

盐酸西替利嗪的 NMR 研究

李茜, 沈文斌*, 邹巧根

(中国药科大学 分析测试中心, 江苏 南京 210009)

摘要: 目的 研究盐酸西替利嗪在 DMSO-d₆ 溶剂中的核磁共振现象并对其质子和碳信号进行归属。方法 测定其在不同温度和加入重水条件下的各种 1D 和 2D 核磁共振谱。结果 室温下以 DMSO-d₆ 为溶剂时, 哌嗪环及其 N 原子相连的碳、氢信号均呈现多个峰或宽峰, 提高温度或加入重水后, 其碳、氢信号均出现“合并”或变窄现象。结论 室温下在 DMSO-d₆ 溶剂中, 与核磁共振“时间尺度”相比, 不同构象的盐酸西替利嗪并存; 随着温度的提高, 不同构象能快速互变, 而加入重水则形成稳定构象。

关键词: 盐酸西替利嗪; 核磁共振; 变温试验; 构象分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2003)10 - 0767 - 04

NMR studies on cetirizine hydrochloride

LI Qian, SHEN Wen bin*, ZOU Qiao gen

(Center for Instrumental Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: **Aim** To study the NMR phenomena of cetirizine hydrochloride and assign all proton and carbon signals in NMR spectra. **Methods** To record the 1D and 2D NMR spectra of cetirizine hydrochloride while changing the experimental temperature and adding D₂O into the solution. **Results** More than one NMR signal or broad peak resulting from piperazine and the attached groups with N atom were given in DMSO-d₆ solution at room temperature. “Coalescence” or narrowing had occurred for the proton and carbon signals when the experimental temperature was increased or D₂O was added into the solution. **Conclusion** Compared with the NMR “time scale”, there are more than one conformation of cetirizine hydrochloride in DMSO-d₆ solution at room temperature. The different conformation will be exchanged fast while temperature rised and the stable conformation will be existed while D₂O was added into the solution.

Key words: cetirizine hydrochloride; NMR; varied temperature experiment; conformation analysis

盐酸西替利嗪(cetirizine hydrochloride, 结构见图 1)为 H₁ 受体阻滞剂, 用于呼吸系统、皮肤及眼的过敏性疾病, 并可抑制嗜酸性细胞的游走, 具有双重抗过敏作用; 在口服剂量下, 无镇静、嗜睡等副作用^[1]。作为报批新药, 作者在对其核磁共振信号归属过程中发现, 在氘代二甲亚砜(DMSO-d₆)溶剂中, 哌嗪环及与哌嗪环 N 原子相连或相近的质子和碳信号均发生了不同程度的信号分裂或加宽现象。为探究其中原因, 同时测定了西替利嗪游离碱在 DMSO-d₆ 中

的氢谱和碳谱, 以及应用变温试验和重水(D₂O)交换试验的方法对此现象进行了研究。

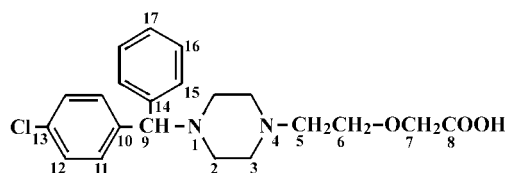


Figure 1 Structure of cetirizine hydrochloride

材料与方法

仪器与试剂 瑞士 Bruker 公司 Avance AV-500 和 AV-300 型核磁共振仪, 变温试验由 Bruker BVT 2000 数字温控仪控制; 二维谱(COSY, HMQC 和

收稿日期: 2002-10-24.

* 通讯作者 Tel: 86 - 25 - 3271560,

E-mail: shenwb2000@hotmail.com

HMBC)的测定采用脉冲梯度场技术(由 GRASP II 附件提供),最高梯度场强为 $0.65 \text{ T} \cdot \text{m}^{-1}$ 。DMSO- d_6 (氘代度 $\geq 99.5\%$)和 D_2O (氘代度 $\geq 99.0\%$)均购于北京汉威士波谱公司,其中 DMSO- d_6 为美国 CIL 公司产品。盐酸西替利嗪和西替利嗪由中国药科大学药学院新药研究中心提供,经 HPLC 检测,含量 $\geq 99.5\%$ 。

样品制备 分别称取盐酸西替利嗪样品及西替利嗪游离碱样品约 100 mg,置于 $\Phi 5 \text{ mm}$ 样品管中,加入 DMSO- d_6 0.5 mL,微热振荡溶解。

变温试验 在室温下测定西替利嗪游离碱的氢谱和碳谱;分别在不同温度下(298, 313, 333, 353 和 373 K)测定成盐样品的氢谱及在 298, 333, 353 和 373 K 下的碳谱,观察成盐样品质子和碳信号的变化。

