

丹参酰-*L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯单晶的制备及其结构表征

胡娅琪^{1,2,3}, 魏媛媛³, 杨宽^{1,2,3}, 杨莉宁^{1,2,3}, 余丽丽^{1,2,3}, 秦蓓^{1,2,3*}

1. 西安医学院 西安市多靶协同抗高血压创新药物研制重点实验室 西安市智创抗高血压药物国际科技合作基地, 陕西 西安 710021
2. 西安医学院 药物研究所, 陕西 西安 710021
3. 西安医学院 药学院, 陕西 西安 710021

摘要: **目的** 制备丹参酰-*L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯的单晶, 并对其结构表征。**方法** 通过溶剂挥发法制备单晶, 采用 X 射线单晶衍射对其晶体空间结构进行了解析, 采用 X 射线粉末衍射进行晶型分析, 通过热重分析 (TGA) 法 - 差示扫描量热法 (DSC) 分析热稳定性。**结果** 晶体呈现无色透明针状, 属于单斜晶系, 空间群为 $P2_1$ 。1 个晶胞由 4 个分子组成, 氢键主要存在于分子间, 分子中存在 6 个手性碳原子, *R*、*S* 型各有 3 个碳原子。粉末 X 射线衍射实测粉末衍射图特征峰位置与理论衍射峰大致相同。DSC 结果与 TGA 图结果一致。**结论** 确证了丹参酰-*L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯的立体构型和热稳定性。

关键词: 丹参酰-*L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯; 单晶; X 射线单晶衍射; X 射线粉末衍射; 热重分析 - 差示扫描量热; 空间结构; 晶型; 热稳定性

中图分类号: R927 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)01-0081-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.010

Preparation and structure confirmation of tanshinol acyl-*L*-alanyl-*L*-proline bornyl ester single crystal

HU Yaqi^{1,2,3}, WEI Yuanyuan³, YANG Kuan^{1,2,3}, YANG Lining^{1,2,3}, YU Lili^{1,2,3}, QIN Bei^{1,2,3}

1. Xi'an Key Laboratory for Research and Development of Innovative Multi-Target Antihypertensive Drugs, Xi'an Innovative Antihypertensive Drugs International Science and Technology Cooperation Base, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China
2. Institute of Drug Research, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China
3. College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Abstract: Objective To prepare single crystals of tanshinol acyl-*L*-alanyl-*L*-proline bornyl ester, and to characterize its structure. **Methods** Solvent evaporation method was used to grow single crystals. The spatial structure of the crystal was analyzed using X-ray single crystal diffraction, the crystal structure was analyzed using X-ray powder diffraction, and the thermal stability was analyzed using TGA-DSC. **Results** The crystal appeared colorless and transparent needle like, belonging to the monoclinic crystal system, with space group of $P2_1$. A crystal cell was composed of four molecules, with hydrogen bonds mainly presented between molecules. There were six chiral carbon atoms in the molecule, and three carbon atoms in each of the *R* and *S* types. The position of the characteristic peaks in the measured powder X-ray diffraction pattern was roughly the same as the theoretical diffraction peak. The DSC results were consistent with the TGA plot results. **Conclusion** Three-dimensional configuration and thermal stability of tanshinol acyl-*L*-alanyl-*L*-proline bornyl ester are confirmed.

Key words: tanshinol acyl-*L*-alanyl-*L*-proline bornyl ester; single crystal; X-ray single crystal diffraction; X-ray powder diffraction; TGA-DSC; spatial structure; crystal structure; thermal stability

收稿日期: 2023-09-01

基金项目: 教育部产学合作协同育人项目 (220605634241456); 陕西省重点研发计划项目 (2021ZDLSF03-05); 陕西省教育厅科研计划项目 (23JJP155); 陕西省教育厅服务地方专项项目 (产业化培育项目) (23JC060); 陕西高校青年创新团队建设项目 (2022-85); 西安医学院校级科技创新团队项目 (2021TD03, 2021TD07)

