

# 基于粉末 X 射线衍射的 7-ADCA 晶体结构解析

胡恩萍 承强 郭灵虹 李晖\*

(四川大学 化学工程学院, 分析测试中心, 成都 610065. \* 联系人, E-mail: [sigmax@263.net](mailto:sigmax@263.net))

**摘要** 在 0.01°/s, 步长 0.01°的条件下对 7-氨基-3-去乙酰氧基头孢烷酸(7-ADCA)粉末进行 X 射线扫描, 获得较高分辨率的衍射数据. 通过指标化计算确定其晶体结构所属晶系及空间群, 再运用 Monte Carlo 模拟退火得到三维晶体结构模型, 用 Rietveld 方法精修晶体结构和晶胞中各原子分数坐标. 结果表明, 该晶体属于单斜晶系,  $P2_1$  空间群, 晶胞参数为  $a=13.50 \text{ \AA}$ ,  $b=6.01 \text{ \AA}$ ,  $c=5.91 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 101.96^\circ$ ,  $Z = 2$ ,  $V = 469.10 \text{ \AA}^3$ .

**关键词** 7-ADCA 晶体结构 X 射线粉末衍射(XPRD) 分子模拟

药物的晶体结构直接影响药物的多种物理化学性质, 尤其是溶解性. 同一分子结构的不同晶型的溶解度是有差异的, 从而影响药物的生物利用度和治疗效果. 有机分子的多晶性是普遍存在的, 因而药物晶体结构的研究已经成为固体剂型设计、原料药生产工艺改进的重要组成部分<sup>[1-3]</sup>. 美国食品药品监督管理局已不允许未确定晶体结构的药品上市<sup>[4]</sup>, 足见其重要性. 然而, 由于学科视野的传统局限, 目前公开报道的有机分子的晶体结构远少于无机晶体, 其中关于有机药物的晶体数据就更显不足.

通常情况下, 晶体结构主要采用 X 射线单晶衍射方法测定, 此方法发展成熟, 得到的衍射图谱质量高, 结构解析精度也高; 但其先决条件是需要有足够尺寸和纯度的单晶, 由于单晶制备需要丰富的技巧和足够的时间, 因而成为晶体结构测定工作的瓶颈. 在新材料的发现和研究过程中使用的固体材料多属于多晶状态. 对复合材料和纳米材料等进行结构研究, 都只能在多晶状态下进行. 因此 X 射线粉末衍射法在表征物质的晶体结构、提供结构信息方面具有极其重要的意义和实际应用的价值. 随着计算技术的进步, 用粉末衍射数据解析晶体结构已经成为国际晶体学界研究的热点<sup>[5-9]</sup>. 其基本理念是: 在对多晶粉末进行精密测定获得高质量的衍射谱图的基础上, 提取足够精确、足够数量的衍射强度峰, 使用分子动力学模拟获得晶体结构模型, 再调整结构模型参数并模拟其衍射谱, 通过这样的动态调整使之最终与实测衍射图谱一致.

7-氨基-3-去乙酰氧基头孢烷酸(简称 7-ADCA)是头孢类抗生素生产的关键中间体之一, 它的晶体特性对生产中的分离精制和产品质量有较大的影响,

天津大学等对此进行了大量的研究<sup>[11]</sup>. 但是, 有关 7-ADCA 晶体学结构参数的研究还未见报道. 本研究使用常规 X 衍射仪获得了具有较高分辨率的衍射图谱, 并运用计算晶体学方法进行解析<sup>[2]</sup>, 获得了 7-ADCA 的晶体结构测定与解析的初步结果.

## 1 材料与方法

( ) 样品. 7-氨基-3-去乙酰氧基头孢烷酸(分子结构见图 1), 购自华北制药集团倍达有限公司, 含量大于 98%, 白色结晶粉末.

