

孕烯醇酮单晶的制备及其结构表征

邓吉秀, 武斌斌, 许佳旋, 杨硕晔*, 张鹏帅*

河南工业大学 生物工程学院, 河南 郑州 450001

摘要: 目的 制备孕烯醇酮单晶, 进行结构表征。方法 采用溶剂挥发法进行单晶培养, 采用单晶 X 射线衍射 (SC-XRD) 检测晶胞参数和分子结构, 采用差示扫描量热 (DSC) 进行热稳定性表征, 使用粉末 X 射线衍射 (PXRD) 进行晶型表征, 采用 CrystalExplorer 17.5 软件构建孕烯醇酮的 Hirshfeld 表面和 2D 指纹图谱。结果 孕烯醇酮棒状晶体空间群为 $P2_1$, 属于单斜晶系, 分子式为 $C_{21}H_{32}O_2$, 相对分子质量为 316.46, 理论密度为 1.187 g/m^3 。晶型为孕烯醇酮晶型 I。H...H、H...O/O...H 和 C...H/H...C 为孕烯醇酮分子之间相互作用力的主要作用方式。结论 确证了孕烯醇酮晶型 I 的单晶结构和晶体参数, 为孕烯醇酮的晶型研究提供参考。

关键词: 孕烯醇酮; 单晶 X 射线衍射; 差示扫描量热; 粉末 X 射线衍射; Hirshfeld 表面

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)01-0071-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.01.010

Preparation and structure characterization of pregnenolone single crystal

DENG Jixiu, WU Binbin, XU Jiakuan, YANG Shuoye, ZHANG Pengshuai

School of Biological Engineering, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China

Abstract: Objective To prepare pregnenolone single crystal and characterize its structure. **Methods** Single crystals were cultivated using solvent evaporation method. Single crystal X-ray diffraction (SC-XRD) was used to detect the unit cell parameters and molecular structure, differential scanning calorimetry (DSC) was used for thermal stability characterization, powder X-ray diffraction (PXRD) was used for crystal form characterization, and CrystalExplorer 17.5 software was used to construct the Hirshfeld surface and 2D fingerprint of pregnenolone. **Results** The space group of pregnenolone rod-shaped crystal was $P2_1$, belonging to the monoclinic crystal system, with a molecular formula of $C_{21}H_{32}O_2$, a relative molecular mass of 316.46, and a theoretical density of 1.187 g/m^3 . The crystal form was pregnenolone crystal form I. H...H, H...O/O...H, and C...H/H...C were the main modes of intermolecular interactions between pregnenolone molecules. **Conclusion** Single crystal structure and crystal parameters of pregnenolone crystal form I are confirmed, providing reference for the study of pregnenolone crystal form.

Key words: pregnenolone; single crystal X-ray diffraction; differential scanning calorimetry; powder X-ray diffraction; Hirshfeld surface

孕烯醇酮的化学名为 5-孕甾烯-3 β -醇-20-酮(分子式: $C_{21}H_{32}O_2$, CAS: 145-13-1), 是一种重要神经类固醇^[1], 化学结构式见图 1。众所周知, 药物的化学结构与其生物活性之间存在密切的关系。通过结构鉴定, 可以确认药物是否具有预期的药效, 并为优化药物的活性提供依据^[2]。因此, 确定药物原料药的晶体结构是药物研发的重要组成部分, 也是

评估药物作用机制和药物临床应用前提条件。单晶 X 射线衍射 (SC-XRD) 是确定药物晶体结构的重要手段和直接证据^[3], 被广泛用于药物晶体的结构的鉴定和表征^[4-6]。目前, 有相关研究已经报道了孕烯醇酮的单晶信息。Lancaster 等^[7]以孕烯醇酮作为添加剂探究黄体酮共晶的研究中报道了孕烯醇酮的单晶参数, 该单晶参数已经被剑桥晶体数据库

收稿日期: 2024-10-28

基金项目: 河南省科技攻关项目 (242102311232)

作者简介: 邓吉秀 (1998—), 女, 贵州黔南人, 硕士研究生。E-mail: 1763594329@qq.com

*通信作者: 张鹏帅, 男, 讲师, 博士, 研究方向为相平衡与工业结晶。E-mail: zps988@haut.edu.cn

杨硕晔, 男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为功能性纳米材料与新型药物递送系统、药用活性化合物合成与结构修饰。E-mail: yangshuoyecpu@163.com

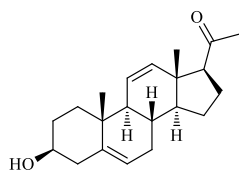


图 1 孕烯醇酮的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of pregnenolone

(CCDC) 所收录, CCDC 号为 625224。Frišćić 等^[8]报道了孕烯醇酮单晶, 该单晶 CCDC 号为 753868。本实验采用溶剂挥发法制备了孕烯醇酮单晶, 提供了孕烯醇酮单晶的热分析表征数据, 旨在丰富孕烯醇酮单晶数据及其相关热力学性质。

1 试剂与仪器

孕烯醇酮原料药购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 质量分数为 99.71%。所用试剂分别为分析纯的甲醇、乙醇、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)。

