克拉霉素-琥珀酸共晶的晶体结构研究

马丽文，巩艳青，李　岗，马玉莹，单汉滨，钟家亮*
（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 201203）

摘要：采用溶剂挥发法培养得到克拉霉素 - 琥珀酸的共晶，并运用 X 射线单晶衍射技术对其立体结构进行解析。结果表明，晶态下克拉霉素与琥珀酸之间存在氢键，二者形成共晶，而非成盐。同时，1 分子结晶溶剂甲醇和 0.5 分子结晶水也参与到氢键的形成中，多组氢键加强了晶态下分子间的稳定堆积排列。

关键词：克拉霉素；琥珀酸；X 射线单晶衍射；共晶；氢键
中图分类号：R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2023)03-0429-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.03.018

Crystal Structure Investigation of Clarithromycin-succinic Acid Cocrystal

MA Liwen, GONG Yanqing, LI Gang, MA Yuying, SHAN Hanbin, ZHONG Jialiang*
(*State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The cocrystal of clarithromycin-succinic acid was obtained by solvent evaporation method and its single crystal X-ray diffraction structure was solved. The results showed that there were hydrogen bonds between clarithromycin and succinic acid in crystalline state, and the two components formed the cocrystal instead of the salt. One methanol molecule and a half water molecules were also participated into the formation of hydrogen bonds, and multiple groups of hydrogen bonds strengthened the stable stacking arrangement of molecules in the crystalline state.

Key Words: clarithromycin; succinic acid; X-ray single crystal diffraction; cocrystal; hydrogen bond

克拉霉素是一种十四元大环内酯类抗菌药，为红霉素衍生物，抗菌谱广泛，临床上可用于治疗上、下呼吸道感染，皮下软组织感染等疾病[1]。同时因阻断了红霉素 A 酸的降解过程，其克服了第一代红霉素在胃酸中易分解的缺点，具有良好的体内外抗菌活性和药代动力学性质[2—3]，具有较大的市场潜力。已报道克拉霉素涉及多种多晶型，分别为晶型 O[4]、晶型Ⅰ[5]、晶型Ⅱ[6]、晶型Ⅲ[7]和晶型Ⅳ[8]。其中，克拉霉素的早期专利中定义晶型 O 为克拉霉素溶剂化物；通过从晶格中去除溶剂而转化为晶型Ⅰ；晶型Ⅱ可以通过用有机溶剂重结晶或通过加热晶型Ⅰ而获得；晶型Ⅲ是（乙腈）溶剂化物；而晶型Ⅳ是一种无定形物。通过统计剑桥晶体学数据中心（Cambridge Crystallographic Data Centre，CCDC）中已收载的克拉霉素 15 套单晶数据[9—21]，发现已报道的克拉霉素单晶数据涉及单一克拉霉素、甲醇溶剂化物、乙醇溶剂化物、水合物、乙腈溶剂化物、盐酸盐、枸橼酸盐等。其晶体的对称性主要体现为正交晶系和单斜晶系，分别占总数据的 87%和 13%。

琥珀酸是常用的药用有机酸，临床应用的药物中有较多种类以有机酸形式成药，如琥珀酸美托洛尔缓释片、琥珀酸亚铁片、琥珀酸舒马普坦片、琥珀酸普芦卡必利片、琥珀酸索利那新片和琥珀酸多西拉敏等。

收稿日期：2022-10-26
作者简介：马丽文(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：药物分析。
通信作者：钟家亮(1980—)，男，研究员，博士生导师，从事药物固体状态分析。
E-mail：zhongjialiang@sinopharm.com

克拉霉素的水溶性较差，在甲醇或乙醇中微溶，在丙酮或乙酸乙酯中可溶，在三氯甲烷中易溶。本研究采用共晶筛选的方式，以有机酸（琥珀酸）为配体，尝试制备克拉霉素的共晶。采用溶剂挥发法进行共晶制备，成功获得了克拉霉素琥珀酸共晶的单晶体，并对获得的单晶体进行单晶 X 射线衍射分析，获得了其精确的三维立体结构，以期为克拉霉素共晶的应用研究提供参考。

1　仪器与试药

SMART APEX- Ⅱ型单晶 X 射线衍射仪（德国 Bruker AXS 公司）；XS205 型万分之一分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；EZ4 型显微镜（德国 Leica 公司）。

甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸、乙腈、*N*,*N*- 二甲基甲酰胺、*N*- 甲基吡咯烷酮和二甲基亚砜均为分析纯，水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　单晶培养方法

采用溶剂挥发法进行化合物的共晶培养[22]。将克拉霉素和琥珀酸分别研磨并过 100 目（150 μm）筛，按物质的量比 1 ∶ 1 分别称量克拉霉素与琥珀酸，置同一样品瓶中，涡旋振荡 10 min，备用。用不锈钢药匙取混合物约 5 mg，置 2 mL 样品瓶中，平行多份，分别加入甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、乙酸、乙腈等不同溶剂，振摇并观察溶解情况，必要时采用超声波助溶。待样品完全溶解后，用封口膜封口，扎小孔，置通风橱内静置，室温（25 ℃）下待溶剂挥发，定期观察，约 3 d 后，在乙酸乙酯与甲醇（体积比 6 ∶ 1）的混合液中析出无色棱柱状晶体。

