

左氧氟沙星的单晶制备及其结构表征

赖群萍¹, 高浩凌^{1,2*}, 李昌芳¹, 朱琳¹, 吴利鑫¹, 陈广军¹, 曹瑞伟³

1. 浙江医药股份有限公司 研究院, 浙江 绍兴 312300

2. 浙江医药股份有限公司昌海生物分公司, 浙江 绍兴 312300

3. 浙江昌海制药有限公司, 浙江 绍兴 312300

摘要: 目的 培养左氧氟沙星单晶, 进行结构表征。方法 用乙腈-水体系培养单晶, 并用单晶 X 射线衍射仪 (SXR) 检测分析。结果 制备得到左氧氟沙星无色片状晶体, 该晶胞属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 分子式为 $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot H_2O$, 相对分子质量为 379.38, 晶体密度为 1.469 mg/mm^3 , 绝对构型为 S 构型。结论 实验证明了左氧氟沙星的立体构型, 培养的晶体晶型为一水合物。

关键词: 左氧氟沙星; 单晶 X 射线衍射; 结构表征

中图分类号: R912 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)10-2032-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.10.007

Single crystal culture and structure characterization of levofloxacin

LAI Qun-ping¹, GAO Hao-ling^{1,2}, LI Chang-fang¹, ZHU Lin¹, WU Li-xin¹, CHEN Guang-jun¹, CAO Rui-wei³

1. Research & Development Center, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Shaoxing 312300, China

2. Changhai Biological Company, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Shaoxing 312300, China

3. Zhejiang Changhai Pharmaceutical Co., Ltd., Shaoxing 312300, China

Abstract: Objective To cultivate single crystal of levofloxacin, and to characterize the structure of Levofloxacin. **Methods** Cultivate single crystals with acetonitrile-water system, and single crystal X-ray diffractometer (SXR) was used to detect and analyze. **Results** Levofloxacin colorless acicular crystal was obtained, and SXR confirmed the monoclinic lattice with space group $P2_1$ in levofloxacin. The chemical formula and relative molecular mass were $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot H_2O$ and 379.38, and crystal density was 1.469 mg/mm^3 , absolute configuration was S style. **Conclusion** crystal structure of levofloxacin is characterized, and the crystal form of the cultured crystal is levofloxacin monohydrate.

Key words: levofloxacin; single crystal X-ray diffraction; structure characterization

左氧氟沙星化学名为(-)-(S)-3-甲基-9-氟-2,3-二氢-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并噻-6-羧酸, 结构式见图 1, 是第 3 代氟喹诺酮类抗菌药, 由日本第一制药株式会社研制, 并于 1994 年在日本上市, 临床上用于敏感细菌所引起的呼吸系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染、肠道感染等症状, 具有抗菌谱广、抗菌作用强等特点^[1-2]。单晶 X 射线衍射 (SXR) 结构分析是一种独立的结构分析方法, 可独立地完成样品的结构、组分、构型、溶剂、晶型分析研究, 特别适合手性化合物的绝对构型的分析, 为药物分子立

体结构、功能提供了基础研究数据^[3-5]。左氧氟沙星是多晶型药物, 主要包括无水合物、半水合物和一水合物, 且三者可通过不同条件相互转化^[6-7], 其乳酸盐单晶分析有文献报道^[8]。本研究通过单晶的培养, 并使用 SXR 进行了检测, 确证了其立体构型, 同时确定了其晶型和分子间氢键连接的关系, 对左氧氟沙星的质量分析和控制具有重要意义。

1 仪器与试剂

Rigaku-Oxford Gemini E 单晶衍射仪; 左氧氟沙星 (浙江医药股份有限公司研究院, 批号 1912004, 面积归一化法测得质量分数为 99.86%);

收稿日期: 2021-06-07

作者简介: 赖群萍 (1987—), 女, 福建莆田人, 工程师, 主要从事药物研发。E-mail: laiqunping@zmc.top

*通信作者: 高浩凌, 男, 工程师, 研究方向为药物研发。E-mail: gaohaoling89@163.com

实验用水为超纯水(电阻率为 $18\text{ M}\Omega\cdot\text{cm}$); 乙腈(色谱级, 上海星可高纯溶剂有限公司)。

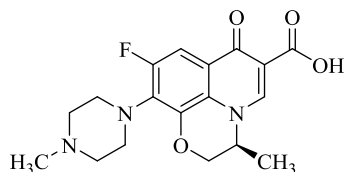


图 1 左氧氟沙星的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of levofloxacin

2 方法与结果

2.1 单晶的制备

根据左氧氟沙星的理化性质、参考小试实验结果可知左氧氟沙星易溶于乙腈、微溶于水。本研究选取乙腈-水体系通过溶剂自然挥发进行单晶培养。将 50 mg 左氧氟沙星样品溶于乙腈-水(97:3)体系, 加热溶清后, 关闭加热, 自然冷却, 静置析晶, 得到无色片状晶体, 用于 SXR D 检测。

