

盐酸去甲金霉素的单晶制备及其结构表征

朱兰芳^{1,2}, 范钢², 王文斌², 王董², 吴孔涛², 高浩凌^{2*}

1. 浙江医药股份有限公司 新昌制药厂, 浙江 绍兴 312500

2. 浙江医药股份有限公司研究院, 浙江 绍兴 312300

摘要: 目的 培养盐酸去甲金霉素的单晶, 进行结构表征。方法 用水培养单晶, 使用热重法 (TGA)、粉末 X 射线衍射 (PXRD)、单晶 X 射线衍射 (SXRD) 检测分析。结果 制备的盐酸去甲金霉素为无色粒状晶体, 晶胞属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 分子式为 $C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl \cdot 3H_2O$, 相对分子质量为 555.35, 晶体密度为 1.593 mg/mm^3 , 绝对构型为 S,S,S,S,S 构型。结论 证明了盐酸去甲金霉素的立体构型, 培养的晶体晶型为三水合物。

关键词: 盐酸去甲金霉素; 单晶; 制备; 热重法; 粉末 X 射线衍射; 单晶 X 射线衍射; 结构表征

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)03-0547-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.03.008

Single crystal culture and structure characterization of demeclocycline hydrochloride

ZHU Lan-fang^{1,2}, FAN Gang², WANG Wen-bin², WANG Dong², WU Kong-tao², GAO Hao-ling²

1. Xinchang Pharmaceutical Factory, Zhejiang Medicine Co., Ltd., Shaoxing 312500, China

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

Abstract: Objective To cultivate single crystal of demeclocycline hydrochloride, and to characterize its structure. **Methods** Cultivate single crystals with water, and TGA, PXRD, and SXRD were used to detect and analyze. **Results** Demeclocycline hydrochloride colorless granular crystal was obtained. Crystal in demeclocycline hydrochloride was confirmed to be monoclinic lattice with space group $P2_1$. Moreover, the chemical formula and relative molecular mass were $C_{21}H_{21}ClN_2O_8 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ and 555.35. Crystal density were 1.593 mg/mm^3 , and absolute configuration was (S,S,S,S,S) . **Conclusion** Crystal structure of demeclocycline hydrochloride is characterized, and the crystal form is demeclocycline hydrochloride trihydrate.

Key words: demeclocycline hydrochloride; single crystal; TGA; PXRD; SXRD; structure characterization

去甲金霉素又名地美环素、去甲基氯四环素, 是一种四环类抗生素 (图 1), 抗菌活性要比其他四环类抗生素强, 具有长效性、高效性、易被人体的吸收的特点。McCormick 于 1957 年报道, 去甲金霉素是由产生金霉素的菌株金霉素链霉菌 *Dugger A-377* 的变异菌株产生^[1]。随后, 研究者通过诱变 (如紫外、微波、射线等) 金霉素链霉菌, 选育高产去甲金霉素的变异菌株^[2-5]。去甲金霉素也是合成新型四环素米诺环素、替加环素的重要原料^[6-7]。单晶射线衍射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, 对分析多手性化合物, 尤其是发酵类多手性化合物的绝对构型具有重要作用, 为药物的分子立体结构、功能提供了基础数据^[8-9]。本研究对去甲金霉素单晶进行培养, 并使用热重法 (TGA)、粉末 X 射线衍射 (PXRD)、单晶 X 射线衍射 (SXRD) 进行了检测, 确证了培养的晶体晶型为三水合物和立体构型, 同时确定了其胺基质子化的位置、在水中稳定的烯醇式结构以及与水分子的氢键连接关系, 对去甲金霉素的质量分析和控制具有重要意义。

1 仪器与试剂

TA Q500 热重分析仪, Brucker D8 Advance X-

收稿日期: 2022-10-23

基金项目: 工业和信息化部化学原料药环保安全技术服务平台项目 (2020-0107-3-1)