日本 Rigaku XtaLAB Synergy ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$, Cu K α) (1 $\text{\AA}=0.1 \text{ nm}$) 单晶衍射仪。单晶体衍射数据由 HyPix6000 光子直读探测器收集, 检测器活性单元面积 $80.0 \text{ mm} \times 77.5 \text{ mm}$, 感应单元为硅阵列探测模式 (单元厚度 $\geq 600 \text{ }\mu\text{m}$), 读取时间 $\leq 7.4 \text{ ms}$, 样品至检测器距离 35 mm , 检测管压最大值为 50 kV , 管流最大值为 1 mA 。使用德国耐驰 DSC214 差示扫描量热仪对样品进行 DSC 表征, 仪器的标准不确定度为 $\pm 0.5 \text{ K}$ 。使用日本理学 Rigaku Miniflex 600 台式 X 射线衍射仪 ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$, Cu K α 辐射) 进行粉末 X 射线衍射, 测试步长为 0.02° , 测试范围为 $5^\circ \sim 50^\circ$, 电压 40 kV , 电流 15 mA 。

2 方法与结果

2.1 单晶培养

采用溶剂挥发法制备了孕烯醇酮单晶^[9]。根据孕烯醇酮的理化性质, 分别选取甲醇、乙醇、DMF 和 NMP 4 种纯溶剂作为单晶培养溶液, 配制 45°C 下的饱和溶液, 静置 $5 \sim 6 \text{ h}$, 待溶液中部分的晶体由于温度降低、溶液饱和度过大析出, 此时析出的部分晶体和上清液分层。用一次性无菌注射器缓慢吸取上清液, 将上清液置于 20 mL 透明玻璃瓶中, 盖上薄膜, 并在薄膜上扎 $7 \sim 8$ 个小孔, 使得上述溶液在室温条件下缓慢挥发。 $5 \sim 6 \text{ d}$ 后甲醇和乙醇溶液中出现的晶体大小不一, 晶体质量较差。NMP 溶液中的晶体颗粒小, 且易于聚集。DMF 溶

液中的晶体大小均一, 透明度良好, 晶体质量较高。最终选取 DMF 为孕烯醇酮单晶培养液, 通过上述方法获得孕烯醇酮晶体, 挑选大小均一、表面光滑透明的晶体用于 SC-XRD 检测。见图 2。

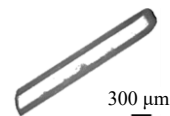


图 2 孕烯醇酮的晶体显微镜图

Fig. 2 Crystal microscope of pregnenolone

2.2 单晶结构确证

将所获得的孕烯醇酮棒状晶体切割至大小 $0.12 \text{ mm} \times 0.11 \text{ mm} \times 0.1 \text{ mm}$, 经过 SC-XRD 检测, 确定孕烯醇酮晶体晶胞参数和分子结构。晶胞参数: a $6.19160(10) \text{ \AA}$, b $11.8665(2) \text{ \AA}$, c $12.0605(2) \text{ \AA}$, α 90° , β $91.961(2)^\circ$, γ 90° , 空间群为 $P2_1$, 属于单斜晶系。晶胞体积 $V=885.598 \text{ \AA}^3$, 晶胞内分子数 $Z=2$ 。 2θ 扫描范围为 $7.33^\circ \sim 147.30^\circ (0.80 \text{ \AA})$, 温度为: $293(2) \text{ K}$, hkl 范围 $-4 \leq h \leq 7$, $-14 \leq k \leq 14$, $-14 \leq l \leq 14$, 总衍射点 5223 个, 独立衍射点 2883 个 ($R_{\text{int}}=0.0283$, $R_{\text{sigma}}=0.0352$), 数据完整度为 99.6%。晶体结构采用 Olex-1.5 软件中的 Shelxt 通过双重法求解, 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, 根据分子结构自动加氢获得全部氢原子, 解析结果可靠因子 $R_1=0.0398$, $wR_2=0.1072$, $S=1.047$, 其中结构可靠因子 S 接近于 1.0, 表明权重方案合适、结构准确。孕烯醇酮的立体结构中 C(11) 为手性中心碳原子, 构型为 *S* 构型, 表征绝对构型 Flack 参数为 $-0.2(2)$ 。最终确定分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2$, 计算单个分子的相对分子质量为 316.46, 理论密度为 1.187 g/cm^3 。为确保数据的准确性, 将实验所测得的单晶数据与 CCDC 收录的晶体参数进行对比, 结果表明本实验所获得的孕烯醇酮晶体参数与 CCDC 收录的晶体参数数据基本一致, 但并不是完全一致, 其中的数值差异可能由晶体质量、测试条件、解析方法不同所致。孕烯醇酮的立体结构和晶胞结构见图 3。孕烯醇酮的原子坐标参数和等效各向同性位移参数见表 1, 孕烯醇酮等效各向异性位移参数见表 2, 孕烯醇酮键长数据见表 3, 孕烯醇酮键角见表 4, 孕烯醇酮扭转角数据见表 5。

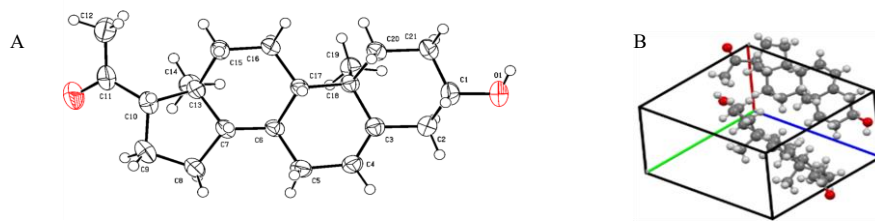


图 3 孕烯醇酮的立体结构图 (A) 和晶胞结构图 (B)
Fig. 3 Stereostructure (A) and cell structure (B) of pregnenolone