作者简介: 胡娅琪 (1988—), 女, 甘肃天水人, 副教授, 主要从事药物分析检测研究。E-mail: huyaqi1988@163.com

***通信作者:** 秦蓓, 女, 四川成都人, 教授, 主要从事药物化学合成与新药临床前研究。E-mail: qinbei0526@163.com

目前在高血压的治疗方面,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类抗高血压药物是一种普遍使用的药物^[1-2],该类物质不仅降压效果良好,还具有扩张冠脉血管、增加心肌供血量以及有效改善肾脏血流量的作用,但存在偶发刺激性干咳的问题^[3]。基于以上问题,本课题组设计合成了以卡托普利为母核,以冰片为初始原料,引入丹参素,采用组合分子化学的策略,通过缩合酯化、脱保护、酰胺化、脱保护、酰胺化合成了由丹参酚、冰片和 ACEI 母核组成的创新实体分子丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯(图 1),并进行了相关研究^[4-5],结果表明目标分子丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的安全性好,具有与卡托普利相当的降压效果和脏器保护作用,能够减缓普利类药物普遍存在的干咳反应^[5]。由于物理化学性质受立体化学结构如分子结构的构型、构象、分子作用力等各种因素的影响,因此确定其立体结构尤其重要^[6]。丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的结构经 ¹H-NMR、¹³C-NMR、高分辨质谱确证,质量分数大于 99.5%,但是其立体构型尚未确证。X 射线单晶衍射技术可以提供药物分子的三维立体结构信息,确定手性药物分子绝对构型、分子立体结构中差象异构体^[7-8]。通过对不同培养条件的摸索和考察,培养该药物的单晶,并进行 X 射线单晶衍射测试,可以确定其立体构型。本文根据丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的物理性质,通过常温溶剂挥发法,在醋酸乙酯-水双溶剂体系中获得透明度较高、形状较规则的单晶,并解析其空间结构,进行了晶型分析和热稳定性分析。

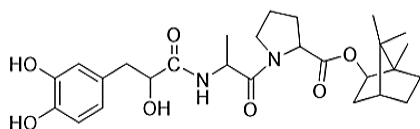


图 1 丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of tanshinol acyl-L-alanyl-L-proline bornyl ester

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Bruker D8 VENTURE 单晶衍射仪(德国 Bruker 公司), N-125 生物显微镜(永新光学股份有限公司), Bruker D8 Advance X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司), 同步热分析仪(瑞士 Mettler TGA/DSC3+)。

1.2 试剂

丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯由实验室自

制,样品经 HPLC 法测定质量分数为 99.73%,产品批号 220615;水为超纯水,醋酸乙酯、正己烷、石油醚、甲苯等均为天津市天力化学试剂有限公司提供的分析纯试剂。

2 方法与结果

2.1 单晶的培养

根据丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的物理性质,参考溶解度试验结果,由于单溶剂培养体系未得到理想的晶体,因此对良溶剂/不良溶剂双溶剂培养体系进行了考察,见表 1。

表 1 单晶培养条件

Table 1 Culturing condition of single crystal

良溶剂	不良溶剂	挥发时间/d	晶体性状
醋酸乙酯	正己烷	5	白色毛状固体
醋酸乙酯	水	18	无色透明晶体
醋酸乙酯	甲苯	未析出晶体	未析出晶体
醋酸乙酯	石油醚	未析出晶体	未析出晶体

良溶剂选择醋酸乙酯,不良溶剂选择正己烷、水、甲苯、石油醚。良溶剂和不良溶剂体积比例为 1:2,药物质量浓度范围为 5~50 mg/mL。将上述各溶液置于室温条件下缓慢挥发,比较不同溶剂体系中单晶培养的结果。发现醋酸乙酯-正己烷体系挥发 5 d 所得结晶为白色毛状固体。醋酸乙酯-水体系 18 d 析出结晶为无色透明晶体,可用于 X 射线单晶衍射检测。

2.2 单晶的结构确证

丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯晶体呈现无色透明针状,衍射分析所用晶体为 0.13 mm×0.12 mm×0.1 mm, Cu K α 辐射为光源,在 204 K 温度下进行衍射数据收集,检测到衍射点为 35 960 个($3.772^{\circ} \leq 2\theta \leq 179.29^{\circ}$),独立衍射点为 9 530 个,最终的 $R_1=0.089[I>2\sigma(I)]$, $wR_2=0.268$ 。

