

溴代还原青蒿晶体结构研究

张树德 张季平 伍伯牧 姚家星 林秀云

(中国科学院生物物理研究所)

1980年5月22日收到

提 要

溴代还原青蒿 ($C_{17}H_{27}O_5Br$), 晶体属单斜晶系, 空间群 $P2_1$. 晶胞中含两个分子. 晶胞参数: $a = 10.341 \text{ \AA}$, $b = 9.160 \text{ \AA}$, $c = 9.353 \text{ \AA}$; $\beta = 90^\circ$, $z = 2$. 衍射数据由 Philips PW-1100 四圆衍射仪测定.

用 Patterson 法求解. 晶胞中两个重原子溴呈中心对称配置, 故生双解. 分别用立体化学知识判别和用直接法均得到同一套单解. 分子的绝对构型是用反常散射法确定的. 用全矩阵最小二乘法对原子坐标参数、比例因子、平均温度因子、各向同性和各向异性温度因子作了修正, $R = 0.078$.

一、引 言

青蒿素是从抗疟草药中提取的有效成分. 是我国发现的新的倍半萜类化合物. 广大医药学及药化学工作者对其作了广泛的研究和改造. 溴代青蒿是一系列青蒿素的衍生物之一, 它是由上海药物研究所研制的. 其目的是为了研究它的结构与功能的关系, 以提高疗效并测定绝对构型. 其化学式为 $C_{17}H_{27}O_5Br$, 分子量为 391.302. 临床试验证明其疗效

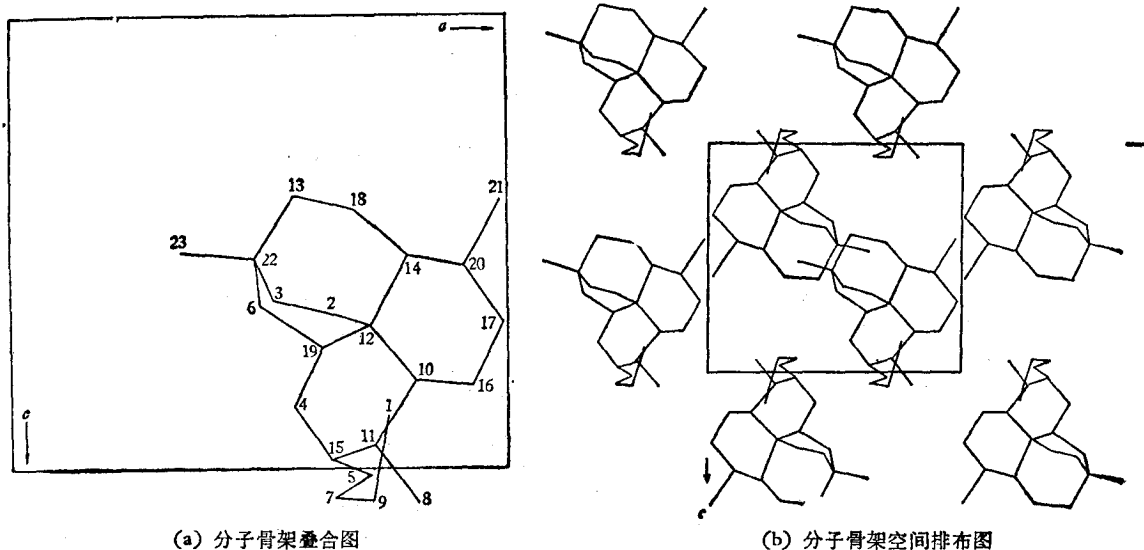


图 1

较青蒿素提高了十几倍。我们研究了它的分子结构、构型及晶体结构(见图 1), 以期为研究药物作用机理和进一步改造提供立体化学依据。

二、实验数据的收集

样品、结晶条件以及化学数据都是由上海药物研究所提供的。原晶体内部及外部形状缺陷均较大, 经适当处理后重结晶, 得到较完整的、无色透明、无规则块状多面体单晶, 三维线度约为 $0.7 \times 0.7 \times 0.5 \text{mm}$ 。晶体学参数以及衍射强度数据均在 PW-1100 四圆衍射仪上测定。