表 1 孕烯醇酮的原子坐标参数和等效各向同性位移参数

Table 1 Atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters for pregnenolone

原子	x/Å	y/Å	z/Å	U(eq)/Å ²	原子	x/Å	y/Å	z/Å	U(eq)/Å ²
O(1)	0.651 6(3)	0.421 2(2)	0.151 71(15)	0.060 4(5)	H(12A)	0.353 336	0.721 725	1.005 977	0.083 9
H(1)	0.764 576	0.453 437	0.137 697	0.091 0	H(12B)	0.504 187	0.626 142	1.054 025	0.083 0
O(2)	0.031 3(3)	0.578 5(2)	1.095 09(18)	0.068 5(6)	H(12C)	0.354 891	0.693 381	1.132 959	0.083 0
C(1)	0.624 6(4)	0.421 3(2)	0.268 84(19)	0.043 2(5)	C(13)	0.244 8(3)	0.537 31(18)	0.828 83(17)	0.032 7(5)
H(1A)	0.699 050	0.355 413	0.300 903	0.052 0	C(14)	0.074 4(3)	0.628 8(2)	0.805 7(2)	0.039 9(5)
C(2)	0.384 3(4)	0.410 8(2)	0.289 29(19)	0.041 7(5)	H(14A)	0.063 503	0.643 676	0.727 485	0.060 0
H(2A)	0.307 625	0.471 467	0.251 102	0.050 0	H(14B)	0.115 932	0.696 547	0.844 449	0.060 0
H(2B)	0.331 375	0.340 093	0.258 490	0.050 0	H(14C)	−0.062 950	0.603 612	0.830 774	0.060 0
C(3)	0.336 4(3)	0.415 19(19)	0.411 51(18)	0.033 6(4)	C(15)	0.469 4(3)	0.578 9(2)	0.800 01(18)	0.038 4(5)
C(4)	0.210 7(3)	0.337 8(2)	0.457 3(2)	0.037 6(5)	H(15A)	0.576 929	0.524 785	0.826 206	0.046 0
H(4)	0.154 632	0.281 352	0.411 298	0.045 0	H(15B)	0.498 648	0.649 946	0.837 387	0.046 0
C(5)	0.152 9(4)	0.334 7(2)	0.576 4(2)	0.039 3(5)	C(16)	0.487 3(3)	0.595 0(2)	0.674 71(19)	0.038 2(5)
H(5A)	0.233 079	0.274 539	0.613 403	0.047 0	H(16A)	0.635 586	0.614 346	0.659 461	0.046 0
H(5B)	0.000 241	0.317 769	0.580 900	0.047 0	H(16B)	0.397 259	0.658 258	0.651 776	0.046 0
C(6)	0.200 7(3)	0.445 20(18)	0.636 82(18)	0.031 0(4)	C(17)	0.421 4(3)	0.491 99(18)	0.603 78(17)	0.030 0(4)
H(6)	0.088 271	0.500 022	0.615 763	0.037 0	H(17)	0.527 791	0.433 022	0.621 740	0.036 0
C(7)	0.202 4(3)	0.428 83(18)	0.761 92(18)	0.033 9(5)	C(18)	0.434 0(3)	0.513 86(18)	0.477 51(18)	0.030 2(4)
H(7)	0.324 531	0.378 760	0.779 852	0.041 0	C(19)	0.313 3(4)	0.622 4(2)	0.442 53(19)	0.039 4(5)
C(8)	0.005 8(4)	0.374 9(2)	0.813 7(2)	0.047 5(6)	H(19A)	0.300 922	0.626 076	0.363 051	0.059 0
H(8A)	0.005 799	0.293 830	0.803 184	0.057 0	H(19B)	0.392 208	0.686 700	0.470 221	0.059 0
H(8B)	−0.127 443	0.405 693	0.781 795	0.057 0	H(19C)	0.171 702	0.621 956	0.472 511	0.059 0
C(9)	0.032 6(5)	0.405 2(3)	0.937 2(2)	0.060 5(8)	C(20)	0.675 3(3)	0.524 0(2)	0.448 63(18)	0.037 1(5)
H(9A)	0.065 649	0.338 193	0.980 604	0.073 0	H(20A)	0.733 733	0.592 364	0.481 946	0.044 0
H(9B)	−0.099 791	0.437 934	0.963 389	0.073 0	H(20B)	0.753 613	0.460 828	0.481 479	0.044
C(10)	0.218 9(4)	0.490 5(2)	0.949 15(19)	0.041 4(5)	C(21)	0.714 7(4)	0.526 4(2)	0.324 56(19)	0.042 0(5)
H(10)	0.350 268	0.447 904	0.968 860	0.050 0	H(21A)	0.646 061	0.592 453	0.291 628	0.050 0
C(11)	0.189 9(4)	0.577 9(2)	1.039 1(2)	0.046 2(6)	H(21B)	0.868 626	0.531 356	0.312 905	0.050 0
C(12)	0.366 4(5)	0.662 4(3)	1.059 9(2)	0.055 3(7)					