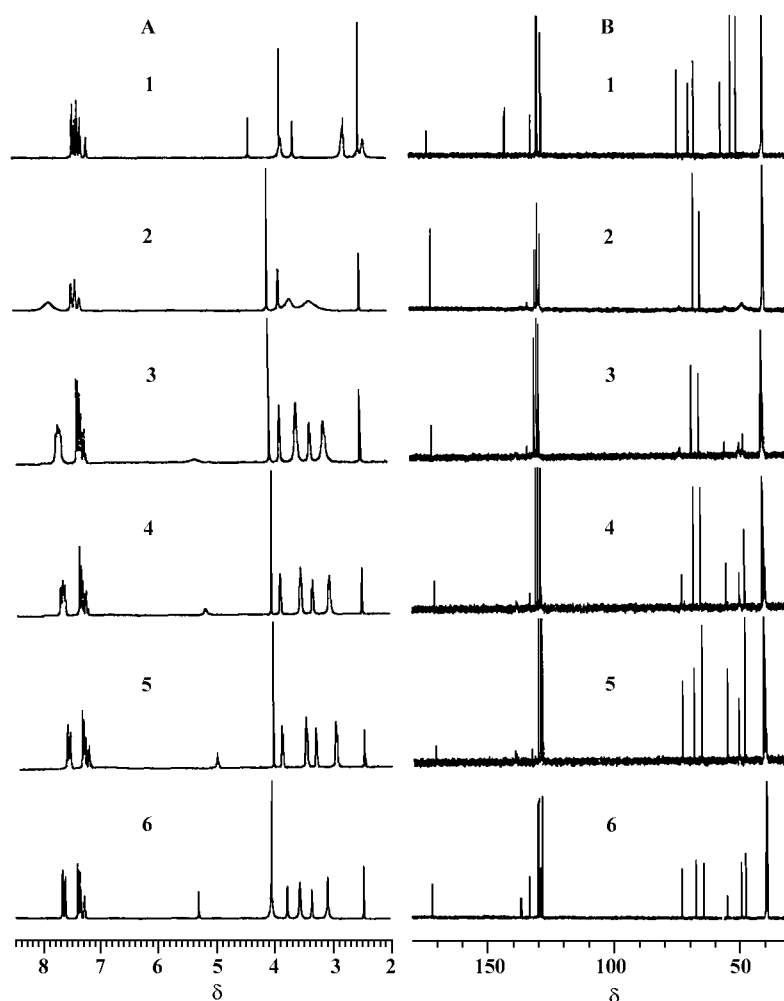
重水交换试验 在上述成盐样品溶液中,分别加入 1, 2 和 4 滴 D_2O 后测定其氢谱和碳谱,观察其

质子和碳信号的变化。当信号峰不再出现加宽现象时,分别测定其在 DMSO- d_6 + D_2O 溶剂中的 DEPT 谱、COSY 谱、HMQC 谱和 HMBC 谱,并对其进行完整的质子和碳信号归属。

结果和讨论

1 变温和加重水后试验结果

图 2 为西替利嗪和盐酸西替利嗪的 NMR 谱(溶剂: DMSO- d_6 ; 内标: TMS),其中 A 为氢谱, B 为碳谱。A1 和 B1 为西替利嗪在室温下的氢谱和碳谱, A2 和 B2 为盐酸西替利嗪在室温下的氢谱和碳谱。由图 2 A2 可发现,盐酸质子、哌嗪环质子(H_2 和 H_3)和 H_6 均产生了几几个扁平的信号峰, H_5 , H_6 , H_{15} 和 H_{11} 信号也有不同程度的展宽现象;由图 2 B2 可知, C_2 , C_3 , C_5 , C_9 , C_{10} 和 C_{14} 也均产生了不同程度的展宽现象。



1: Cetirizine 298 K; 2: Cetirizine hydrochloride 298 K; 3: 333 K; 4: 353 K; 5: 373 K; 6: With 4 drops of D_2O , 298 K

Figure 2 ^1H (A) and ^{13}C NMR (B) spectra of cetirizine hydrochloride (DMSO- d_6)

