

密环菌甲素晶体结构研究

贺存恒 徐常富 鲍光宏 穆善田

(中国医学科学院基础医学研究所)

1981 年 9 月 22 日收到

提 要

密环菌甲素 ($C_{24}H_{30}O_6$) 属正交晶系, 空间群为 $P2_12_12_1$, 晶胞参数为 $a = 18.784(9) \text{ \AA}$, $b = 14.002(7) \text{ \AA}$, $c = 8.598(5) \text{ \AA}$, $z = 4$. 计算密度 $D_c = 1.216 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$.

使用飞利浦 PW-1100 四圆衍射仪收集衍射强度。该结构是在 MULTAN-78 求解失败以后, 使用 MULTAN-80, 在正切修正时选择统计加权, 获得成功。结构由全矩阵最小二乘方法修正, 差值 Fourier 综合获得氢原子位置, 最终的偏离因子 $R = 0.076$

一、引 言

密环菌甲素是由天麻伴生菌——密环菌发酵液提取的药理活性成份^[1]。它的分子式为 $C_{24}H_{30}O_6$, 分子量 $M = 414$ 。应用单晶 X 射线衍射结构分析方法测定了它的晶体结构, 经全矩阵最小二乘方法修正结构; 最后应用差值 Fourier 获得了氢原子坐标。

二、实 验

从乙醚中结晶的密环菌甲素晶体黄色透明, 用外森堡照相测得晶体的衍射对称型为 mmm , 晶体属正交晶系。衍射消光规律为: $h00$, $h = 2n + 1$; $0k0$, $k = 2n + 1$; $00l$, $l = 2n + 1$ 的反射均系统消失, 由此, 空间群可唯一确定为 $P2_12_12_1(D_2^2)$ 。从展开的外森堡零层照片观察, 晶体的分辨率较低。晶胞参数为: $a = 18.784(9) \text{ \AA}$, $b = 14.002(7) \text{ \AA}$, $c = 8.598(4) \text{ \AA}$, $z = 4$, 理论密度 $D_c = 1.216 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 。

用 PW-1100 四圆衍射仪收集三维衍射数据, 晶体大小为 $0.3 \text{ mm} \times 0.4 \text{ mm} \times 0.4 \text{ mm}$, 辐射为 $\text{CuK}\alpha$, 石墨单色 ($\theta_M = 13.3^\circ$); 收集范围 $3-58^\circ$; $I > 3\sigma(I)$ 取为可观察范围。独立衍射点 1649 个, 可观察点 1562 个。

三、结构的测定

在 M160 计算机上应用直接法程序 MULTAN-78 (P. MAIN 等, 1978) 求解。在 NORMAL 程序中选择 Wilson 统计法求得温度因子 $B = 4.80 \text{ \AA}^2$, 比例因子 $K = 0.0263$ 。 $\langle E^2(H) \rangle$ 分类统计结果如表 1。 $|E(H)|$ 按指标的八个奇偶组分别归一, 然后选取

表 1

	eee	oee	eeo	ooo	eeo	ooo	ooo	ooo
E(H)	1.068	0.912	1.003	0.979	0.916	1.130	1.046	1.083

$|E(H)| \geq 1.434$ 的衍射 220 个, $|E(H)| \leq 0.16$ 的衍射 50 个输入 MULTAN 程序.

程序通过收敛图自动选择的起始套为:

h	k	l	$\phi(^{\circ})$	$ E $	
4	1	0	360	3.25	固定原点
0	11	3	90	2.23	
5	0	1	90	1.83	
0	0	2	360	1.91	

由 Σ_1 确定.

起始套中其他反射指标为: (2, 11, 2); (5, 8, 5); (2, 12, 3); (3, 11, 3); 其中(2, 11, 2)用来固定对映体. 16 套相位组合被正切公式扩展和修正, 并计算了品质因素(见表 2).