表 2 孕烯醇酮等效各向异性位移参数

Table 2 Anisotropic displacement parameters for pregnenolone

原子	$U_{11}/\text{\AA}^2$	$U_{22}/\text{\AA}^2$	$U_{33}/\text{\AA}^2$	$U_{23}/\text{\AA}^2$	$U_{13}/\text{\AA}^2$	$U_{12}/\text{\AA}^2$
O(1)	0.071 9(12)	0.073 3(14)	0.037 0(9)	−0.009 2(9)	0.018 1(8)	−0.008 9(11)
O(2)	0.073 2(12)	0.078 5(16)	0.055 9(12)	−0.009 7(11)	0.032 8(10)	−0.003 2(11)
C(1)	0.049 0(12)	0.045 7(13)	0.035 4(11)	−0.000 3(11)	0.011 5(9)	0.004 7(11)
C(2)	0.046 2(12)	0.043 8(12)	0.035 3(11)	−0.005 3(10)	0.004 0(9)	−0.004 1(10)
C(3)	0.030 8(10)	0.034 7(11)	0.035 2(10)	−0.000 5(9)	0.002 4(8)	0.000 9(8)
C(4)	0.038 0(11)	0.033 1(11)	0.042 0(12)	−0.007 2(9)	0.005 1(9)	−0.003 6(9)
C(5)	0.041 1(11)	0.031 9(11)	0.045 5(13)	−0.001 8(10)	0.009 1(9)	−0.007 1(9)
C(6)	0.026 7(9)	0.029 9(10)	0.036 6(10)	0.000 0(8)	0.005 1(7)	−0.000 8(8)
C(7)	0.030 8(10)	0.033 9(11)	0.037 7(11)	0.003 8(9)	0.009 6(8)	0.000 4(8)
C(8)	0.052 2(14)	0.044 2(13)	0.047 5(14)	−0.000 3(11)	0.020 7(11)	−0.011 4(11)
C(9)	0.071 4(17)	0.064 0(18)	0.047 5(15)	0.004 8(14)	0.023 0(13)	−0.018 0(15)
C(10)	0.045 1(12)	0.045 0(13)	0.034 7(11)	0.004 3(10)	0.008 9(9)	0.002 9(10)
C(11)	0.054 2(13)	0.053 1(15)	0.031 9(11)	0.005 0(10)	0.007 8(10)	0.005 9(12)
C(12)	0.060 9(15)	0.061 0(17)	0.044 2(14)	−0.007 1(13)	0.005 5(11)	0.001 3(13)
C(13)	0.029 6(9)	0.036 0(11)	0.032 7(10)	0.001 5(9)	0.005 4(7)	0.000 7(8)
C(14)	0.034 5(10)	0.039 6(12)	0.045 8(12)	−0.003 1(11)	0.002 5(9)	0.002 4(9)
C(15)	0.030 9(10)	0.050 8(13)	0.033 7(11)	−0.004 4(10)	0.005 0(7)	−0.005 8(9)
C(16)	0.034 2(10)	0.045 3(13)	0.035 5(11)	−0.002 2(9)	0.007 2(8)	−0.013 1(9)
C(17)	0.023 8(9)	0.034 5(10)	0.032 0(10)	0.000 2(9)	0.004 6(7)	−0.000 3(8)
C(18)	0.025 8(9)	0.031 9(10)	0.032 9(10)	−0.001 2(8)	0.004 1(7)	0.000 8(7)
C(19)	0.042 8(11)	0.036 8(11)	0.038 7(11)	0.002 8(10)	0.003 7(9)	0.004 1(10)
C(20)	0.028 8(9)	0.045 5(13)	0.037 3(11)	−0.001 0(9)	0.005 8(8)	−0.004 4(9)
C(21)	0.038 6(11)	0.051 4(14)	0.036 7(12)	0.000 6(10)	0.010 8(8)	−0.005 1(10)

表 3 孕烯醇酮的键长数据

Table 3 Data of bond distance for pregnenolone

原子键	键长/Å	原子键	键长/Å	原子键	键长/Å	原子键	键长/Å
O(1)–H(1)	0.820 0	C(5)–C(6)	1.524(3)	C(17)–C(18)	1.549(3)	C(7)–C(8)	1.528(3)
O(1)–C(1)	1.428(3)	C(12)–H(12B)	0.960 0	C(18)–C(19)	1.540(3)	C(7)–C(13)	1.537(3)
O(2)–C(11)	1.211(3)	C(12)–H(12C)	0.960 0	C(18)–C(20)	1.550(3)	C(8)–H(8A)	0.970 0
C(1)–H(1A)	0.980 0	C(13)–C(14)	1.533(3)	C(19)–H(19A)	0.960 0	C(8)–H(8B)	0.970 0
C(1)–C(2)	1.521(3)	C(13)–C(15)	1.527(3)	C(19)–H(19B)	0.960 0	C(8)–C(9)	1.536(4)
C(1)–C(21)	1.515(4)	C(14)–H(14A)	0.960 0	C(19)–H(19C)	0.960 0	C(9)–H(9A)	0.970 0
C(2)–H(2A)	0.970 0	C(14)–H(14B)	0.960 0	C(20)–H(20A)	0.970 0	C(9)–H(9B)	0.970 0
C(2)–H(2B)	0.970 0	C(14)–H(14C)	0.960 0	C(20)–H(20B)	0.970 0	C(9)–C(10)	1.537(4)
C(2)–C(3)	1.514(3)	C(15)–H(15A)	0.970 0	C(20)–C(21)	1.525(3)	C(10)–H(10)	0.980 0
C(3)–C(4)	1.335(3)	C(15)–H(15B)	0.970 0	C(21)–H(21A)	0.970 0	C(10)–C(11)	1.516(4)
C(3)–C(18)	1.529(3)	C(15)–C(16)	1.531(3)	C(21)–H(21B)	0.970 0	C(10)–C(13)	1.567(3)
C(4)–H(4)	0.930 0	C(16)–H(16A)	0.970 0	C(6)–H(6)	0.980 0	C(11)–C(12)	1.497(4)
C(4)–C(5)	1.492(3)	C(16)–H(16B)	0.970 0	C(6)–C(7)	1.521(3)	C(12)–H(12A)	0.960 0
C(5)–H(5A)	0.970 0	C(16)–C(17)	1.539(3)	C(6)–C(17)	1.540(2)		
C(5)–H(5B)	0.970 0	C(17)–H(17)	0.980 0	C(7)–H(7)	0.980 0		