图 2 A3 和 B3, A4 和 B4, A5 和 B5 分别是温度为 333, 353 和 373 K 时盐酸西替利嗪的氢谱和碳谱。由此可看出,随着温度的升高,盐酸质子, H_2 , H_3 和 H_9 信号由多个扁平信号峰逐渐合并为一个信号峰,这种现象称之为“合并”(coalescence)^[2],其他质子信号也逐渐变窄,相应碳信号也发生变窄现象。当温度 ≥ 353 K 时,所有质子和碳信号均变为正常的尖锐的峰形。上述现象与盐酸西替利嗪在 $DMSO-d_6$ 中构象有关。当西替利嗪与 2 分子盐酸成盐时,2 个酸质子分别与西替利嗪中哌嗪环上的 2 个氮原子成盐,可从西替利嗪和盐酸西替利嗪质子和碳的化学位移值变化得到证实。当氨基与质子成盐时,所形成的 N^+ 电场使其 $\alpha-H$, $\beta-H$ 和 $\gamma-H$ 等产生低场位移,而使其 $\alpha-C$, $\beta-C$ 产生高场位移(电场效应)。本品中有相同的情况, H_2 : 2.45 \rightarrow 3.11; H_3 : 2.77 \rightarrow 3.59; H_5 : 2.74 \rightarrow 3.38; H_9 : 4.38 \rightarrow 5.32 等; C_2 : 50.1 \rightarrow 47.6; C_3 : 52.3 \rightarrow 49.2; C_5 : 56.3 \rightarrow 54.9; C_9 : 73.8 \rightarrow 72.9 等。通常,六元环的优势构象为椅式,椅式构象的环外键有 a 键和 e 键 2 种,由一种构象通过环的翻转可以变为另一种构象。哌嗪环以椅式构象存在,当 2 个氮原子均形成季胺盐后,不同构象的盐酸西替利嗪分子同时存在,当在室温下以 $DMSO-d_6$ 为溶剂测定其 NMR 谱时,盐酸质子、哌嗪环上的亚甲基质子(H_2 和 H_3)及与哌嗪环氮原子相连的 H_9 和 H_5 均呈现不同的化学位移值。这是因为与核磁共振时间尺度(NMR time scale)^[2]相比,不同的构象在慢速翻转,所以同一个质子能观察到不同的化学位移值,而相应

的碳信号也表现为宽峰(即不同构象的碳信号均能观察到)。盐酸质子与氮原子成盐后,酸质子还受到 ^{14}N 核电四极矩加宽效应的影响而使信号加宽。当温度升高时,降低了不同构象之间的活化能,使分子不同构象间可高速互变,质子信号出现了“合并”和变窄现象,碳信号亦然。环上的质子快速变换于直立与平展两种构象之间,因而可形成较尖锐单峰。当温度达到 373 K 时,测定氢谱和碳谱后,将温度降为 298 K,再测定其氢谱和碳谱,结果证实升温没有破坏样品的结构。

图 2 A6 和 B6 分别为在 $DMSO-d_6$ 溶液中加入 4 滴 D_2O 后的氢谱和碳谱(297 K)。当加入 1 滴 D_2O 后,质子信号迅速出现“合并”现象而变窄,相应的碳信号除 C_2 , C_3 和 C_9 还有部分展宽外,其他碳信号也很快变为尖锐的信号。而当加入 4 滴 D_2O 后,所有质子和碳信号均变为尖锐的峰形。此结果表明当加入适量的重水(亦即氮上的质子与 D 原子交换)后,哌嗪环以稳定的椅式构象存在。这是由于当加入 D_2O 后, H 质子被 D 原子所交换,而形成 $N-D$ 键。由于后者的键能为前者的 6~8 倍,因此哌嗪环的椅式构象要产生翻转的活化能大为增加,其构象翻转不再容易,仅以稳定的椅式构象存在,因而仅能观察到其稳定构象的核磁共振信号。

2 盐酸西替利嗪质子和碳信号的完整归属

图 3 为盐酸西替利嗪的 2D 相关谱,结合 1H 和 $^{13}CNMR$ 谱以及 DEPT 谱可对其质子和碳信号进行完整归属,结果见表 1 和表 2。

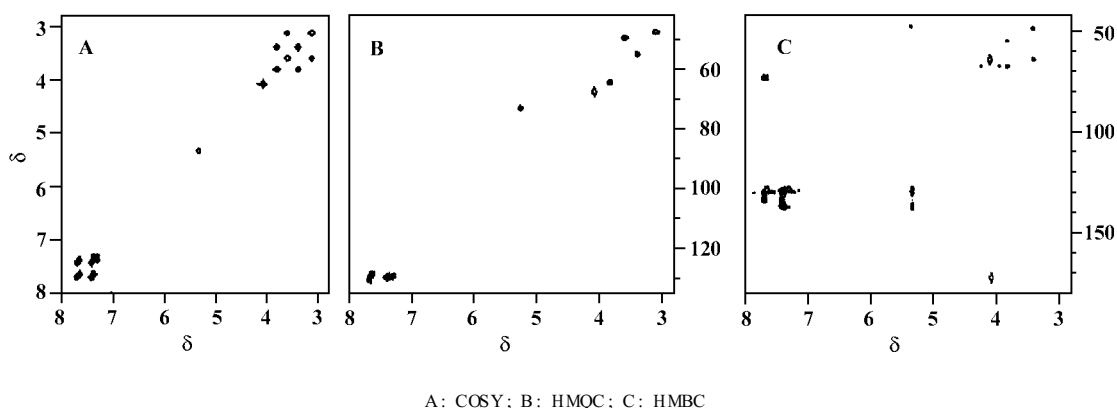


Figure 3 2D NMR spectra of cetirizine hydrochloride($DMSO-d_6 + D_2O$)