表 2

	绝对品质因素	ϕ_0	R	联合品质因素
1	0.9656	2.088	36.26	1.2497
2	1.0753	2.078	39.91	1.2691
3	0.7521	1.292	39.64	1.2526
4	0.8407	1.523	39.19	1.1798
5	0.7342	1.379	38.82	1.1711
6	0.8430	1.604	41.26	1.0199
7	0.9455	2.099	42.62	0.6309
8	0.8174	1.640	35.27	1.4193
9	1.0732	1.258	31.14	2.9670
10	0.8391	1.234	37.86	1.7288
11	1.0350	1.917	36.20	1.6566
12	0.7980	1.266	38.21	1.5407
13	0.8648	1.532	40.87	1.2010
14	0.8915	1.461	42.75	1.1989
15	0.9578	1.438	35.28	2.0635
16	0.9045	1.765	39.14	1.1965

其中第 9 和第 15 套计算了 E 图, 均未获得结构的解.

又用 MULTAN-80 解结构, 在 NORMAL 程序中选择 Wilson 统计, 求得 $B = 4.80 \text{ \AA}^2$, 比例因子 $K = 0.0263$. $\langle E^2(H) \rangle$ 按指标的奇偶分布如表 3 所示.

$|E(H)|$ 按八个奇偶组分别归一之后选取了 $|E(H)| \geq 1.375$ 的反射 250 个, 以及 $|E(H)| \leq 0.026$ 的反射 100 个输入 MULTAN 程序.

表 3

	eee	oee	eeo	oee	eeo	ooo	ooo
$\langle E^2(H) \rangle$	1.074	0.906	0.991	0.986	0.903	1.094	1.063

程序通过收敛图自动选择的起始套为

h	k	l	$\phi(^{\circ})$	$ E $	
4	1	0	360	3.27	} 固定原点
2	0	1	90	2.52	
5	0	1	90	1.86	

起始套中其他反射指标为: (4, 6, 0); (7, 12, 3); (8, 11, 2); (3, 1, 2); (9, 1, 1); 其中 (7, 12, 3) 用来固定对映体. 30 套相位组合用统计加权^[2] (SWT) 正切公式进行修正. 计算完第 22 套相位组时, 获得品质因素 $\phi_0 = 1.022$, $R = 17.18$. 这套相位被选择计算 E 图. 品质因素见表 4.

表 4

	绝对品质因素	ϕ_0	R	联合品质因素
1	0.8349	1.821	31.31	0.8730
2	0.9201	1.970	30.47	0.9720
3	0.9471	1.625	30.61	1.3452
4	0.9250	1.581	29.54	1.4128
5	0.9176	1.740	25.41	1.5301
6	0.9762	1.680	31.34	1.3057
7	0.9159	1.861	27.50	1.2692
8	0.8853	1.700	28.19	1.3085
9	0.8330	2.039	34.67	0.4330
10	0.7864	2.297	29.10	0.4728
11	0.7497	1.836	32.41	0.6018
12	0.7437	2.026	30.18	0.5624
13	0.8910	1.887	31.69	0.9044
14	0.8210	2.121	32.19	0.5011
15	0.8976	1.802	29.02	1.1813
16	0.8021	1.878	28.49	0.9428
17	0.8490	1.572	26.53	1.4653
18	0.9238	1.695	26.51	1.5104
19	0.9899	1.043	22.27	2.5561
20	0.9271	1.718	26.98	1.4637
21	0.9410	1.804	28.95	1.2775
22	1.0247	1.022	17.18	3.0000

在 E 图中获得了 29 个非氢原子的坐标, 经一轮加权 Fourier 逼近获得分子的粗结构, 偏离因子 $R = 0.24$.

四、结构的修正

应用全矩阵最小二乘修正结构参数, 权因子的选择是: $WT = 1$, 不可观察点未参加修正. 两轮各向同性修正后 $R = 0.147$; 又进行两轮各向异性修正, $R = 0.089$, 然后计算了差值 Fourier 综合, 获得了全部氢原子. 计入氢原子对结构因子的贡献, 最终的偏离因子 $R = 0.076$.

五、结果和讨论

分子结构见图 1; 非氢原子修正后的坐标列于表 5; 非氢原子各向异性温度因子 ($\times 10^{-4}$) 列于表 6; 氢原子坐标 ($\times 10^{-3}$) 列于表 7; 键长和键角数据分别列于表 8 和表 9.

