^[1]。常规的药物分子结构解析手段包括X射线衍射法、核磁、红外、质谱和元素分析等。其中单晶X射线衍射法是利

收稿日期: 2018-04-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21406071)

作者简介: 施珍娟(1981—), 女, 浙江金华人, 工程师, 主要从事药物分析及药物晶型研究。E-mail: zjshi@hisunpharm.com

*通信作者 张相洋 E-mail: zxydcom@ecust.edu.cn

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,能够准确全面的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,在制药领域拥有广泛的应用^[2]。单晶制备是进行分子空间结构解析的基础,通常采用溶剂挥发法及气相扩散法进行^[3-4]。(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺是手性化合物,为利奈唑胺及抗凝剂利伐沙班的重要中间体^[5],结构式见图 1。该药物中间体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,因此,其结构确证十分重要。

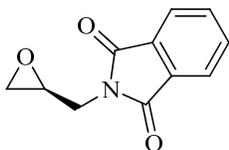


图 1 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of (S)-(+)-glycidyl phthalimide

目前关于(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的专利文献主要集中在合成工艺方面^[6-7],尚无晶型、单晶制备及结构确证方面的报道。本文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、溶剂等对药物晶型的影响,采用差示扫描量热仪(DSC)、热重分析仪(TGA)、红外光谱仪(IR)和粉末 X 射线衍射仪(PXRD)对其结晶形态进行了表征,并通过单晶 X 射线衍射(SXRD)对其分子空间结构进行了确证。此外,通过均浆实验对其晶型稳定性进行了考察。

1 仪器与试剂

NETZSCH DSC214 Polyma DSC 检测仪; TA Q 5 000 热重分析仪; Bruker TENSOR 27 红外光谱仪; Rigaku D/max-2200 PXRD 衍射仪; Bruker Smart-apex-2 SXRD 衍射仪。(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺由浙江海正药业股份有限公司提供,样品经 HPLC 测定,质量分数大于 99.5%;其他所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 单晶制备

基于(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺理化性质,参考溶解度预实验结果,本文分别选取溶剂挥发法和气相扩散法进行晶体制备。溶剂挥发法:称取适

量(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺原料药样品,分别以甲醇、乙醇、醋酸乙酯为溶剂配制成饱和溶液,不同温度(20℃、室温、30℃)下通过溶剂缓慢挥发来制备晶体;气相扩散法:选用乙醇-乙醚和醋酸乙酯-乙醚为溶剂体系。称取适量(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺样品,室温条件下用分别用乙醇、醋酸乙酯溶解并滤过,滤液分别注入液相瓶中。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(20℃、室温、30℃)下恒温析晶。

不同结晶工艺条件得到的产品均为淡黄色晶体,且析晶时间均随温度升高而缩短,但析出的晶体长径比随温度升高而增加。此外,仅醋酸乙酯挥发法析出的淡黄色透明棱柱状晶体适用于 X-射线单晶衍射检测。不同结晶工艺条件及得到的晶体晶型见表 1。

表 1 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的单晶制备

Table 1 Crystallization conditions for single crystal growth of (S)-(+)-glycidyl phthalimide

结晶方法	溶剂	温度/℃	结晶时间/d	晶型
溶剂蒸发法	甲醇	20	6	淡黄色针状
		室温	4	淡黄色针状
		30	3	淡黄色细针状
	乙醇	20	7	淡黄色针状
		室温	5	淡黄色针状
		30	4	淡黄色细针状
	醋酸乙酯	20	3	淡黄色棱柱状
		室温	2	淡黄色棱柱状
		30	1	淡黄色棱柱状
气相扩散法	乙醇-乙醚	20	6	淡黄色细针状
		室温	5	淡黄色细针状
		30	3	淡黄色绒毛状
	醋酸乙酯-乙醚	20	7	淡黄色细针状
		室温	5	淡黄色细针状
		30	4	淡黄色细针状

