# 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[3]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,以期为该类多巴胺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

收稿日期: 2006-01-08,修订日期: 2006-04-18

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

1.2 样品与试剂

0

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 max 217 nm 和 max 255 nm。其中 max 217 nm 应当为苯环

\*跃迁所产生的 E带吸收, max 255 nm 应当为苯环的 B 带吸收,也由 \*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 max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 带; 1 521.6 cm<sup>-1</sup>应当为 NH 面内弯曲振动峰,即酰胺 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 带和 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>

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

基金项目:上海市科学技术发展基金项目(014319216)资助

为芳氢伸缩振动吸收峰,表明了芳环的存在。862.0,775.3, 709.7 cm<sup>-1</sup>为芳环 CH 面外弯曲振动,其中 775.3 cm<sup>-1</sup>应当 是芳环的 1,2,3 位取代的特征峰,862.0 cm<sup>-1</sup>应当是芳环 的 1,2,4-三取代的特征峰。

与 2 946.7~2 827.2 cm<sup>-1</sup>的一组吸收峰对应的1 446.4, 1 375.0 cm<sup>-1</sup>证明了多个亚甲基的存在。而1 272.8,1 025.0 cm<sup>-1</sup>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                                  |                |
|----------------------------------|-------------------|---|----------------|
| <b>吸收峰</b><br>/ cm <sup>-1</sup> | 振动类型              | 基团  | 吸收峰<br>强度      |
| 3 500. 0                         | N —H              | —N HCO —  | 中              |
| 3 193. 6                         | Ar—H              | Ar —H   | 中              |
| 2 946.7                          | ₿ <sup>8</sup> —н | $-CH_2 -$   | 中强             |
| 2 827. 2                         | δ—н               | CH2   | 中              |
| 1 681. 6                         | c=0               | —N HCO —  | 极强             |
| 1 627. 2 , 1 577. 5              | c=c               | Ar  | 强              |
| 1 521. 6                         | N —H              | —N HCO —  | 强              |
| 1 446. 4 , 1 375. 0              | С—н               | CH <sub>2</sub> ,OCH <sub>2</sub><br>NCH <sub>2</sub> | <sup>,</sup> 强 |
| 1 272. 8 , 1 025. 0              | č-ο-ε,<br>č-ο-ε   | Ar –OCH2 –  | 强              |
| 862.0,775.3,<br>709.7            | =с-н              | Ar —R   | 中强             |

#### 2.3 核磁共振谱

该化合物的氢谱中,最低场的 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, 6.42(*d*, *J* = 2.44 Hz), 6.49(*dd*, *J* = 8.24, 2.44 Hz), 7.00(*d*, *J* = 8.24 Hz)属于同一自旋体系, 6.93(*dd*, *J* = 6.25, 3.20 Hz), 7.11(*d*, *J* = 3.20 Hz), 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 2.63(4H), 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 172.483 应为羰基碳,即 2-C。 158.507~151.134 的低场区有 11 组碳峰,在 DEPT-135 谱中,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 组仲碳峰, 其中 51.147 和 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 <sup>1</sup> H—<sup>1</sup> H cosy spectrum of aripiprazole



Fig. 4 HSQC spectrum of aripiprazole



为进一步确证其结构,结合二维谱<sup>1</sup> H —<sup>1</sup> 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<sup>-6</sup>)]。

根据氢谱位移规律和裂分规律,<sup>1</sup> H NMR 中相对较低场 的 3.94(t,2H)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。 <sup>1</sup> H — H cosy显示, 1.79(2H)的多重峰与 12-H 偶合相关, 应当为 13-H,另一多重峰 1.67(2H)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。2.46 (t,2H)与 14-H 偶合,应当为 15-H。根据 HSQC,可确定 12-C(67.687),13-C(27.125),14-C(23.249)、15-C (58.037)。其相互连接方式也可从 HMBC 谱上得到确证。

