

• 实验研究 •

布南色林的单晶培养和结构确证

李玉荃, 王亚江, 刘志友, 叶俊杰, 缪子敬
天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300193

摘要: 目的 培养布南色林的单晶, 以验证所合成的化合物为布南色林。方法 通过温度、质量浓度、溶剂的考察, 选择合适的条件, 培养出大小适合 X 射线单晶衍射检测的布南色林单晶。结果 通过 X 射线单晶衍射测定, 结果显示所得数据与文献报道一致, 证明布南色林的化学结构正确。结论 采用本法可很好地获得大小适合 X 射线单晶衍射检测的布南色林单晶, 并确证了其空间结构, 提示合成的布南色林结构正确。

关键词: 布南色林; 单晶; X 射线单晶衍射; 空间结构

中图分类号: R914.5; R927 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)03-0216-03

Single crystal culture and structure confirmation of Blonanserin

LI Yu-quan, WANG Ya-jiang, LIU Zhi-you, YE Jun-jie, MIAO Zi-jing
Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To cultivate the single crystal of Blonanserin, and to establish the structure of Blonanserin. **Method** To selected the best condition by inspecting the different temperature, concentration, and solution. At this condition the single crystal size of Blonanserin fit for X-ray analysis. **Results** The structure of Blonanserin was accurate and the data was the same with the literature report. It proved that the structure of Blonanserin was right. **Conclusion** The single crystal size of Blonanserin obtained is fit for X-ray analysis and the space structure is proved right. And it suggests the structure that synthesized by our corporation be exact.

Key words: Blonanserin; single crystal; X-ray single crystal diffraction; space structure

布南色林是由日本住友株式会社于 2008 年 1 月开发上市的最新型的非典型抗精神病药, 具多巴胺和 5-羟色胺受体双重拮抗剂活性, 对组胺、毒蕈碱和肾上腺素受体具较低的亲和力。布南色林较目前市场上的同类产品具有更低的不良反应发生率(包括体质量增加和锥体外系不良反应), 临床试验也显示, 与同类产品比较, 对更广泛的精神分裂症症状(包括阴性和阳性症状)具有疗效^[1]。目前布南色林在国外已上市剂型有 2、4、8 mg 片剂和 2% 散剂, 而在国内尚没有批准上市。本公司合成了该药物的原料药, 完成了工艺稳定工作, 且经过高效液相色谱法检测证实其质量分数较高。由于目前无法购得布南色林对照品, 仅通过红外光谱、紫外光谱、¹H-NMR、¹³C-NMR、元素分析和质谱还不能完全确认所合成的化合物具有布南色林的化学结构, 故本实验培养了布南色林的单晶, 并进行了 X 射线衍射, 确认其化学结构, 结构见图 1。

1 仪器与试剂

Rigaku MU—007 Saturn 724 CCD 单晶衍射仪;

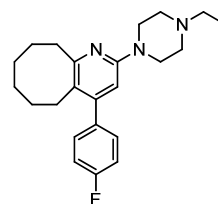


图 1 布南色林的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of Blonanserin

测定的 X 射线波长: MoK α 线 0.071 073 nm; 检测条件为 50 kV, 24 mA; 单色器为人工多层膜聚集镜; 测定软件为 Crystalclear。

布南色林样品由本公司提供; 所用试剂均为分析纯。

2 方法与结果

根据布南色林的理化性质, 参考溶解度试验结果, 分别选取氯仿、醋酸乙酯、乙醇、乙腈作为单晶培养用溶剂。称取布南色林适量, 用氯仿配制成 5、10、15 mg/mL 溶液各 3 份, 将各个质量浓度下的溶液分别放置于 5、10、20 °C 条件下培养单晶, 同时醋酸乙酯、乙醇、乙腈均按照上述方法操作^[2]。使上述

各溶液的溶剂缓慢挥发, 比较不同方法下单晶培养结果。在乙醇和乙腈溶液中, 析出的晶体均为絮状晶体; 在氯仿溶液中, 未见晶体析出, 且溶液颜色为黄色; 在醋酸乙酯溶液中, 仅当溶液质量浓度为 5 mg/mL、环境温度为 5 ℃时, 有透明状长方形晶体析出, 可适用于进行单晶检测。故最佳培养单晶方法为: 取布南色林约 50 mg, 置于洁净玻璃试管中, 用 10 mL 醋酸乙酯溶解, 置于 5 ℃环境温度中, 使溶剂慢慢挥发至有透明状长方形晶体析出, 即得。

3 结构鉴定

经 X 射线单晶衍射测定证明, 确定了送检化合物中各原子的空间相对位置, 进一步得到其分子式为 $C_{23}H_{30}FN_3$; 相对分子质量为 367.50; 同时证明该晶胞晶系属于三斜晶系, 空间群为 P-1; 晶胞指数为 $a=0.9307\text{ nm}$ 、 $\alpha=90.703^\circ$ 、 $b=1.0096\text{ nm}$ 、 $\beta=92.560^\circ$ 、 $c=1.1197\text{ nm}$ 、 $\gamma=111.424^\circ$; 结构可靠性因子为 1.022, 在标准范围 (0.95~1.05) 内; 末端原子坐标和等效各向同性位移参数数据见表 1; 各位原子之间键长数据见表 2; 各位原子之间扭转角数据见表 3。布南色林的立体结构见图 2。

表 1 末端原子坐标及等效各向同性位移参数(U_{eq})

Table 1 Final atomic coordinates and equivalent isotropic atomic displacement parameters (U_{eq})