2.2 衍射实验

衍射分析所用晶体为无色片状晶体, 大小为 $0.035\text{ mm}\times 0.14\text{ mm}\times 0.03\text{ mm}$, 单晶衍射仪用 CCD 面探测器收集衍射强度数据, 用 $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1.54184\text{ nm}$) 辐射为光源, 在 $111.8(2)\text{ K}$ 温度下进行衍射数据收集。

2.3 结构鉴定

采用 SHELXS-97 解析晶体结构。结果衍射点为 $11\ 510$ ($8.002^\circ \leq 2\theta \leq 142.466^\circ$), 独立衍射点 $6\ 457$ ($R_{\text{int}}=0.0327$), 可观察点 ($F_2 \geq 2\sigma F_2$) $5\ 975$ 个, 数据完整度 99.94% 。最终 $R_1=0.0400$, $wR_2=0.1041$, Flack 因子为 $0.13(9)$, 结构可靠因子 $S=1.032$, 接近 1.0 , 表明权重方案适合、结构准确。最终确定晶体属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 晶胞参数 $a=6.7547(1)\text{ \AA}$ ($1\text{ \AA}=0.1\text{ nm}$), $b=13.8438(2)$

$\text{\AA}$, $c=18.4185(3)\text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=95.2402(15)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, 晶胞体积 $V=1\ 715.14(5)\text{ \AA}^3$; 晶胞内分子数 $Z=4$ 。化合物分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, 计算晶体密度为 1.469 mg/mm^3 。用含水乙腈培养, 所得晶体一水合物^[6], 此外, 单晶结构的分析结果表明 C_{12} 为 S 构型, 分子间存在水分子的氢键联系, 同时分子内存在氢键。

左氧氟沙星晶体 PLM 图见图 2, 分子立体结构见图 3, 氢键数据见表 1, 扭转角数据见表 2, 单晶原子坐标参数和等价各向同性位移参数见表 3, 键长数据见表 4, 键角数据见表 5。



图 2 左氧氟沙星的晶体 PLM 图

Fig. 2 Crystal PLM diagram of Levofloxacin

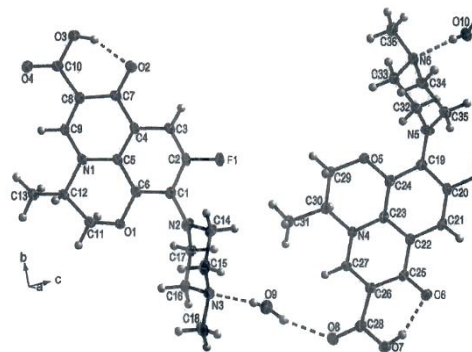


图 3 左氧氟沙星的立体构型图

Fig. 3 Stereostructure of levofloxacin

表 1 氢键数据

Table 1 Data of hydrogen bond

质子供体 D-H	质子受体 A	D-H 键长/ $\text{\AA}$	H...A 距/ $\text{\AA}$	DHA 角/ $^\circ$	D...A 距/ $\text{\AA}$
O(3)-H(3)	O(2)	0.820	1.759	154.99	2.526
O(7)-H(7)	O(6)	0.820	1.762	154.72	2.527
O(9)-H(9A)	O(8)	0.847	2.045	162.30	2.863
O(9)-H(9B)	N(3)	0.848	2.094	159.58	2.904
O(10)-H(10A)	O(4)[x+1,y,z+1]	0.848	2.007	167.20	2.840
O(10)-H(10B)	N(6)	0.851	2.042	161.46	2.861