作者简介: 朱兰芳 (1984—), 女, 浙江新昌人, 工程师, 主要从事药物研发。E-mail: zhulanfang@zmc-china.com

*通信作者: 高浩凌, 男, 工程师, 研究方向为药物研发。E-mail: gaohaojing89@163.com

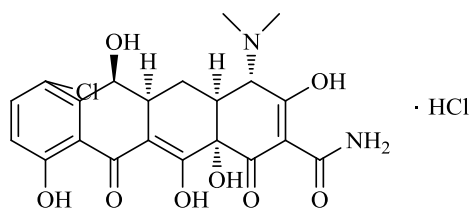


图 1 盐酸去甲金霉素的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of demeclocycline hydrochloride

射线粉末衍射仪, Oxford Gemini E 型单晶衍射仪; 盐酸去甲金霉素(质量分数 95.4%, 批号 19090040, 浙江医药股份有限公司研究院); 实验用水为超纯水, 电阻率为 18 MΩ·cm。

2 方法与结果

2.1 单晶的制备

根据盐酸去甲金霉素的理化性质和溶解小试, 盐酸去甲金霉素在水中易溶。将 1.0 g 样品溶于 10 mL 水中, 溶清后, 室温挥发至干, 即得无色粒状晶体。

2.2 TGA 分析

对制备的样品采用 TGA 进行热重分析, 确定其脱溶剂、分解温度。用 Pt 坩埚, 升温范围为 25~400 °C, 升温速率为 10 °C/min, 气氛为 N₂。TGA 结果见图 2。样品在 25~100 °C 失重 9.5%, 为结晶水的失去, 与理论值(三水合物理论值: 9.7%)相差 0.2%, 可判断样品为三水合物。

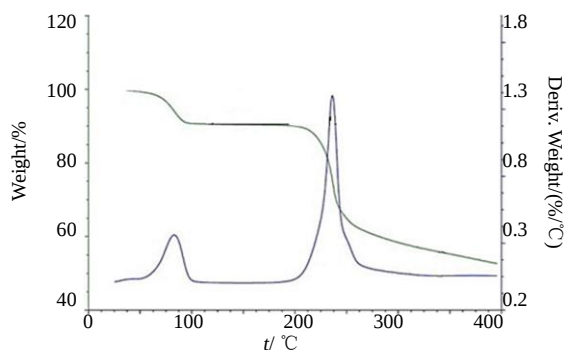


图 2 盐酸去甲金霉素 DSC 图谱

Fig. 2 DSC of demeclocycline hydrochloride

2.3 PXRD 分析

对晶体粉末使用 PXRD 测量二维衍射图谱。PXRD 用经石墨单色器 Cu Kα 辐射 ($\lambda=1.540\ 60\text{ nm}$) 为光源, 管压 40 kV, 管流 100 mA, 2θ 扫描范围 4~50°, 扫描速率 6°/min, 步长 0.02°。结果显示其特征峰分别位于 8.06°、9.81°、11.08°、17.02°、18.96°、19.68°、21.05°、23.94°、24.91°、25.55°、

28.17°、28.64°, 见图 3。

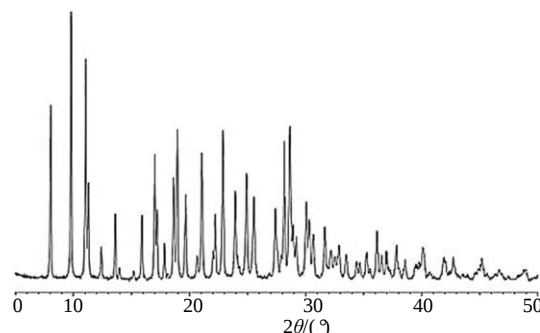


图 3 盐酸去甲金霉素的 PXRD 图谱

Fig. 3 PXRD of demeclocycline hydrochloride

2.4 SXRD 分析

衍射分析所用晶体块状晶体大小为 0.16 mm×0.15 mm×0.06 mm, 单晶衍射仪用 CCD 面探测器收集各晶体的衍射强度数据, 用 Cu Kα ($\lambda=1.541\ 84\text{ nm}$) 辐射为光源, 在 116 (2) K 温度下进行数据收集。

