

## 阿立哌唑的谱学研究

李剑峰<sup>1</sup>, 刘爱祥<sup>1</sup>, 夏广新<sup>1</sup>, 年亦丰<sup>2</sup>, 沈敬山<sup>1\*</sup>

1. 中国科学院上海生命科学研究院上海药物研究所, 上海 201203  
2. 上海特化医药科技有限公司, 上海 201209

**摘要** 对抗精神分裂症新药阿立哌唑的紫外光谱(UV)、红外光谱(IR)、核磁共振谱(NMR)以及质谱(MS)进行了解析。根据该化合物的紫外光谱探讨了其在溶液中的存在形式, 讨论了红外光谱的特征吸收峰所对应的官能团的振动形式以及质谱的特征同位素离子峰, 利用<sup>1</sup>H—<sup>1</sup>H cosy, HSQC, HMBC等二维核磁共振技术推断并确证了该化合物的结构, 对NMR谱信号进行了归属, 并根据化学位移、偶合常数以及二维相关谱分析了该化合物结构中的10个不同的亚甲基。

**关键词** 阿立哌唑; 紫外光谱; 红外光谱; 核磁共振谱; 质谱; 结构确证

**中图分类号:** R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-0593(2007)05-0863-05

阿立哌唑(Aripiprazole, 图1)是一种多巴胺自身受体激动剂<sup>[1,2]</sup>, 由日本Otsuka制药公司和美国BMS公司联合开发, 用于精神分裂症的治疗。该药于2002年11月在美国上市, 具有疗效好、副作用较轻、耐受性好的优点。阿立哌唑化学名为7-[4-[4-(2,3-二氯苯基)-1-哌嗪基]丁氧基]-3,4-二氢喹啉-2-酮, 文献<sup>[3]</sup>仅报道了其氢谱数据。本文利用紫外、红外、NMR、质谱等谱学方法<sup>[4]</sup>对该化合物的结构及波谱数据进行了解析, 以期为该类药物配体的进一步研究提供更多的结构及光谱信息, 为各种谱学方法在药物结构鉴定中的应用提供参考实例。

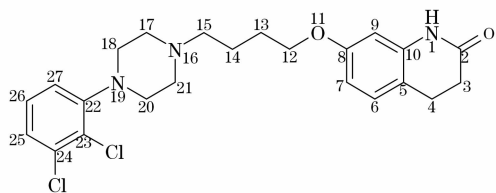


Fig. 1 Structure of aripiprazole

### 1 实验部分

#### 1.1 仪器与测试条件

VARIAN CARY 300 BIO 紫外-可见分光光度计; 美国 Nicolet Magna FTIR-750 型傅里叶变换红外光谱仪, KBr 压片; Varian Mercury 400 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl<sub>3</sub> 为溶剂; Finnigan MAT-95 型质谱仪, EI 离子源, 源温 200

°C。

#### 1.2 样品与试剂

测试用阿立哌唑样品为自行合成, 纯度经 HPLC 检测为 99.82%, 经元素分析符合分子式 C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>。

### 2 结果与讨论

#### 2.1 紫外吸收光谱

阿立哌唑在甲醇溶液中的紫外光谱有 2 个主要吸收峰 λ<sub>max</sub> 217 nm 和 λ<sub>max</sub> 255 nm。其中 λ<sub>max</sub> 217 nm 应当为苯环 π→π\* 跃迁所产生的 E 带吸收, λ<sub>max</sub> 255 nm 应当为苯环的 B 带吸收, 也由 π→π\* 跃迁所产生。该化合物在酸性溶液(0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸的甲醇溶液)和碱性溶液(0.1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠的甲醇溶液)中的 λ<sub>max</sub> 与在中性溶液中的基本一致。表明该化合物在溶液中基本以单一酮式结构存在, 无互变异构体。