2.2 晶型表征

2.2.1 DSC 分析 分别选取表 1 中 5 种不同结晶工艺下制备得到的晶体样品进行 DSC 和 TGA 分析。其中 DSC 分析采用 Al 坩埚,升温范围为 30~250℃,升温速率为 10℃/min,气氛为 N₂。DSC 分析结果见图 2。各样品在 30~250℃均仅有 1 个吸热峰,

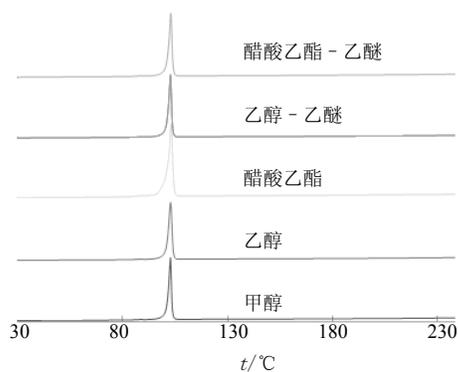


图2 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶型的 DSC 图谱
Fig. 2 DSC graph of crystal (S)-(+)-glycidyl phthalimide

可认为所获样品为单一晶型。外推吸热峰起始点为 100.56 °C，峰值对应温度为 102.53 °C，与文献报道一致^[11]。此外，由于各样品的 DSC 图谱一致，可初步认为各晶体样品的晶型相同。

2.2.2 TGA 分析 TGA 分析采用 Al 坩埚，保护气 N₂ 流速为 60~80 mL/min，样品质量 3~5 mg，温度范围 30~300 °C，升温速率 10 °C/min。TGA 分析结果见图 3，(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶体样品在 128.2 °C 时开始失重，至 248 °C 时失重完全。对比 DSC 图谱可认为 128.2 °C 时失重是由 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶体样品的分解引起，至 248 °C 时分解完全。

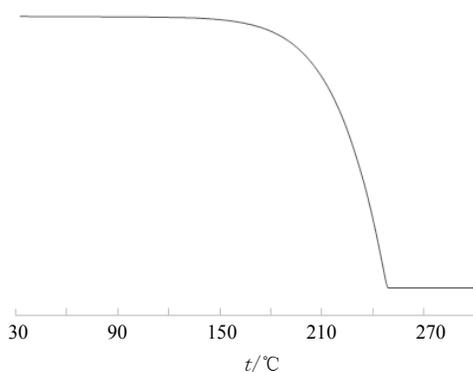


图3 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶型 TGA 图谱
Fig. 3 TGA graph of crystal (S)-(+)-glycidyl phthalimide

2.2.3 IR 分析 将制得的晶体样品分别称取 1~2 mg，加入干燥的溴化钾细粉 300~400 mg，置玛瑙研钵中，充分研磨均匀，置于直径为 13 mm 的压模中制片。将制得的样品置于红外光谱仪的样品光路中，录制光谱图。选用波数范围 400~4 000 cm⁻¹ 对样品进行扫描。(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶型

的红外光谱图见图 4。各样品红外图谱特征峰及强度均一致，其特征峰位于 2 941.1、1 706.07、1 394.36、1 189.16、977.97、805.24、722.66、619.4、530 cm⁻¹。

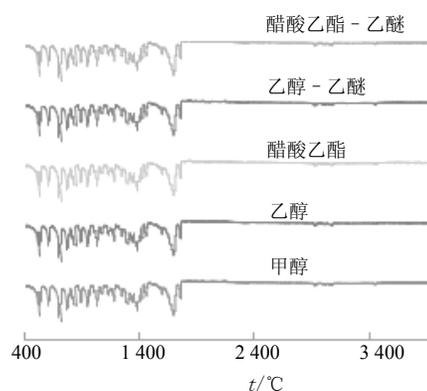


图4 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶型 IR 图谱
Fig. 4 IR graph of crystal (S)-(+)-glycidyl phthalimide

2.2.4 粉末 X 射线衍射分析 将表 1 中 5 种不同结晶工艺得到的晶体样品进行粉末 X 射线衍射分析，确证晶型。粉末 X 射线衍射仪用经过石墨单色器的 Cu K α ($\lambda=1.541\ 78\ \text{nm}$) 辐射为光源，管压 40 kV，管流 100 mA， 2θ 角扫描范围为 5°~45°，扫描速率 8°/min，步长 0.02°。结果显示，各样品衍射峰位置和相对强度一致，即晶型相同。结果显示其特征峰所对应的 2θ 角分别为 10.17°、12.99°、16.49°、16.80°、19.57°、24.05°、26.31°、28.34°，见图 5。