δ 5.32(1H, s) 和 4.07(2H, s) 分别为 H_9 和 H_7 ; δ 7.30(1H, t), 7.37(2H, t) 和 7.64(2H, d) 为单取代苯上的 5 个质子,由其化学位移值和峰形可知,它们分别为 H_{17} , H_{16} 和 H_{15} ; δ 7.41(2H, d) 和 7.69(2H, d) 为

对-二取代苯上的 4 个质子,其中, δ 7.69 的质子与 δ 72.9 的 C_9 有远程相关关系,为 H_{11} , δ 7.41(2H, d) 为 H_{12} ; δ 3.38(2H, t) 和 3.80(2H, t) 为 2 个相连的亚甲基,由 HMBC 谱可知, δ 3.80 的质子与 δ 67.4 的 C_7

有远程相关关系,为 H_6 , δ 3.38 为 H_5 ; δ 3.59(4H, m) 和 3.11(4H, m) 为哌嗪环上的 8 个质子,由 HMBC 谱可知,与 δ 5.32 的 H_9 有远程相关关系的仲碳 (δ 47.6) 为 C_2 ; 与 δ 3.38 的 H_5 有远程相关关系的仲碳 (δ 49.2) 为 C_3 ; 再由 HMQC 谱可得到 δ 3.11(4H, m) 为 H_2 ; 而 δ 3.59(4H, m) 为 H_3 。由 HMQC 谱可得到相应的伯碳、仲碳和叔碳,详见表 2。季碳的归属可由其化学位移值和 HMBC 谱得到: δ 171.8 为羧基碳 C_8 ; 与 δ 5.32 的 H_9 有远程相关关系的季碳为 C_{10} 和 C_{14} , 其中与 δ 7.41 的 H_{12} 有远程相关关系的季碳为 C_{10} , 而与 δ 7.37 的 H_{16} 有远程相关关系的季碳为 C_{14} , 即 δ 136.6 为 C_{10} ; 而 δ 137.1 为 C_{14} ; 另一个季碳为 C_{13} , 即 δ 133.4 为 C_{13} 。

Table 1 ^1H NMR data and COSY results of cetirizine hydrochloride ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$)

δ_{H}	Multiplets (nH)	J/Hz	Position	Correlated δ_{H}
3.11	m(4H)		H_2	3.59
3.38	t(2H)	4.5	H_5	3.80
3.59	m(4H)		H_3	3.11
3.80	t(2H)	4.5	H_6	3.38
4.07	s(2H)		H_7	-
5.32	s(1H)		H_9	-
7.30	t(1H)	7.4	H_{17}	7.37
7.37	t(2H)	7.4	H_{16}	7.64, 7.30
7.41	d(2H)	8.5	H_{12}	7.69
7.64	d(2H)	7.4	H_{15}	7.37
7.69	d(2H)	8.5	H_{11}	7.41

Table 2 ^{13}C NMR data and HMQC and HMBC results of cetirizine hydrochloride ($\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$)

δ_{C}	Position	Correlated δ_{H}	
		1J	$^nJ(n > 1)$
47.6	C_2	3.11	5.32
49.2	C_3	3.59	3.38
54.9	C_5	3.38	3.80
64.4	C_6	3.80	3.38, 4.07
67.4	C_7	4.07	3.80
72.9	C_9	5.32	7.69, 7.64
128.1	C_{15}	7.64	7.30, 5.32
128.8	C_{17}	7.30	7.64
129.3	C_{16}	7.37	-
129.5	C_{12}	7.41	7.69
130.1	C_{11}	7.69	5.32
133.4	C_{13}	-	7.69
136.6	C_{10}	-	7.41, 5.32
137.1	C_{14}	-	7.37, 5.32
171.8	C_8	-	4.07

References:

- [1] Ge QH, Zhou Z, Fu M, *et al.* Determination of cetirizine in human plasma and its pharmacokinetics by HPLC [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2000, 31(3): 124 - 127.
- [2] Michinori O. *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry* [M]. Florida: VCH Publishers Inc, 1985. 2 - 8.