#### 2.2 红外吸收光谱

阿立哌唑的红外光谱(见图 2)中, 最强峰 1 681.6 cm<sup>-1</sup> 应当为羰基(C=O)吸收峰, 较一般羰基波数低, 应当是由于与酰胺 N 的共轭效应所致, 即典型的酰胺 I 带; 1 521.6 cm<sup>-1</sup> 应当为 NH 面内弯曲振动峰, 即酰胺 II 带; 3 500.0 cm<sup>-1</sup> 为 NH 伸缩振动特征吸收峰。以上各峰均为仲酰胺的特征峰。酰胺类化合物均有明显的酰胺 I 带和 II 带的存在<sup>[5,6]</sup>, 是用于该类化合物鉴别的主要手段。

1 627.2, 1 577.5 cm<sup>-1</sup> 为芳环骨架振动, 3 193.6 cm<sup>-1</sup>

收稿日期: 2006-01-08, 修订日期: 2006-04-18

基金项目: 上海市科学技术发展基金项目(014319216)资助

作者简介: 李剑峰, 女, 1978 年生, 中国科学院上海药物研究所硕士研究生

e-mail: jfli@mail.shenc.ac.cn \* 通讯联系人

为芳氢伸缩振动吸收峰,表明了芳环的存在。862.0, 775.3, 709.7  $\text{cm}^{-1}$ 为芳环 CH 面外弯曲振动,其中 775.3  $\text{cm}^{-1}$ 应当是芳环的 1, 2, 3 位取代的特征峰,862.0  $\text{cm}^{-1}$ 应当是芳环的 1, 2, 4-三取代的特征峰。

与 2 946.7~2 827.2  $\text{cm}^{-1}$ 的一组吸收峰对应的 1 446.4, 1 375.0  $\text{cm}^{-1}$ 证明了多个亚甲基的存在。而 1 272.8, 1 025.0  $\text{cm}^{-1}$ 应当分别为芳醚的 C—O—C 不对称伸缩振动峰和对称伸缩振动峰,证明了分子中 Ar—O—R 结构的存在。

具体的谱峰数据及归属见表 1。

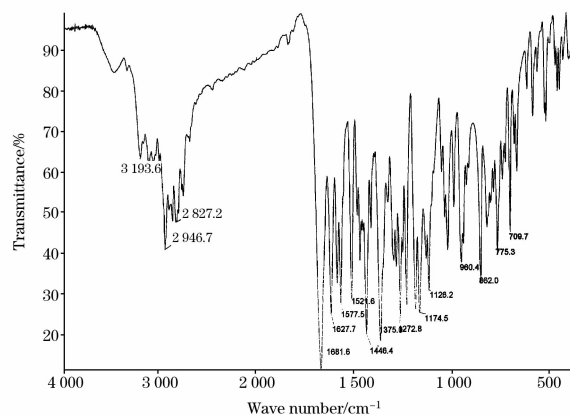


Fig. 2 The IR spectrum of aripiprazole

Table 1 Infrared (IR) data of aripiprazole

吸收峰 / $\text{cm}^{-1}$	振动类型	基团	吸收峰强度
3 500.0	$\nu_{\text{N-H}}$	—NHCO—	中
3 193.6	$\nu_{\text{Ar-H}}$	Ar—H	中
2 946.7	$\nu_{\text{C-H}}$	—CH <sub>2</sub> —	中强
2 827.2	$\nu_{\text{C-H}}$	—CH <sub>2</sub> —	中
1 681.6	$\nu_{\text{C=O}}$	—NHCO—	极强
1 627.2, 1 577.5	$\nu_{\text{C=C}}$	Ar	强
1 521.6	$\delta_{\text{N-H}}$	—NHCO—	强
1 446.4, 1 375.0	$\delta_{\text{C-H}}$	—CH <sub>2</sub> —, —OCH <sub>2</sub> —, —NCH <sub>2</sub> —	强
1 272.8, 1 025.0	$\nu_{\text{C-O-C}}$ , $\nu_{\text{C-O-C}}$	Ar—OCH <sub>2</sub> —	强
862.0, 775.3, 709.7	$\delta_{\text{C-H}}$	Ar—R	中强

