

丁基苯酞衍生物的红外与拉曼光谱研究

王 威¹, 李岩峰¹, 王 强², 刘 艳², 沈家祥¹, 常俊标^{1,2}, 谢晶曦^{3*}

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 郑州大学化学系, 河南 郑州 450001

3. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

摘 要 丁基苯酞是我国脑血管领域第一个拥有自主知识产权的一类新药, 常温下为一种淡黄色或者无色粘稠油状液体, 具有众多优点, 但在临床使用中会出现转氨酶升高、肝功能异常和消化道反应等不良反应。将卤素原子引入到丁基苯酞的6位, 获得了3个固态的丁基苯酞类似物, 并对其进行了IR和Raman光谱测定。两种光谱提供了互为补充的信息, 引入卤原子后, 双取代苯环的特征峰消失, 出现了三取代苯环的特征峰。在红外中比较弱甚至检测不到的3位C—H伸缩振动在Raman中非常明显, 在Raman的低波数区间检测到了可被指认为—C—C—C—C—的变形振动。根据这两种光谱的研究结果确认了所合成化合物的结构。

关键词 丁基苯酞; 红外光谱; 拉曼光谱

中图分类号: O433.4

文献标识码: A

DOI: 10.3964/j.issn.1000-0593(2010)01-0087-03

引 言

丁基苯酞(NBP)是我国脑血管领域第一个拥有自主知识产权的一类新药^[1], 它可以增加缺血区的脑血流^[2], 重建缺血区微循环^[3], 缩小脑梗塞面积^[4, 5], 保护线粒体^[6, 7], 改善脑缺血后能量代谢^[8], 减轻局部脑缺血所致的脑水肿^[9]。但是丁基苯酞在常温下为一种淡黄色或者无色粘稠的油状液体, 相对于固体药物, 液体药物在制剂上有很大不便, 且在临床使用中会出现转氨酶升高、肝功能异常和消化道反应等不良反应^[10]。卤素是电负性大于碳的原子, 其中氟原子是其中比较特殊的原子, 它是卤素中电负性最大的元素, 其立体大小与氢原子相近, 和碳形成的C—F键很稳定, 使其在药物的结构改造中成为经常使用的原子, 许多新药的分子中含有氟原子^[11-13]。

红外光谱具有鲜明的特征性, 其谱带的数目、位置、形状和强度都随化合物不同而各不相同, 且红外光谱专属性强, 重现性好, 操作方便, 能够提供极其丰富的分子结构信息^[14], 因此, 红外光谱法是定性鉴定和结构分析的有力工具。拉曼光谱和红外光谱具有互补性, 如拉曼光谱在低波数区间具有的红外光谱无法比拟的优点, 通过对化合物的红外光谱和拉曼光谱的测量, 可以得到更完备的分子振动光谱。本文设计并合成了3种丁基苯酞衍生物, 研究了他们的FT-

IR和常规Raman光谱, 对其主要谱峰做出了归属。

1 样品溶液制备

在本工作中丁基苯酞衍生物系本实验室合成(图1), 有关合成见参考文献^[15, 16]。化合物经¹H NMR, ¹³C NMR, HRMS确定其结构。衍生物的红外光谱和拉曼光谱测定采用Nicolet 6700 FTIR, 分辨率4.0 cm⁻¹, 扫描次数分别为20和50次。

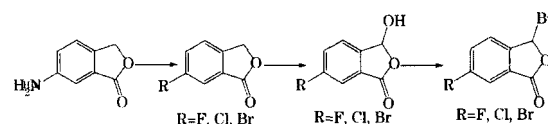


Fig. 1 Strategy of synthesis of NBP derivatives

2 结果与讨论

丁基苯酞衍生物的红外和拉曼光谱的主要谱峰如表1所示。从红外光谱可见, 丁基苯酞的衍生物在3 000 cm⁻¹以上均检测到了较弱的芳氢伸缩振动和比较强的烷基伸缩振动的谱峰, 3个化合物的一CH在2 910 cm⁻¹的吸收谱带均未检测到。但是相应的一CH谱峰在拉曼光谱上2 910 cm⁻¹出现,