表 4 孕烯醇酮键角数据

Table 4 Data of bond angle for pregnenolone

原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)	原子键	键角/(°)
C(1)–O(1)–H(1)	109.5	H(8A)–C(8)–H(8B)	109.0	C(16)–C(15)–H(15A)	109.4
O(1)–C(1)–H(1A)	108.7	C(9)–C(8)–H(8A)	111.0	C(16)–C(15)–H(15B)	109.4
O(1)–C(1)–C(2)	107.98(19)	C(9)–C(8)–H(8B)	111.0	C(15)–C(16)–H(16A)	108.5
O(1)–C(1)–C(21)	112.7(2)	C(8)–C(9)–H(9A)	110.2	C(15)–C(16)–H(16B)	108.5
C(2)–C(1)–H(1A)	108.7	C(8)–C(9)–H(9B)	110.2	C(15)–C(16)–C(17)	115.03(18)
C(21)–C(1)–H(1A)	108.7	C(8)–C(9)–C(10)	107.5(2)	H(16A)–C(16)–H(16B)	107.5
C(21)–C(1)–C(2)	110.04(19)	H(9A)–C(9)–H(9B)	108.5	C(17)–C(16)–H(16A)	108.5
C(1)–C(2)–H(2A)	109.1	C(10)–C(9)–H(9A)	110.2	C(17)–C(16)–H(16B)	108.5
C(1)–C(2)–H(2B)	109.1	C(10)–C(9)–H(9B)	110.2	C(6)–C(17)–H(17)	106.3
H(2A)–C(2)–H(2B)	107.9	C(9)–C(10)–H(10)	107.3	C(6)–C(17)–C(18)	112.92(15)
C(3)–C(2)–C(1)	112.33(18)	C(9)–C(10)–C(13)	104.27(19)	C(16)–C(17)–C(6)	111.30(16)
C(3)–C(2)–H(2A)	109.1	C(11)–C(10)–C(9)	114.3(2)	C(16)–C(17)–H(17)	106.3
C(3)–C(2)–H(2B)	109.1	C(11)–C(10)–H(10)	107.3	C(16)–C(17)–C(18)	113.09(17)
C(2)–C(3)–C(18)	116.50(18)	C(11)–C(10)–C(13)	116.0(2)	C(18)–C(17)–H(17)	106.3
C(4)–C(3)–C(2)	121.0(2)	C(13)–C(10)–H(10)	107.3	C(3)–C(18)–C(17)	110.56(17)
C(4)–C(3)–C(18)	122.5(2)	O(2)–C(11)–C(10)	121.4(2)	C(3)–C(18)–C(19)	108.57(16)
C(3)–C(4)–H(4)	117.4	O(2)–C(11)–C(12)	120.3(3)	C(3)–C(18)–C(20)	108.01(17)
C(3)–C(4)–C(5)	125.3(2)	C(12)–C(11)–C(10)	118.3(2)	C(17)–C(18)–C(20)	108.36(16)
C(5)–C(4)–H(4)	117.4	C(11)–C(12)–H(12A)	109.5	C(19)–C(18)–C(17)	111.66(17)
C(4)–C(5)–H(5A)	109.0	C(11)–C(12)–H(12B)	109.5	C(19)–C(18)–C(20)	109.62(18)
C(4)–C(5)–H(5B)	109.0	C(11)–C(12)–H(12C)	109.5	C(18)–C(19)–H(19A)	109.5
C(4)–C(5)–C(6)	112.96(18)	H(12A)–C(12)–H(12B)	109.5	C(18)–C(19)–H(19B)	109.5
H(5A)–C(5)–H(5B)	107.8	H(12A)–C(12)–H(12C)	109.5	C(18)–C(19)–H(19C)	109.5
C(6)–C(5)–H(5A)	109.0	H(12B)–C(12)–H(12C)	109.5	H(19A)–C(19)–H(19B)	109.5
C(6)–C(5)–H(5B)	109.0	C(7)–C(13)–C(10)	99.68(18)	H(19A)–C(19)–H(19C)	109.5
C(5)–C(6)–H(6)	108.8	C(14)–C(13)–C(7)	113.20(17)	H(19B)–C(19)–H(19C)	109.5
C(5)–C(6)–C(17)	110.24(17)	C(14)–C(13)–C(10)	109.14(17)	C(18)–C(20)–H(20A)	108.7
C(7)–C(6)–C(5)	111.06(17)	C(15)–C(13)–C(7)	106.96(17)	C(18)–C(20)–H(20B)	108.7
C(7)–C(6)–H(6)	108.8	C(15)–C(13)–C(10)	116.62(17)	H(20A)–C(20)–H(20B)	107.6
C(7)–C(6)–C(17)	109.07(16)	C(15)–C(13)–C(14)	110.86(19)	C(21)–C(20)–C(18)	114.19(17)
C(17)–C(6)–H(6)	108.8	C(13)–C(14)–H(14A)	109.5	C(21)–C(20)–H(20A)	108.7
C(6)–C(7)–H(7)	106.0	C(13)–C(14)–H(14B)	109.5	C(21)–C(20)–H(20B)	108.7
C(6)–C(7)–C(8)	118.72(19)	C(13)–C(14)–H(14C)	109.5	C(1)–C(21)–C(20)	110.55(19)
C(6)–C(7)–C(13)	114.15(17)	H(14A)–C(14)–H(14B)	109.5	C(1)–C(21)–H(21A)	109.5
C(8)–C(7)–H(7)	106.0	H(14A)–C(14)–H(14C)	109.5	C(1)–C(21)–H(21B)	109.5
C(8)–C(7)–C(13)	105.10(18)	H(14B)–C(14)–H(1C)	109.5	C(20)–C(21)–H(21A)	109.5
C(13)–C(7)–H(7)	106.0	C(13)–C(15)–H(15A)	109.4	C(20)–C(21)–H(21B)	109.5
C(7)–C(8)–H(8A)	111.0	C(13)–C(15)–H(15B)	109.4	H(21A)–C(21)–H(21B)	108.1
C(7)–C(8)–H(8B)	111.0	C(13)–C(15)–C(16)	111.23(16)		
C(7)–C(8)–C(9)	103.7(2)	H(15A)–C(15)–H(15B)	108.0		