### 2.3 核磁共振谱

该化合物的氢谱中,最低场的  $\delta 9.52$  经重水交换后峰强度显著减弱,应为氮原子上的活泼氢,即 1-H; 低场区有 6 个芳香质子,根据偶合常数  $J$  可判断,  $\delta 6.42$  ( $d$ ,  $J = 2.44$  Hz),  $\delta 6.49$  ( $dd$ ,  $J = 8.24, 2.44$  Hz),  $\delta 7.00$  ( $d$ ,  $J = 8.24$  Hz) 属于同一自旋体系,  $\delta 6.93$  ( $dd$ ,  $J = 6.25, 3.20$  Hz),  $\delta 7.11$  ( $d$ ,  $J = 3.20$  Hz),  $\delta 7.12$  ( $d$ ,  $J = 6.25$  Hz) 属于另一自旋体系; 在高场区显示有 6 组独立的亚甲基质子信号峰,另有两个宽单峰  $\delta 2.63$  (4H),  $\delta 3.04$  (4H), 表明该化合物中含有多个处于不同化学环境的亚甲基,这也是该化合物的特点之一,因此,仅凭氢谱很难将各个亚甲基完全正确归属,需

借助二维核磁谱进行综合解析。

碳谱显示 20 组碳峰,而目标分子含 23 个 C,表明分子中有对称碳。最低场的  $\delta 172.483$  应为羰基碳,即 2-C。  $\delta 158.507 \sim \delta 151.134$  的低场区有 11 组碳峰,在 DEPT-135 谱中,  $\delta 127.308$  的峰强度相对其他峰明显减弱,表明该峰可能为 1 个季碳和 1 个叔碳的重叠峰,这样共 12 个芳香碳,与该化合物含两个苯环的结构相符; 高场区显示 6 组伸碳峰,其中  $\delta 51.147$  和  $\delta 53.114$  的碳峰明显增高,应当含两个碳,表明该化合物共有 10 个亚甲基,这与氢谱也相符。