采用 SHELXS-97 解析晶体结构, 结果显示, 检测到衍射点为 9 090 ($9.92^\circ \leq 2\theta \leq 142.26^\circ$), 独立衍射点 4 232 ($R_{\text{int}}=0.041\ 0$), 可观察点 ($F_2 \geq 2\sigma F_2$) 4 042 个, 数据完整度 99.95%。最终的 $R_1=0.046\ 3$, $wR_2=0.119\ 4$, Flack 因子为 0.003(14), 结构可靠因子 $S=1.040$, 接近 1.0, 表明权重方案适合、结构准确。最终确定的晶体属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 晶胞参数: $a=9.110\ 0(4)\text{ Å}$ ($1\text{ Å}=0.1\text{ nm}$), $b=11.574\ 7(5)\text{ Å}$, $c=11.225\ 4(4)\text{ Å}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=102.04(4)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, 晶胞体积 $V=1\ 157.63(5)\text{ Å}^3$; 晶胞内分子数 $Z=2$ 。化合物的分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_8\text{HCl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 计算晶体密度为 1.593 mg/mm^3 。用含水培养, 得晶体三水合物。此外, 单晶结构分析结果表明 C₇、C₈、C₁₂、C₁₃、C₁₅ 分别为 S、S、S、S、S 构型, 绝对构型为 S,S,S,S,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。

晶体结构中, N1 胺基发生质子化, 即与盐酸成盐, 此处的质子有明显的电子云密度信号, 且与水分子形成了较为标准的氢键。另外, O8 是 1 个烯醇式羟基, 其双键与相邻的 2 个羰基 (O6、O7)、1 个胺基 (N2) 发生共轭而稳定化。O8 上的质子可以通过这个共轭体系迁移到 O6 或 O7 上, 从而 O8 变成酰胺基的氧原子。