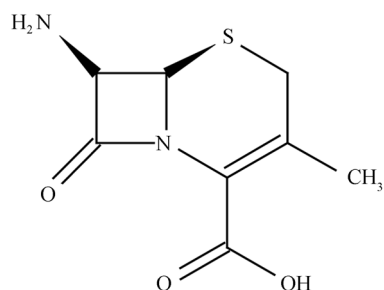


图 1 7-ADCA 分子结构

( ) X 射线粉末衍射测量. 粉末衍射测量采用 X' Pert Pro MRD (PANalytical, Netherlands) X 射线衍射仪, Cu  $K\alpha 1$  辐射(0.154056 nm), 石墨单色器, 管电压 40 kV, 管电流 40 mA,  $2\theta$  扫描范围  $5^\circ \sim 60^\circ$ , 扫描速率 0.01°/s, 步长 0.01°.

( ) 表观压缩密度测量. 取 0.45 g 样品放入 Nicolet 60SX FTIR 配套压片机的不锈钢制压模中, 16 MPa 下保持 1 min. 出模后测量几何尺寸, 准确称重. 计算其表观压缩密度.

( ) 晶体结构计算. 使用 Molecular Simulation Co Ltd 的 Cerius<sup>2</sup> 4.0 软件(四川大学高分子材料科学与

工程国家重点实验室提供), 硬件平台为 SGI 工作站.

## 2 结果与讨论

### 2.1 高分辨率粉末衍射图谱获取

国外研究者通常使用同步辐射光源获得高分辨率的衍射图谱<sup>[6]</sup>. 而使用现有的粉末XRD设备获得高分辨率图谱对国内研究者更有价值. 以  $0.01^\circ/\text{s}$ , 步长  $0.01^\circ$  进行扫描, 经过平滑、扣背底后的衍射图谱, 主峰位的强度很大, 且各峰位明显, 因而适合于指标化.

### 2.2 指标化与空间群确定<sup>[10]</sup>

谱峰的选择对指标化结果影响极大. 采用 X-Cell 模块自动寻峰<sup>[4]</sup>, 忽略强度低于主峰强度 2% 的谱峰, 结果见表 1. 而采用人工寻峰, 加上低角度的弱谱峰, 结果见表 2.

### 2.3 坐标空间搜索

晶胞内容纳的分子数为整数, 由于空间群的差异导致晶体密度成整数倍变化. 因此可以根据计算和实测密度排除粉末衍射指标化中大量密度差异较大的空间群. 7-ADCA 表观压缩密度约为  $1.36 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ , 根据对称性和晶胞体积, 表 1 中空间群为 PBCN, IBA2, PMNA, IMMA 和 IMA2 的 7-ADCA 晶体密度均大于  $2.00 \text{ g}/\text{cm}^3$ ; 而  $P2_1$  和 P2 的晶体密度均为  $1.52 \text{ g}/\text{cm}^3$ , P1 的晶体密度为  $1.45 \text{ g}/\text{cm}^3$ , 比较接近实测密度(应是压片时存在空隙引起的误差), 因而单斜  $P2_1$ , P2 空间群和三斜 P1 空间群才是 7-ADCA 的可能晶体结构.

对以上 3 种可能晶体结构使用 Powder Solve 模块进行坐标空间搜索, 确定晶胞单元中分子片段可能的排序和构型<sup>[11]</sup>.

### 2.4 Rietveld 结构精修

Powder Solve 模块计算得到的是可能的初始晶体空间结构, 需要根据实测 XRD 谱图, 应用 Rietveld 方法精修多个晶体结构参数, 例如晶胞参数、原子坐标及键长和键角等才能得到最理想的晶体结构. 对单斜晶系  $P2_1$  晶体结构精修前后的 XRD 谱图与实际谱图比较见图 2, 其  $R_{\text{wp}}$  为 14.95%, 在可接受范围之内<sup>[6]</sup>.