氢谱中 2.63(br,4H), 3.04(br,4H)的宽峰应当为哌 嗪环的亚甲基。由 HSQC 可知, 53.114 的重叠仲碳峰与 2.63 相连; 51.147 与 3.04 相连。另由 HMBC 可知, 53.114 与 15-H 远程相关,故可确定为 17,21-C,则 51.147 归属为 18,20-C。相应地,确定 2.63 为 17,21-H, 该 H分别与 18,20-H 偶合而形成宽峰; 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(9.52) 与五个碳峰有远程相关关系, 除了 172.483 的羰基碳,还与 30.914 的仲碳、102.188 的 叔碳、115.449 及 138.155 的季碳远程相关,据此可确定 30.914 为 3-C, 102.188 为 9-C。相应地,根据 HSQC,可 确定 2.59(t,2H)为3·H, 6.42(d,1H)为9·H。在<sup>1</sup>H<sup>-1</sup>H cosy中,3·H(2.59)与 2.86(t,2H)偶合相关(J=7.48 Hz),可确定 2.86(t,2H)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 24.388为4·C。4·C与 7.00 的芳氢远程相关,7.00只能为6·H。根据<sup>1</sup>H<sup>-1</sup>H cosy及<sup>1</sup>H NMR,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(128.374)和7·C(108.614)。 由HMBC可知,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,138.155的 季碳与1,4,6,9·H远程相关;而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。<sup>1</sup> H NMR 中, 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7.12(J=6.25 Hz)为 26 H, 7.11(J=3.20 Hz)应当为25-H,相应地可以确定 27-C(118.441),26-C(127.308),25-C(124.348)。剩下未 归属的3个季碳中,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。133.811与25,27-H远程相关,应当为23-C。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。

| 化学位移 н | 质子数 | 多重性 * | 归属                     | 相关 н       | 偶合常数      |
|--------|-----|-------|------------------------|------------|-----------|
| 9. 52  | 1   | S     | 1 <b>-</b> H           | -          | -         |
| 7.12   | 1   | d     | 26 <del>-</del> H      | 7.11,6.93  | 6. 25     |
| 7.11   | 1   | d     | 25- Н                  | 7.12,6.93  | 3. 20     |
| 7.00   | 1   | d     | 6 <del>-</del> H       | 6.49,2.86  | 8. 24     |
| 6. 93  | 1   | dd    | 27 <b>-</b> H          | 7.12,7.11  | 6.25,3.20 |
| 6.49   | 1   | dd    | 7 <b>-</b> H           | 7.00,6.42  | 8.24,2.44 |
| 6.42   | 1   | d     | 9 <b>-</b> H           | 6. 49      | 2. 44     |
| 3. 94  | 2   | t     | 12 <b>-</b> H          | 1. 79      | 6.11      |
| 3. 04  | 4   | br    | 18 , 20 <del>-</del> H | 2. 63      | -         |
| 2.86   | 2   | t     | 4 <b>-</b> H           | 7.00,2.59  | 7.48      |
| 2. 63  | 4   | br    | 17 , 21 <b>-</b> H     | 3. 04      | -         |
| 2.59   | 2   | t     | 3 <b>-</b> H           | 2.86       | 7.48      |
| 2.46   | 2   | t     | 15 <b>-</b> H          | 1. 67      | 7.40      |
| 1. 79  | 2   | m     | 13 <b>-</b> H          | 3.94, 1.67 | -         |
| 1. 67  | 2   | m     | 14 <b>-</b> H          | 2.46, 1.79 | -         |

| Table 2 | <sup>1</sup> H NM R data | of aripiprazo | le( CDCl <sub>3</sub> | , solvent) |
|---------|--------------------------|---------------|-----------------------|------------|
|---------|--------------------------|---------------|-----------------------|------------|

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

| azole (CDCl <sub>3</sub> as solvent) |
|--------------------------------------|
| 3                                    |

|          | 碳原子类型 | 碳原子数 | 归属 |      |                               |  |
|----------|-------|------|----|------|-------------------------------|--|
| 化字112移 c |       |      |    | 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                     |  |

| 兴代 J     |     |   |       |       |                                       |
|----------|-----|---|-------|-------|---------------------------------------|
| 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   |   | 3     | 2.59  | 9. 52 , 2. 86                         |
| 27. 125  | 仲   | 1 | 13    | 1. 79 | 3. 94 , 2. 46 , 1. 67                 |
| 24. 388  | 一个仲 | 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 EFMS 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<sup>1</sup>H<sup>-1</sup>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

- LIJian-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>
- 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 <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H correlation spectroscopy (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H cosy), heteronuclear single-quantum coherence (HSQC), and heteronuclear multiple-bond correlation

(法主)

(HMBC), were used to deduce the structure of this compound. All the <sup>1</sup> H NMR and <sup>13</sup>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。

| PAUL: 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)。