溴代青蒿属单斜晶系, 空间群为 $P2_1$, 晶胞参数为 $a = 10.341(7) \text{Å}$, $b = 9.160(4) \text{Å}$, $c = 9.353(3) \text{Å}$; $\beta = 90(0.2)^\circ$ (系假正交) 晶胞内分子数 $Z = 2$ 。

在波长 λ 为 1.5418Å ($\text{CuK}\alpha$) 的 X 射线辐照下, 经七、八小时, 晶体开始发生变化, 先变成黄色, 然后逐渐变成棕色。参考对照的衍射点强度变化较大(参考点隔一小时复测一次, 监核晶体状态。强度衰减超过规定范围时自动给机器指令, 重新修正方位矩阵。只对晶体位置偏离作有效校正, 而晶体本身的衍射能力的衰减无法校正), 影响数据质量。后经多方面改进数据收集方法, 原则上以少降低数据精度而大大提高收集速度的方式, 在七、八小时之内, 晶体还未发生变化之前, 收集到一套完整的衍射数据。总衍射点数为 1505 个, 其中不可观测点 48 个(强度小于三倍标准偏差者视为不可观测点)。标准偏差根据公式

$$\sigma(I) = [B_{\text{峰}} + B_{\text{前背景}} + B_{\text{后背景}} + 0.03(B_{\text{峰}} - B_{\text{前背景}} - B_{\text{后背景}})]^{1/2}$$

逐点计算。其中 B 为强度的峰、前、后背景的计数管计数值。

Lorentz 因子和极化偏振因子按下式^[1]

$$L_p = (\sin 2\theta)^{-1} \cdot (1 + \cos^2 2\theta_M \cdot \cos^2 2\theta)(1 + \cos^2 2\theta_M)^{-1}$$

计算。 L_p 因子的计算和校区由四圆衍射仪计算机完成。

强度数据统一还原的平均温度因子和比例因子是用威尔逊^[2]统计法求得,

$$2B = 9.8; \quad K = 68.$$

三、结构测定

分子中含有溴原子, 且较分子中其余的原子为重, 故采用 Patterson 法确定重原子溴的位置。按 $P2_1/m$ 对称性计算 Patterson 图的一个独立区。测得重原子溴的坐标: $x/a = 7.4/32$, $z/c = 3.8/32$; 令 $y/b = 8/32$ 。

计算 Patterson 图时, 对原点峰、扣除与否以及温度因子、比例因子校正前后的数据, 均作了试验对比。图上无明显的提供信息性的变化。

Patterson 图上的峰, 重叠现象比较严重。从图上的重轻峰中只解出二十二对轻原子双解中的十四对; 还有三对偏离大些, 其余的没有读出。Patterson 峰位置及峰高列于表 1 中。

表 1 中 14 号和 10 号峰当时没有分开; 16 号, 18 号和 20 号因峰太轻, 未能读出。

表 1

编 号	$u/32$	$v/32$	$w/32$	P	$u'/32$	$v'/32$	$w'/32$	P'
1	4.5	11.6	6.7	60	19.3	4.4	14.3	50
2	8.4	13.0	7.5	50	23.2	3.0	15.1	58
3	6.6	13.4	0.6	49	21.4	2.6	8.2	39
4	31.0	10.5	4.6	35	15.8	5.5	3.0	45
5	7.5	10.5	8.0	50	22.3	5.5	15.6	50
6	19.0	9.0	1.0	29	27.7	7.0	6.6	40
7	2.0	12.0	6.1	26	12.8	4.0	1.5	23
8	16.0	13.8	0.0	31	30.8	2.2	7.6	8
9	30.6	14.0	2.1	28	13.4	2.0	9.7	33
11	1.5	16.0	6.5	43	16.3	0.0	14.1	98
12	6.4	16.0	15.2	33	10.8	0.0	9.2	72
13	31.4	16.0	10.8	39	17.8	0.0	13.6	98
15	27.5	14.5	2.5	48	10.3	1.5	10.1	40
17	2.1	13.0	14.8	35	15.1	3.0	9.6	20
19	27.4	12.0	10.6	28	21.8	4.0	13.8	60
21	9.0	16.0	10.7	46	8.2	0.0	13.7	83
22	13.5	15.0	12.0	40	3.7	1.0	12.4	40
10	29.3	14.0	2.6	30	17.5	2.0	5.0	28
14	29.3	14.0	2.6	30	17.5	2.0	5.0	28
16	24.2	13.0	6.4	13	7.0	3.0	14.0	44
20	25.2	11.2	14.0	11	24.0	4.8	10.0	23
18	30.2	12.0	12.4	2	19.0	4.0	12.0	23