如表 2 所示,最终确定该单晶属于单斜晶系,空间群为 P2₁,晶胞参数: $a=14.3855(15)$ nm, $b=7.8368(8)$ nm, $c=23.452(3)$ nm, $\alpha=90^{\circ}$, $\beta=92.578(9)^{\circ}$, $\gamma=90^{\circ}$;晶胞体积 $V=2641.2(5)$ nm³,晶胞内分子数 $Z=4$ 。不对称单位化学计量式为 C₂₇H₃₈N₂O₇,计算单个分子的相对分子质量为 502.59,计算结晶密度为 1.264 g/cm³。原子坐标和等价各向同性位移参数见表 2,扭转角数据见表 3,键长数据见表 4,单晶分子立体结构见图 2,分子晶胞堆积图见图 3。

表 2 原子坐标参数和等价各向同性位移参数

Table 2 Atomic coordinates and equivalent temperature factor

原子	x×10 ⁴	y×10 ⁴	z×10 ⁴	U(eq)/(nm ² ×10)	原子	x×10 ⁴	y×10 ⁴	z×10 ⁴	U(eq)/(nm ² ×10)
1O	11 247(5)	9 816(6)	2 997(3)	94(16)	19C	5 245(6)	7 305(14)	3 077(3)	91(2)
2O	11 884(9)	6 982(10)	2 459(4)	159(4)	20C	4 515(5)	6 672(13)	3 484(3)	90(2)
3O	10 845(5)	3 645(8)	4 944(3)	108(2)	21C	4 962(7)	5 287(13)	3 842(6)	112(3)
4O	10 162(3)	1 947(6)	3 630(19)	74(11)	22C	5 642(5)	6 264(12)	4 190(4)	4 190(4)
5O	8 273(4)	6 615(6)	4 335(18)	78 (12)	23C	5 507(4)	8 142(10)	4 028(3)	67(14)
6O	7 377(4)	10 465(7)	3 328(3)	95(17)	24C	5 869(7)	9 480(18)	4 434(4)	119(4)
7O	3 274(4)	3 364(6)	6 667(18)	78(12)	25C	4 440(4)	8 182(11)	3 908(3)	75(16)
8O	6 248(4)	169(6)	2 000(3)	93(16)	26C	4 089(7)	9 867(17)	3 642(6)	122(4)
9O	6 898(9)	2 979(10)	2 537(4)	165(5)	27C	3 832(6)	7 783(16)	4 403(4)	100(3)
10O	5 843(5)	6 345(8)	53(2)	104(19)	28C	6 825(6)	4 625(10)	1 723(5)	98(3)
11O	5 163(3)	8 030(6)	1 371(2)	74(11)	29C	6 688(6)	3 088(10)	1 999(4)	97(3)
12O	3 274(4)	3 364(6)	667(18)	78(12)	30C	6 350(5)	1 666(8)	1 708(4)	80(19)
13O	2 385(4)	-486(7)	1 672(3)	93(16)	31C	6 106(8)	1 892(10)	1 150(4)	95(2)
14O	1 840(3)	2 196(5)	1 595(18)	65 (10)	32C	6 246(7)	3 435(10)	880(4)	95(2)
1N	9 452(4)	3 518(7)	4 289(2)	70(12)	33C	6 647(5)	4 806(9)	1 162(4)	80(19)
2N	8 545(3)	6 365(7)	3 421 (19)	60(10)	34C	6 842(5)	6 518(10)	880(5)	91(2)
3N	4 445(4)	6 470(7)	710(2)	70(12)	35C	6 021(6)	7 283(9)	558(3)	80(18)
4N	3 547(3)	3 624(6)	1 577(19)	60(11)	36C	5 162(5)	7 304(7)	916(3)	64(13)
1C	11 260(8)	6 550(10)	4 114(4)	98(3)	37C	3 564(4)	6 230(8)	988(3)	69(14)
2C	11 122(7)	8 088(9)	3 841(4)	96(2)	38C	2 776(7)	6 918(12)	628(5)	103(3)
3C	11 354(5)	8 300(8)	3 291(4)	80(19)	39C	3 455(4)	4 299(8)	1 073(2)	61(13)
4C	11 691(6)	6 889(11)	2 999(5)	95(2)	40C	3 831(7)	4 527(11)	2 082(3)	92(2)
5C	11 829(5)	5 357(10)	3 285(5)	98(3)	41C	3 973(11)	3 117(13)	2 475(4)	128(3)
6C	11 642(5)	5 150(9)	3 840(4)	80(2)	42C	3 894(8)	1 487(14)	2 231(4)	115(3)
7C	11 833(5)	3 450(10)	4 124(4)	90(2)	43C	3 481(4)	1 759(9)	1 661(3)	69(14)
8C	11 031(6)	2 704(9)	4 447(3)	80(2)	44C	2 517(4)	1 048(8)	1 639(2)	61(13)
9C	10 162(5)	2 684(7)	4 085(3)	63 (13)	45C	887(4)	1 600(9)	1 556(3)	69(15)
10C	8 559(5)	3 752(8)	4 012(3)	67(14)	46C	242(5)	2 685(14)	1 924(3)	92(2)
11C	7 773(6)	3 058(12)	4 371(5)	98(2)	47C	-483(5)	3 315(14)	1 513(3)	90(2)
12C	8 448(4)	5 690(8)	3 928(2)	61(13)	48C	-43(7)	4 687(13)	1 172(5)	107(3)
13C	8 823(7)	5 427(12)	2 920(3)	90(2)	49C	652(5)	3 718(12)	807(4)	89(2)
14C	8 972(11)	6 879(17)	2 509(5)	128(3)	50C	502(4)	1 831(10)	970(3)	68(15)
15C	8 908(8)	8 517(15)	2 778(4)	110(3)	51C	868(7)	497(18)	569(4)	116(4)
16C	8 487(4)	8 216(9)	3 338(3)	69(14)	52C	-556(4)	1 794(11)	1 097(3)	73(16)
17C	7 514(4)	8 936(8)	3 362(2)	60(12)	53C	-927(7)	124(17)	1 353(6)	121(4)
18C	5 883(4)	8 376(9)	3 448(3)	69(14)	54C	-1 175(5)	2 194(16)	592(4)	100(3)