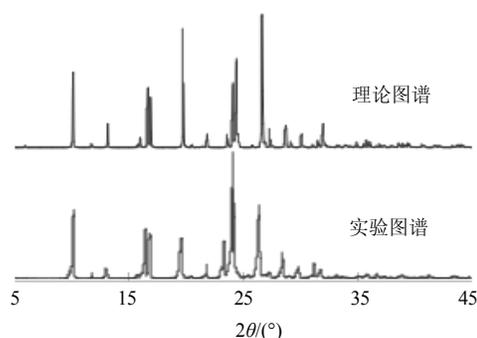


图5 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶型的 PXRD 理论图谱和实验图谱
Fig. 5 Theoretical and experimental X-ray powder diffraction pattern for crystal (S)-(+)-glycidyl phthalimide

2.2.5 单晶 X 射线衍射分析 选取醋酸乙酯溶剂挥发法得到的晶体样品进行单晶结构解析。将获得的单晶切割至 0.28 mm×0.18 mm×0.12 mm 大小，进行 X 射线衍射分析，确定其分子空间结构及晶胞参

数。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 ($\lambda=1.541\ 78\ \text{nm}$) 辐射为光源,在 296 K 温度下进行衍射数据收集。检测到衍射点为 6 986 个 ($6.126^\circ \leq 2\theta \leq 139.06^\circ$),独立衍射点为 2 960 个 ($R_{\text{int}}=0.030\ 9$, $R_{\text{sigma}}=0.037\ 5$),最终的 $R_1=0.033\ 7$, $wR_2=0.091\ 5$ 。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和判别原子种类,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 $S=1.042$,接近于 1.0,表明权重方案合适、结构准确。最终确定(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺单晶属于单斜晶系,空间群为 $P2_1$,晶胞参数: $a=806\ 068(10)\ \text{nm}$, $b=0.750\ 730(10)\ \text{nm}$, $c=1.442\ 87(2)\ \text{nm}$, $\alpha=\gamma=90^\circ$, $\beta=90.692\ 0(10)^\circ$,晶胞体积 $V=0.932\ 23(2)\ \text{nm}^3$,晶胞内分子数 $Z=4$ 。不对称单位化学计量式为 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3$,计算单个分子的相对分子质量为 203.19,计算理论密度为 $1.448\ \text{g}/\text{cm}^3$ 。此外,单晶结构的分析结果表明 C_{10} 为手性中心 C 原子,且为 S 构型 (Flack 参数为 0.04)。分子内及分子间不存在氢键联系,立体构型与预测构型一致。

此外,经 Material Studio 5.0 软件中的 Reflex 程序对上述单晶结构数据进行拟合,获得了其相应的粉末 X 射线衍射理论图谱(图 5)。对比图中理论与实验结果的特征峰位置、强度及峰形,均表现一致,即上述方法制备得到的晶体样品为单一晶型。

分子立体结构见图 6,分子晶胞堆积图见图 7。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。

2.3 均浆稳定性实验

将过量晶体样品分别置于甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、醋酸乙酯和乙醚中,室温条件下均浆搅拌 7 d。实验结束,将浆液抽滤并在 $30\ ^\circ\text{C}$ 下真空干燥用于 PXRD 分析,结果如图 8 所示。均浆前后各样品的 PXRD 图谱峰强有所不同,但峰位置几乎不变。出峰位置和峰强分别代表晶体的特征晶面及数量。特征晶面取决于晶体结构,而晶面数量主要由晶面生