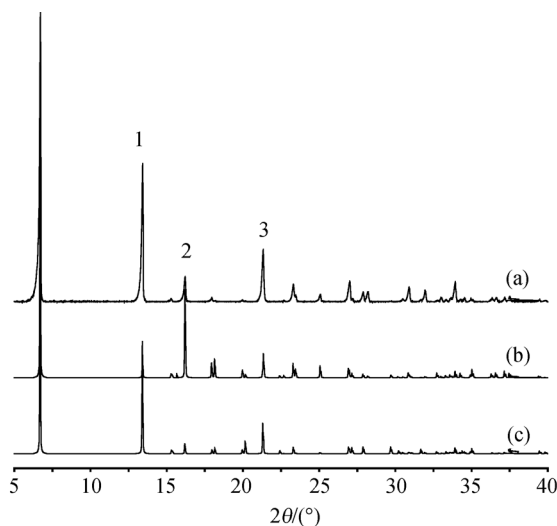


图 2  $P2_1$  空间群结构精修前后的 XRD 谱图比较  
(a) 实验谱图, (b) 未精修的模拟 X 射线衍射谱图,  
(c) 精修后的模拟 X 射线衍射谱图

表 1 自动寻峰法指标化得到的 7-ADCA 晶体结构

序号	FOM <sup>a)</sup>	晶系	a/Å	b/Å	c/Å	$\alpha/(\circ)$	$\beta/(\circ)$	$\gamma/(\circ)$	体积/Å <sup>3</sup>	空间群
1	968	单斜	13.4873	6.0097	5.9081	90	101.91	90	468.57	$P2_1$
2	953	单斜	13.4873	6.0097	5.9081	90	101.91	90	468.57	P2
3	978	三斜	13.3658	4.3949	4.23	94.7	98.263	92.68	244.64	P1
4	186	正交	4.2067	26.4077	9.8183	90	90	90	1090.7	PBCN
5	308	正交	26.3914	4.2064	12.024	90	90	90	1334.8	IBA2
6	175	正交	26.4077	9.8183	4.2067	90	90	90	1090.7	PMNA
7	287	正交	26.3914	12.0238	4.2064	90	90	90	1334.8	IMMA
8	287	正交	26.3914	4.2064	12.024	90	90	90	1334.8	IMA2

a) FOM 为品质优化因子

表 2 人工寻峰法指标化得到的 7-ADCA 晶体结构

序号	FOM	晶系	a/Å	b/Å	c/Å	$\alpha/(\circ)$	$\beta/(\circ)$	$\gamma/(\circ)$	体积/Å <sup>3</sup>	空间群
1	1060	单斜	13.4951	6.009	5.9223	90	101.997	90	469.76	$P2_1$

对 P2 和 P1 空间群分别进行 Rietveld 精修,  $R_{wp}$  分别为 25.42% 和 39.18%, 均大于单斜 P2<sub>1</sub> 空间群晶体结构的  $R_{wp}$ . 其最后模拟 XRD 谱图中的强度分布与实验谱图存在比较大的差异(图 3), 表明由 Powder Solve 模块进行坐标空间搜索, 确定该两类空间群晶胞单元中分子基团可能的排序和构型与实际间存在明显的区别. 因此, 最终的结构解析结果表明: 该批 7-ADCA 样品的晶体结构属于单斜晶系, P2<sub>1</sub> 空间群, 晶胞参数为:  $a = 13.50 \text{ \AA}$ ,  $b = 6.01 \text{ \AA}$ ,  $c = 5.91 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma =$

$90.00^\circ$ ,  $\beta = 101.96^\circ$ ,  $Z = 2$ , 单胞体积是  $469.10 \text{ \AA}^3$ ; 其三维晶体结构、各原子编号、晶胞中原子分数坐标和指标化结果分别见图 4, 5 和表 3.