2.2　晶体结构的测定

照《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）四部通则 0451 第一法测定，选取大小合适、晶型完整的晶体放置在单晶 X 射线衍射仪上，采用 Cu K_α 辐射以 φ/ω 扫描方式进行晶胞参数的测定和衍射数据的收集。单晶衍射试验收集的总衍射点数为 36 162 个，获得独立衍射点数 8 662 个，其中可观察点数（$|F|^2 \geqslant 2\sigma|F|^2$）为 8 319 个。晶体结构由直接法解出，然后采用最小二乘法修正结构参数并判别原子种类，最后使用几何计算法获得全部氢原子位置，最终得可靠因子 R_1=0.083 9，wR_2=0.246 3，*S*=1.133。

2.3　晶体结构分析

单晶 X 射线衍射分析结果表明，不对称单位的化学计量式为 $C_{38}H_{69}NO_{13}\cdot C_4H_6O_4\cdot CH_3OH\cdot 1/2(H_2O)$，计算得相对分子质量（含结晶溶剂）为 919.09，晶体密度为 1.219 g/cm^3。该晶体属于正交晶系，空间群为 $P2_12_12_1$，晶胞参数为：a=1.447 75(5) nm［即 14.477 5(5) Å］，b=3.943 64(14) nm［即 39.436 4(14) Å］，c=0.877 11(3) nm［即 8.771 1(3) Å］；α=β=γ=90.00°；晶胞体积 *V*=5.007 8(3) m^{-3}［即 5 007.8(3) Å^3］，晶胞内不对称单位数 *Z*=4。

从单晶结构数据可以得出如下结论，克拉霉素为手性化合物，其结构中含有 2 个羰基、4 个羟基，晶态下分子间存在多组氢键。其中克拉霉素存在 2 组分子内氢键（O2-H2A···O1, O3-H3A···O2）；克拉霉素与邻近的琥珀酸分子间形成一对分子间氢键（O10-H10A···O1′, O2′-H2′A···N1）；克拉霉素与邻近的甲醇溶剂分子存在氢键（O12-H12A···O5′）；邻近的琥珀酸之间存在分子间氢键（O4′-H4′A···O1′）；结晶水与甲醇之间存在氢键（O6′-H6′B···O5′）。在晶体结构中，琥珀酸的羧基、羟基键长均在正常值范围，从差值 Fourier 图中可以找到其羟基氢原子的位置，表明羟基氢原子未解离，琥珀酸为电中性；克拉霉素结构中，二甲基胺基亦为电中性，差值 Fourier 图中并未发现氮原子周围有合适的氢原子位置。由此得出结论，该晶体中，克拉霉素与琥珀酸形成了共晶。该化合物的 CCDC 号为 2190557，绝对构型如图 1 所示，不对称单位立体结构椭球图如图 2 所示，沿 c 轴方向的晶胞堆积投影图如图 3 所示。化合物晶体结构精修信息详情如表 1 所示，化合物非氢原子坐标信息详情如表 2 所示，化合物成键原子的键长与键角值如表 3 所示，化合物原子间扭转角值如表 4 所示，氢键详情如表 5 所示。从中可以看出，晶态不对称单位中含有 1 分子克拉霉素、1 分子琥珀酸、1 分子甲醇溶剂和 0.5 分子结晶水。克拉霉素与邻近的琥珀酸和甲醇存在分子间氢键，

相邻的琥珀酸之间也形成分子间氢键，结晶水与琥珀酸和甲醇形成分子间氢键；上述氢键作用和分子间范德华力共同维系了克拉霉素琥珀酸在晶态下的稳定堆积排列。

3 讨论

共晶和盐的差异在于质子传递的程度，通常以 2 个分子的 ΔpK_a 作为判断共晶和盐的评价方法之一，即 $\Delta pK_a<0$ 时，可忽略酸碱之间的质子转移，形成的复合物为共晶；$\Delta pK_a>3$ 时，各组分完全离子化而形成盐[23]。然而，在使用这种 pK_a 评价方法时，该标准并不总是适用的。例如，已有研究显示 $\Delta pK_a<3.75$ 也可以产生中性的 COOH···N 相互作