表 3 成键原子的扭转角数据

Table 3 Torsion angles data of bonded atoms

原子键	扭转角/(°)	原子键	扭转角/(°)	原子键	扭转角/(°)	原子键	扭转角/(°)
1O-3C-2C-1C	-178.9(8)	2C-1C-6C-5C	-2.9(13)	22C-21C-20C-19C	68.9(1)	43C-4N-39C-12O	2.9(8)
1O-3C-4C-2O	-1.3(14)	2C-1C-6C-5C	178.2(7)	22C-21C-20C-25C	-39.4(1)	43C-4N-39C-37C	-177.5(6)
1O-3C-4C-5C	178.3(7)	2C-3C-4C-2O	176.6(1)	22C-23C-25C-20C	-53.5(6)	43C-4N-40C-41C	2.3(1)
3O-8C-7C-6C	-69.0(8)	2C-3C-4C-5C	-3.8(1)	22C-23C-25C-26C	-171.1(8)	43C-42C-41C-40C	-12.4(2)
3O-8C-9C-4O	179.6(6)	4C-3C-2C-1C	3.4(1)	22C-23C-25C-27C	62.9(9)	44C-14O-45C-46C	138.0(6)
3O-8C-9C-1N	0.9(8)	4C-5C-6C-1C	2.5(1)	23C-18C-19C-20C	4.2(8)	44C-14O-45C-50C	-107.0(6)
5O-12C-10C-1N	-75.9(7)	4C-5C-6C-7C	-178.6(7)	23C-22C-21C-20C	2.6(10)	44C-43C-42C-41C	-111.1(10)
5O-12C-10C-11C	45.3(8)	6C-1C-2C-3C	0.0(1)	23C-25C-20C-19C	-53.3(6)	45C-14O-44C-13O	-3.0(9)
6O-17C-16C-2N	176.3(6)	6C-5C-4C-2O	-179.5(1)	23C-25C-20C-21C	58.2(7)	45C-14O-44C-43C	178.4(5)
6O-17C-16C-15C	-64.5(1)	6C-5C-4C-3C	0.8(1)	24C-23C-22C-21C	160.0(8)	45C-46C-47C-48C	-74.4(9)
7O-17C-16C-2N	-5.6(7)	7C-8C-9C-4O	56.4(8)	24C-23C-25C-20C	178.4(8)	45C-46C-47C-52C	33.4(8)
7O-17C-16C-15C	113.6(7)	7C-8C-9C-1N	-122.3(7)	24C-23C-25C-26C	60.7(11)	45C-50C-49C-48C	-71.1(7)
7O-18C-19C-20C	125.7(7)	8C-7C-6C-1C	49.2(1)	24C-23C-25C-27C	-65.3(11)	46C-45C-50C-49C	66.7(7)
7O-18C-23C-22C	-53.6(7)	8C-7C-6C-5C	-129.6(8)	25C-23C-22C-21C	34.6(9)	46C-45C-50C-51C	-164.2(8)
7O-18C-23C-24C	77.6(9)	9C-1N-10C-11C	122.4(8)	26C-25C-20C-19C	62.8(8)	46C-45C-50C-52C	-39.2(7)
7O-18C-23C-25C	-158.9(6)	9C-1N-10C-12C	-117.5(7)	26C-25C-20C-21C	174.2(7)	47C-48C-49C-50C	2.0(8)
8O-30C-29C-9O	-0.2(15)	9C-8C-7C-6C	50.9(9)	27C-25C-20C-19C	-173.3(6)	47C-52C-50C-45C	58.3(7)
8O-30C-29C-28C	178.5(8)	10C-1N-9C-4O	-1.6(11)	27C-25C-20C-21C	-61.8(8)	47C-52C-50C-49C	-51.7(6)
10O-35C-34C-33C	-72.6(9)	10C-1N-9C-8C	177.0(6)	28C-33C-34C-35C	-124.3(9)	47C-52C-50C-51C	178.4(8)
11O-36C-35C-10O	179.5(6)	12C-2N-13C-14C	-170.8(8)	30C-31C-32C-33C	0.7(16)	49C-48C-47C-46C	69.3(9)