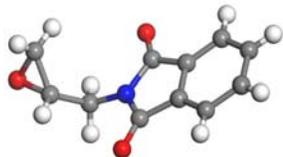


图 6 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺立体结构

Fig. 6 Stereostructure of (S)-(+)-glycidyl phthalimide

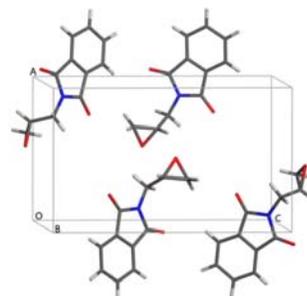


图 7 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶胞结构

Fig. 7 Cell structure of (S)-(+)-glycidyl phthalimide

表 2 原子坐标和等价各向同性位移参数

Table 2 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters

原子	$x \times 10^4$	$y \times 10^4$	$z \times 10^4$	$U(\text{eq})/(\text{nm}^2 \times 10)$
O(1)	7 578(2)	2 736(3)	12 116(1)	33(1)
O(2)	10 854(2)	4 910(3)	9 919(1)	29(1)
O(3)	5 514(2)	3 980(3)	9 348(1)	31(1)
N(1)	8 920(2)	4 028(3)	10 910(1)	20(1)
C(1)	8 792(2)	3 075(3)	11 736(1)	22(1)
C(2)	10 407(2)	2 594(3)	12 012(1)	22(1)
C(3)	10 957(3)	1 685(4)	12 787(2)	28(1)
C(4)	12 566(3)	1 440(3)	12 858(2)	32(1)
C(5)	13 560(3)	2 061(4)	12 183(2)	31(1)
C(6)	12 993(2)	2 966(3)	11 400(2)	26(1)
C(7)	11 402(2)	3 225(3)	11 338(1)	20(1)
C(8)	10 450(2)	4 164(3)	10 618(1)	21(1)
C(9)	7 600(2)	4 858(3)	10 445(1)	22(1)
C(10)	7 156(2)	3 932(3)	9 551(1)	21(1)
C(11)	6 267(3)	2 305(4)	9 557(2)	29(1)
O(4)	7 666(2)	2 033(2)	7 386(1)	30(1)
O(5)	10 411(2)	-187(3)	4 948(1)	35(1)
O(6)	5 227(2)	883(3)	4 511(1)	32(1)
N(2)	8 700(2)	780(3)	6 068(1)	23(1)
C(12)	8 775(2)	1 671(3)	6 914(1)	22(1)
C(13)	10 455(2)	2 044(3)	7 087(1)	22(1)
C(14)	11 178(3)	2 891(3)	7 824(2)	25(1)
C(15)	12 801(3)	3 027(4)	7 800(2)	30(1)
C(16)	13 631(3)	2 330(4)	7 068(2)	32(1)
C(17)	12 888(2)	1 500(4)	6 319(2)	28(1)
C(18)	11 282(2)	1 370(3)	6 353(1)	22(1)
C(19)	10 172(2)	557(3)	5 677(2)	24(1)
C(20)	7 258(3)	139(3)	5 657(2)	26(1)
C(21)	6 471(2)	1 552(3)	5 084(1)	24(1)
C(22)	6 615(3)	1 573(4)	4 081(2)	32(1)