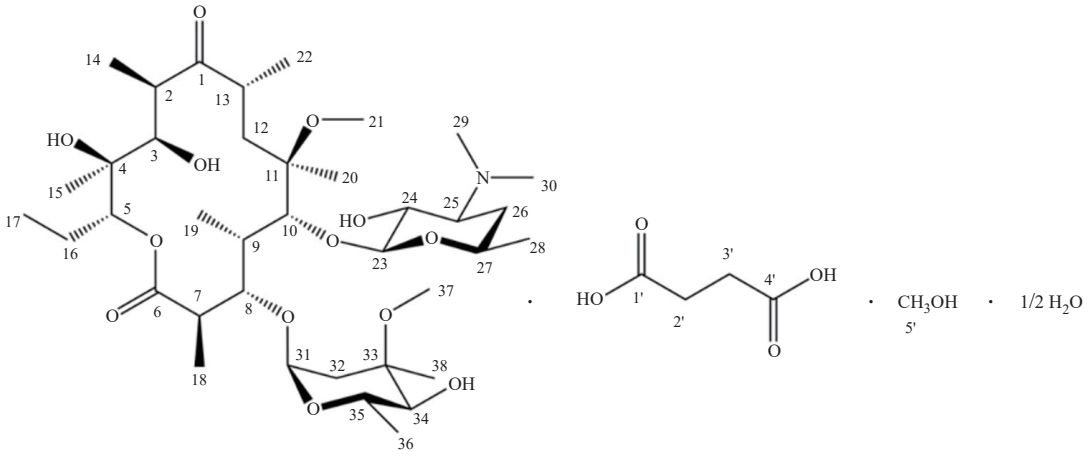


图 1 化合物绝对构型图

Fig.1 Absolute Configuration of the Compound

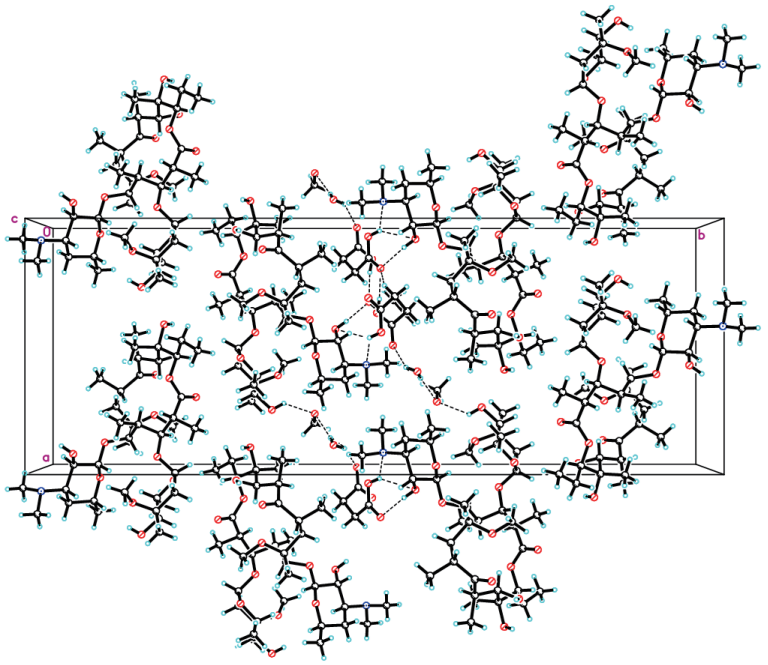


图 2 化合物不对称单位的橡岭热椭球图

Fig.2 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot of Asymmetric Unit of the Compound

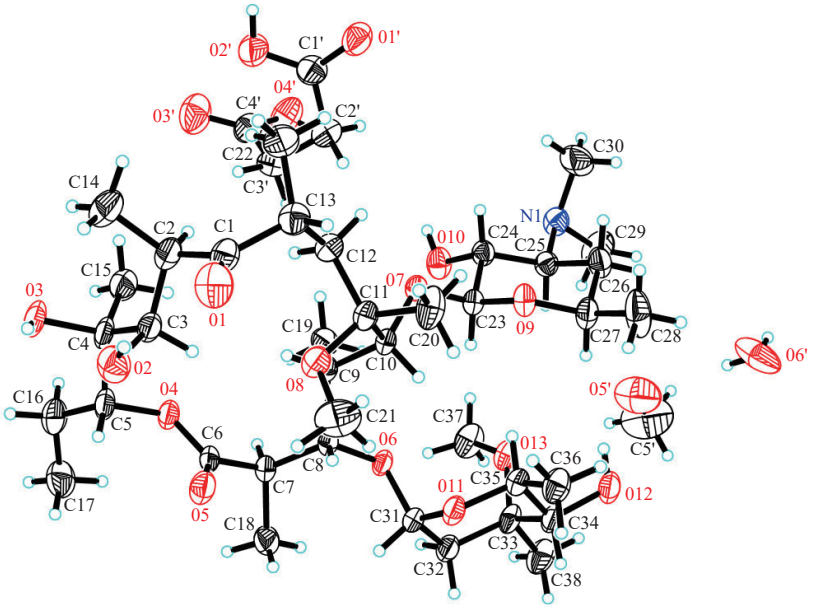


图 3　沿 c 轴方向的晶胞堆积投影图

Fig.3　The Cell Packing Diagram Extending along the c Axis

表 1　化合物晶体结构精修信息表

Tab.1　Crystal Data and Structure Refinement for the Compound

项目	内容
化学分子式	$C_{43}H_{80}N_1O_{18.50}$
相对分子质量	919.09
温度/K	296(2)
波长/nm	0.154 178(即1.541 78 Å)
晶系，空间群	正交晶系, $P2_12_12_1$
晶胞参数/nm	a=1.447 75(5) nm[即14.477 5(5) Å]，b=3.943 64(14) nm[即39.436 4(14) Å]，c=0.877 11(3) nm[即8.771 1(3) Å]；α=β=γ=90.00°
晶胞体积/nm^3	5.007 8(3)
不对称单位数(Z)	4
计算晶体密度/($mg·m^{-3}$)	1.219
吸收系数/mm^{-1}	0.783
单胞中电子数	1 996
晶粒尺寸/mm	0.40×0.13×0.08
数据收集的角度范围/(°)	2.24～66.49
晶体面网指数(HKL)的指标收集范围	$-14\leqslant h\leqslant 16$, $-45\leqslant k\leqslant 46$, $-9\leqslant l\leqslant 10$
收集衍射点总数/独立衍射点数	36 162/8 662 [R(int)=0.039 5]
衍射角为68.75°的数据完整度/%	98.2
吸收校正方法	半经验等价
最大和最小透过率	0.753 2和0.599 0
精修方法	全矩阵最小二乘法F^2
衍射点数目/使用限制的数目/参数数目	8 662/0/568
F^2上的拟合优度	1.133
可观察衍射的吻合因子	R_1=0.083 9, wR_2=0.243 7
所有数据的吻合因子	R_1=0.085 3, wR_2=0.246 3
绝对构型参数	0.3(2)
差值Fourier图上的最大峰顶和峰谷/($e·nm^{-3}$)	470和－522