收稿日期: 2008-12-02, 修订日期: 2009-03-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(20672030)和国家杰出青年科学基金项目(30825043)资助

作者简介: 王 威, 1979年生, 天津大学药物科学与技术学院博士研究生

* 通讯联系人

e-mail: jxxie2002@yahoo.com.cn

且非常明显,均为强峰。在拉曼光谱上一般非极性或者极性较小的集团振动有较强的拉曼谱带,虽然内酯羰基的峰在红外和拉曼上都很明显,出现在 1750 cm^{-1} 左右,但拉曼光谱的强度明显弱于红外。在红外 1600 和 1489 cm^{-1} 左右出现的峰,拉曼在 1600 cm^{-1} 左右出现的峰均证明了苯环的存在,在 $700\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ 之间出现的苯环取代的特征峰表明了化合物是一个三取代苯环。环内酯的 $\text{C}-\text{O}$ 和 $-\text{O}-\text{C}-$ 的伸缩振动峰在红外和拉曼光谱中都出现在 $1200\sim 1300\text{ cm}^{-1}$ 之间。由于 F 的强吸电子效应,6-氟丁基苯酐的 Ar-F 峰出现在 1244 cm^{-1} ,6-氯和 6-溴丁基苯酐的 Ar-Cl 和 Ar-Br 相应的吸收峰出现在 654 和 539 cm^{-1} 。在红外和拉曼光谱中,3 个衍生物中的 $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 的对称和不对称伸缩振动峰均出现在 $800\sim 950\text{ cm}^{-1}$ 之间,并且在拉曼光谱的低波数区间 $150\sim 280\text{ cm}^{-1}$ $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 变型振动峰非常明显。

IR 和 Raman 谱图信息较为丰富,再加上振动的倍频、合频及费米共振等原因对此作出全面归属比较困难,对比红外光谱和拉曼光谱数据,主要表现在以下几个方面:

(1) 在高波数区间,红外光谱的检测十分灵敏,芳氢的伸缩振动,甲基亚、甲基的不对称和对称伸缩振动谱带非常

明显,3 个化合物均未检测到 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰,或者可能相应的 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰被较强的甲基亚甲基伸缩振动峰给掩盖。在拉曼光谱上 3 个化合物的 $\text{C}-\text{H}$ 伸缩振动峰较为明显,均为强峰。

(2) 在光谱信息最为丰富的 $1000\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ 区间,该区间振动的复杂性导致难以对各谱峰加以详细的指认和分析。但通过两种谱图在 1750 cm^{-1} 左右均出现较强的峰,可以指认为内酯羰基的峰。在两种光谱的同时出现的 Ar-F 峰,证明了 F 的存在。

(3) 在低波数区间,红外和拉曼光谱中 3 个衍生物中的 $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 的对称和不对称伸缩振动峰均出现在 $800\sim 950\text{ cm}^{-1}$ 之间,并且在拉曼光谱的低波数区间 $150\sim 280\text{ cm}^{-1}$ $\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}$ 变型振动峰非常明显。在 2 种光谱上均出现了 6-氯和 6-溴丁基苯酐的 Ar-Cl 和 Ar-Br 相应的谱峰。

3 结 论

本文对丁基苯酐衍生物的红外和拉曼的光谱进行了大致归属,对其特征谱峰进行了指认,从而确认了化合物的结构。

Table 1 IR and Raman bands of butylphthalide derivatives(cm^{-1})