表 5 孕烯醇酮扭转角数据

Table 5 Data of torsion angle for pregnenolone

原子键	扭转角/(°)	原子键	扭转角/(°)	原子键	扭转角/(°)
O(1)–C(1)–C(2)–C(3)	–177.5(2)	C(6)–C(7)–C(13)–C(10)	176.27(16)	C(11)–C(10)–C(13)–C(7)	–164.25(19)
O(1)–C(1)–C(21)–C(20)	178.16(19)	C(6)–C(7)–C(13)–C(14)	60.5(2)	C(11)–C(10)–C(13)–C(14)	–45.4(2)
C(1)–C(2)–C(3)–C(4)	–130.5(2)	C(6)–C(7)–C(13)–C(15)	–61.9(2)	C(11)–C(10)–C(13)–C(15)	81.1(3)
C(1)–C(2)–C(3)–C(18)	51.2(3)	C(6)–C(17)–C(18)–C(3)	–44.4(2)	C(13)–C(7)–C(8)–C(9)	–34.0(3)
C(2)–C(1)–C(21)–C(20)	57.6(2)	C(6)–C(17)–C(18)–C(19)	76.6(2)	C(13)–C(10)–C(11)–O(2)	121.1(3)
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	–179.7(2)	C(6)–C(17)–C(18)–C(20)	–162.54(18)	C(13)–C(10)–C(11)–C(12)	–60.7(3)
C(2)–C(3)–C(18)–C(17)	–165.80(17)	C(7)–C(6)–C(17)–C(16)	–50.4(2)	C(13)–C(15)–C(16)–C(17)	–52.9(3)
C(2)–C(3)–C(18)–C(19)	71.4(2)	C(7)–C(6)–C(17)–C(18)	–178.84(17)	C(14)–C(13)–C(15)–C(16)	–68.2(2)
C(2)–C(3)–C(18)–C(20)	–47.4(2)	C(7)–C(8)–C(9)–C(10)	9.2(3)	C(15)–C(16)–C(17)–C(6)	49.5(2)
C(3)–C(4)–C(5)–C(6)	15.3(3)	C(7)–C(13)–C(15)–C(16)	55.7(2)	C(15)–C(16)–C(17)–C(18)	177.82(16)
C(3)–C(18)–C(20)–C(21)	50.7(3)	C(8)–C(7)–C(13)–C(10)	44.5(2)	C(16)–C(17)–C(18)–C(3)	–171.87(16)
C(4)–C(3)–C(18)–C(17)	15.9(3)	C(8)–C(7)–C(13)–C(14)	–71.3(2)	C(16)–C(17)–C(18)–C(19)	–50.9(2)
C(4)–C(3)–C(18)–C(19)	–106.9(2)	C(8)–C(7)–C(13)–C(15)	166.30(19)	C(16)–C(17)–C(18)–C(20)	69.9(2)
C(4)–C(3)–C(18)–C(20)	134.3(2)	C(8)–C(9)–C(10)–C(11)	145.8(2)	C(17)–C(6)–C(7)–C(8)	–175.59(19)
C(4)–C(5)–C(6)–C(7)	–163.51(17)	C(8)–C(9)–C(10)–C(13)	18.1(3)	C(17)–C(6)–C(7)–C(13)	59.6(2)
C(4)–C(5)–C(6)–C(17)	–42.5(2)	C(9)–C(10)–C(11)–O(2)	–0.2(4)	C(17)–C(18)–C(20)–C(21)	170.49(19)
C(5)–C(6)–C(7)–C(8)	–53.9(3)	C(9)–C(10)–C(11)–C(12)	177.9(2)	C(18)–C(3)–C(4)–C(5)	–1.5(3)
C(5)–C(6)–C(7)–C(13)	–178.75(17)	C(9)–C(10)–C(13)–C(7)	–37.7(2)	C(18)–C(20)–C(21)–C(1)	–58.1(3)
C(5)–C(6)–C(17)–C(16)	–172.57(18)	C(9)–C(10)–C(13)–C(14)	81.2(2)	C(19)–C(18)–C(20)–C(21)	–67.4(2)
C(5)–C(6)–C(17)–C(18)	59.0(2)	C(9)–C(10)–C(13)–C(15)	–152.3(2)	C(21)–C(1)–C(2)–C(3)	–54.1(3)
C(6)–C(7)–C(8)–C(9)	–163.1(2)	C(10)–C(13)–C(15)–C(16)	166.1(2)		