表 2 扭转角数据
Table 2 Data of torsion angles

原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)
F(1)-C(2)-C(3)-C(4)	178.6(2)	C(9)-N(1)-C(5)-C(6)	178.1(3)	C(21)-C(22)-C(25)-O(6)	1.5(4)
O(1)-C(11)-C(12)-N(1)	56.7(3)	C(9)-N(1)-C(12)-C(11)	155.5(2)	C(21)-C(22)-C(25)-C(26)	-178.9(3)
O(1)-C(11)-C(12)-C(13)	179.5(3)	C(9)-N(1)-C(12)-C(13)	35.5(4)	C(22)-C(23)-C(24)-O(5)	-176.0(2)
O(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.1(3)	C(9)-C(8)-C(10)-O(3)	179.4(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	1.7(4)
O(2)-C(7)-C(8)-C(10)	-0.2(4)	C(9)-C(8)-C(10)-O(4)	-0.8(4)	C(22)-C(25)-C(26)-C(27)	-1.5(4)
N(1)-C(5)-C(6)-O(1)	-0.8(4)	C(10)-C(8)-C(9)-N(1)	-179.6(3)	C(22)-C(25)-C(26)-C(28)	180.0(2)
N(1)-C(5)-C(6)-C(1)	-176.5(2)	C(11)-O(1)-C(6)-C(1)	-159.7(2)	C(23)-N(4)-C(27)-C(26)	0.4(4)
N(2)-C(1)-C(2)-F(1)	4.2(4)	C(11)-O(1)-C(6)-C(5)	24.4(4)	C(23)-N(4)-C(30)-C(29)	-33.3(3)
N(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-177.4(3)	C(12)-N(1)-C(5)-C(4)	-169.9(2)	C(23)-N(4)-C(30)-C(31)	-153.2(3)
N(2)-C(1)-C(6)-O(1)	1.3(4)	C(12)-N(1)-C(5)-C(6)	6.8(4)	C(23)-C(22)-C(25)-O(6)	-177.1(3)
N(2)-C(1)-C(6)-C(5)	177.2(3)	C(12)-N(1)-C(9)-C(8)	171.2(3)	C(23)-C(22)-C(25)-C(26)	2.4(4)
N(2)-C(14)-C(15)-N(3)	56.3(3)	C(14)-N(2)-C(1)-C(2)	38.4(5)	C(24)-O(5)-C(29)-C(30)	-56.1(3)
N(3)-C(16)-C(17)-N(2)	-56.3(3)	C(14)-N(2)-C(1)-C(6)	-139.2(3)	C(24)-C(19)-C(20)-F(2)	175.9(2)
C(1)-N(2)-C(14)-C(15)	139.0(3)	C(14)-N(2)-C(17)-C(16)	56.6(3)	C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	-4.3(5)
C(1)-N(2)-C(17)-C(16)	-138.3(3)	C(15)-N(3)-C(16)-C(17)	58.4(3)	C(25)-C(22)-C(23)-N(4)	-2.1(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.2(5)	C(16)-N(3)-C(15)-C(14)	-58.5(3)	C(25)-C(22)-C(23)-C(24)	175.7(2)
C(2)-C(1)-C(6)-O(1)	-176.5(2)	C(17)-N(2)-C(1)-C(2)	-125.3(3)	C(25)-C(26)-C(27)-N(4)	0.1(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.6(4)	C(17)-N(2)-C(1)-C(6)	57.0(4)	C(25)-C(26)-C(28)-O(7)	-0.2(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.6(4)	C(17)-N(2)-C(14)-C(15)	-56.1(3)	C(25)-C(26)-C(28)-O(8)	179.9(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	178.1(3)	C(18)-N(3)-C(15)-C(14)	-178.8(3)	C(27)-N(4)-C(23)-C(22)	0.6(4)
C(3)-C(4)-C(5)-N(1)	177.1(3)	C(18)-N(3)-C(16)-C(17)	179.5(3)	C(27)-N(4)-C(23)-C(24)	-177.1(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.4(4)	F(2)-C(20)-C(21)-C(22)	-177.0(3)	C(27)-N(4)-C(30)-C(29)	148.3(3)
C(3)-C(4)-C(7)-O(2)	1.0(4)	O(5)-C(29)-C(30)-N(4)	59.1(3)	C(27)-N(4)-C(30)-C(31)	28.5(4)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	-178.5(3)	O(5)-C(29)-C(30)-C(31)	-179.2(2)	C(27)-C(26)-C(28)-O(7)	-178.7(2)
C(4)-C(5)-C(6)-O(1)	175.9(2)	O(6)-C(25)-C(26)-C(27)	178.1(3)	C(27)-C(26)-C(28)-O(8)	1.3(4)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.2(4)	O(6)-C(25)-C(26)-C(28)	-0.4(4)	C(28)-C(26)-C(27)-N(4)	178.6(3)
C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	1.4(4)	N(4)-C(23)-C(24)-O(5)	1.8(4)	C(29)-O(5)-C(24)-C(19)	-153.4(3)
C(4)-C(7)-C(8)-C(10)	179.3(2)	N(4)-C(23)-C(24)-C(19)	179.4(2)	C(29)-O(5)-C(24)-C(23)	24.4(4)
C(5)-N(1)-C(9)-C(8)	0.2(4)	N(5)-C(19)-C(20)-F(2)	-6.1(4)	C(30)-N(4)-C(23)-C(22)	-177.8(2)
C(5)-N(1)-C(12)-C(11)	-33.4(3)	N(5)-C(19)-C(20)-C(21)	173.7(3)	C(30)-N(4)-C(23)-C(24)	4.5(4)
C(5)-N(1)-C(12)-C(13)	-153.4(3)	N(5)-C(19)-C(24)-O(5)	1.5(4)	C(30)-N(4)-C(27)-C(26)	178.7(2)
C(5)-C(4)-C(7)-O(2)	179.7(3)	N(5)-C(19)-C(24)-C(23)	-176.2(3)	C(32)-N(5)-C(19)-C(20)	140.2(3)
C(5)-C(4)-C(7)-C(8)	0.2(4)	N(5)-C(32)-C(33)-N(6)	55.0(3)	C(32)-N(5)-C(19)-C(24)	-41.9(5)
C(6)-O(1)-C(11)-C(12)	-53.3(3)	N(6)-C(34)-C(35)-N(5)	-56.9(3)	C(32)-N(5)-C(35)-C(34)	54.2(4)
C(6)-C(1)-C(2)-F(1)	-53.3(3)	C(19)-N(5)-C(32)-C(33)	124.8(3)	C(33)-N(6)-C(34)-C(35)	60.3(3)
C(6)-O(1)-C(11)-C(12)	-178.0(2)	C(19)-N(5)-C(35)-C(34)	-124.4(3)	C(34)-N(6)-C(33)-C(32)	-58.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.4(5)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	3.2(5)	C(35)-N(5)-C(19)-C(20)	-41.2(5)
C(7)-C(4)-C(5)-N(1)	-1.6(4)	C(20)-C(19)-C(24)-O(5)	179.5(2)	C(35)-N(5)-C(19)-C(24)	136.6(3)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.3(3)	C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	1.8(4)	C(35)-N(5)-C(32)-C(33)	-53.8(4)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	-1.7(4)	C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	0.6(4)	C(36)-N(6)-C(33)-C(32)	-180.0(3)
C(7)-C(8)-C(10)-O(3)	1.4(4)	C(20)-C(21)-C(22)-C(25)	-178.0(3)	C(36)-N(6)-C(34)-C(35)	-174.4(3)
C(7)-C(8)-C(10)-O(4)	-178.7(3)	C(21)-C(22)-C(23)-N(4)	179.3(3)		
C(9)-N(1)-C(4)-C(5)	1.4(4)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-3.0(4)		