表3 成键原子的键长数据

Table 3 Bond lengths of bonded atoms

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
O(1)-C(1)	1.213(3)	C(4)-C(5)	1.385(4)	O(4)-C(12)	1.210(3)	C(15)-C(16)	1.385(4)
O(2)-C(8)	1.208(3)	C(5)-H(5)	0.950 0	O(5)-C(19)	1.210(3)	C(16)-H(16)	0.950 0
O(3)-C(10)	1.440(2)	C(5)-C(6)	1.401(4)	O(6)-C(21)	1.436(2)	C(16)-C(17)	1.396(4)
O(3)-C(11)	1.445(3)	C(6)-H(6)	0.950 0	O(6)-C(22)	1.449(3)	C(17)-H(17)	0.950 0
N(1)-C(1)	1.396(3)	C(6)-C(7)	1.384(3)	N(2)-C(12)	1.393(3)	C(17)-C(18)	1.387(3)
N(1)-C(8)	1.391(3)	C(7)-C(8)	1.492(3)	N(2)-C(19)	1.403(3)	C(18)-C(19)	1.489(3)
N(1)-C(9)	1.453(3)	C(9)-H(9A)	0.990 0	N(2)-C(20)	1.451(3)	C(20)-H(20A)	0.990 0
C(1)-C(2)	1.485(3)	C(9)-H(9B)	0.990 0	C(12)-C(13)	1.491(3)	C(20)-H(20B)	0.990 0
C(2)-C(3)	1.388(3)	C(9)-C(10)	1.510(3)	C(13)-C(14)	1.381(3)	C(20)-C(21)	1.501(3)
C(2)-C(7)	1.387(3)	C(10)-H(10)	1.000 0	C(13)-C(18)	1.380(3)	C(21)-H(21)	1.000 0
C(3)-H(3)	0.950 0	C(10)-C(11)	1.442(3)	C(14)-H(14)	0.950 0	C(21)-C(22)	1.455(3)
C(3)-C(4)	1.399(4)	C(11)-H(11A)	0.990 0	C(14)-C(15)	1.401(3)	C(22)-H(22A)	0.990 0
C(4)-H(4)	0.950 0	C(11)-H(11B)	0.990 0	C(15)-H(15)	0.950 0	C(22)-H(22B)	0.990 0

表4 成键原子的扭转角数据

Table 4 Torsion angles of bonded atoms

原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-2.2(4)	C(6)-C(7)-C(8)-N(1)	-179.5(2)	C(12)-C(13)-C(18)-C(19)	0.5(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(7)	177.9(2)	C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	0.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.3(4)
N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	178.2(2)	C(8)-N(1)-C(1)-O(1)	-178.0(2)	C(13)-C(18)-C(19)-O(5)	-179.4(3)
N(1)-C(1)-C(2)-C(7)	-1.7(2)	C(8)-N(1)-C(1)-C(2)	1.6(2)	C(13)-C(18)-C(19)-N(2)	-0.8(3)
N(1)-C(9)-C(10)-O(3)	147.15(19)	C(8)-N(1)-C(9)-C(10)	73.8(3)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	0.3(4)
N(1)-C(9)-C(10)-C(11)	78.9(3)	C(9)-N(1)-C(1)-O(1)	5.2(4)	C(14)-C(13)-C(18)-C(19)	-179.7(2)
C(1)-N(1)-C(8)-O(2)	179.2(2)	C(9)-N(1)-C(1)-C(2)	-175.3(2)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	1.3(4)
C(1)-N(1)-C(8)-C(7)	-0.9(2)	C(9)-N(1)-C(8)-O(2)	-4.0(4)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	-1.4(4)
C(1)-N(1)-C(9)-C(10)	-109.7(2)	C(9)-N(1)-C(8)-C(7)	175.9(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	0.6(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-179.7(2)	C(9)-C(10)-C(11)-O(3)	101.1(2)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	-179.4(2)
C(1)-C(2)-C(7)-C(6)	-179.5(2)	C(11)-O(3)-C(10)-C(9)	-113.4(2)	C(17)-C(18)-C(19)-O(5)	0.6(4)
C(1)-C(2)-C(7)-C(8)	1.2(2)	O(4)-C(12)-C(13)-C(14)	0.0(4)	C(17)-C(18)-C(19)-N(2)	179.2(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.5(4)	O(4)-C(12)-C(13)-C(18)	179.8(2)	C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.5(3)
C(2)-C(7)-C(8)-O(2)	179.7(2)	N(2)-C(12)-C(13)-C(14)	-179.8(2)	C(19)-N(2)-C(12)-O(4)	179.7(2)
C(2)-C(7)-C(8)-N(1)	-0.2(2)	N(2)-C(12)-C(13)-C(18)	-0.1(3)	C(19)-N(2)-C(12)-C(13)	-0.5(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	0.6(3)	N(2)-C(20)-C(21)-O(6)	167.60(18)	C(19)-N(2)-C(20)-C(21)	-94.3(3)
C(3)-C(2)-C(7)-C(8)	-178.7(2)	N(2)-C(20)-C(21)-C(22)	99.5(2)	C(20)-N(2)-C(12)-O(4)	-1.3(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.1(4)	C(12)-N(2)-C(19)-O(5)	179.5(2)	C(20)-N(2)-C(12)-C(13)	178.55(19)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.6(4)	C(12)-N(2)-C(19)-C(18)	0.8(3)	C(20)-N(2)-C(19)-O(5)	0.4(4)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-1.0(3)	C(12)-N(2)-C(20)-C(21)	86.8(3)	C(20)-N(2)-C(19)-C(18)	-178.2(2)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	178.2(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	179.3(2)	C(20)-C(21)-C(22)-O(6)	101.1(2)
C(6)-C(7)-C(8)-O(2)	0.4(4)	C(12)-C(13)-C(18)-C(17)	-179.4(2)	C(22)-O(6)-C(21)-C(20)	-113.3(2)