盐酸去甲金霉素晶体 PLM 图见图 4, 分子立体结构见图 5, 晶胞结构见图 6。

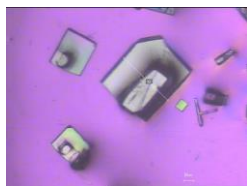


图 4 盐酸去甲金霉素的晶体 PLM 图

Fig. 4 Crystal PLM of demeclocycline hydrochloride

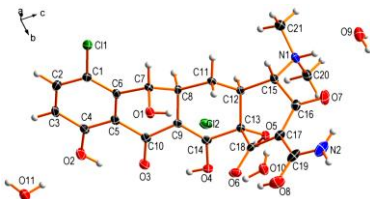


图 5 盐酸去甲金霉素的立体构型图

Fig. 5 Stereogram of demeclocycline hydrochloride

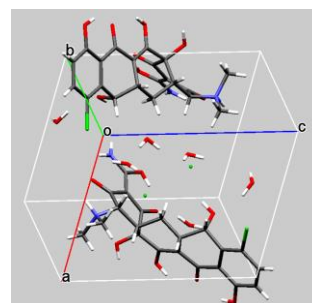


图 6 盐酸去甲金霉素的晶胞结构

Fig. 6 Cell structure of demeclocycline hydrochloride

单晶原子坐标参数和等价各向同性位移参数见表 1, 键角数据见表 2, 键长数据见表 3, 氢键数据见表 4。

表 1 原子坐标参数和等价各向同性位移参数

Table 1 Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters

原子	x	y	z	U(eq)	原子	x	y	z	U(eq)
Cl(2)	0.457 13(7)	1.066 38(6)	0.325 18(6)	0.023 15(18)	H(4)	-0.244 4	1.002 8	0.314 8	0.029 0
Cl(1)	0.283 08(9)	0.592 17(6)	0.091 11(6)	0.025 48(19)	O(2)	-0.326 9(2)	0.784 3(2)	-0.013 9(2)	0.0235(5)
O(9)	0.416 8(3)	0.923 8(2)	1.027 0(2)	0.028 8(5)	H(2)	-0.338 7	0.835 7	0.036 1	0.035 0
H(9A)	0.438 4	0.995 1	1.028 8	0.043 0	O(5)	0.041 9(2)	1.027 50(18)	0.607 09(19)	0.018 0(4)
H(9B)	0.343 8	0.912 1	1.061 3	0.043 0	H(5)	-0.134 0	1.018 2	0.578 4	0.027 0
O(3)	-0.243 4(2)	0.922 3(2)	0.171 5(2)	0.020 8(4)	O(7)	0.365 7(3)	1.088 8(2)	0.804 6(2)	0.029 6(5)
O(1)	0.229 2(2)	0.890 50(19)	0.194 94(18)	0.019 6(4)	O(6)	0.098 9(3)	1.166 4(2)	0.406 8(2)	0.023 4(5)
H(1)	0.280 5	0.930 9	0.250 6	0.029 0	C(16)	0.293 3(3)	1.059 6(3)	0.703 2(3)	0.018 8(6)
O(4)	-0.182 7(2)	1.031 84(19)	0.373 35(19)	0.019 1(4)	C(9)	-0.023 6(3)	0.885 1(2)	0.320 3(2)	0.014 2(5)
C(14)	-0.058 3(3)	0.968 0(3)	0.396 5(3)	0.015 6(5)	C(17)	0.253 6(3)	1.134 9(3)	0.600 3(3)	0.019 4(6)
C(5)	-0.080 5(3)	0.780 0(3)	0.120 1(3)	0.016 5(6)	C(4)	-0.185 6(3)	0.742 2(3)	0.016 7(3)	0.018 5(6)
C(7)	0.182 5 (3)	0.786 0(3)	0.246 5(2)	0.015 6(5)	C(12)	0.145 5(3)	0.896 6(2)	0.566 2(2)	0.014 8(5)
H(7)	0.269 9	0.732 4	0.269 8	0.019 0	H(12)	0.083 1	0.831 7	0.587 4	0.018 0
C(21)	0.260 7(4)	0.748 7(3)	0.799 5(3)	0.025 5(7)	C(10)	-0.122 8(3)	0.866 9(3)	0.202 7(2)	0.016 3(6)
H(21A)	0.355 8	0.730 8	0.776 0	0.038 0	C(6)	0.067 2(3)	0.733 8(3)	0.143 9(3)	0.016 0(6)
H(21B)	0.177 9	0.712 6	0.741 7	0.038 0	C(13)	0.040 8(3)	0.997 7(3)	0.517 9(3)	0.015 7(6)
H(21C)	0.262 8	0.718 9	0.881 5	0.038 0	C(19)	0.326 4(4)	1.245 2(3)	0.597 5(3)	0.027 0(7)
C(1)	0.102 3(3)	0.651 5(3)	0.065 2(3)	0.018 4(6)	N(2)	0.425 7(3)	1.285 2(3)	0.687 7(3)	0.033 9(7)
C(8)	0.112 6(3)	0.808 8(3)	0.356 5(2)	0.014 9(5)	H(2B)	0.467 9	1.352 7	0.681 4	0.041 0
H(8)	0.076 0	0.732 7	0.380 8	0.018 0	H(2C)	0.450 9	1.244 9	0.755 4	0.041 0
C(18)	0.135 1(3)	1.105 9(3)	0.500 4(3)	0.016 8(5)	C(20)	0.094 2(4)	0.905 8(3)	0.834 0(3)	0.024 3(7)
C(11)	0.226 4(3)	0.854 2(3)	0.467 1(2)	0.015 2(5)	H(20A)	0.010 3	0.874 7	0.773 4	0.036 0
H(11C)	0.284 3	0.918 6	0.441 5	0.018 0	H(20B)	0.084 4	0.990 0	0.838 3	0.036 0
H(11D)	0.297 6	0.791 9	0.500 4	0.018 0	H(20C)	0.093 1	0.872 1	0.913 9	0.036 0
N(1)	0.238 5(3)	0.876 5(2)	0.798 3(2)	0.020 2(5)	C(15)	0.261 7(3)	0.930 6(3)	0.682 1(3)	0.018 0(6)
H(1A)	0.314 0	0.905 8	0.859 7	0.024 0	H(15)	0.358 7	0.897 5	0.669 4	0.022 0
O(8)	0.292 2(3)	1.309 0(2)	0.497 6(3)	0.033 2(6)	O(10)	-0.339 1(2)	1.054 5(2)	0.595 13(19)	0.023 5(5)
H(8A)	0.218 8	1.279 4	0.449 4	0.050 0	H(10A)	-0.354 3	0.996 5	0.638 1	0.035 0
C(2)	-0.002 4(4)	0.612 4(3)	-0.035 3(3)	0.0226(6)	H(10B)	-0.398 1	1.048 2	0.526 6	0.035 0
H(2A)	0.024 4	0.554 4	-0.086 8	0.027	O(11)	-0.389 7(3)	0.843 2(2)	-0.272 0(2)	0.029 2(5)
C(3)	-0.145 6(4)	0.658 7(3)	-0.0597 (3)	0.021 8(6)	H(11A)	-0.393 2	0.776 8	-0.305 7	0.044 0
H(3)	-0.216 9	0.633 2	-0.129 0	0.026 0	H(11B)	-0.369 0	0.833 5	-0.195 3	0.044 0