表 3 原子坐标参数和等价各向同性位移参数

Table 3 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters

原子	x	y	z	U(eq)	原子	x	y	z	U(eq)
F(1)	0.537 6(3)	0.789 65(15)	0.464 45(10)	0.026 9(4)	O(7)	0.938 1(3)	0.209 25(16)	0.711 89(13)	0.020 5(5)
O(1)	0.525 8(3)	0.677 67(15)	0.22262(11)	0.018 2(4)	H(7)	0.949 7	0.231 10	0.753 40	0.031 0
O(2)	0.447 5(3)	1.092 75(16)	0.31623(12)	0.018 7(5)	O(8)	0.956 8(3)	0.263 52(16)	0.599 64(13)	0.021 8(5)
O(3)	0.404 2(3)	1.207 58(16)	0.20936(13)	0.020 8(5)	N(4)	1.055 7(3)	0.544 15(18)	0.674 84(13)	0.014 0(5)
H(3)	0.413 7	1.185 20	0.2506	0.031 0	N(5)	1.108 0(4)	0.777 20(20)	0.874 21(15)	0.022 7(6)
O(4)	0.396 5(3)	1.152 18(16)	0.09615(13)	0.022 0(5)	N(6)	0.995 1(4)	0.974 90(20)	0.882 55(14)	0.019 2(5)
N(1)	0.481 7(3)	0.869 79(18)	0.17036(13)	0.014 4(5)	C(19)	1.097 0(4)	0.683 80(20)	0.848 47(17)	0.017 1(6)
N(2)	0.548 6(4)	0.636 50(20)	0.36741(15)	0.021 4(6)	C(20)	1.087 0(5)	0.604 10(20)	0.896 46(17)	0.019 5(6)
N(3)	0.523 6(4)	0.434 19(19)	0.38910(15)	0.020 5(6)	C(21)	1.057 5(4)	0.511 10(20)	0.874 15(17)	0.017 3(6)
C(1)	0.534 7(4)	0.730 60(20)	0.34389(18)	0.017 6(6)	H(21)	1.045 7	0.462 30	0.908 10	0.021 0
C(2)	0.522 3(4)	0.809 80(20)	0.39234(16)	0.018 2(6)	C(22)	1.045 2(4)	0.489 70(20)	0.799 74(17)	0.014 9(6)
C(3)	0.500 9(4)	0.903 40(20)	0.37075(17)	0.017 0(6)	C(23)	1.065 6(4)	0.565 20(20)	0.749 41(17)	0.014 8(6)
H(3A)	0.494 1	0.952 40	0.4050	0.020 0	C(24)	1.088 5(4)	0.660 90(20)	0.773 95(17)	0.016 2(6)
C(4)	0.489 2(4)	0.925 30(20)	0.29576(17)	0.014 7(6)	C(25)	1.007 5(4)	0.391 2 (20)	0.774 62(17)	0.015 1(6)
C(5)	0.502 1(4)	0.849 50(20)	0.24517(16)	0.013 9(6)	C(26)	1.001 1(4)	0.376 40(20)	0.697 50(17)	0.015 4(6)
C(6)	0.525 0(4)	0.753 60(20)	0.26977(17)	0.016 1(6)	C(27)	1.025 3(4)	0.453 40(20)	0.651 33(16)	0.015 1(6)
C(7)	0.460 2(4)	1.024 10(20)	0.27117(17)	0.014 9(6)	H(27)	1.020 3	0.441 60	0.601 50	0.018 0
C(8)	0.445 4(4)	1.038 60(20)	0.19381(17)	0.015 8(6)	C(28)	0.963 9(4)	0.279 70(20)	0.664 58(18)	0.017 4(6)
C(9)	0.454 5(4)	0.960 80(20)	0.14773(16)	0.014 8(6)	C(29)	1.000 2(4)	0.715 00(20)	0.655 01(16)	0.018 0(6)
H(9)	0.440 9	0.972 40	0.0978	0.018 0	H(29A)	1.016 2	0.769 30	0.622 80	0.022 0
C(10)	0.413 2(4)	1.136 50(20)	0.16154(17)	0.016 1(6)	H(29B)	0.859 0	0.705 90	0.658 60	0.022 0
C(11)	0.584 1(4)	0.704 00(20)	0.15215(16)	0.017 9(6)	C(30)	1.085 4(4)	0.625 00(20)	0.622 85(16)	0.015 7(6)
H(11A)	0.457 8	0.862 30	0.0226	0.035 0	H(30)	1.227 9	0.634 20	0.619 00	0.019 0
H(11B)	0.520 6	0.754 20	0.0145	0.035 0	C(31)	0.980 8(5)	0.606 70(20)	0.547 65(17)	0.025 0
C(12)	0.461 9(4)	0.786 80(20)	0.11852(16)	0.016 8(6)	H(31A)	1.039 7	0.551 80	0.526 10	0.038 0
H(12)	0.322 1	0.767 20	0.1114	0.020 0	H(31B)	0.994 1	0.662 50	0.517 50	0.038 0
C(13)	0.534 9(5)	0.810 20(20)	0.04484(17)	0.023 0(7)	H(31C)	0.842 5	0.594 30	0.551 70	0.038 0
H(13A)	0.457 8	0.862 30	0.0226	0.035 0	C(32)	1.231 8(4)	0.852 50(20)	0.846 56(17)	0.018 9(6)
H(13B)	0.520 6	0.754 20	0.0140	0.035 0	H(32A)	1.296 5	0.827 80	0.805 50	0.023 0
H(13C)	0.672 3	0.828 70	0.0514	0.035 0	H(32B)	1.334 2	0.871 20	0.884 30	0.023 0
C(14)	0.440 2(5)	0.599 40(20)	0.42628(17)	0.020 6(6)	C(33)	1.106 3(5)	0.940 60(20)	0.822 66(16)	0.019 5(6)
H(14A)	0.330 3	0.642 10	0.4342	0.025 0	H(33A)	1.192 1	0.991 80	0.807 80	0.023 0
H(14B)	0.527 5	0.596 20	0.4710	0.025 0	H(33B)	1.014 1	0.923 80	0.781 10	0.023 0
C(15)	0.361 7(5)	0.498 80(30)	0.40550(18)	0.023 6(7)	C(34)	0.866 4(5)	0.897 60(20)	0.905 32(18)	0.021 (6)
H(15A)	0.294 7	0.472 10	0.4454	0.028 0	H(34A)	0.772 9	0.879 10	0.864 60	0.026 0
H(15B)	0.265 6	0.503 50	0.3632	0.028 0	H(34B)	0.791 1	0.920 90	0.944 20	0.026 0
C(16)	0.628 0(5)	0.474 00(30)	0.329 21(17)	0.020 2(6)	C(35)	0.989 0(5)	0.809 60(20)	0.931 98(17)	0.02103(6)
H(16A)	0.536 8	0.478 20	0.285 50	0.024 0	H(35A)	1.075 5	0.826 50	0.975 10	0.026 0