11O-36C-35C-34C	58.3(8)	12C-2N-16C-15C	163.3(7)	31C-30C-29C-9O	177.2(11)	49C-48C-47C-52C	-36.2(8)
12O-39C-37C-3N	-72.1(7)	12C-2N-16C-17C	-73.0(7)	31C-30C-29C-28C	-4.0(14)	50C-45C-46C-47C	4.1(9)
12O-39C-37C-38C	48.2(10)	13C-2N-12C-5O	174.9(7)	32C-31C-30C-8O	-178.8(9)	50C-52C-47C-46C	-56.0(7)
13O-44C-43C-4N	175.9(6)	13C-2N-12C-10C	-4.8(9)	32C-31C-30C-29C	4.0(1)	50C-52C-47C-48C	54.1(7)
13O-44C-43C-42C	-67.9(9)	13C-2N-16C-15C	-9.8(9)	32C-33C-28C-29C	5.4(1)	51C-50C-49C-48C	162.8(7)
14O-44C-43C-4N	-5.4(8)	13C-2N-16C-17C	114.0(7)	32C-33C-34C-35C	52.0(1)	52C-50C-49C-48C	32.1(7)
14O-44C-43C-42C	110.8(7)	16C-2N-12C-5O	2.7(8)	33C-28C-29C-9O	178.1(1)	53C-52C-47C-46C	65.6(8)
14O-45C-46C-47C	122.5(7)	16C-2N-12C-10C	-177.0(5)	33C-28C-29C-30C	-0.7(2)	53C-52C-47C-48C	175.8(7)
14O-45C-50C-49C	-53.4(7)	16C-2N-13C-14C	1.9(1)	34C-33C-28C-29C	-178.1(8)	53C-52C-50C-45C	-62.2(9)
14O-45C-50C-51C	75.7(9)	16C-15C-14C-13C	-13.5(1)	36C-3N-37C-38C	121.5(7)	53C-52C-50C-49C	-172.2(8)
14O-45C-50C-52C	-159.2(6)	18C-7O-17C-6O	-3.8(9)	36C-3N-37C-39C	-118.3(6)	53C-52C-50C-51C	58.0(1)
2N-12C-10C-1N	103.7(6)	18C-7O-17C-16C	178.2(5)	36C-35C-34C-33C	49.5(1)	54C-52C-47C-46C	-173.2(7)
2N-12C-10C-11C	-135.0(6)	18C-19C-20C-21C	-75.9(9)	37C-3N-36C-11O	-2.0(1)	54C-52C-47C-48C	-63.0(8)
2N-13C-14C-15C	7.4(13)	18C-19C-20C-25C	32.8(8)	37C-3N-36C-35C	176.6(6)	54C-52C-50C-45C	173.5(8)
2N-16C-15C-14C	13.6(11)	18C-23C-22C-21C	-72.9(9)	39C-4N-40C-41C	-170.0(9)	54C-52C-50C-49C	63.5(9)
3N-36C-35C-10O	1.0(8)	18C-23C-25C-20C	57.1(7)	39C-4N-43C-42C	163.2(7)	54C-52C-47C-51C	-66.3(1)
3N-36C-35C-34C	-120.3(7)	18C-23C-25C-26C	-60.5(9)	39C-4N-43C-44C	-78.1(8)	17C-7O-18C-19C	137.1(6)
4N-39C-37C-3N	108.3(6)	18C-23C-25C-27C	173.5(8)	40C-4N-39C-12O	174.6(7)	17C-7O-18C-23C	-108.3(6)
4N-39C-37C-38N	-131.3(7)	19C-18C-23C-22C	65.0(7)	40C-4N-39C-37C	-5.8(1)	17C-16C-15C-14C	-111.1(1)
4N-40C-41C-42C	6.4(2)	19C-18C-23C-24C	-163.7(8)	40C-4N-43C-42C	-9.4(1)	19C-18C-23C-25C	-40.3(7)
4N-43C-42C-41C	12.3(1)	31C-32C-33C-28C	-5.4(1)	40C-4N-43C-44C	109.3(7)	31C-32C-33C-34C	178.2(8)