1				2				3			
IR		Raman		IR		Raman		IR		Raman	
3 106w		3 076s	$\nu(\text{Ar}-\text{H})$	3 083m	$\nu(\text{Ar}-\text{H})$	3 074s	$\nu(\text{Ar}-\text{H})$	3 081w	$\nu(\text{Ar}-\text{H})$	3 074s	$\nu(\text{Ar}-\text{H})$
3 037w	$\nu(\text{Ar}-\text{H})$			3 051w				3 046w			
2 952s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	2 972m	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	2 957s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	2 962ms	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	2 956s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	2 962m	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$
2 869s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2-)$	2 930m	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2-)$	2 940s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2-)$	2 930ms	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2-)$	2 938s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2-)$	2 930s	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2-)$
		2 910s	$\nu(\text{CH}-)$			2 906s	$\nu(\text{CH}-)$			2 906s	$\nu(\text{CH}-)$
		2 876m	$\nu_{\text{s}}(-\text{CH}_2-)$	2 873s		2 875w		2 871s		2 873s	
				2 859s		2 850s		2 858s		2 850w	
1 757vs	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1 754s	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1 755vs	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1 756s	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1 758vs	$\nu(\text{C}=\text{O})$	1 756s	$\nu(\text{C}=\text{O})$
1 619w	$\text{C}=\text{C}$ ring str	1 609s	$\text{C}=\text{C}$ ring str	1 612m	$\text{C}=\text{C}$ ring str	1 613m	$\text{C}=\text{C}$ ring str	1 610w	$\text{C}=\text{C}$ ring str	1 613m	$\text{C}=\text{C}$ ring str
1 489s				1 588w		1 595s		1 586w		1 594s	
1 463s	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$			1 473s	$\delta(\text{CH}_2-)$	1 444w	$\delta(\text{CH}_2-)$	1 469s	$\delta(\text{CH}_2-)$	1 444w	$\delta(\text{CH}_2-)$
1 436s	$\delta(\text{CH}_2-)$	1 438m	$\delta(\text{CH}_2-)$	1 464s	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	1 432w	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3-)$	1 417s	$\delta(\text{CH}-)$	1 431w	$\delta(\text{CH}-)$
1 384w	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3-)$			1 422s	$\delta(\text{CH}-)$	1 339w	$\delta(\text{CH}-)$	1 293s	$\nu(\text{C}-\text{O}-)$	1 292m	$\nu(\text{C}-\text{O}-)$
1 343m				1 295s	$\nu(\text{C}-\text{O}-)$	1 294s	$\nu(\text{C}-\text{O}-)$	1 237s	$\nu(-\text{O}-\text{C}-)$	1 205w	$\nu(-\text{O}-\text{C}-)$
1 305m	$\nu(\text{C}-\text{O}-)$	1 303s	$\nu(\text{C}-\text{O}-)$	1 255s	$\nu(-\text{O}-\text{C}-)$	1 204s	$\nu(-\text{O}-\text{C}-)$	1 202s	Ar	1 205w	Ar
1 266s	$\nu(-\text{O}-\text{C}-)$	1 266w	$\nu(-\text{O}-\text{C}-)$	1 237s	Ar	1 113w	Ar	1 053s	Ar	1 054m	Ar
1 245m	$\nu(\text{Ar}-\text{F})$	1 244w	$\nu(\text{Ar}-\text{F})$	1 203s				887m	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	916s	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$
1 161m	Ar	1 109s	Ar	1 055s	Ar	1 054s	Ar	842s	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	812m	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$
1 112m											
1 060s	Ar	1 057s	Ar	887ms	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	915s	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	810w	1,2,4-取代(1H)		
930m	1,2,4-Ar	932s	1,2,4-Ar	846s	1,2,4-取代(1H)			783s	1,2,4-取代(2H)	765m	1,2,4-取代(2H)
879m	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	899w	$\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	815w	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	819w	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$	637m	Ar-Br	640m	Ar-Br
850m	1,2,4-取代(1H)	823w	1,2,4-取代(1H)	783s	1,2,4-取代(2H)	767m	1,2,4-取代(2H)	555s	芳环骨架振动	541w	芳环骨架振动
825w	$\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$			654s	Ar-Cl	657m	$\nu(\text{Ar}-\text{Cl})$			263m	$\delta_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$
735m	1,2,4-取代(2H)	738s	1,2,4-取代(2H)	557s	芳环骨架振动	545s	芳环骨架振动			189s	$\delta_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$
566s	芳环骨架振动	558m				220s	$\delta_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$				
		198m	$\delta_{\text{as}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$			168s	$\delta_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$				
		171s	$\delta_{\text{s}}(\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C})$								
		131m	Ar-F								

Note: vs, very strong; s, strong; m, middle; w, weak; str: stretching; δ : deformation; s: symmetric; as: antisymmetric