表 2 化合物非氢原子坐标参数及等价温度因子值

Tab.2 Atomic Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement Parameters of the Compound

原子	$x/(\times10^4)$	$y/(\times10^4)$	$z/(\times10^4)$	等价温度因子(U_{eq})/(×10 nm^2)
O(1)	6 202(3)	1 607(1)	444(4)	88(1)
O(1′)	6 861(2)	−87(1)	3 443(4)	86(1)
O(2)	5 353(2)	2 022(1)	2 646(4)	77(1)
O(3)	4 099(2)	1 850(1)	4 652(5)	76(1)
O(3′)	5 042(3)	270(2)	7 978(6)	109(1)
O(4)	6 279(2)	1 980(1)	6 652(3)	53(1)
O(4′)	6 346(3)	35(1)	8 572(4)	91(1)
O(5)	7 060(2)	2 338(1)	5 147(4)	68(1)
O(6)	9 420(1)	1 808(1)	6 870(3)	46(1)
O(7)	8 918(2)	9 68(1)	4 846(2)	43(1)
O(8)	7 848(2)	1 650(1)	2 726(3)	58(1)
O(9)	10 378(2)	871(1)	4 064(3)	54(1)
O(10)	9 284(2)	598(1)	7 592(3)	63(1)
O(11)	10 465(2)	2 000(1)	4 997(3)	52(1)
O(12)	12 602(2)	1 545(1)	5 923(4)	64(1)
O(13)	11 208(2)	1 476(1)	7 854(3)	57(1)
N(1)	10 772(2)	127(1)	7 496(4)	59(1)
C(1)	6 199(3)	1 391(1)	1 431(4)	61(1)
C(1′)	6 429(3)	85(1)	4 381(4)	65(1)
C(2)	5 487(3)	1 404(1)	2 713(5)	63(1)
C(2′)	6 962(3)	291(1)	5 512(4)	62(1)
C(3)	5 602(2)	1 739(1)	3 565(5)	55(1)
C(3′)	6 395(3)	474(1)	6 712(5)	67(1)
C(4)	5 035(2)	1 771(1)	5 049(5)	59(1)
C(4′)	5 864(3)	251(1)	7 767(5)	69(1)
C(5)	5 389(2)	2 074(1)	6 003(5)	60(1)
C(6)	7 036(2)	2 143(1)	6 186(4)	47(1)
C(7)	7 861(2)	2 047(1)	7 154(4)	48(1)
C(8)	8 539(2)	1 846(1)	6 130(3)	41(1)
C(9)	8 155(2)	1 493(1)	5 778(3)	41(1)
C(10)	8 742(2)	1 319(1)	4 514(3)	41(1)
C(11)	8 276(2)	1 327(1)	2 912(4)	48(1)
C(12)	7 487(3)	1 070(1)	2 832(4)	51(1)
C(13)	6 879(3)	1 096(1)	1 383(4)	61(1)
C(14)	4 523(4)	1 344(2)	2 039(9)	99(2)
C(15)	5 021(3)	1 448(1)	5 981(6)	72(1)
C(16)	4 766(3)	2 173(1)	7 317(8)	88(2)
C(17)	5 158(4)	2 436(2)	8 343(7)	86(1)
C(18)	8 258(3)	2 379(1)	7 821(6)	75(1)
C(19)	8 043(3)	1 276(1)	7 209(5)	61(1)
C(20)	8 996(3)	1 247(2)	1 712(5)	76(1)
C(21)	8 342(5)	1 912(2)	2 033(7)	98(2)
C(22)	6 352(4)	767(1)	1 151(7)	83(1)
C(23)	9 799(2)	892(1)	5 369(3)	42(1)
C(24)	9 767(2)	552(1)	6 213(4)	47(1)
C(25)	10 752(2)	452(1)	6 583(4)	48(1)
C(26)	11 358(3)	441(1)	5 171(5)	61(1)
C(27)	11 325(3)	790(1)	4 402(5)	60(1)
C(28)	11 851(5)	797(2)	2 935(8)	104(2)
C(29)	11 627(4)	112(2)	8 463(8)	97(2)
C(30)	10 690(5)	−182(1)	6 581(8)	93(2)
C(31)	10 086(2)	2 057(1)	6 456(4)	50(1)
C(32)	10 806(2)	2 083(1)	7 698(5)	59(1)
C(33)	11 548(2)	1 811(1)	7 658(4)	54(1)
C(34)	11 946(2)	1 809(1)	6 037(4)	51(1)
C(35)	11 186(2)	1 748(1)	4 882(4)	48(1)
C(36)	11 539(3)	1 778(1)	3 269(5)	67(1)
C(37)	10 730(4)	1 401(2)	9 204(5)	76(1)
C(38)	12 303(3)	1 895(2)	8 840(5)	79(1)
O(5′)	12 798(5)	910(1)	7 447(8)	136(2)
C(5′)	13 222(10)	928(3)	8 789(14)	164(5)
O(6′)	14 018(8)	613(2)	5 124(15)	139(5)
O(2′)	5 548(3)	95(1)	4 440(5)	92(1)