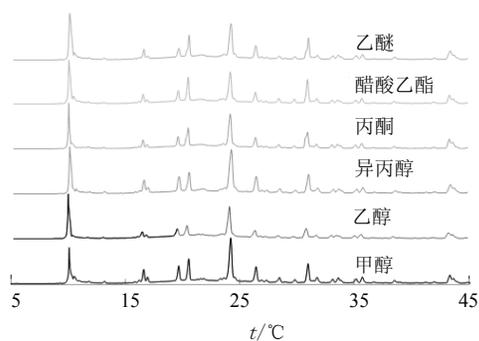


图8 (S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺 PXRD 图谱

Fig. 8 PXRD spectra of (S)-(+)-glycidyl phthalimide

长取向决定。出峰位置相同而峰强不同说明晶体的结构没有本质区别,只是不同溶剂打浆过程中晶体生长取向发生了变化。

3 讨论

(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺是手性化合物,为合成利奈唑胺和利伐沙班的重要中间体,其理化性质受立体化学结构的影响。该化合物的结构确证和晶型研究是相关药品研发和质量研究的关键和难点。本文通过溶剂挥发法和气相扩散法分别制备得到(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺晶体样品。结果显示最终产品晶型受溶剂、温度和结晶方式的影响。为获得外形完整、大小合适的单晶,需合理选择溶剂并在特定温度下通过溶剂挥发法进行结晶。

对比 DSC、TGA、IR 和 PXRD 测试结果,上述方法制备的晶体样品晶型一致且为单一晶型。通过 Material Studio 软件对(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰

亚胺的单晶数据进行模拟,获得了该化合物的粉末 X 射线衍射理论图谱,与实验图谱一致,进一步证明所获得的晶体样品为单一晶型。此外,均浆实验结果表明,现有晶型在不同极性溶剂中稳定性良好,这将对保证该化合物在储存及下游合成过程中的晶型稳定性具有重要意义。

参考文献

- [1] 张震,黄晓龙,李雪梅. 指导原则解读系列专题(十四)手性药物的合成工艺及结构确证[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(20): 1937-1941.
- [2] Galdecka E. Description and peak-position determination of a single X-ray diffraction profile for high-accuracy lattice-parameter measurements by the bond method. I. An analysis of descriptions available[J]. *Acta Crystallogr Sect A*, 2010, 49(1): 106-115.
- [3] Zhao X, Bao Z, Sun C, *et al.* Polymorphology formation of Cu₂O: A microscopic understanding of single crystal growth from both thermodynamic and kinetic models[J]. *J Cryst Growth*, 2009, 311(3): 711-715.
- [4] Sun C, Xue D. Chemical bonding theory of single crystal growth and its application to crystal growth and design[J]. *Cryst Eng Commun*, 2016, 18(8): 1262-1272.
- [5] 浙江天顺生物科技有限公司. 一种利伐沙班中间体(S)-N-环氧丙基邻苯二甲酰亚胺的制备方法及其应用[P]. 中国: 201510242894.X, 2015-05-12.
- [6] 戴川,赵圣轩,陈宇瑛. 利伐沙班合成工艺研究[J]. *化学研究与应用*, 2016, 28(1): 129-133.
- [7] 王海燕,郭飞,宫平. 利伐沙班合成路线图解[J]. *中国药物化学杂志*, 2012, 22(3): 249-251.