表 5

原 子	x/a	y/b	z/c
C1	0.4150(4)	0.1599(6)	0.4612(12)
C2	0.3964(4)	0.2172(6)	0.5907(10)
C3	0.3865(4)	0.3149(6)	0.5632(9)
C4	0.3918(4)	0.3544(5)	0.4090(8)
C5	0.4117(4)	0.2917(6)	0.2868(9)
C6	0.4237(4)	0.1924(5)	0.3113(10)
C7	0.3784(4)	0.4515(6)	0.3673(10)
C8	0.3241(5)	0.6018(6)	0.4524(9)
C9	0.2569(5)	0.6201(6)	0.5511(10)
C10	0.2903(4)	0.7225(6)	0.5868(9)
C11	0.3660(5)	0.6824(5)	0.5429(9)
C12	0.4064(3)	0.6452(5)	0.6828(8)
C13	0.3844(3)	0.6447(5)	0.8254(8)
C14	0.3133(4)	0.6864(5)	0.8770(8)
C15	0.2831(3)	0.7587(5)	0.7567(8)
C16	0.3261(5)	0.8514(5)	0.7903(9)
C17	0.3394(4)	0.8492(5)	0.9718(8)
C18	0.3175(4)	0.7479(6)	1.0250(8)
C19	0.4380(5)	-0.0030(6)	0.3779(11)
C20	0.3702(5)	0.3746(6)	0.7128(8)
C21	0.2604(5)	0.7982(6)	0.4745(9)
C22	0.2939(5)	0.9243(6)	1.0521(10)
C23	0.4195(4)	0.8674(6)	1.0004(12)
C24	0.4793(4)	0.6021(6)	0.6523(10)
O1	0.4242(3)	0.0652(4)	0.5004(8)
O2	0.4217(3)	0.3240(4)	0.1400(6)
O3	0.3858(3)	0.4873(4)	0.2350(6)
O4	0.3517(3)	0.5050(4)	0.4843(6)
O5	0.5063(3)	0.6018(4)	0.5218(8)
O6	0.4075(3)	0.7455(4)	0.4486(6)

密环菌甲素分子是倍半萜衍生物的苯甲酸酯; 在苯甲酸的对位上是甲氧基, 邻位有甲基和羟基; 萜烯部份由一个四碳环, 一个五碳环和一个不饱和的六碳环紧密连结而成; 侧链有: 一个醛基、两个羟基、三个甲基. 在六碳环上 C12—C13 为双键(键长 1.294 Å), 在 C12 上伸出一个甲酰基($\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix}$), C10 的甲基和 C11 的羟基成顺式排列, C8 的羟基和 C11 的羟基则成反式排列. 四碳环成一个平面, 键长和键角数据列于表 10.

表 6

原 子	B11	B22	B33	B12	B13	B23
C1	30(2)	59(5)	313(18)	-2(6)	0(12)	-53(16)
C2	36(3)	61(5)	253(14)	12(6)	2(10)	-85(14)
C3	34(3)	68(5)	199(14)	-5(6)	35(10)	-49(13)
C4	33(3)	56(4)	155(11)	-3(5)	16(8)	-45(12)
C5	32(3)	81(5)	196(14)	-14(6)	15(10)	-67(15)
C6	34(3)	70(5)	193(14)	-9(6)	11(10)	-45(14)
C7	40(3)	68(5)	200(14)	-7(6)	7(10)	-64(15)
C8	66(4)	58(4)	182(13)	16(7)	-46(12)	-45(14)
C9	47(3)	75(5)	211(14)	26(7)	-23(12)	-102(15)
C10	40(3)	66(5)	186(14)	23(6)	1(10)	-11(14)
C11	51(3)	57(4)	162(12)	26(6)	20(11)	20(13)
C12	33(2)	45(4)	190(13)	10(5)	-12(9)	-19(12)
C13	38(3)	47(4)	148(11)	-12(5)	10(9)	-17(10)
C14	39(3)	67(4)	166(11)	-8(6)	2(10)	15(13)
C15	45(3)	57(4)	169(12)	17(6)	-19(10)	-39(13)
C16	59(4)	59(5)	183(13)	-11(7)	-3(11)	7(14)
C17	44(3)	67(4)	169(12)	8(6)	-1(10)	-50(13)
C18	48(3)	73(4)	161(12)	-12(7)	6(10)	-48(14)
C19	79(4)	80(5)	331(19)	49(8)	-38(15)	-175(18)
C20	78(4)	70(5)	164(12)	17(7)	67(12)	-40(13)
C21	78(4)	102(6)	179(12)	89(8)	-36(13)	42(15)
C22	52(4)	87(6)	255(16)	44(7)	5(13)	-68(17)
C23	34(3)	102(6)	349(20)	-7(6)	-35(12)	-87(21)
C24	44(3)	62(4)	247(15)	-1(6)	33(12)	-18(15)
O1	55(2)	71(3)	316(12)	15(4)	-9(9)	-22(12)
O2	65(3)	101(4)	157(8)	4(6)	48(8)	-70(10)
O3	76(3)	89(4)	162(8)	9(6)	57(8)	9(10)
O4	70(3)	65(3)	155(8)	31(5)	-14(8)	-38(10)
O5	61(3)	98(4)	296(12)	44(6)	93(10)	68(13)
O6	67(3)	77(4)	205(10)	30(5)	74(8)	75(10)