原子	x/nm	y/nm	z/nm	U_{eq}/nm^2	原子	x/nm	y/nm	z/nm	U_{eq}/nm^2
F1	1 299.3	774.7	902.3	0.46	C11	1 058.1	798.6	439.3	0.20
N1	919.8	789.8	214.0	0.22	C12	1 126.4	794.7	561.7	0.21
N2	674.2	685.2	281.4	0.22	C13	1 158.9	907.9	643.1	0.30
N3	353.9	535.9	222.0	0.23	C14	1 218.8	902.6	757.7	0.34
C1	1 149.4	862.2	347.7	0.20	C15	1 243.5	782.1	789.2	0.31
C2	1 324.0	942.1	363.2	0.24	C16	1 212.9	667.8	712.5	0.31
C3	1 369.3	1 101.2	392.1	0.26	C17	1 154.6	675.4	598.1	0.25
C4	1 291.9	1 178.3	306.3	0.26	C18	571.3	600.2	369.3	0.23
C5	1 324.0	1 167.4	174.3	0.26	C19	408.2	592.3	342.3	0.25
C6	1 192.3	1 061.5	97.0	0.25	C20	452.9	632.1	138.3	0.25
C7	1 156.6	904.0	120.2	0.24	C21	616.4	639.9	158.2	0.25
C8	1 073.3	850.5	232.2	0.21	C22	191.1	513.9	197.7	0.32
C9	832.6	735.0	306.2	0.20	C23	122.0	428.2	86.6	0.38
C10	900.1	733.7	420.1	0.22					

表 2 键长数据

Table 2 Data of bond distance

原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm	原子键	键长/nm
F1-C15	0.136 1	C5-C6	0.152 3	N3-C22	0.145 8	C14-C15	0.136 5
N1-C8	0.133 8	C6-C7	0.152 9	C1-C11	0.139 8	C15-C16	0.136 5
N1-C9	0.133 9	C7-C8	0.150 5	C1-C8	0.139 9	C16-C17	0.138 3
N2-C9	0.138 6	C9-C10	0.139 8	C1-C2	0.150 2	C18-C19	0.150 7
N2-C18	0.145 9	C10-C11	0.137 9	C2-C3	0.153 3	C20-C21	0.150 2
N2-C21	0.146 3	C11-C12	0.149 3	C3-C4	0.152 2	C22-C23	0.150 4
N3-C19	0.145 0	C12-C17	0.138 4	C4-C5	0.153 2		
N3-C20	0.145 4	C12-C13	0.138 8	C13-C14	0.138 6		

表 3 扭转角数据

Table 3 Data of torsion angles

原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)	原子角	扭转角/(°)
C8-N1-C9	119.49	C4-C3-C2	115.08	C11-C10-C9	119.40	C16-C15-C14	122.83
C9-N2-C18	119.23	C3-C4-C5	115.51	C10-C11-C1	119.94	C15-C16-C17	118.19
C9-N2-C21	118.07	C6-C5-C4	115.61	C10-C11-C12	118.00	C16-C17-C12	121.34
C18-N2-C21	112.73	C5-C6-C7	116.23	C1-C11-C12	122.04	N2-C18-C19	110.55
C19-N3-C20	108.15	C8-C7-C6	115.23	C17-C12-C13	118.34	N3-C19-C18	111.19
C19-N3-C22	111.39	N1-C8-C1	123.19	C17-C12-C11	120.49	N3-C20-C21	110.29
C20-N3-C22	112.70	N1-C8-C7	113.64	C13-C12-C11	121.14	N2-C21-C20	111.06
C11-C1-C8	116.80	C1-C8-C7	123.16	C14-C13-C12	121.05	N3-C22-C23	112.89
C11-C1-C2	121.72	N1-C9-N2	115.62	C15-C14-C13	118.25		
C8-C1-C2	121.47	N1-C9-C10	120.97	F1-C15-C16	118.49		
C1-C2-C3	113.57	N2-C9-C10	123.39	F1-C15-C14	118.67		

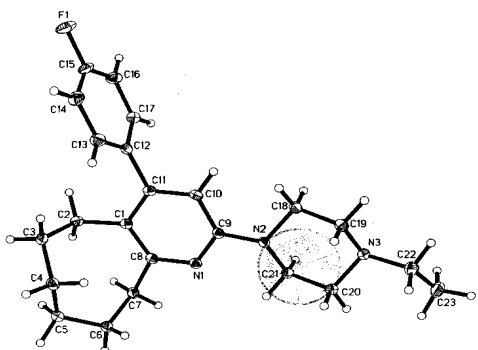


图 2 布南色林立体化学结构

Fig. 2 Stereostructure of Blonanserin

4 讨论

在该实验过程中应注意：培养布南色林单晶用溶剂应比较易于溶解样品，同时其挥发性应较好；要控制溶剂的挥发速度，尽量缓慢挥发，避免过快析出结晶。

参考文献

- [1] Suzuki K, Hiyama Y, Une T, *et al.* Crystal structure of an antipsychotic agent, 2-(4-ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta [b] pyridine (Blonanserin) [J]. *Anal Sci*, 2002,18:1289-1290.
- [2] Oka M, Hino K. AD-5423 [J]. *Drugs Fut*, 1992, 17(1): 9- 11.

《现代药物与临床》杂志过刊征订

《现代药物与临床》(2009 年 1 月由原《国外医药·植物药分册》改刊名) 现有少量《国外医药·植物药分册》1996—2005 年年度合订本，每年一本，每本 80 元(含邮资)；2006—2008 年年度合订本，每年一本，每本 90 元(含邮资)；2009—2010 年《现代药物与临床》年度合订本，每年一本，每本 100 元(含邮资)。

地址：天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编：300193

电话：022-23006823

网址：www. 中草药杂志社. com; www. tiprpress. com

电子信箱：dc@tiprpress. com

开户银行：兴业银行天津南开支行

帐号：441140100100081504

户名：天津中草药杂志社