续表 3

原子	x	y	z	U(eq)	原子	x	y	z	U(eq)
H(16B)	0.736 0	0.431 20	0.319 20	0.024 0	H(35B)	0.901 4	0.758 10	0.944 80	0.026 0
C(17)	0.710 0(4)	0.573 30(20)	0.348 69(17)	0.018 3(6)	C(36)	0.875 2(5)	1.059 40(30)	0.859 27(18)	0.026 2(7)
H(17A)	0.810 2	0.568 60	0.389 80	0.022 0	H(36A)	0.961 2	1.111 30	0.847 70	0.039 0
H(17B)	0.772 0	0.600 10	0.307 70	0.022 0	H(36B)	0.797 8	1.079 00	0.897 90	0.039 0
C(18)	0.445 4(6)	0.338 80(30)	0.3678 9(19)	0.028 2(7)	H(36C)	0.788 1	1.043 20	0.816 90	0.039 0
H(18A)	0.359 1	0.344 20	0.323 70	0.042 0	O(9)	0.894 0(4)	0.383 60(19)	0.473 00(13)	0.028 3(5)
H(18B)	0.372 2	0.313 50	0.405 90	0.042 0	H(9A)	0.896 9	0.339 40	0.504 90	0.042 0
H(18C)	0.553 6	0.296 20	0.360 10	0.042 0	H(9B)	0.774 1	0.396 90	0.458 90	0.042 0
F(2)	1.107 5(3)	0.622 90(15)	0.968 60(10)	0.026 3(4)	O(10)	1.344 0(4)	1.027 5(19)	0.973 90(13)	0.029 8(5)
O(5)	1.096 4(3)	0.736 30(15)	0.725 90(12)	0.019 9(5)	H(9A)	1.342 6	1.068 70	1.007 80	0.045 0
O(6)	0.981 1(3)	0.323 80(15)	0.819 00(12)	0.018 2(5)	H(9B)	1.226 6	1.016 60	0.954 80	0.045 0