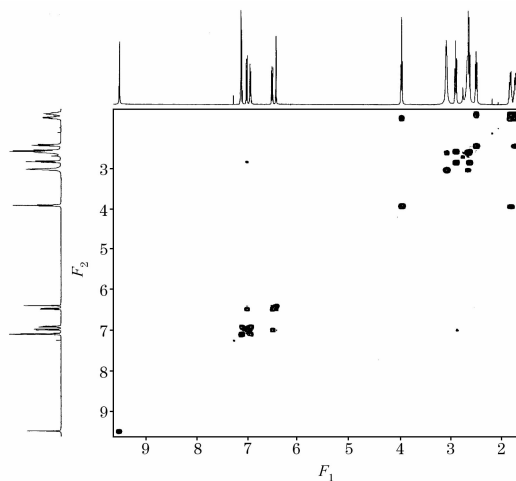


Fig. 3  $^1\text{H}$ — $^1\text{H}$  cosy spectrum of aripiprazole

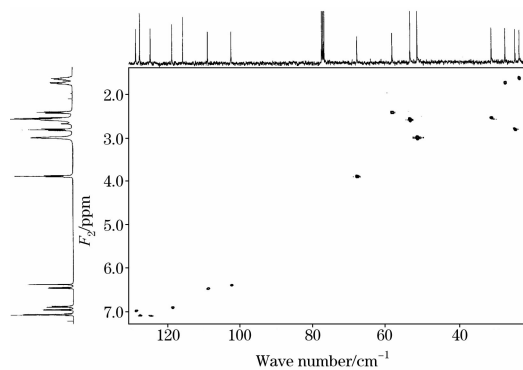


Fig. 4 HSQC spectrum of aripiprazole

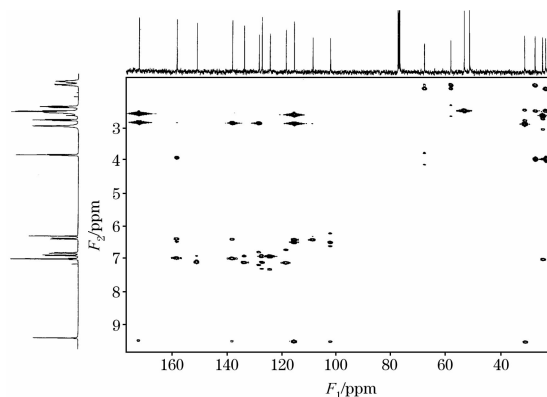


Fig. 5 HMBC spectrum of aripiprazole  
( $\text{ppm} \sim \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

为进一步验证其结构,结合二维谱 $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy(图 3, 氢-氢相关谱)、HSQC(图 4, 碳氢相关谱)、HMBC(图 5, 碳氢远程相关谱)对该结构中的各 C, H 进行了较为详尽地归属[图中坐标为 ppm( $10^{-6}$ )]。

根据氢谱位移规律和裂分规律, $^1\text{H}$  NMR 中相对较低场的  $\delta 3.94(\text{t}, 2\text{H})$  可确定为 12-H, 受氧原子的去屏蔽作用而移至较低场, 受邻位亚甲基质子的偶合而裂分为三重峰。 $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy 显示,  $\delta 1.79(2\text{H})$  的多重峰与 12-H 偶合相关, 应当为 13-H, 另一多重峰  $\delta 1.67(2\text{H})$  则应当为 14-H。13, 14-H 受各自邻位多个氢的偶合影响而裂分为多重峰。 $\delta 2.46(\text{t}, 2\text{H})$  与 14-H 偶合, 应当为 15-H。根据 HSQC, 可确定 12-C ( $\delta 67.687$ ), 13-C ( $\delta 27.125$ ), 14-C ( $\delta 23.249$ )、15-C ( $\delta 58.037$ )。其相互连接方式也可从 HMBC 谱上得到验证。

氢谱中  $\delta 2.63(\text{br}, 4\text{H})$ ,  $\delta 3.04(\text{br}, 4\text{H})$  的宽峰应当为哌嗪环的亚甲基。由 HSQC 可知,  $\delta 53.114$  的重叠仲碳峰与  $\delta 2.63$  相连;  $\delta 51.147$  与  $\delta 3.04$  相连。另由 HMBC 可知,  $\delta 53.114$  与 15-H 远程相关, 故可确定为 17, 21-C, 则  $\delta 51.147$  归属为 18, 20-C。相应地, 确定  $\delta 2.63$  为 17, 21-H, 该 H 分别与 18, 20-H 偶合而形成宽峰;  $\delta 3.04$  为 18, 20-H, 该 H 分别与 17, 21-H 的偶合造成宽峰。

根据 HMBC, 1-H( $\delta 9.52$ )与五个碳峰有远程相关关系, 除了  $\delta 172.483$  的羰基碳, 还与  $\delta 30.914$  的仲碳、 $\delta 102.188$  的叔碳、 $\delta 115.449$  及  $\delta 138.155$  的季碳远程相关, 据此可确定  $\delta 30.914$  为 3-C,  $\delta 102.188$  为 9-C。相应地, 根据 HSQC, 可