表 2 键角数据
Table 2 Data of angle

原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)
H(9A)-O(9)-H(9B)	110.2	C(14)-C(9)-C(8)	121.8(3)	C(6)-C(5)-C(10)	120.0(3)
C(7)-O(1)-H(1)	109.5	C(14)-C(9)-C(10)	119.3(3)	O(1)-C(7)-H(7)	109.9
C(14)-O(4)-H(4)	109.5	C(10)-C(9)-C(8)	118.8(2)	O(1)-C(7)-C(8)	112.8(2)
C(4)-O(2)-H(2)	109.5	O(4)-C(14)-C(9)	124.5(3)	O(1)-C(7)-C(6)	104.2(2)
C(13)-O(5)-H(5)	109.5	O(4)-C(14)-C(13)	112.0(3)	C(8)-C(7)-H(7)	109.9
O(7)-C(16)-C(17)	124.9(3)	C(9)-C(14)-C(13)	123.6(3)	C(6)-C(7)-H(7)	109.9
O(7)-C(16)-C(15)	117.1(3)	C(4)-C(5)-C(10)	120.5(3)	C(6)-C(7)-C(8)	110.1(2)
C(17)-C(16)-C(15)	117.5(3)	C(4)-C(5)-C(6)	119.5(3)	H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5	C(20)-N(1)-C(15)	115.5(2)	O(5)-C(13)-C(14)	112.8(2)
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5	C(15)-N(1)-H(1A)	106.0	O(5)-C(13)-C(18)	106.4(2)
N(1)-C(21)-H(21A)	109.5	C(19)-O(8)-H(8A)	109.5	O(5)-C(13)-C(12)	108.6(2)
N(1)-C(21)-H(21B)	109.5	C(1)-C(2)-H(2A)	120.3	C(14)-C(13)-C(18)	108.2(2)
N(1)-C(21)-H(21C)	109.5	C(3)-C(2)-C(1)	119.5(3)	C(14)-C(13)-C(12)	110.8(2)
C(2)-C(1)-C(11)	117.9(2)	C(3)-C(2)-H(2A)	120.3	C(12)-C(13)-C(18)	109.9(2)
C(6)-C(1)-C(11)	119.9(2)	C(2)-C(3)-H(3)	119.8	O(8)-C(19)-C(17)	118.9(3)
C(6)-C(1)-C(2)	122.2(3)	C(2)-C(3)-C(4)	120.4(3)	N(2)-C(19)-O(8)	117.8(3)
C(9)-C(8)-C(7)	110.0(2)	C(4)-C(3)-H(3)	119.8	N(2)-C(19)-C17	123.3(4)
C(9)-C(8)-H(8)	106.7	C(16)-C(17)-C(19)	121.1(3)	C(19)-N(2)-H(2B)	120.0
C(9)-C(8)-C(11)	113.3(2)	C(18)-C(17)-C(16)	121.0(3)	C(19)-N(2)-H(2C)	120.0
C(7)-C(8)-H(8)	106.7	C(18)-C(17)-C(19)	117.9(3)	H(2B)-N(2)-H(2C)	120.0
C(7)-C(8)-C(11)	112.8(2)	O(2)-C(4)-C(5)	123.0(3)	N(1)-C(20)-H(20A)	109.5
C(11)-C(8)-H(8)	106.7	O(2)-C(4)-C(3)	116.9(3)	N(1)-C(20)-H(20B)	109.5
O(6)-C(18)-C(17)	123.6(3)	C(3)-C(4)-C(5)	120.1(3)	N(1)-C(20)-H(20C)	109.5
O(6)-C(18)-C(13)	120.2(3)	C(11)-C(12)-H(12)	108.3	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5
C(17)-C(18)-C(13)	116.0(3)	C(11)-C(12)-C(15)	110.1(2)	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5
C(8)-C(11)-H(11C)	109.6	C(13)-C(12)-C(11)	110.1(2)	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5
C(8)-C(11)-H(11D)	109.6	C(13)-C(12)-H(12)	108.3	C(16)-C(15)-C(12)	116.9(2)
C(8)-C(11)-C(12)	110.5(2)	C(13)-C(12)-C(15)	111.6(2)	C(16)-C(15)-H(15)	104.6
H(11C)-C(11)-H(11D)	108.1	C(15)-C(12)-H(12)	108.3	N(1)-C(15)-C(16)	109.2(2)
C(12)-C(11)-H(11C)	109.6	O(3)-C(10)-C(9)	121.5(3)	N(1)-C(15)-C(12)	115.4(2)
C(12)-C(11)-H(11D)	109.6	O(3)-C(10)-C(5)	120.1(3)	N(1)-C(15)-H(15)	104.6
C(21)-N(1)-H(1A)	106.0	C(9)-C(10)-C(5)	118.5(3)	C(12)-C(15)-H(15)	104.6
C(21)-N(1)-C(15)	112.2(2)	C(5)-C(6)-C(7)	118.3(3)	H(10A)-O(10)-H(10B)	107.5
C(20)-N(1)-C(21)	110.4(3)	C(1)-C(6)-C(5)	118.3(3)	H(11A)-O(11)-H(11B)	108.0
C(20)-N(1)-H(1A)	106.0	C(1)-C(6)-C(7)	123.1(3)		