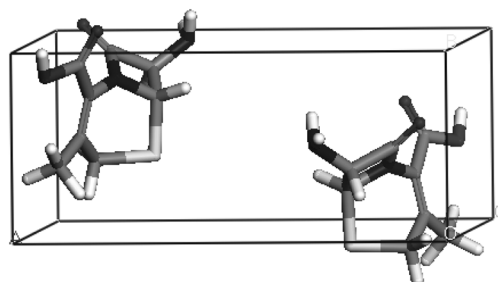


图 4 7-ADCA 的三维晶体结构

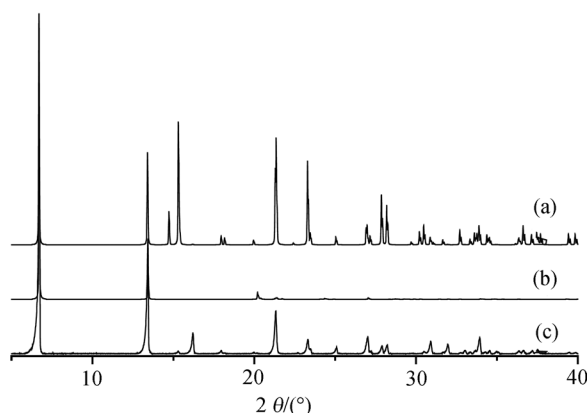


图 3 P2 和 P1 空间群结构精修后的模拟 XRD 谱图与实验谱图比较

(a)、(b) 分别是单斜晶系 P2 空间群和三斜晶系 P1 空间群的模拟 X 射线衍射谱图, (c) 为实验谱图

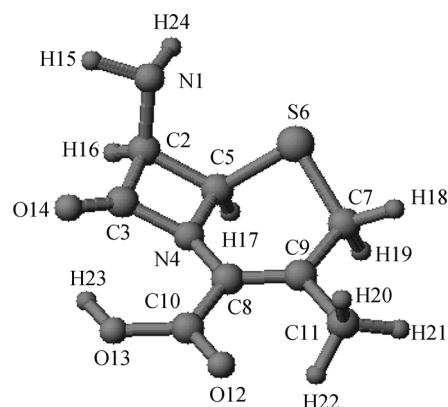


图 5 7-ADCA 各原子编号

表 3 晶胞中原子分数坐标

原子名称及序号	<i>u</i>	<i>v</i>	<i>w</i>
N1	0.33001 ± 0.00000	0.47646 ± 0.00016	0.25282 ± 0.00000
C2	0.25506 ± 0.00000	0.34011 ± 0.00007	0.32875 ± 0.00000
C3	0.17035 ± 0.00000	0.44447 ± 0.00030	0.43842 ± 0.00000
N4	0.20386 ± 0.00000	0.32309 ± 0.00001	0.64232 ± 0.00000
C5	0.28917 ± 0.00000	0.21672 ± 0.00025	0.56438 ± 0.00000
S6	0.28510 ± 0.00000	-0.08783 ± 0.00025	0.58654 ± 0.00102
C7	0.15406 ± 0.00000	-0.10171 ± 0.00020	0.63692 ± 0.00086
C8	0.16167 ± 0.00000	0.25720 ± 0.00001	0.83083 ± 0.00000
C9	0.14114 ± 0.00000	0.03574 ± 0.00008	0.84185 ± 0.00000
C10	0.15579 ± 0.00000	0.43738 ± 0.00010	0.99955 ± 0.00000
C11	0.11146 ± 0.00000	-0.08659 ± 0.00004	1.03771 ± 0.00057
O12	0.09417 ± 0.00000	0.38986 ± 0.00001	1.15030 ± 0.00000
O13	0.19983 ± 0.00000	0.61467 ± 0.00027	1.00274 ± 0.00000
O14	0.10213 ± 0.00000	0.57713 ± 0.00060	0.38130 ± 0.00000
H15	0.34643 ± 0.00000	0.61431 ± 0.00030	0.35526 ± 0.00000
H16	0.22235 ± 0.00000	0.22242 ± 0.00030	0.19120 ± 0.00000
H17	0.36365 ± 0.00000	0.27139 ± 0.00061	0.66127 ± 0.00000
H18	0.14045 ± 0.00000	-0.27883 ± 0.00023	0.66281 ± 0.00164
H19	0.10161 ± 0.00000	-0.04648 ± 0.00052	0.47893 ± 0.00015
H20	0.16403 ± 0.00000	-0.22646 ± 0.00020	1.08949 ± 0.00142
H21	0.03546 ± 0.00000	-0.15960 ± 0.00037	0.98047 ± 0.00094
H22	0.11051 ± 0.00000	0.01874 ± 0.00008	1.18787 ± 0.00000
H23	0.09747 ± 0.00000	0.52292 ± 0.00008	1.24721 ± 0.00000
H24	0.30326 ± 0.00000	0.53222 ± 0.00008	0.08832 ± 0.00000