表 4 成键原子的键长

Table 4 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
F(1)-C(2)	1.352(3)	C(8)-C(10)	1.488(4)	O(6)-C(25)	1.264(4)	C(29)-H(29B)	0.970
O(1)-C(6)	1.364(4)	C(9)-H(9)	0.930	O(7)-H(7)	0.8200	C(29)-C(30)	1.515(4)
O(1)-C(11)	1.437(3)	C(11)-H(11A)	0.970	O(7)-C(28)	1.330(4)	C(30)-H(30)	0.9800
O(2)-C(7)	1.270(4)	C(11)-H(11B)	0.970	O(8)-C(28)	1.214(4)	C(30)-C(31)	1.517(4)
O(3)-H(3)	0.8200	C(11)-C(12)	1.512(4)	N(4)-C(23)	1.400(4)	C(31)-H(31A)	0.960
O(3)-C(10)	1.326(4)	C(12)-H(12)	0.980	N(4)-C(27)	1.338(4)	C(31)-H(31B)	0.960
O(4)-C(10)	1.212(4)	C(12)-C(13)	1.520(4)	N(4)-C(30)	1.449(4)	C(31)-H(31C)	0.960
N(1)-C(5)	1.401(4)	C(13)-H(13A)	0.960	N(5)-C(19)	1.377(4)	C(32)-H(32A)	0.970
N(1)-C(9)	1.335(4)	C(13)-H(13B)	0.960	N(5)-C(32)	1.457(4)	C(32)-H(32B)	0.970
N(1)-C(12)	1.492(4)	C(13)-H(13C)	0.960	N(5)-C(35)	1.461(4)	C(32)-C(33)	1.527(4)
N(2)-C(1)	1.374(4)	C(14)-H(14A)	0.970	N(6)-C(33)	1.469(4)	C(33)-H(33A)	0.970
N(2)-C(14)	1.456(4)	C(14)-H(14B)	0.970	N(6)-C(34)	1.464(4)	C(33)-H(33B)	0.970
N(2)-C(17)	1.464(4)	C(14)-C(15)	1.527(5)	N(6)-C(36)	1.464(4)	C(34)-H(34A)	0.970
N(3)-C(15)	1.465(4)	C(15)-H(15A)	0.970	C(19)-C(20)	1.419(4)	C(34)-H(34B)	0.970
N(3)-C(16)	1.470(4)	C(15)-H(15B)	0.970	C(19)-C(24)	1.405(4)	C(34)-C(35)	1.529(5)
N(3)-C(18)	1.461(4)	C(16)-H(16A)	0.970	C(20)-C(21)	1.360(5)	C(35)-H(35A)	0.970
C(1)-C(2)	1.421(4)	C(16)-H(16B)	0.9700	C(21)-H(21)	0.930	C(35)-H(35B)	0.970
C(1)-C(6)	1.398(4)	C(16)-C(17)	1.513(4)	C(21)-C(22)	1.397(4)	C(36)-H(36A)	0.960
C(2)-C(3)	1.359(5)	C(17)-H(17A)	0.970	C(22)-C(23)	1.412(4)	C(36)-H(36B)	0.960
C(3)-H(3A)	0.930	C(17)-H(17B)	0.970	C(22)-C(24)	1.455(4)	C(36)-H(36C)	0.960
C(3)-C(4)	1.409(4)	C(18)-H(18A)	0.960	C(23)-C(24)	1.404(4)	O(9)-H(9A)	0.847
C(4)-C(5)	1.411(4)	C(18)-H(18B)	0.960	C(25)-C(26)	1.432(4)	O(9)-H(9B)	0.848
C(4)-C(7)	1.448(4)	C(18)-H(18C)	0.960	C(26)-C(27)	1.382(4)	O(10)-H(10A)	0.848
C(5)-C(6)	1.407(4)	F(2)-C(20)	1.348(4)	C(26)-C(28)	1.482(4)	O(10)-H(10B)	0.851
C(7)-C(8)	1.433(4)	O(5)-C(24)	1.372(4)	C(27)-H(27)	0.930		
C(8)-C(9)	1.376(4)	O(5)-C(29)	1.435(4)	C(29)-H(29A)	0.970		