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
C(11)-C(1)	1.752(3)	C(9)-C(14)	1.336(4)	C(8)-H(8)	1.000 0	C(17)-C(19)	1.442(5)
O(9)-H(9A)	0.847 9	C(9)-C(8)	1.508(4)	C(8)-C(11)	1.535(4)	C(12)-H(12)	1.000 0
O(9)-H(9B)	0.846 9	C(9)-C(10)	1.451(4)	C(18)-C(17)	1.425(4)	C(12)-C(13)	1.536(4)
O(3)-C(10)	1.258(4)	C(14)-C(13)	1.509(4)	C(18)-C(13)	1.554(4)	C(12)-C(15)	1.546(4)
O(1)-H(1)	0.840 0	C(5)-C(4)	1.411(4)	C(11)-H(11C)	0.990 0	C(19)-N(2)	1.294(5)
O(1)-C(7)	1.442(4)	C(5)-C(10)	1.474(4)	C(11)-H(11D)	0.990 0	N(2)-H(2B)	0.880 0
O(4)-H(4)	0.840 0	C(5)-C(6)	1.420(4)	C(11)-C(12)	1.537(4)	N(2)-H(2C)	0.880 0
O(4)-C(14)	1.333(4)	C(7)-H(7)	1.000 0	N(1)-H(1A)	0.930 0	C(20)-H(20A)	0.980 0
O(2)-H(2)	0.840 0	C(7)-C(8)	1.526(4)	N(1)-C(20)	1.491(4)	C(20)-H(20B)	0.980 0
O(2)-C(2)	1.352(4)	C(7)-C(6)	1.513(4)	N(1)-C(15)	1.501(4)	C(20)-H(20C)	0.980 0
O(5)-H(5)	0.840 0	C(21)-H(21A)	0.980 0	O(8)-H(8A)	0.840 0	C(15)-H(15)	1.000 0
O(5)-C(13)	1.416(3)	C(21)-H(21B)	0.980 0	O(8)-C(19)	1.325(5)	O(10)-H(10A)	0.853 9
O(7)-C(16)	1.237(4)	C(21)-H(21C)	0.980 0	C(2)-H(2A)	0.950 0	O(10)-H(10B)	0.844 9
O(6)-C(18)	1.248(4)	C(21)-N(1)	1.493(4)	C(2)-C(3)	1.384(5)	O(11)-H(11A)	0.854 6
C(16)-C(17)	1.432(4)	C(1)-C(2)	1.393(4)	C(3)-H(3)	0.950 0	O(11)-H(11B)	0.849 6
C(16)-C(15)	1.530(4)	C(1)-C(6)	1.381(4)	C(3)-C(4)	1.391(5)		