参 考 文 献

- [1] FENG Ming-fang, ZHAO Chun-shun, WU Rui-ling, et al(冯明芳, 赵春顺, 武瑞凌, 等). Journal of Shenyang Pharmaceutical University(沈阳药科大学学报), 2008, 25(4): 263.
- [2] XU Zhao-hui, CAO Shan, WEI Shun-yan, et al(徐朝辉, 曹 珊, 魏书艳, 等). Journal of Brain and Nervous Diseases(脑与神经疾病杂志), 2008, 16(4): 479.
- [3] XU Hao-liang, FENG Yi-pu(徐皓亮, 冯亦璞). Acta Pharmacologica Sinica(中国药理学报), 1999, 20(10): 929.
- [4] PENG Ying, XU Shao-feng, WANG Ling, et al(彭 英, 徐少锋, 王 玲, 等). Chinese New Drugs Journal(中国新药杂志), 2005, 4: 420.
- [5] PENG Ying, ZENG Xian-ke, FENG Yi-pu, et al. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2004, 43: 876.
- [6] DONG Gao-xiang, FENG Yi-pu(董高翔, 冯亦璞). Acta Academiae Medicinae Sinicae(中国医学科学院学报), 2002, 24(1): 93.
- [7] XIONG Jie, FENG Yi-pu(熊 杰, 冯亦璞). Acta Pharmaceutica Sinica(药理学报), 2000, 35(6): 408.
- [8] XIE Ying, JIN Shou-hua, ZHOU Guo-ping, et al(谢 瑛, 靳守华, 周国平, 等). Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery(中国现代神经疾病杂志), 2006, 6(3): 163.
- [9] DENG Wen-bin, FENG Yi-pu(邓文斌, 冯亦璞). Chinese Medical Sciences Journal(中国医学科学杂志), 1997, 12(2): 102.
- [10] CUI Li-ying, LI Shun-wei(崔丽英, 李舜伟). Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery(中国现代神经疾病杂志), 2006, 6(4): 263.
- [11] Van Dort M E, Jung Y W, Sherman P S, et al. J. Med. Chem., 1995, 38: 810.
- [12] Marquez V E, Tseng C K H, Mitsuya H, et al. J. Med. Chem., 1990, 33: 978.
- [13] Posner G H, McGarvey D J, Oh C H, et al. J. Med. Chem., 1995, 38: 607.
- [14] LI Yan, WU Ran-ran, YU Bai-hua, et al(李 燕, 吴然然, 于佰华, 等). Spectroscopy and Spectral Analysis(光谱学与光谱分析), 2006, 26(10): 1846.
- [15] Koten I A, Sauer R J. Organic Syntheses, 1962, 42: 26.
- [16] XU Xia, LIU Pu, XU Shi-hua, et al(徐 霞, 刘 蒲, 许世华, 等). Chinese Journal of Pharmaceuticals(中国医药工业杂志), 2002, 33(9): 465.

IR and Raman Spectroscopic Studies on the Derivatives of Butylphthalide

WANG Wei¹, LI Yan-feng¹, WANG Qiang², LIU Yan², SHEN Jia-xiang¹, CHANG Jun-biao^{1,2}, XIE Jing-xi^{3*}

1. College of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Department of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

3. Institute of Material Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 110050, China

Abstract dl-NBP is a potentially beneficial and promising drug for treatment of ischemic stroke with multiple actions that affect different pathophysiologic processes, such as improving microcirculation, decreasing brain infarct volume, regulating energy metabolism, and especially inhibiting platelet aggregation and reducing thrombus formation. However, NBP is limited to use in the clinic by other side effects, such as elevated aminotransferase, abnormal liver function and digestive response. Some derivatives of NBP were synthesized with the halides (F, Cl and Br) on the 6-position, and their IR and Raman spectra were measured. They proved the complementary information for deducing their structure. By comparing the spectra of the NBP, the band of disubstituted benzene disappeared in the derivatives, and the band of trisubstituted benzenes were observed. The stretching vibrational band of C—H was detected in the Raman spectra, but was not observed in IR. In the low frequency region, the deformation vibration band of —C—C—C—C was also observed in the Raman spectra.

Keywords Butylphthalide; IR spectroscopy; Raman spectroscopy

* Corresponding author

(Received Dec. 2, 2008; accepted Mar. 6, 2009)