表 3　化合物成键原子的键长与键角值

Tab.3　Bond Lengths and Angles of the Compound

成键原子	键长/(×10⁻¹ nm)	成键原子	键角/(°)	成键原子	键角/(°)
O(1)-C(1)	1.214(6)	O(1)-C(1)-C(13)	120.9(4)	O(7)-C(23)-O(9)	106.8(2)
O(1′)-C(1′)	1.237(6)	O(1)-C(1)-C(2)	120.3(4)	O(7)-C(23)-C(24)	108.7(2)
O(2)-C(3)	1.423(4)	C(13)-C(1)-C(2)	118.8(3)	C(6)-O(4)-C(5)	118.9(3)
O(3)-C(4)	1.433(4)	O(1′)-C(1′)-O(2′)	123.3(4)	C(31)-O(6)-C(8)	114.4(2)
O(3′)-C(4′)	1.206(7)	O(1′)-C(1′)-C(2′)	118.5(4)	C(23)-O(7)-C(10)	115.9(2)
O(4)-C(6)	1.336(4)	O(2′)-C(1′)-C(2′)	118.2(4)	C(21)-O(8)-C(11)	119.2(4)
O(4)-C(5)	1.456(4)	C(1)-C(2)-C(3)	108.4(3)	C(23)-O(9)-C(27)	114.1(3)
O(4′)-C(4′)	1.307(6)	C(1)-C(2)-C(14)	109.0(4)	C(31)-O(11)-C(35)	117.0(2)
O(5)-C(6)	1.191(5)	C(3)-C(2)-C(14)	114.9(4)	C(37)-O(13)-C(33)	118.0(3)
O(6)-C(31)	1.424(4)	C(1′)-C(2′)-C(3′)	116.0(4)	C(30)-N(1)-C(29)	110.2(4)
O(6)-C(8)	1.438(4)	O(2)-C(3)-C(2)	112.0(3)	C(30)-N(1)-C(25)	114.4(3)
O(7)-C(23)	1.388(4)	O(2)-C(3)-C(4)	106.2(3)	C(29)-N(1)-C(25)	110.4(3)
O(7)-C(10)	1.437(3)	C(2)-C(3)-C(4)	115.1(3)	C(28)-C(27)-C(26)	112.2(3)
O(8)-C(21)	1.397(6)	C(4′)-C(3′)-C(2′)	115.5(3)	O(11)-C(31)-O(6)	112.6(3)
O(8)-C(11)	1.426(4)	O(3)-C(4)-C(15)	107.6(3)	O(11)-C(31)-C(32)	113.3(3)
O(9)-C(23)	1.421(4)	O(3)-C(4)-C(3)	108.4(3)	O(6)-C(31)-C(32)	109.2(3)
O(9)-C(27)	1.439(4)	C(15)-C(4)-C(3)	113.2(3)	C(31)-C(32)-C(33)	115.1(3)
O(10)-C(24)	1.409(4)	O(3)-C(4)-C(5)	106.1(3)	O(13)-C(33)-C(32)	114.1(3)
O(11)-C(31)	1.411(4)	C(15)-C(4)-C(5)	111.2(4)	O(13)-C(33)-C(34)	103.7(3)
O(11)-C(35)	1.446(4)	C(3)-C(4)-C(5)	110.0(3)	C(32)-C(33)-C(34)	106.9(3)
O(12)-C(34)	1.413(4)	O(3′)-C(4′)-O(4′)	119.0(5)	O(13)-C(33)-C(38)	111.2(3)
O(13)-C(37)	1.403(5)	O(3′)-C(4′)-C(3′)	124.6(5)	C(32)-C(33)-C(38)	109.6(3)
O(13)-C(33)	1.422(5)	O(4′)-C(4′)-C(3′)	116.3(4)	C(34)-C(33)-C(38)	111.0(3)
N(1)-C(30)	1.462(7)	O(4)-C(5)-C(16)	107.2(4)	O(12)-C(34)-C(35)	108.8(3)
N(1)-C(29)	1.502(6)	O(4)-C(5)-C(4)	108.0(3)	O(12)-C(34)-C(33)	108.8(3)
N(1)-C(25)	1.512(4)	C(16)-C(5)-C(4)	114.5(3)	C(35)-C(34)-C(33)	110.3(2)
C(1)-C(13)	1.525(6)	O(5)-C(6)-O(4)	124.7(3)	O(11)-C(35)-C(36)	104.7(3)
C(1)-C(2)	1.526(6)	O(5)-C(6)-C(7)	124.5(3)	O(11)-C(35)-C(34)	111.5(3)
C(1′)-O(2′)	1.277(6)	O(4)-C(6)-C(7)	110.8(3)	C(36)-C(35)-C(34)	111.6(3)
C(1′)-C(2′)	1.496(6)	C(6)-C(7)-C(18)	107.0(3)		
C(2)-C(3)	1.528(5)	C(6)-C(7)-C(8)	107.7(3)		
C(2)-C(14)	1.535(6)	C(18)-C(7)-C(8)	114.7(3)		
C(2′)-C(3′)	1.516(6)	O(6)-C(8)-C(9)	108.6(2)		
C(3)-C(4)	1.545(5)	O(6)-C(8)-C(7)	110.7(2)		
C(3′)-C(4′)	1.490(6)	C(9)-C(8)-C(7)	110.6(2)		
C(4)-C(15)	1.514(6)	C(8)-C(9)-C(19)	112.5(3)		
C(4)-C(5)	1.545(6)	C(8)-C(9)-C(10)	110.3(2)		
C(5)-C(16)	1.516(6)	C(19)-C(9)-C(10)	113.2(2)		
C(6)-C(7)	1.514(4)	O(7)-C(10)-C(9)	112.2(2)		
C(7)-C(18)	1.547(5)	O(7)-C(10)-C(11)	106.3(2)		
C(7)-C(8)	1.550(4)	C(9)-C(10)-C(11)	113.3(2)		
C(8)-C(9)	1.528(4)	O(8)-C(11)-C(20)	113.9(3)		
C(9)-C(10)	1.558(4)	O(8)-C(11)-C(12)	105.2(3)		
C(11)-C(20)	1.515(5)	C(20)-C(11)-C(12)	110.1(3)		
C(13)-C(22)	1.518(6)	O(8)-C(11)-C(10)	108.1(3)		
C(23)-C(24)	1.531(4)	C(20)-C(11)-C(10)	108.9(3)		
C(25)-C(26)	1.519(5)	C(12)-C(11)-C(10)	110.5(2)		
C(27)-C(28)	1.495(6)	C(11)-C(12)-C(13)	114.7(3)		
C(31)-C(32)	1.512(5)	C(22)-C(13)-C(1)	109.3(4)		
C(33)-C(34)	1.534(5)	C(22)-C(13)-C(12)	109.8(3)		
C(33)-C(38)	1.543(5)	C(1)-C(13)-C(12)	113.2(3)		
O(5′)-C(5′)	1.329(11)	C(17)-C(16)-C(5)	114.5(4)		