* $u = x_{轻} - x_{重}$, $v = y_{轻} - y_{重}$, $w = z_{轻} - z_{重}$; $u' = u + 2x_{重}$, $v' = v + 16$, $w' = w + 2z_{重}$

用重原子法解出轻原子,其效果和 Patterson 法基本一样。在 Patterson 图上效果差的,重原子电子密度图上也较差。因为存在真伪中心对称的双解,故电子密度图上亦有部分重叠现象。

偏离较大的原子以及未找出的原子,后来用电子密度逼近法全部找出。

测定单晶结构的许多方法都可能遇到多解的问题。本结构的空间群为 $P2_1$, 没有对称中心;晶胞中重原子溴只有两个。若只考虑重原子结构,就具有了中心对称性,即其对称性高于真实结构,故生双解。本结构的双解问题,用立体化学原则和电子密度尝试法解决,得到一套二十二个轻原子单解。与用直接法^[3, 4]得到的结果完全一致。偏差因子 $R = 22.05\%$ 。

四、修 正

用全矩阵最小二乘法对粗结构参数作了修正。因为受到电子计算机内部存贮量的限制,不能将欲修正的全部参数同时输进去修正。先对平均温度因子、比例因子和原子坐标参数同时修正,迭代三轮, R 因子降至 17.9%; 然后将平均温度因子换成各原子的各向同性

表 2

原子编号 种类	原子坐标 ($\times 10^4$) (偏差)			各向同性 温度因子	各向异性温度因子 ($\times 10^4$)					
	$x/32$	$y/32$	$z/32$		β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
1 Br	2306(2)	2537(8)	1169(2)	5.4196	198	118	122	10	-4	17
2 O	6426(7)	1156(0)	6546(8)	2.1603	71	29	51	-3	57	1
3 O	5038(7)	1474(11)	6373(8)	2.3673	60	69	72	3	-25	-9
4 O	5633(7)	3373(11)	8594(7)	2.2673	47	98	51	-1	-4	10
5 O	7183(7)	4300(12)	176(8)	2.5989	68	68	52	14	23	-2
6 O	5262(7)	4001(12)	6294(8)	2.2502	60	77	64	-4	-39	-15
7 C	3611(13)	0512(17)	9334(13)	3.3021	99	94	67	9	15	35
8 C	8206(14)	1372(20)	723(13)	3.8840	122	124	51	-34	93	-87
9 C	2778(14)	1848(18)	9248(14)	3.8540	134	115	78	17	-36	-8
10 C	8139(11)	2080(14)	8027(12)	2.7564	75	36	44	-35	107	20
11 C	7329(12)	1779(16)	9424(11)	3.1221	96	57	41	-16	50	-3
12 C	7201(9)	2510(18)	6818(10)	2.1782	62	39	58	-7	6	16
13 C	5694(9)	2616(19)	4088(10)	2.4773	62	90	51	-20	5	27
14 C	7919(10)	2816(15)	5386(10)	2.0146	59	60	35	-29	35	35
15 C	6446(11)	3053(15)	9804(11)	2.4633	70	65	38	0	48	-9
16 C	9227(12)	3211(19)	8201(12)	2.7488	42	113	57	-72	89	33
17 C	9978(10)	3304(18)	6773(13)	3.2085	51	126	77	-4	29	27
18 C	6982(11)	3397(16)	4189(11)	2.4829	70	88	39	3	32	27
19 C	6278(9)	3697(14)	7292(11)	1.5039	43	57	29	7	43	-6
20 C	9072(11)	3803(17)	5532(12)	3.1477	63	110	64	-21	31	35
21 C	9887(12)	3865(21)	4143(15)	4.1494	71	187	107	23	4	38
22 C	4877(10)	2746(14)	5468(10)	2.3267	71	61	83	-50	-56	-2
23 C	3422(10)	2848(17)	5229(13)	3.3357	63	122	86	-3	22	-25