确定  $\delta 2.59(\text{t}, 2\text{H})$  为 3-H,  $\delta 6.42(\text{d}, 1\text{H})$  为 9-H。在 $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy 中, 3-H( $\delta 2.59$ )与  $\delta 2.86(\text{t}, 2\text{H})$  偶合相关( $J=7.48$  Hz), 可确定  $\delta 2.86(\text{t}, 2\text{H})$  为 4-H, 该 H 受 3-H 邻位偶合而裂分为三重峰。相应地可确定  $\delta 24.388$  为 4-C。4-C 与  $\delta 7.00$  的芳氢远程相关,  $\delta 7.00$  只能为 6-H。根据 $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy 及 $^1\text{H}$  NMR,  $\delta 6.49$  与 6-H 偶合, 可确定为 7-H。7-H 与 6-H 邻位偶合( $J=8.24$  Hz), 与 9-H 远程偶合( $J=2.44$  Hz)而裂分为 dd 峰。相应地, 可确定 6-C( $\delta 128.374$ )和 7-C( $\delta 108.614$ )。由 HMBC 可知,  $\delta 158.507$  的季碳除与 6, 7, 9-H 远程相关外, 还与 12-H 有远程相关, 只能为 8-C。另外,  $\delta 138.155$  的季碳与 1, 4, 6, 9-H 远程相关; 而  $\delta 115.449$  的季碳与 1, 3, 4, 7, 9-H 远程相关, 可分别确定为 10-C 和 5-C。

与哌嗪相连的苯环为另一自旋体系。 $^1\text{H}$  NMR 中,  $\delta 6.93$  为 dd 峰,  $J$  为 6.25 Hz 及 3.20 Hz; 同时存在邻位偶合及间位偶合, 故应当为 27-H。则  $\delta 7.12(J=6.25$  Hz) 为 26-H,  $\delta 7.11(J=3.20$  Hz) 应当为 25-H, 相应地可以确定 27-C( $\delta 118.441$ ), 26-C( $\delta 127.308$ ), 25-C( $\delta 124.348$ )。剩下未归属的 3 个季碳中,  $\delta 151.134$  与 26, 27-H 远程相关, 应当为 22-C, 该碳受与其相连的叔胺氮的去屏蔽作用而移至较低场。 $\delta 133.811$  与 25, 27-H 远程相关, 应当为 23-C。 $\delta 127.308$  的碳同时与 25, 26, 27-H 远程相关, 也确证了该峰为 1 个季碳及 1 个叔碳的重叠峰, 即 24, 26-C 的重叠峰。

至此, 对阿立哌唑的 NMR 谱图进行了全归属, 具体的数据请见表 2 和表 3。

Table 2  $^1\text{H}$  NMR data of aripiprazole( $\text{CDCl}_3$ , solvent)

化学位移 $\delta_{\text{H}}$	质子数	多重性*	归属	相关 $\delta_{\text{H}}$	偶合常数
9.52	1	s	1-H	—	—
7.12	1	d	26-H	7.11, 6.93	6.25
7.11	1	d	25-H	7.12, 6.93	3.20
7.00	1	d	6-H	6.49, 2.86	8.24
6.93	1	dd	27-H	7.12, 7.11	6.25, 3.20
6.49	1	dd	7-H	7.00, 6.42	8.24, 2.44
6.42	1	d	9-H	6.49	2.44
3.94	2	t	12-H	1.79	6.11
3.04	4	br	18, 20-H	2.63	—
2.86	2	t	4-H	7.00, 2.59	7.48
2.63	4	br	17, 21-H	3.04	—
2.59	2	t	3-H	2.86	7.48
2.46	2	t	15-H	1.67	7.40
1.79	2	m	13-H	3.94, 1.67	—
1.67	2	m	14-H	2.46, 1.79	—

\* s: 单峰; d: 双峰; dd: 双二重峰; t: 三重峰; br: 宽峰

Table 3  $^{13}\text{C}$  NMR data of aripiprazole ( $\text{CDCl}_3$  as solvent)

化学位移 $\delta_{\text{C}}$	碳原子类型	碳原子数	归属	相关 $\delta_{\text{H}}$	
				HSQC	HMBC
172.483	季	1	2	—	9.52, 2.86, 2.59
158.507	季	1	8	—	7.00, 6.49, 6.42, 3.94
151.134	季	1	22	—	7.12, 6.93
138.155	季	1	10	—	9.52, 7.00, 6.42, 2.86
133.811	季	1	23	—	7.11, 6.93