表 4 成键原子的键长数据

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
1O-3C	1.377(9)	3N-36C	1.295(8)	17C-16C	1.512(9)	36C-35C	1.524(10)
2O-4C	1.310(13)	3N-37C	1.463(9)	18C-19C	1.494(11)	37C-38C	1.484(10)
3O-8C	1.416(10)	4N-39C	1.296(8)	18C-23C	1.497(9)	39C-37C	1.535(9)
4O-9C	1.214(8)	4N-40C	1.423(8)	19C-20C	1.534(12)	40C-41C	1.448(12)
5O-12C	1.234(7)	4N-43C	1.478(9)	21C-20C	1.499(15)	42C-41C	1.402(13)
7O-17C	1.328(8)	1C-2C	1.375(12)	22C-21C	1.462(14)	43C-42C	1.453(9)
7O-18C	1.471(7)	1C-6C	1.397(13)	23C-22C	1.531(12)	44C-43C	1.493(9)
8O-30C	1.369(9)	3C-2C	1.358(14)	23C-24C	1.495(11)	45C-46C	1.549(11)
9O-29C	1.286(13)	3C-4C	1.398(11)	23C-25C	1.548(8)	45C-50C	1.470(8)
10O-35C	1.409(10)	5C-4C	1.385(13)	25C-20C	1.552(12)	46C-47C	1.473(11)
11O-36C	1.209(8)	5C-6C	1.350(14)	25C-26C	1.537(13)	48C-47C	1.497(15)
12O-39C	1.221(7)	7C-6C	1.509(11)	25C-27C	1.517(11)	48C-49C	1.544(15)
13O-44C	1.220(9)	8C-7C	1.525(13)	28C-29C	1.385(13)	50C-49C	1.545(12)
14O-44C	1.327(8)	8C-9C	1.479(9)	30C-29C	1.383(10)	50C-51C	1.516(12)
14O-45C	1.447(7)	11C-10C	1.539(11)	31C-30C	1.351(12)	52C-47C	1.541(12)
1N-9C	1.320(9)	12C-10C	1.539(9)	31C-32C	1.384(12)	52C-50C	1.563(9)
1N-10C	1.424(8)	13C-14C	1.512(15)	32C-33C	1.375(12)	52C-54C	1.481(9)
2N-12C	1.312(8)	15C-14C	1.434(17)	33C-28C	1.338(14)	53C-52C	1.546(13)
2N-13C	1.459(9)	16C-15C	1.490(11)	33C-34C	1.528(11)		
2N-16C	1.466(9)	17C-6O	1.217(8)	35C-34C	1.497(12)		

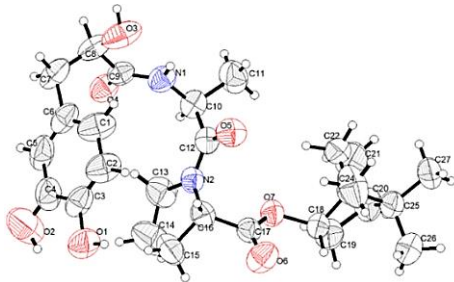


图 2 丹参酰-*L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯的立体结构
Fig. 2 Stereostructure of tanshinol acyl-*L*-alanyl-*L*-proline bornyl ester