表 5 键角数据

Table 5 Data of angle

原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)
C(6)-O(1)-C(11)	113.4(2)	N(2)-C(14)-H(14B)	109.9	C(25)-C(26)-C(28)	121.6(3)
C(11)-O(3)-H(3)	109.5	N(2)-C(14)-C(15)	108.7(3)	C(27)-C(26)-C(25)	120.4(3)
C(5)-N(1)-C(12)	118.1(2)	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.3	C(27)-C(26)-C(28)	118.0(3)
C(9)-N(1)-C(5)	119.6(3)	C(15)-C(14)-H(14A)	109.9	N(4)-C(27)-C(26)	123.2(3)
C(9)-N(1)-C(12)	121.7(2)	C(15)-C(14)-H(14B)	109.9	N(4)-C(27)-H(27)	118.4
C(5)-N(1)-C(12)	118.1(2)	N(3)-C(15)-C(14)	111.1(3)	C(26)-C(27)-H(27)	118.4
C(1)-N(2)-C(14)	123.0(3)	N(3)-C(15)-H(15A)	109.4	O(7)-C(28)-C(26)	115.0(3)
C(1)-N(2)-C(17)	121.5(3)	N(3)-C(15)-H(15B)	109.4	O(8)-C(28)-O(7)	121.0(3)
C(14)-N(2)-C(17)	113.7(3)	C(14)-C(15)-H(15A)	109.4	O(8)-C(28)-C(26)	124.1(3)
C(15)-N(3)-C(16)	110.1(3)	C(14)-C(15)-H(15B)	109.4	O(5)-C(29)-H(29A)	109.3
C(18)-N(3)-C(15)	110.4(3)	H(15A)-C(15)-H(15B)	108.0	O(5)-C(29)-H(29B)	109.3
C(18)-N(3)-C(16)	108.9(3)	N(3)-C(16)-H(16A)	109.5	O(5)-C(29)-C(30)	111.6(2)
N(2)-C(1)-C(2)	122.7(3)	N(3)-C(16)-H(16B)	109.5	H(29A)-C(29)-H(29B)	108.0
N(2)-C(1)-C(6)	121.3(3)	N(3)-C(16)-C(17)	110.7(3)	C(30)-C(29)-H(29A)	109.3
C(6)-C(1)-C(2)	115.9(3)	H(16A)-C(16)-H(16B)	108.1	C(30)-C(29)-H(29B)	109.3
F(1)-C(2)-C(1)	117.0(3)	C(17)-C(16)-H(16A)	109.5	N(4)-C(30)-C(29)	106.7(2)
F(1)-C(2)-C(3)	118.7(3)	C(17)-C(16)-H(16B)	109.5	N(4)-C(30)-H(30)	109.5
C(3)-C(2)-C(1)	124.2(3)	N(2)-C(17)-C(16)	109.5(3)	N(4)-C(30)-C(31)	112.4(2)
C(2)-C(3)-H(3A)	120.4	N(2)-C(17)-H(17A)	109.8	C(29)-C(30)-H(30)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	119.1(3)	N(2)-C(17)-H(17B)	109.8	C(29)-C(30)-C(31)	109.4(3)
C(4)-C(3)-H(3A)	120.4	C(16)-C(17)-H(17A)	109.8	C(31)-C(30)-H(30)	109.5
C(3)-C(4)-C(5)	119.1(3)	C(16)-C(17)-H(17B)	109.8	C(30)-C(31)-H(31A)	109.5
C(3)-C(4)-C(7)	120.2(3)	H(17A)-C(17)-H(17B)	108.2	C(30)-C(31)-H(31B)	109.5
C(5)-C(4)-C(7)	120.7(3)	N(3)-C(18)-H(18A)	109.5	C(30)-C(31)-H(31C)	109.5
N(1)-C(5)-C(4)	119.6(3)	N(3)-C(18)-H(18B)	109.5	H(31A)-C(31)-H(31B)	109.5
N(1)-C(5)-C(6)	120.3(3)	N(3)-C(18)-H(18C)	109.5	H(31A)-C(31)-H(31C)	109.5
C(6)-C(5)-C(4)	120.0(3)	H(18A)-C(18)-H(18B)	109.5	H(31B)-C(31)-H(31C)	109.5
O(1)-C(6)-C(1)	116.3(3)	H(18A)-C(18)-H(18C)	109.5	N(5)-C(32)-H(32A)	109.5
O(1)-C(6)-C(5)	122.0(3)	H(18B)-C(18)-H(18C)	109.5	N(5)-C(32)-H(32B)	109.5
C(1)-C(6)-C(5)	121.6(3)	C(24)-O(5)-C(29)	112.9(2)	N(5)-C(32)-C(33)	110.6(2)
O(2)-C(7)-C(4)	121.2(3)	C(28)-O(5)-H(7)	109.5	H(32A)-C(32)-H(32B)	108.1
O(2)-C(7)-C(8)	122.8(3)	C(23)-N(4)-C(30)	118.3(2)	C(33)-C(32)-H(32A)	109.5
C(8)-C(7)-C(4)	116.0(3)	C(27)-N(4)-C(23)	120.3(3)	C(33)-C(32)-H(32B)	109.5
C(7)-C(8)-C(10)	121.3(3)	C(27)-N(4)-C(30)	121.3(2)	N(6)-C(33)-C(32)	110.5(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.0(3)	C(19)-N(5)-C(32)	124.5(3)	N(6)-C(33)-H(33A)	109.6
C(9)-C(8)-C(10)	118.7(3)	C(19)-N(5)-C(35)	121.5(3)	N(6)-C(33)-H(33B)	109.6
N(1)-C(9)-C(8)	124.0(3)	C(32)-N(5)-C(35)	114.0(3)	C(32)-C(33)-H(33A)	109.6
N(1)-C(9)-H(9)	118.0	C(34)-N(6)-C(33)	109.7(2)	C(32)-C(33)-H(33B)	109.6
C(9)-C(9)-H(9)	118.0	C(36)-N(6)-C(33)	110.2(3)	H(33A)-C(33)-H(33B)	108.1
O(3)-C(10)-C(8)	115.1(3)	C(36)-N(6)-C(34)	109.9(3)	N(6)-C(34)-H(34A)	109.5
O(4)-C(10)-O(3)	121.2(3)	N(5)-C(19)-C(20)	121.3(3)	N(6)-C(34)-H(34B)	109.5