表 4 化合物原子间扭转角值

Tab.4 Torsion Angles for the Compound

原子连接	扭角/(°)	原子连接	扭角/(°)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-59.4(5)	O(6)-C(8)-C(9)-C(19)	58.5(3)
C(13)-C(1)-C(2)-C(3)	122.9(3)	C(7)-C(8)-C(9)-C(19)	-63.2(3)
O(1)-C(1)-C(2)-C(14)	66.3(5)	O(6)-C(8)-C(9)-C(10)	-69.0(3)
C(13)-C(1)-C(2)-C(14)	-111.4(4)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	169.3(2)
O(1′)-C(1′)-C(2′)-C(3′)	-175.1(4)	C(23)-O(7)-C(10)-C(9)	-103.7(3)
O(2′)-C(1′)-C(2′)-C(3′)	4.4(6)	C(23)-O(7)-C(10)-C(11)	132.0(2)
C(1)-C(2)-C(3)-O(2)	67.4(4)	C(8)-C(9)-C(10)-O(7)	137.4(2)
C(14)-C(2)-C(3)-O(2)	-54.8(5)	C(19)-C(9)-C(10)-O(7)	10.3(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-171.2(3)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-102.2(3)
C(14)-C(2)-C(3)-C(4)	66.7(5)	C(19)-C(9)-C(10)-C(11)	130.7(3)
C(1′)-C(2′)-C(3′)-C(4′)	63.3(5)	C(21)-O(8)-C(11)-C(20)	-28.8(5)
O(2)-C(3)-C(4)-O(3)	45.7(4)	C(21)-O(8)-C(11)-C(12)	-149.5(4)
C(2)-C(3)-C(4)-O(3)	-78.8(4)	C(21)-O(8)-C(11)-C(10)	92.4(4)
O(2)-C(3)-C(4)-C(15)	165.0(3)	O(7)-C(10)-C(11)-O(8)	163.2(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(15)	40.5(4)	C(9)-C(10)-C(11)-O(8)	39.5(3)
O(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-69.9(4)	O(7)-C(10)-C(11)-C(20)	-72.6(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	165.6(3)	C(9)-C(10)-C(11)-C(20)	163.7(3)
C(2′)-C(3′)-C(4′)-O(3′)	-124.9(5)	O(7)-C(10)-C(11)-C(12)	48.5(3)
C(2′)-C(3′)-C(4′)-O(4′)	59.3(6)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-75.2(3)
C(6)-O(4)-C(5)-C(16)	-122.8(4)	O(8)-C(11)-C(12)-C(13)	54.5(4)
C(6)-O(4)-C(5)-C(4)	113.4(3)	C(20)-C(11)-C(12)-C(13)	-68.7(4)
O(3)-C(4)-C(5)-O(4)	170.4(3)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	171.0(3)
C(15)-C(4)-C(5)-O(4)	53.7(4)	O(1)-C(1)-C(13)-C(22)	-114.4(5)
C(3)-C(4)-C(5)-O(4)	-72.6(4)	C(2)-C(1)-C(13)-C(22)	63.2(5)
O(3)-C(4)-C(5)-C(16)	51.1(5)	O(1)-C(1)-C(13)-C(12)	122.8(4)
C(15)-C(4)-C(5)-C(16)	-65.6(5)	C(2)-C(1)-C(13)-C(12)	-59.5(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(16)	168.1(4)	C(11)-C(12)-C(13)-C(22)	160.6(4)
C(5)-O(4)-C(6)-O(5)	-8.8(5)	C(11)-C(12)-C(13)-C(1)	-76.9(4)
C(5)-O(4)-C(6)-C(7)	171.5(3)	O(4)-C(5)-C(16)-C(17)	53.3(6)
O(5)-C(6)-C(7)-C(18)	56.7(5)	C(4)-C(5)-C(16)-C(17)	173.0(5)
O(4)-C(6)-C(7)-C(18)	-123.6(3)	C(10)-O(7)-C(23)-O(9)	-81.3(3)
O(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-67.1(4)	C(10)-O(7)-C(23)-C(24)	158.9(2)
O(4)-C(6)-C(7)-C(8)	112.5(3)	C(27)-O(9)-C(23)-O(7)	-179.5(3)
C(31)-O(6)-C(8)-C(9)	143.2(3)	C(27)-O(9)-C(23)-C(24)	-61.2(3)
C(31)-O(6)-C(8)-C(7)	-95.2(3)	O(7)-C(23)-C(24)-O(10)	-70.3(3)
C(6)-C(7)-C(8)-O(6)	167.8(2)	O(9)-C(23)-C(24)-O(10)	172.6(3)
C(18)-C(7)-C(8)-O(6)	48.8(4)	O(7)-C(23)-C(24)-C(25)	172.4(2)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-71.7(3)	O(9)-C(23)-C(24)-C(25)	55.3(3)
C(18)-C(7)-C(8)-C(9)	169.2(3)	C(30)-N(1)-C(25)-C(24)	81.7(4)
C(29)-N(1)-C(25)-C(24)	-153.3(4)	C(37)-O(13)-C(33)-C(32)	-59.3(4)
C(30)-N(1)-C(25)-C(26)	-45.4(5)	C(37)-O(13)-C(33)-C(34)	-175.3(3)
C(29)-N(1)-C(25)-C(26)	79.6(5)	C(37)-O(13)-C(33)-C(38)	65.3(4)
O(10)-C(24)-C(25)-N(1)	59.7(3)	C(31)-C(32)-C(33)-O(13)	-62.0(4)
C(23)-C(24)-C(25)-N(1)	176.9(3)	C(31)-C(32)-C(33)-C(34)	52.0(4)
O(10)-C(24)-C(25)-C(26)	-172.6(3)	C(31)-C(32)-C(33)-C(38)	172.4(3)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-55.3(3)	O(13)-C(33)-C(34)-O(12)	-55.5(3)
N(1)-C(25)-C(26)-C(27)	-176.6(3)	C(32)-C(33)-C(34)-O(12)	-176.4(3)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	57.1(4)	C(38)-C(33)-C(34)-O(12)	64.0(4)
C(23)-O(9)-C(27)-C(28)	-176.9(4)	O(13)-C(33)-C(34)-C(35)	63.8(3)
C(23)-O(9)-C(27)-C(26)	61.4(4)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-57.2(3)
C(25)-C(26)-C(27)-O(9)	-57.0(4)	C(38)-C(33)-C(34)-C(35)	-176.7(3)
C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-176.0(5)	C(31)-O(11)-C(35)-C(36)	-172.4(3)
C(35)-O(11)-C(31)-O(6)	-79.9(3)	C(31)-O(11)-C(35)-C(34)	-51.5(3)
C(35)-O(11)-C(31)-C(32)	44.8(4)	O(12)-C(34)-C(35)-O(11)	176.9(2)
C(8)-O(6)-C(31)-O(11)	-75.8(3)	C(33)-C(34)-C(35)-O(11)	57.6(3)
C(8)-O(6)-C(31)-C(32)	157.4(3)	O(12)-C(34)-C(35)-C(36)	-66.3(4)
O(11)-C(31)-C(32)-C(33)	-46.0(4)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	174.4(3)
O(6)-C(31)-C(32)-C(33)	80.4(4)		