2.3 热稳定性表征

差示扫描量热 (DSC) 是测定物质熔点和熔融焓的重要表征方法^[10], 广泛用于分析样品的热流随温度发生的变化, 因此本实验采用 DSC 对制备的孕烯醇酮单晶原料药进行热稳定性表征。以 2.5 °C/min 的升温速率从 25 °C 升温至 250 °C, 惰性气体 N₂ 为保护气体 (N₂ 体积流量为 100 mL/min), 坩埚: Al₂O₃。结果见图 4。

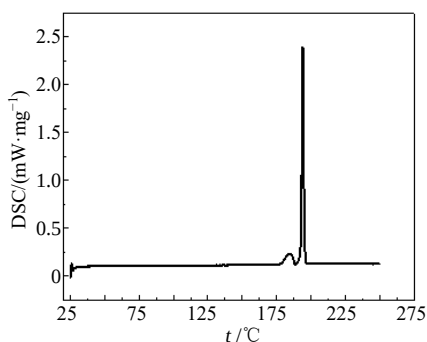


图 4 孕烯醇酮的 DSC 图

Fig. 4 DSC of pregnenolone

孕烯醇酮的 DSC 出现了 2 个明显的吸热峰。

在温度 177~189 °C 出现了 1 个较小的吸热峰, 吸热峰特征表明被测样品在 177.13 °C 开始融化, 峰值为 184.27 °C。在 193~196 °C 出现 1 个较显著的尖锐吸热峰, 该吸热峰的峰值为 193.69 °C。本实验所测的孕烯醇酮的第 1 个吸热峰范围 (177~189 °C) 和第 2 个吸热峰范围 (193~196 °C) 基本符合专利报道的孕烯醇酮晶型 I 的 DSC 曲线特征^[11]。

2.4 粉末 X 射线衍射 (PXRD) 分析

孕烯醇酮晶体的理论 X 射线衍射 (XRD) 图和孕烯醇酮晶体原料的 PXRD 结果对比见图 5。所得的 PXRD 主要特征峰的在 7.16°、10.18°、14.58°、16.04°、17.26°、17.66°、20.82°、21.28°、21.86°、22.92°、25.56°、26.56°、27.50°、30.16°、31.30°、31.44°、32.64°、33.26°、34.22°、39.34°、40.08°、45.36°、47.46°。实验 PXRD 图谱、理论图谱与专利报道的孕烯醇酮晶型 I 的 PXRD 的衍射峰位置基本一致^[11], 进一步证实所获得的孕烯醇酮单晶的晶型为孕烯醇酮晶型 I。

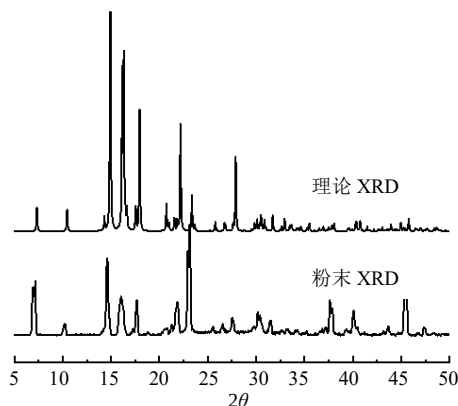


图 5 孕烯醇酮的 PXRD 实验图谱和理论 XRD 对比图谱
Fig. 5 PXRD experimental pattern and theoretical pattern of pregnenolone

2.5 分子间相互作用

为了更清晰地展现孕烯醇酮晶体结构分子之间的相互作用力,采用 CrystalExplorer 17.5 软件构建孕烯醇酮的 Hirshfeld 表面和 2D 指纹图谱,结果见图 6。Hirshfeld 表面上的红色、白色和蓝色分别表示分子间接触距离小于、等于、大于相应原子的范德华半径之和^[12]。其中红色斑点表示 C(1) 处的 OH 和 C(11) 处的氧原子与相邻分子之间的相互作用力最强,因为 C(1) 处的 OH 能够作为氢键供体与相邻分子形成氢键 (O—H...O), 同样的 C(11) 上的氧原子存在孤立电子对,能够作为氢键的受体与相邻分子形成氢键 (O...H—O)。根据 Hirshfeld 表面到距离该点最近的表面外的原子核的距离 (d_e) 和表面内的原子核的距离 (d_i),可绘制出 2D 指纹图谱。2D 指纹图谱显示了分子之间相互作用力的方式对整体的贡献程度^[13]。可见 H...H、H...O/O...H 和 C...H/H...C 为孕烯醇酮分子之间相互作用力的主要作用方式,对 Hirshfeld 表面的贡献分别为 82.4%、15.1%、2.6%。