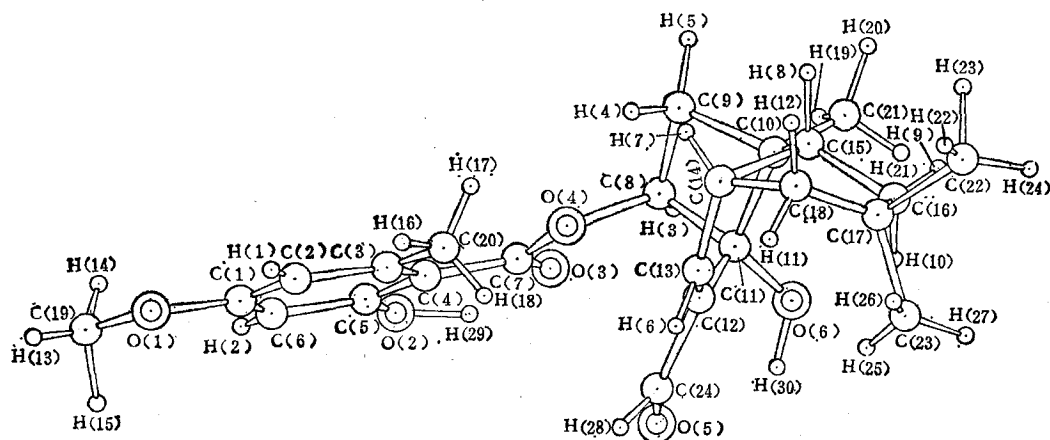


图 1

表 7

原 子	x/a	y/b	z/c
H1	377	176	737
H2	434	147	200
H3	331	617	326
H4	260	571	666
H5	203	630	509
H6	430	621	911
H7	277	627	887
H8	219	761	783
H9	298	913	760
H10	379	853	703
H11	362	722	1098
H12	263	747	1086
H13	445	-81	444
H14	403	10	294
H15	497	9	363
H16	366	329	793
H17	312	409	707
H18	421	430	712
H19	263	771	362
H20	201	822	501
H21	291	859	481
H22	282	906	1169
H23	237	924	1021
H24	303	996	1007
H25	446	824	965
H26	421	857	1068
H27	435	931	940
H28	509	563	754
H29	421	401	143
H30	461	730	453

表 8

C1—C2	1.416(12)	C10—C11	1.573(11)
C2—C3	1.401(11)	C10—C15	1.552(10)
C3—C4	1.440(10)	C10—C21	1.540(12)
C4—C5	1.419(10)	C11—O6	1.431(10)
C5—C6	1.425(11)	C11—C12	1.514(11)
C6—C1	1.377(13)	C12—C13	1.294(10)
C1—O1	1.380(12)	C12—C24	1.520(11)
O1—C19	1.445(12)	C24—O5	1.232(10)
C3—C20	1.563(12)	C13—C14	1.524(10)
C5—O2	1.354(10)	C14—C15	1.554(11)
C4—C7	1.428(10)	C14—C18	1.539(11)
C7—O3	1.251(10)	C15—C16	1.556(11)
C7—O4	1.351(10)	C16—C17	1.580(11)
O4—C8	1.477(10)	C17—C22	1.520(11)
C8—C9	1.542(12)	C17—C23	1.548(12)
C8—C11	1.580(12)	C17—C18	1.545(10)
C9—C10	1.594(11)		