续表 5

原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)
O(4)-C(10)-C(8)	123.7(3)	N(5)-C(19)-C(24)	123.0(3)	N(6)-C(34)-C(35)	110.8(3)
O(1)-C(11)-H(11A)	109.2	C(24)-C(19)-C(20)	115.6(3)	H(34A)-C(34)-H(34B)	108.1
O(1)-C(11)-H(11B)	109.2	F(2)-C(20)-C(19)	117.2(3)	C(35)-C(34)-H(34A)	109.5
O(1)-C(11)-C(12)	112.2(3)	F(2)-C(20)-C(21)	118.6(3)	C(35)-C(34)-H(34B)	109.5
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.9	C(21)-C(20)-C(19)	124.2(3)	N(5)-C(35)-C(34)	109.2(3)
C(12)-C(11)-H(11A)	109.2	C(20)-C(21)-H(21)	120.3	N(5)-C(35)-H(35A)	109.8
C(12)-C(11)-H(11B)	109.2	C(20)-C(21)-C(22)	119.5(3)	N(5)-C(35)-H(35B)	109.8
N(1)-C(12)-C(11)	108.0(2)	C(22)-C(21)-H(21)	120.3	C(34)-C(35)-H(35A)	109.8
N(1)-C(12)-H(12)	109.1	C(21)-C(22)-C(23)	119.0(3)	C(34)-C(35)-H(35B)	109.8
N(1)-C(12)-C(13)	113.0(2)	C(21)-C(22)-C(25)	120.3(3)	H(35A)-C(35)-H(35B)	108.3
C(11)-C(12)-H(12)	109.1	C(23)-C(22)-C(25)	120.7(3)	N(6)-C(36)-H(36A)	109.5
C(11)-C(12)-C(13)	108.5(2)	N(4)-C(23)-C(22)	119.4(3)	N(6)-C(36)-H(36B)	109.5
C(13)-C(12)-H(12)	109.1	N(4)-C(23)-C(24)	120.1(3)	N(6)-C(36)-H(36C)	109.5
C(12)-C(13)-H(11A)	109.5	C(24)-C(23)-C(22)	120.1(3)	H(36A)-C(36)-H(36B)	109.5
C(12)-C(13)-H(11B)	109.5	O(5)-C(24)-C(19)	117.2(3)	H(36A)-C(36)-H(36C)	109.5
C(12)-C(13)-H(11C)	109.5	O(5)-C(24)-C(23)	121.3(3)	H(36B)-C(36)-H(36C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(11B)	109.5	C(23)-C(24)-C(19)	121.4(3)	H(9A)-O(9)-H(9B)	109.3
H(13A)-C(13)-H(11C)	109.5	O(6)-C(25)-C(22)	121.1(3)	H(10A)-O(10)-H(10B)	110.5
H(13B)-C(13)-H(11C)	109.5	O(6)-C(25)-C(26)	122.9(3)		
N(2)-C(14)-H(14A)	109.9	C(26)-C(25)-C(22)	115.9(3)		

3 讨论

单晶射线衍射结构分析可独立分析样品的绝对构型、溶剂、盐基等组分,同时可提供药物分子骨架、氢键(尤其是水、溶剂和盐基与主成分的连接位置)。本实验通过含水乙腈对左氧氟沙星单晶的培养,所得晶体使用 SXRD 进行了表征。结果表明:左氧氟沙星由吡啶苯并喹羧酸、*N*-甲基哌嗪环组成,分子中存在 1 个手性碳原子,绝对构型为 *S* 构型。由于单晶培养溶剂含有水,所以晶体中存在 1 个水分子,且分子间和分子内存在氢键,即通过 *N*-甲基哌嗪基的 *N*-甲基上的氮原子和羧酸的氧与水分子的氢相连,同时分子内中酮与羧酸中的氢相连,可确定该晶体为左氧氟沙星一水合物。因此本研究对左氧氟沙星以及同类化合物的单晶解析提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 伍彬. 左氧氟沙星临床应用研究进展 [J]. 中国药

业, 2010, 19(3): 61-63.

- [2] 刘鼎, 曾义. 左氧氟沙星临床应用研究进展及合理用药分析 [J]. 科学咨询, 2017(10):46-49.
- [3] 谢寅省, 高红云, 刘实. 卡巴他赛的单晶培养和结构确证 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1879-1882.
- [4] 刘扬, 李振武, 张亮, 等. 泊沙康唑主环的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(12): 2291-2295.
- [5] 雷勇胜, 丁文字, 赵丽娜, 等. 盐酸莫西沙星的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 1941-1946.
- [6] Sato Y, Sato A, Sumikawa T, *et al.* Process for selectively producing an (*S*)-9-fluoro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-2,3-dihydro-7h-pyrido(1,2,3,-de) [P]. US: 5545737, 1996-08-13.
- [7] 张永塘, 陈翔, 刘卫省, 等. 高纯度假多晶型左氧氟沙星半水化合物的制备方法 [P]. 中国: 101575344, 2009-11-11.
- [8] 朱建荣, 周新波, 胡秀荣. 乳酸左氧氟沙星晶型的制备与稳定性研究 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(2): 370-375.

【责任编辑 解学星】