表 3

原子编号	键长(\AA)(标准偏差)	原子编号	键长(\AA)(标准偏差)	原子编号	键长(\AA)(标准偏差)
1-9	1.964(0.014)	6-22	1.441(0.015)	13-18	1.515(0.017)
2-3	1.474(0.011)	7-9	1.591(0.021)	13-22	1.547(0.014)
2-12	1.498(0.015)	8-11	1.560(0.018)	14-18	1.574(0.015)
3-22	1.449(0.015)	10-11	1.570(0.016)	14-20	1.502(0.017)
4-15	1.439(0.013)	10-12	1.541(0.015)	16-17	1.547(0.017)
4-19	1.420(0.012)	10-16	1.539(0.018)	17-20	1.560(0.017)
5-7	1.455(0.017)	11-15	1.524(0.019)	20-21	1.549(0.018)
5-15	1.418(0.016)	12-14	1.556(0.013)	22-23	1.524(0.015)
6-19	1.433(0.012)	12-19	1.513(0.018)		

性温度因子,再迭代三轮, R 因子降至 13.9%;最后单独修正各向异性温度因子,迭代五轮, R 因子为 7.8%。修正后的参数及其标准偏差列于表 2。非氢原子的键长及其标准偏差列于表 3。键角及其标准偏差列于表 4。

表 4

原子编号	键角($^{\circ}$) (标准偏差)	原子编号	键角($^{\circ}$) (标准偏差)
3-2-12	112.4(0.4 $^{\circ}$)	8-11-15	110.7(1.0 $^{\circ}$)
2-3-22	109.7(0.4 $^{\circ}$)	10-11-15	112.5(1.1 $^{\circ}$)
15-4-19	116.5(0.4 $^{\circ}$)	2-12-10	104.7(1.0 $^{\circ}$)
7-5-15	112.9(0.5 $^{\circ}$)	2-12-14	106.7(0.5 $^{\circ}$)
19-6-22	113.6(0.6 $^{\circ}$)	2-12-19	107.9(0.5 $^{\circ}$)
5-7-9	108.5(1.1 $^{\circ}$)	10-12-14	112.5(0.5 $^{\circ}$)
1-9-7	110.9(0.5 $^{\circ}$)	10-12-19	111.7(0.6 $^{\circ}$)
11-10-12	108.7(0.5 $^{\circ}$)	14-12-19	115.5(1.1 $^{\circ}$)
11-10-16	114.9(1.0 $^{\circ}$)	18-13-22	113.4(0.5 $^{\circ}$)
12-10-16	111.7(1.1 $^{\circ}$)	12-14-18	112.6(0.5 $^{\circ}$)
8-11-10	112.5(0.6 $^{\circ}$)	12-14-20	114.5(0.6 $^{\circ}$)
18-14-20	110.7(1.1 $^{\circ}$)	14-20-17	111.8(1.1 $^{\circ}$)
4-15-5	110.4(1.0 $^{\circ}$)	14-20-21	112.5(1.0 $^{\circ}$)
4-15-11	108.9(0.6 $^{\circ}$)	17-20-21	108.0(0.6 $^{\circ}$)
5-15-11	110.8(0.6 $^{\circ}$)	3-22-6	110.8(0.5 $^{\circ}$)
10-16-17	108.6(0.6 $^{\circ}$)	3-22-13	111.6(1.0 $^{\circ}$)
16-17-20	110.9(0.6 $^{\circ}$)	3-22-23	104.6(0.6 $^{\circ}$)
13-18-14	115.5(1.0 $^{\circ}$)	6-22-13	111.0(0.6 $^{\circ}$)
4-19-6	104.8(0.5 $^{\circ}$)	6-22-23	107.8(0.6 $^{\circ}$)
4-19-12	113.6(1.0 $^{\circ}$)	13-22-23	115.0(0.5 $^{\circ}$)
6-19-12	114.6(0.5 $^{\circ}$)		