### 3 结论

(1) 使用常规的 X 衍射谱仪, 在测量条件优化后, 可以获得满足间接法晶体结构解析的较高分辨率的 7-ADCA 粉末衍射数据要求。

(2) 根据 7-ADCA 的实测 XRPD 谱图, 采用 Cerius<sup>2</sup> 分子模拟软件对谱图进行了指标化, 确定其晶体结构所属晶系及空间群, 利用 Rietveld 方法对晶体结构进行精修得到三维晶体结构模型、晶胞中各原子分数坐标和指标化结果,  $R_{wp}$  为 14.95%。结果表明该批样品的晶体属于单斜晶系,  $P2_1$  空间群, 晶胞参数为  $a = 13.50 \text{ \AA}$ ,  $b = 6.01 \text{ \AA}$ ,  $c = 5.91 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \gamma = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 101.96^\circ$ , 单胞体积是  $469.10 \text{ \AA}^3$ , 其中包含 2 个 7-ADCA 分子 ( $Z = 2$ )。

### 参 考 文 献

- 1 Liu Yue, Wang Jingkan, Guo Xifeng. Study on the crystallization kinetics of 7-amino-3-desacetoxycephalosporanic acid via measuring the induction period. 中国抗生素杂志, 2003, 28(10): 613—620
- 2 Marini A, Berbenni B, Margheritis O. Physicochemical study of the solid forms of a new drug. J Pharm Sci, 2001, 90(12): 2131—2140[DOI]
- 3 王哲清. 药物多晶型与有效性. 中国医药工业杂志, 2005, 36(7): 442—446
- 4 Katriona K. Polymorphic Predictions understanding the nature of crystalline compounds can be critical in drug development and manufacture. Modern Drug Discovery, 2000, 3(2): 53—57
- 5 施颖, 梁敬魁, 刘泉林, 等. X 射线粉末衍射法测定未知晶体结构. 中国科学, A 辑, 1998, 28(2): 171—176
- 6 Kiang Y H, Ashfia H, Stephens P W, et al. Structure determination of enalapril maleate form from high-resolution X-ray powder diffraction data. J Pharm Sci, 2003, 92: 1844—1853[DOI]
- 7 Banerjee S, Mukherjee A K, Banerjee I, et al. Synthesis, spectroscopic studies and ab-initio structure determination from X-ray powder diffraction of bis-(N-3-acetophenylsalicylaldiminato) copper( ). Cryst Res Technol, 2005, 40(8): 815—821[DOI]
- 8 Huang L F, Tong W Q. Impact of solid state properties on development assessment of drug candidates. Adv Drug Deliver Rev, 2004, 56: 321—334[DOI]
- 9 Rebanta B, Jon S, Gregory E, et al. Application of powder X-ray diffraction in studying the compaction behavior of bulk pharmaceutical powders. J Pharm Sci, 2005, 94(11): 2520—2530[DOI]
- 10 Neumann, M A. X-Cell: a novel indexing algorithm for routine tasks, and difficult cases. J Applied Cryst, 2003, 36: 356—365[DOI]
- 11 Engel G E, Wilke S, Konig O, et al. Powder solve—a complete package for crystal structure solution from powder diffraction patterns. J Appl Crystallogr, 1999, 32: 1169—1179[DOI]

(2006-04-10 收稿, 2006-07-20 接受)