表 5　化合物氢键列表

Tab.5　Hydrogen Bonds of the Compound

D-H···A	*d*(D-H)/nm	*d*(H···A)/nm	*d*(D···A)/nm	∠(DHA)/(°)
O(2)-H(2A)···O(1)	0.082	0.217	0.281 4(5)	135.9
O(3)-H(3A)···O(2)	0.082	0.212	0.261 8(5)	118.7
O(10)-H(10A)···O(1′)#1	0.082	0.190	0.271 6(4)	170.2
O(12)-H(12A)···O(5′)	0.082	0.239	0.285 2(6)	116.1
O(2′)-H(2′A)···N(1)#2	0.082	0.209	0.270 6(5)	131.7
O(4′)-H(4′A)···O(1′)#1	0.082	0.180	0.260 6(5)	168.7
O(6′)-H(6′B)···O(5′)	0.085	0.214	0.294 2(15)	158.2

注：用于生成等效原子的对称变换为：#1 − *x*+3/2, − *y*, *z*+1/2；#2 − *x*+3/2, − *y*, *z* − 1/2。

用[24]，$-1 \leqslant \Delta pK_a \leqslant 4$ 时也观察到了电离和非电离的晶体结构[25]。因此，虽然 ΔpK_a 是判断共晶与盐的重要手段之一，但在有些情况下，仅通过 ΔpK_a 并不能有效判断所形成的固体形态是共晶还是盐，因为分子的位阻效应、结晶环境和温度等都有可能影响质子的传递[23]。

克拉霉素的 pK_a 为 8.99，琥珀酸的 pK_{a1} 为 4.21、pK_{a2} 为 3.35，ΔpK_a 分别为 4.78、3.35。本研究结果表明，晶态下不对称单位中含有 1 分子克拉霉素、1 分子琥珀酸、1 分子甲醇溶剂和 0.5 分子结晶水；分子间存在多组氢键联系，同时，琥珀酸的羧基、羟基键长均在正常值范围，从差值 Fourier 图中可以找到其羟基氢原子的位置，表明羟基氢原子未解离，琥珀酸为电中性；克拉霉素的二甲基胺基亦为电中性，差值 Fourier 图中并未发现氮原子周围有合适的氢原子位置。通过上述单晶结构分析，虽然克拉霉素与琥珀酸的 ΔpK_a 分别为 4.78、3.35，但是由于溶剂（甲醇、水）的介入，克拉霉素、琥珀酸、甲醇、水之间形成了多个分子内及分子间的氢键作用力，克拉霉素与琥珀酸之间质子没有发生完成转移，故克拉霉素与琥珀酸形成了共晶。但克拉霉素琥珀酸共晶的成药性还有待进一步研究。

参考文献：

[1] 倪梅媛, 马　敏. 克拉霉素的药代动力学性质及临床应用[J]. 山东医药工业, 1999, (2): 47-48.