各原子占有率均按 1 计算,未予修正。重原子的部分无序性亦未加以修正。用修正后的参数计算了差值电子密度,试图从差值图上寻找出氢原子位置。但因差值图上可能的氢原子电子云的反映和图背景涨落没有数量级的差别,故单从这个图上分析确定氢原子位置,条件还不够充分。待有机会作进一步修正时,再作分析。

五、分子绝对构型的测定

用反常散射法确定了分子的绝对构型。只计及溴原子的反常散射,忽略了碳、氧原子的反常散射。带有反常散射的结构振幅按 $P1$ 空间群计算。参数是用修正后的结果。对 CuK_{α} 和 MoK_{α} 分别作了计算。两者反常散射量的分布规律吻合,只是在相同的外界条件下(同一个晶体相同的管压和管流) Mo 靶的反常散射量较 Cu 靶的约高 75%。因此,选出反常散射量大、且衍射强度也较大的十二个 Bijvoet 点对,用 Mo 靶收集了高精度的强度数据(采用多次测量,取平均值的办法提高精度)。然后用理论计算出的无反常散射的邻点对(强度亦选择适中的)作了吸收校正。数据和结果列于表 5 中(表中 F_o 为计算结构振幅; I/PL 为校过 PL 的实验强度; $H', K', L', F'_o, I'/PL$ 是为了吸收校正而选择的邻点的相应参数; $(I'/PL^{(-)})/(I'/PL^{(+)})$ 为邻点对的强度比值; I''/PL 为经过吸收校正

表 5

H, K, L	F_c	I/PL	H', K', L'	F_c'	I'/PL	$\frac{I'/PL(-)}{I'/PL(+)}$	I''/PL	Δ_c	Δ_0
7, 4, 2	11.95	3278	8, 4, 2	55.77	5917				
$\bar{7}, \bar{4}, \bar{2}$	17.97	3683	$\bar{8}, \bar{4}, \bar{2}$	56.36	5922	1.000845	3680	-6.02	-402
0, 4, 4	25.22	4143	1, 4, 4	29.69	15926				
0 $\bar{4}, \bar{4}$	18.77	3718	$\bar{1}, \bar{4}, \bar{4}$	29.70	15451	0.970206	3832	6.45	311
$\bar{5}, \bar{5}, \bar{3}$	41.65	12511	$\bar{6}, \bar{5}, \bar{3}$	37.64	6751				
5, $\bar{5}, \bar{3}$	47.63	15212	6, $\bar{5}, \bar{3}$	37.53	7199	1.066361	14265	-5.98	-1754
$\bar{7}, \bar{5}, \bar{3}$	22.20	768	$\bar{6}, \bar{5}, \bar{3}$	37.64	6751				
7, $\bar{5}, \bar{3}$	27.45	1273	6, $\bar{5}, \bar{3}$	37.53	7199	1.066361	1194	-5.26	-426
$\bar{4}, \bar{5}, \bar{6}$	10.72	1686	$\bar{5}, \bar{5}, \bar{6}$	34.30	2747				
4, $\bar{5}, \bar{6}$	17.28	3480	5, $\bar{5}, \bar{6}$	35.14	2762	1.005533	3461	-6.56	-1175
$\bar{3}, \bar{5}, \bar{5}$	8.22	1226	$\bar{4}, \bar{5}, \bar{5}$	45.28	9839				
3, $\bar{5}, \bar{5}$	13.48	3483	4, $\bar{5}, \bar{5}$	45.93	10680	1.085476	2287	-5.26	-1061
$\bar{3}, \bar{6}, \bar{6}$	63.15	14977	$\bar{2}, \bar{6}, \bar{6}$	31.47	3467				
3, $\bar{6}, \bar{6}$	57.80	15525	2, $\bar{6}, \bar{6}$	31.47	4194	1.209691	12833	5.35	2144
1, 1, 0	30.47	173936	2, 1, 0	29.90	72779				
$\bar{1}, \bar{1}, 0$	37.66	259264	$\bar{2}, 1, 6$	28.76	55995	0.769384	336976	-7.19	-163040
2, 2, 0	74.90	318960	1, 2, 0	13.48	15567				
$\bar{2}, \bar{2}, 0$	79.97	375504	$\bar{1}, \bar{2}, 0$	12.57	14243	0.914948	410410	-5.07	-91450
$\bar{5}, \bar{1}, \bar{4}$	34.47	10349	$\bar{4}, \bar{1}, \bar{4}$	13.27	1513				
5, $\bar{1}, \bar{4}$	40.02	10064	4, $\bar{1}, \bar{4}$	13.03	896	0.592201	16994	-5.55	-6645
4, 4, 1	36.30	20986	5, 4, 1	16.76	2981				
$\bar{4}, \bar{4}, \bar{1}$	41.94	29177	$\bar{5}, \bar{4}, \bar{1}$	17.03	3384	1.135469	25696	-5.64	-4710
$\bar{2}, 1, 1$	84.73	514928	$\bar{2}, 0, 1$	100.20	736231				
2, $\bar{1}, \bar{1}$	79.59	455520	2, 0, $\bar{1}$	100.20	735424	0.998904	456020	5.19	58965