表 9

C1—O1—C19	118.63(73)	C21—C10—C11	115.11(67)
O1—C1—C2	112.53(80)	C15—C10—C11	114.90(65)
O1—C1—C6	122.13(82)	C10—C11—C12	112.62(65)
C2—C1—C6	125.34(85)	C10—C11—O6	114.08(64)
C1—C2—C3	116.97(77)	C8—C11—C12	113.24(66)
C2—C3—C4	121.41(70)	C8—C11—O6	115.67(65)
C2—C3—C20	114.16(70)	C12—C11—O6	112.91(64)
C4—C3—C20	124.42(67)	C11—C12—C13	126.50(68)
C4—C5—C6	122.41(72)	C11—C12—C24	116.84(66)
C4—C5—O2	121.36(68)	C13—C12—C24	116.64(68)
C5—C6—C1	116.25(77)	C12—C24—O5	121.97(77)
C3—C4—C5	117.53(66)	C13—C14—C15	112.04(59)
C3—C4—C7	125.80(67)	C13—C14—C18	114.22(61)
C5—C4—C7	116.67(67)	C15—C14—C18	101.78(58)
C4—C7—O3	126.17(74)	C14—C15—C10	112.43(60)
C4—C7—O4	113.94(68)	C14—C15—C16	103.34(59)
O3—C7—O4	119.79(72)	C10—C15—C16	113.72(62)
C7—O4—C8	120.04(61)	C15—C16—C17	104.38(61)
O4—C8—C9	109.74(65)	C16—C17—C18	105.58(61)
O4—C8—C11	112.89(64)	C16—C17—C23	107.80(65)
C9—C8—C11	91.00(62)	C18—C17—C23	111.23(66)
C8—C9—C10	86.19(59)	C17—C18—C14	106.44(61)
C9—C10—C11	89.34(58)	C16—C17—C22	110.30(65)
C10—C11—C8	85.62(58)	C18—C17—C22	110.63(65)
C9—C10—C21	110.76(69)	C23—C17—C22	111.12(68)
C9—C10—C15	116.16(63)	C12—C13—C14	123.59(65)
C21—C10—C15	109.46(68)		

表 10

C8—C9	1.542(12)	C9—C8—C11	91.00(62)
C9—C10	1.594(11)	C8—C9—C10	86.19(59)
C10—C11	1.573(11)	C9—C10—C11	89.34(58)
C8—C11	1.580(12)	C10—C11—C8	85.62(58)

密环菌甲素晶体结构求解过程表明: 统计加权正切公式比普通正切公式更好地收敛于正确的解。表 2 和表 4 的品质因素对照, 还可以看出统计加权修正后获得的 R 明显地优于普通的正切公式修正后获得的 R 。

参 考 文 献

- [1] 杨峻山等, 药学学报, 待发表.
- [2] P. MAIN, Direct Methods in Crystallography, N. A. T. O. ADVANCED STUDY INSTITUTE, VOL. 2, L1—L17, 1980.

THE CRYSTAL STRUCTURE OF ARMILLARINE

HE CUN-HENG XU CHANG-FU BAO GUANG-HONG MU SHAN-TIAN

(Institute of Basic Medicine, Chinese Academia of Medical Sciences)

ABSTRACT

The Armillarine ($C_{24}H_{30}O_6$) crystal belongs to the orthorhombic system with space group $P2_12_12_1$ and unit cell parameter $a = 18.784(9)\text{\AA}$, $b = 14.002(7)\text{\AA}$, $c = 8.598(5)\text{\AA}$, $z = 4$. The calculated density $D_c = 1.216\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

The intensity data were collected on the Philips PW-1100 diffractometer. The structure was determined by MULTAN-80 with the statistically weighted tangent formula after MULTAN-78 had been proved unsuccessful. The structure has been refined by full-matrix least-squares method to a final R value of 0.076 for 1624 reflexions. The hydrogen atom locations were determined by difference Fourier synthesis.