续表 3

128.374	叔	1	6	7.00	2.86
127.308	季	1	24	—	7.12, 7.11
127.308	叔	1	26	7.12	7.11, 6.93
124.348	叔	1	25	7.11	6.93
118.441	叔	1	27	6.93	7.12, 7.11
115.449	季	1	5	—	9.52, 6.49, 6.42, 2.86, 2.59
108.614	叔	1	7	6.49	6.42
102.188	叔	1	9	6.42	9.52, 6.49
67.687	仲	1	12	3.94	1.79, 1.67
58.037	仲	1	15	2.46	2.63, 1.79, 1.67
53.114	仲	2	17, 21	2.63	2.46
51.147	仲	2	18, 20	3.04	—
30.914	仲	1	3	2.59	9.52, 2.86
27.125	仲	1	13	1.79	3.94, 2.46, 1.67
24.388	仲	1	4	2.86	7.00, 2.59
23.249	仲	1	14	1.67	3.94, 2.46, 1.79

## 2.4 质谱

该化合物的分子量为 447, 其 EI-MS 谱给出了分子离子峰 447, 另外还出现了 449(M+2)、451(M+4)峰, 丰度比 M:(M+2):(M+4)近似为 9:6:1, 这是分子中含 2 个氯原子的特征同位素峰簇。在碎片峰中还有两组同位素峰(285, 287, 289)和(243, 245, 247), 其峰高比也为 9:6:1, 可确定为是保留 2 个氯的碎片离子。其他碎片峰 200, 172, 98, 84, 70, 56, 均符合质谱裂解规律。

## 3 结 论

本文报道了阿立哌唑的紫外、红外光谱特征并讨论了质谱的特征同位素离子峰。同时, 利用  $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy, HSQC, HMBC 等二维核磁共振技术对该化合物的碳、氢信号进行了全面归属。利用上述谱学技术确证了阿立哌唑的结构。

## 参 考 文 献

- [1] Rabasseda X, Mealy N, Castaner J. *Drugs of the Future*, 1995, 20(9): 884.
- [2] Yasuo O, Seiji Sato, Nobuyuki K, et al. *J. Med. Chem.*, 1998, 41: 658.
- [3] Yasuo O, et al. Supporting Information of Ref 2.
- [4] NING Yong-cheng(宁永成). *Structural Identification of Organic Compounds and Organic Spectroscopy*, 2nd ed(有机化合物结构鉴定与有机波谱学, 第 2 版). Beijing: Science Press(北京: 科学出版社), 2001.
- [5] WANG Qiang, MA Xiu-yan, CHANG Jun-biao, et al(王 强, 马秀艳, 常俊标, 等). *Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析)*, 2003, 23(6): 1101.
- [6] FAN Rui-lan, BIAN Zhan-xi, LI Bao-guo, et al(范瑞兰, 边占喜, 李保国). *Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析)*, 2003, 23(5): 866.

## Spectroscopic Studies of Aripiprazole

LI Jian-feng<sup>1</sup>, LIU Ai-xiang<sup>1</sup>, XIA Guang-xin<sup>1</sup>, NIAN Yi-feng<sup>2</sup>, SHEN Jing-shan<sup>1\*</sup>

1. Shanghai Institute of Materia Medica, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China
2. Topharman Shanghai Co., Ltd, Shanghai 201209, China

**Abstract** The ultraviolet spectrum (UV), infrared spectrum (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) and mass spectrum (MS) of aripiprazole, a new antipsychotic drug, were reported and interpreted. The structure of aripiprazole in solution was studied according to the UV spectra detected in solution with different pH values. The vibrations of functional groups of this compound in IR and the isotopic ion peaks in MS were discussed. Moreover, the 2D-NMR techniques, including  $^1\text{H}-^1\text{H}$  correlation spectroscopy ( $^1\text{H}-^1\text{H}$  cosy), heteronuclear single-quantum coherence (HSQC), and heteronuclear multiple-bond correlation

(HMBC), were used to deduce the structure of this compound. All the  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR signals were assigned. Especially, the ten different methylenes in this structure were analyzed according to the chemical shifts, coupling constants and correlations in 2D-NMR spectrum. By all these spectral techniques, the structure of aripiprazole was identified.