通过单晶表征结果可见 1 个晶胞由 4 个分子组成, 如表 5 所示, 氢键主要存在于分子间, 以常见的 O—H⋯O 相连, 1 个分子的丹参酰结构的酚羟基与另 1 个分子丹参酰结构的羰基氧头尾相接形成氢键作用 (O1—H1⋯O4², O8—H8⋯O11³), 1 个分子的丹参酰结构的醇羟基和另 1 个分子的 *L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯的羰基氧头尾相接形成氢键作用 (O3—H3⋯O5⁴, O10—H10⋯O12¹), 形成了

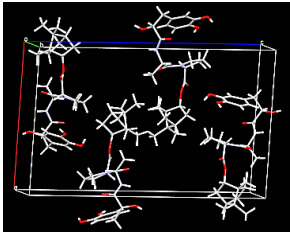


图 3 丹参酰-*L*-丙氨酰-*L*-脯氨酸冰片酯的晶胞堆积图
Fig. 3 Cell stacking diagram of tanshinol acyl-*L*-alanyl-*L*-proline bornyl ester

一维链。一维链通过分子间氢键形成二维链, 进一步通过二维链分子间氢键作用形成三维空间网状结构。

单晶解析结果表明分子中存在 6 个手性碳原子, 分别为 C₈、C₁₀、C₁₆、C₁₈、C₂₀ 和 C₂₃, 其中 C₈、C₂₀ 和 C₂₃ 绝对构型为 *R* 构型, C₁₀、C₁₆ 和 C₁₈ 绝对构型为 *S* 构型, Flack 参数为 0.00(13), 继而证明绝对构型正确, 并与实际预想结果一致。

表 5 氢键的键长和键角
Table 5 Data of hydrogen bond

D—H···A	d(D—H)/nm	d(H···A)/ nm	d(D···A)/nm	∠DHA/(°)
O10—H10···O12 ¹	0.83	1.89	2.676(7)	157.8
O1—H1···O4 ²	0.83	1.95	2.763(8)	166.1
O8—H8···O11 ³	0.83	1.86	2.685(7)	177.9
O3—H3···O5 ⁴	0.83	1.81	2.609(6)	160.8

¹1-X、1/2+Y、-Z; ²2+X、1+Y、+Z; ³3+X、-1+Y、+Z; ⁴2-X、-1/2+Y、1-Z

2.3 粉末 X 射线衍射分析

对丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的晶体粉末采用 X 射线粉末衍射进行晶型分析, X 射线粉末衍射仪以石墨单器的 Cu K α 辐射为光源, 管压 40 kV, 管流 100 mA, 2 θ 扫描范围 5°~50°, 扫描速率 9°/min。图 4 为该药物的实测粉末衍射图, 特征峰位置分别在 6.7°、10.6°、11.6°、13.4°、15.1°、16.7°、21.2°, 与理论衍射峰大致相同, 只是衍射强度稍有差异, 因此, 该药物的晶型与采用醋酸乙酯-水双溶剂体系培养的单晶的晶型基本符合。

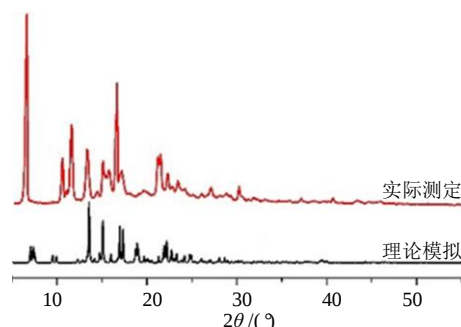


图 4 丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯 X 射线粉末衍射图
Fig. 4 X-ray powder diffraction of tanshinol acyl-L-alanyl-L-proline bornyl ester

2.4 热重分析法 (TGA)-差示扫描量热法 (DSC) 分析

通过 TGA-DSC 进行热稳定性分析, 见图 5、6。温度范围为 30~800 °C, 升温速率为 10 K/min, 参比物为 Al₂O₃, 气氛为 N₂。TGA 结果表明该药物在 30~254 °C 为直线, 说明本样品为非水合物和低沸点溶剂合物, 热稳定性较好^[9]。当温度高于 254 °C, 样品发生分解, 峰顶温度为 314 °C, 开始失重, 约有 79.998 7% 的失重。