[2] WATANABE Y, MORIMOTO S, OMURA S. Novel erythromycin compounds: EP, 0041355B1[P]. 1983-02-23.

[3] MORIMOTO S, NAGATE T, SUGITA K, *et al*. Chemical modification of erythromycins. Ⅲ. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of new semisynthetic 6-*O*-methylerythromycins A, TE-031 (clarithromycin) and TE-032[J]. *J Antibiot*, 1990, **43**(3): 295.

[4] SPANTO S G, HENR Y R F, RILEY D A, *et al*. Crystal form O of clarithromycin: US, 5945405[P]. 1999-08-31.

[5] LIU J H, RILEY D A, SPANTO S G. Crystal form Ⅰ of clarithromycin: US, 5858986[P]. 1999-01-12.

[6] LIU J H, RILEY D A. Crystal form Ⅱ of clarithromycin: US, 5844105[P]. 1998-12-01.

[7] LIU J H , HENR Y R F, SPANTO S G, *et al*. 6-*O*-Methylerythromycin A crystal form Ⅲ: US, 6627743[P]. 2003-09-30.

[8] AVRUTOV I, LIFSHITZ I, BOROCHOVITZ R, *et al*. Processes for preparing clarithromycin polymorphs and novel polymorph Ⅳ: US, 6599884[P]. 2003-07-29.

[9] JIAN T, DALGARNO S J, ATWOOD J L. A new strategy of transforming pharmaceutical crystal forms[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(5): 1399-1404.

[10] LIANG J H , YAO G W. A new crystal structure of clarithromycin[J]. *J Chem Crystallogr*, 2008, **38**(1): 61-64.

[11] SHUJI N, KEIKO M, SADAHIRO F, *et al*. Clarithromycin form Ⅰ determined by synchrotron X-ray powder diffraction[J]. *Acta Crystallogr*, 2012, **68**: 41-44.

[12] STREEK J. Reinterpretation of the monohydrate of clarithromycin from X-ray powder diffraction data as a trihydrate[J]. *Acta Crystallogr C*, 2012, **68**: 369-372.

[13] JIAN T, THALLAPALLY P K, DALGARNO S J, *et al*. Free transport of water and CO_2 in nonporous hydrophobic clarithromycin form Ⅱ crystals[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(37): 13216-13217.

[14] STEPHENSON G A, STOWELL J G, TOMA P H, *et*

al. Solid state investigations of erythromycin a dihydrate: structure, NMR spectroscopy, and hygroscopicity [J]. *J Pharm Sci*, 1997, **86**(11): 1239-1244.

[15] HABERMEHL S, MÖRSCHEL P, EISENBRANDT P, *et al*. Structure determination from powder data without prior indexing, using a similarity measure based on cross-correlation functions [J]. *Acta Crystallogr*, 2014, **70**(2): 347-359.

[16] JIN Z M, MA L L, WEI W X, *et al*. Molecular and crystal structure of an ethanol solvate of 6-*O*-methylerythromycin A [J]. *J Struct Chem*, 2009, **50**(1): 185-189.

[17] INUKAI K, TAKIYAMA K, NOGUCHI S, *et al*. Effect of gel formation on the dissolution behavior of clarithromycin tablets [J]. *Int J Pharm*, 2017, **521**(1/2): 33-39.

[18] ADACHI T, MORIMOTO S, WATANABE Y, *et al*. Crystal and molecular structure of (14*R*)-14-hydroxy-6-*O*-methylerythromycin A [J]. *J Antibiot*, 1989, **42**(6): 1012.

[19] ITO M, SHIBA R, WATANABE M, *et al*. Phase transitions of antibiotic clarithromycin forms Ⅰ, Ⅳ and new form Ⅶ crystals [J]. *Int J Pharm*, 2018, **547**(1/2): 258-264.

[20] IWASAKI H, SUGAWARA Y, ADACHI T, *et al*. Structure of 6-*O*-methylerythromycin A (clarithromycin) [J]. *Acta Crystallogr C*, 2014, **49**(6): 1227-1230.

[21] PARVEZ M, ARAYNE M S, SABRI R, *et al*. Clarithromycin hydrochloride 3,5-hydrate [J]. *Acta Crystallogr*, 2000, **56**(9): 398-399.

[22] 靳梅芳. 单晶培养的方法和注意事项[J]. 安阳工学院学报, 2009, (6): 40-41.

[23] 马 坤. 药物的共晶与盐[J]. 中国药科大学学报, 2012, **43**(5): 475-480.

[24] JOHNSON S L, RUMON K A. Infrared spectra of solid 1∶1 pyridine-benzoic acid complexes; the nature of the hydrogen bond as a function of the acid-base levels in the complex [J]. *J Phys Chem*, 1965, **69**(1): 74-86.

[25] CRUZ-CABEZA A J. Acid-base crystalline complexes and the pKa rule [J]. *Cryst Eng Comm*, 2012, **14**(20): 6362-6365.