**Keywords** Aripiprazole; Ultraviolet spectrum; Infrared spectrum; Nuclear magnetic resonance; Mass spectrum; Structure identification

\* Corresponding author

(Received Jan. 8, 2006; accepted Apr. 18, 2006)

## 大型光电国际会议和展览将在中国举行

由中国光学学会和国际光学工程学会(SPIE)联合举办的 2007 亚洲光电子国际会议(Photonics Asia 2007)将于 2007 年 11 月 11—15 日在中国北京召开。会议共设如下 22 个专题。

PA01: High Power Lasers	Dianyuan Fan
PA02: Semiconductor Lasers and Applications	Hong Hou
PA03: Laser in Material Processing and Manufacturing	Shusen Deng, Xiao Zhu
PA04: Optics in Health Care and Biomedical Optics	Xingde Li, Qingming Luo
PA05: Quantum Optics and Applications in Computing and Communications	Guangcan Guo, Songhao Liu
PA06: LED Materials and Devices	Chuangtian Chen, Jian Wang
PA07: Advanced Materials and Devices for Sensing and Imagine	Anbo Wang, Yimo Zhang
PA08: Advanced Sensor Systems and Applications	Yun Jiang Rao, Yan Biao Liao, Gang Ding Peng
PA09: Nanophotonics, Nanostructure and Nanometrology	Xing Zhu,
PA10: Holography, Diffractive Optics and Applications	Yunlong Sheng, Dahsiung Hsu, Chong Xiu Yu
PA11: Electronic Imaging and Multimedia Technology	Liwei Zhou
PA12: Optical Design and Testing	Yongtian Wang
PA13: Advances in Optical Data Storage Technology	Guofan Jin
PA14: Infrared Technologies and Applications	Yi Cai, Haimei Gong
PA15: MEMS/MOEMS Technology and Applications	Zhaoying Zhou, Yuelin Wang
PA16: Information Optics and Photonics Technology	Guoguang Mu, Feijun Song
PA17: Optoelectronic Devices and Integration	Xuping Zhang, Hai Ming
PA18: Advanced Microlithography Technology	Jinfeng Kang; Jun-en Yao
PA19: Nonlinear Optics and Applications	Yiping Cui, Qihuang Gong
PA20: Terahertz Photonics	Chunlin Zhang,
PA21: Solar Energy Technology and Application	Yuwen Zhao, Nuofu Chen
PA22: Solid State Lighting	Jinmin Li, Ling Wu Yubo Fan

会议论文将通过专家审稿,录用的文章将收录到 SPIE 论文集中。所有论文摘要和论文需提交一份到国内电子邮箱 photoasia2007@gmail.com, 邮件主题按照如下格式编写: 专题号码-作者中文姓名-论文标题。会议摘要的截稿日期: 2007 年 6 月 5 日。本次会议国内联系人:

翟 林:zhailin@hotmail.com Tel: 62641108, 13651149955

李翠玲:cuilingli@bit.edu.cn Tel: 68912564, 13521121045

丁伯瑜:dingboyu@sohu.com Tel: 68912564, 13661197335

通信地址: 100081 北京海淀区中关村南大街 5 号, 北京理工大学光电工程系

收件人: 李翠玲 丁伯瑜

会议网站: www.spie.org(论文作者可以登陆该网站进行在线投稿), www.coscn.org(会议的中方网站)。