表 4 氢键数据

Table 4 Data of hydrogen bond

质子供体 D-H	质子受体 A	D-H 键长/Å	H...A 距/Å	DHA 角/(°)	D...A 距/Å
O(2)-H(2)	O(3)	0.840	1.875	144.89	2.608
O(4)-H(4)	O(3)	0.840	1.861	138.88	2.554
O(8)-H(8A)	O(6)	0.840	1.707	150.36	2.472
N(2)-H(2C)	O(7)	0.880	2.086	129.98	2.736
N(1)-H(1A)	O(9)	0.930	1.927	153.56	2.791
O(5)-H(5)	O(10)	0.840	1.963	146.10	2.701
O(2)-H(2)	O(9)[x-1,y,z-1]	0.840	2.432	120.81	2.952
O(9)-H(9B)	O(1)[x,y,z+1]	0.847	2.014	159.67	2.823
O(10)-H(10A)	O(11)[x,y,z+1]	0.854	2.099	173.95	2.950
O(11)-H(11B)	O(2)	0.850	2.071	171.50	2.914
O(1)-H(1)	C(12)	0.840	2.277	153.85	3.054
N(2)-H(2B)	Cl(2)[-x+1,y+1/2,-z+1]	0.880	2.571	168.31	3.438
O(10)-H(10B)	Cl(2)[x-1,y,z]	0.845	2.377	168.53	3.209
O(11)-H(11A)	Cl(2)[-x,y-1/2,-z]	0.855	2.503	154.23	3.294

3 讨论

本实验通过含水对盐酸去甲金霉素单晶的培养, 所得晶体使用 TGA、PXRD、SXR D 进行了表征。结果表明: TGA、PXRD 显示培养的晶体晶型为三水合物晶型; 单晶显示分子中存在 5 个手性碳原子, 绝对构型均为 S 构型。由于单晶培养溶剂为

水, 所得晶体中含有 3 个水分子, 且与水分子以及分子内存在氢键。盐酸去甲金霉素分子中的二甲氨基的氮原子(N1)发生质子化, 即与盐酸成盐; 同时, O8 是 1 个烯醇式羟基, 其双键与相邻的 2 个羰基(O6、O7)、1 个胺基(N2)发生共轭而稳定化, O8 上的质子可以通过这个共轭体系迁移到 O6

或 O7 上, 从而 O8 变成酰胺基的氧原子。本研究为盐酸去甲金霉素的结晶以及下游产品单晶结构研究提供了研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] McCormick J R D. A new family of antibiotics: The demethyl-tetracyclines [J]. *J Am Chem Soc*, 1957, 79(16): 4561-4563.
- [2] 程惠芳, 刘金玲, 啜淑英. 产去甲基金霉素突变株的选育—II. 金霉素链霉菌 635 突变株的选育 [J]. *微生物学报*, 1974, 14(1): 74-76.
- [3] 程惠芳, 李焕葵. 产去甲基金霉素突变株的选育—I. 金霉素链霉菌 38-2-24 突变株的获得 [J]. *微生物学报*, 1974, 14(1): 70-73
- [4] 李永泉, 贺筱蓉. 微波诱变和激光诱变相结合选育金霉素链霉菌的研究 [J]. *生物工程学报*, 1998(4): 95-98
- [5] 陈梁军. 去甲金霉素高产菌的选育及发酵培养基的优化 [J]. *海峡药学*, 2010, 22(9): 203-204.
- [6] 王春省. 盐酸米诺环素合成工艺的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [7] 孟祥君. 替加环素的合成研究 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2010.
- [8] 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.
- [9] 赖群萍, 高浩凌, 李昌芳, 等. 左氧氟沙星的单晶制备及其结构表征 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(10): 2032-2038.

[责任编辑 解学星]