的实验强度; $\Delta_c = F_c(+)-F_c(-)$; $\Delta_0 = I/PL(+)-I/PL(-)$.

结果表明,我们所采用的一套原子的分子构型,恰巧就是实际的分子绝对构型。所选的十二个 Bijvoet 点对中,有两对在吸收校正前稍微有点矛盾,校正后,十二对完全一致地支持上述结论。

全部计算工作是在 TQ-16 计算机上完成的。

六、讨 论

溴原子在较长的侧链的末端,结合能较低,在能量较大的 X 射线辐照下,部分溴原子

离位游离,可能是晶体在 X 射线辐照下表现出的不稳定性的根源。而在修正过程中未对这种部分无序性加以修正,也是 R 因子偏高的原因之一。

基本骨架与青蒿素一致^[5],分子的绝对构型亦相吻合。

经溴代还原后,除增长侧链外,主要是双键氧被打开,拉长成单键,使其相邻的键长有所变化,有关的键角以及相邻的键角均有较大的变化。其对比如下:

原子编号(按本文)	青蒿素键长(Å)	SM-235 键长(Å)
4-15	1.339	1.439
11-15	1.509	1.524
5-15	1.199	1.418
原子编号	青蒿键角(°)	SM-235 键角(°)
19-4-15	124.2	116.5
4-15-11	120.0	108.9
4-15-5	116.1	110.4
11-15-5	123.3	110.8

这种变异可能对提高疗效作出部分贡献。

工作中得到范海福同志的具体指导,标准偏差计算使用梁丽同志的程序,一并表示感谢。

参 考 文 献

- [1] V. Azaroff, Leonid, *Acta Cryst.*, **8** (1955), 701.
- [2] A. J. C. Wilson, *Nature*, Lond., **150** (1942), 152.
- [3] 范海福,物理学报, **21**(1965), 1114.
- [4] 范海福等,物理学报, **27**(1978), 170.
- [5] 中国科学院生物物理研究所青蒿协作组,中国科学, 1979, 11, 1114.

STUDIES ON THE STRUCTURE OF BROMO-QINGHAOSU

ZHANG SHU-DE ZHANG JI-PING WU BO-MU
YAO JIA-XING LIN XIO-YUN

(Institute of Biophysics, Academia Sinica)

ABSTRACT

The bromo-Qinghaosu ($C_{17}H_{27}O_5Br$) crystal belongs to the monoclinic system, space group is $P2_1$, with $a = 10.341 \text{ \AA}$, $b = 9.160 \text{ \AA}$, $c = 9.353 \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$, $Z = 2$. The intensity data were collected on the Philips PW-1100 diffractometer. Initial positional parameters (for double solution) were determined by a Patterson method. There are two heavy atoms bromine in the unit cell, it is centrosymmetric, that raises the problem of ambiguity. We have obtained a set of unique solution by means of chemical knowledge and direct method, respectively. Absolute configuration of molecule was determined by anomalous scattering method. Atoms coordinate parameters, ratio factor, isotropic and anisotropic temperature factors were refined by full-matrix least square method.