DSC 结果显示在 146.5~152.3 °C 出现 1 个明显的尖锐吸热峰, 吸收热量为 646.7 mJ, 对应该药物的晶型转换。在 170.4~174.2 °C 出现较弱的吸热峰, 吸收热量为 370.4 mJ, 为该药物熔化形成的吸

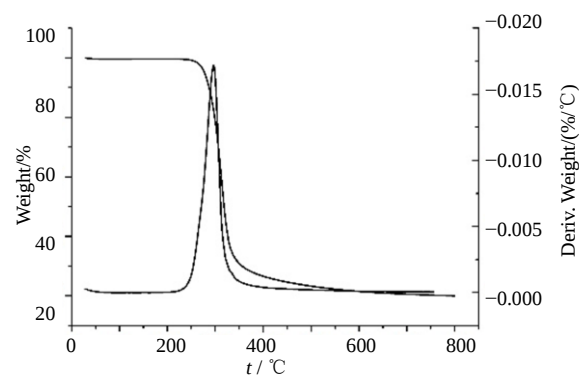


图 5 丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的 TGA 图
Fig. 5 TGA graph of tanshinol acyl-L-alanyl-L-proline bornyl ester

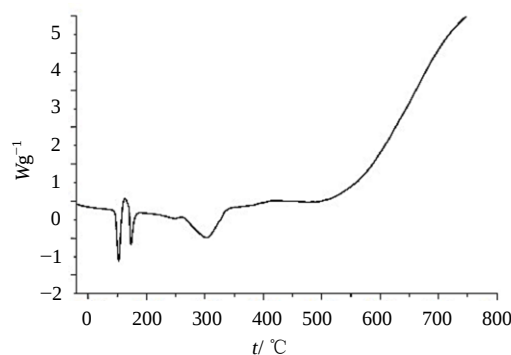


图 6 丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的 DSC 图
Fig. 6 DSC graph of tanshinol acyl-L-alanyl-L-proline bornyl ester

热峰, 在 260.8~305.2 °C 吸收热量约 1 776.5 mJ, 出现较强的吸热峰, 对应该药物的样品分解峰。与 TGA 图结果一致, 为热失重过程。

3 讨论

本实验采用溶剂挥发法制备了丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的单晶。通过考察单晶培养实验中体系溶剂的挥发或扩散速率, 使其缓慢析晶, 在醋酸乙酯-水双溶剂体系中能够得到透明度较高、形状较规则的晶体。通过单晶 X 射线衍射仪分别对

丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯晶体空间结构进行了解析。结果表明分子中存在 6 个手性碳原子，R、S 型各有 3 个碳原子。分子间存在氢键，晶体分子以氢键作用维持其空间排列。丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯单晶衍射预测的 X 射线粉末衍射与实际测得的图谱一致，热分析技术对其进行了稳定性和晶型表征，为丹参酰-L-丙氨酰-L-脯氨酸冰片酯的进一步开发提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐建飞, 林利. 高血压药物治疗与非药物治疗研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 433-441.
- [2] 孙玲, 詹美恩. 抗高血压药使用情况调查分析 [J]. 河北医药, 2022, 44(23): 3660-3662.
- [3] 刘潺潺, 续蕾, 陈亚崎, 等. ACEI 干咳副作用的临床研究 [J]. 心血管病防治知识, 2011(6): 15.
- [4] Qin B, Yu L, Wang R, *et al.* Chemical synthesis, safety and efficacy of antihypertensive candidate drug 221s (2,9) [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 4975.
- [5] 余丽丽, 谭雄, 张怡心, 等. 冰片衍生物 N-Boc 基脱保护工艺研究 [J]. 当代化工, 2022, 51(12): 2843-2846.
- [6] 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.
- [7] 常颖, 郑启泰, 吕扬. X 射线衍射分析技术在药物研究中的应用 [J]. 物理, 2007(6): 452-459.
- [8] 郑媛媛, 聂鹏. X-射线衍射在药学中的应用研究进展 [J]. 山东化工, 2023, 52(11): 117-118.
- [9] 郭晓, 曹雪丽, 焉玉超, 等. DL-乳酸伏硫西汀的单晶制备及其结构表征 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(8): 1580-1585.

【责任编辑 解学星】