3 讨论

本实验采用溶剂 DMF 在室温条件下缓慢挥发制备得到孕烯醇酮单晶,经过 SC-XRD 对孕烯醇酮的晶体结构进行鉴定。鉴定结果表明,孕烯醇酮单晶属于单斜晶系,晶胞参数: a 6.191 60 (10) Å, b 11.866 5 (2) Å, c 12.060 5 (2) Å, α 90°, β 91.961 (2)°, γ 90°, 空间群为 P2₁。晶胞体积 $V=885.598$ Å³, 晶胞内分子数 $Z=2$ 。为确定孕烯醇酮晶型,使用 DSC 和 PXRD 进行孕烯醇酮晶型表征。表征结果显示,解析得到的单晶参数为孕烯醇酮晶型 I。本

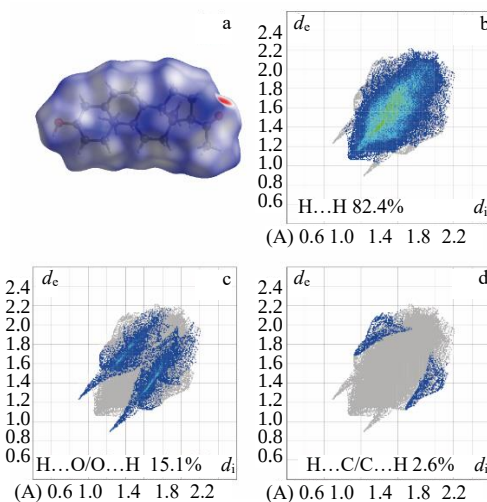


图 6 孕烯醇酮的 Hirshfeld 表面分析图 (a) 和 2D 指纹图 (b—d)

Fig. 6 Hirshfeld surface analysis (a) and 2D fingerprint (b — d) of pregnenolone

实验所得结果提供了孕烯醇酮晶型 I 的单晶制备方法和晶体参数,对孕烯醇酮晶型和生物利用度研究提供基础数据和指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gonzalez E, Guengerich F P. Kinetic processivity of the two-step oxidations of progesterone and pregnenolone to androgens by human cytochrome P450 17A1 [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(32): 13168-13185.
- [2] Censi R, Di Martino P. Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 18759-18776.
- [3] 周宇乔, 王诗语, 董沛, 等. X 射线衍射单晶测试中晶体移位处理暨二亚胺衍生物结构解析研究 [J]. *化学研究与应用*, 2022, 34(8): 1856-1861.
- [4] 许常旭, 杨海刚, 莫小鹏, 等. (S)-2-(Boc-氨基)-3-[(S)-2-氧代-3-吡咯烷基]丙酸甲酯单晶制备及其结构表征 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(3): 604-608.
- [5] Redhammer G J, Tippelt G. Crystal chemistry of synthetic Mg (Si_{1-x}Gex) O₃ pyroxenes: A single-crystal X-ray diffraction study [J]. *Minerals*, 2024, 14(9): 864.
- [6] Teneva Y, Simeonova R, Besarboliev O, et al. X-ray single-crystal analysis, pharmacotoxicological profile and enoyl-ACP reductase-inhibiting activity of leading sulfonyl hydrazone derivatives [J]. *Crystals*, 2024, 14(6): 560.
- [7] Lancaster R W, Karamertzanis P G, Hulme A T, et al. The polymorphism of progesterone: Stabilization of a

- 'disappearing' polymorph by co-crystallization [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(12): 3419-3431.
- [8] Friščić T, Lancaster R W, Fabian L, *et al.* Tunable recognition of the steroid α -face by adjacent π -electron density [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2010, 107(30): 13216-13221.
- [9] 江晓静. 单晶培养的方法和影响因素 [J]. 化工管理, 2013(12): 210.
- [10] 刘毅, 覃玲, 郭贤辉, 等. 热重和差示扫描量热分析技术在药物分析中的应用进展 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(3): 283-289.
- [11] 张鹏帅, 邓吉秀, 靳春霞, 等. 一种孕烯醇酮新晶型及其制备方法: 中国, CN202410101452.2 [P]. 2024-06-04.
- [12] 田雅雯, 郭伟, 孙嘉汝, 等. 非洛地平新晶型的结构解析及 Hirshfeld 表面分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(1): 89-95.
- [13] Nikpour M, Mirzaei M, Chen Y G, *et al.* Contribution of intermolecular interactions to constructing supramolecular architecture: Synthesis, structure and Hirshfeld surface analysis of a new hybrid of polyoxomolybdate and ((1H-tetrazole-5-yl) methyl)morpholine [J]. *Inorg. Chem. Commun*, 2009, 12(9): 879-882.

【责任编辑 解学星】