

含氮化合物的构型与构象变化对核磁共振图谱的影响

华丹宇*, 易大年, 刘基宁

(上海医药工业研究院, 上海 200040)

摘要: 目的 寻找盐酸洛美利嗪等含氮化合物呈现特殊核磁图谱的内在原因。方法 假设这些化合物存在构型和构象的变化导致核磁图谱的复杂化。用核磁方法证实这种假设的可信性。结果与结论 盐酸洛美利嗪、盐酸西替利嗪两化合物的氮原子翻转形成两种椅式构象。在二甲亚砜溶液中其变换速度与核磁时标相近, 无法测得确切的化学位移。所有谱线呈现不同程度的弥散, 甚至坍塌、“消失”。加入少量水或升高测试温度降低了溶液的粘度, 变换速度快于核磁时标, 此时即可获得正常的图谱。芬氟拉明的氨基被樟脑酰胺化后限制了氮的 3 个键的翻转, 不对称氮的存在可产生另一对非对映异构体。其碳谱显示所有谱线倍增的特殊现象可得到合理的解释。

关键词: 核磁共振; 氮手性中心; 哌嗪环构象变换; 盐酸洛美利嗪; 盐酸西替利嗪; 芬氟拉明樟脑酰胺

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2003)12 - 0946 - 04

Effects of changes in conformation and configuration of N containing compounds on NMR spectra

HUA Dan-yu*, YI Da-nian, LIU Ji-ning

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Aim** To find the cause of abnormal NMR spectra of lomerizine dihydrochloride, cetirizine dihydrochloride and fenfluramine camphoramide. **Methods** Hypothesizing, in given conditions, there are changes of stereoisomeric conformation and configuration in structure of N containing compounds, it results in abnormality of NMR spectra. By using the method of NMR, it is confirmed credibly. **Results and Conclusion** The moving balance exists between two chair conformations in lomerizine dihydrochloride and cetirizine dihydrochloride. It causes that spin nuclei of whole molecule are placed in two chemical circumstance. In solution of DMSO-d₆, the speed of conformation reversal equals to the NMR time scale, so that chemical shift of spin nuclei can not be definitely determined, peaks are broadened and even collapsed. After dropping D₂O or increasing the temperature, the viscosity of the solution is decreased, the speed of reversal is quicker than NMR time scale, then normal spectra are obtained. Owing to the reversal of the three bonds of nitrogen in fenfluramine camphoramide is limited, other pair of diastereoisomer resulted from the asymmetric nitrogen can be detected by NMR. Multiplication of the peaks of ¹³C NMR is reasonably explained.

Key words: NMR; chiral nitrogen center; pyrazine ring reversal; lomerizine dihydrochloride; cetirizine dihydrochloride; fenfluramine camphoramide

盐酸洛美利嗪(1)为治疗偏头痛的药物;盐酸西替利嗪(2)对抗过敏有效;芬氟拉明(3)为减肥药。化学结构式见图1。

在以氘代二甲亚砜为溶剂进行核磁共振氢谱测试(1)和(2)时,发现整个图谱大部分的谱线发生严重畸变。特别是与哌嗪环氮连接的亚甲基、次甲基信号弥散变宽,有时几乎坍塌,甚至波及到被氟或氯取代的芳环上的质子信号。当按常规程序在溶液中滴加少量重水重新测试,结果得到了可以解释的、分

收稿日期: 2003-01-27

* 通讯作者 Tel: 86-21-62892867, 86-21-62479808-517,

Fax: 86-21-62892867

分辨率良好的正常谱图。这一奇特现象无法用氘取代活泼氢而得以合理解释。作者用手性氮原子的构型变化成功地解释了芬氟拉明樟脑酰胺谱线倍增的现象,认为(1)和(2)有可能存在哌嗪环两种椅式构象的交替变换,在一定的条件下,其变换速度与核磁共振时相相近时由“测不准”原因导致谱线加宽、弥散甚至坍塌,通过实验证明这些假设是正确的。涉及

含氮化合物的构型和构象变化以及氮手性中心问题,在一些专著^[1]中虽有简单论述,但认为,不论构型或构象都在快速变换,难以获得某一构型或构象的纯品,甚至观测到它们的存在也不容易。本文的工作结果,有助于涉及这些问题的核磁共振图谱的解读,也可能为氮的立体化学特别是手性氮化化合物的研究和开发提供一种有用的测试手段。

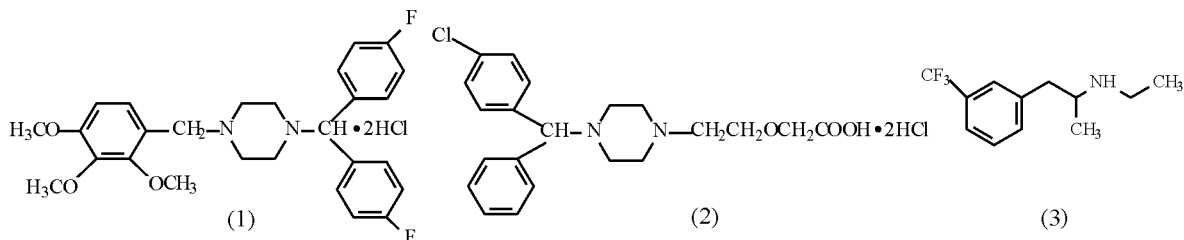


Figure 1 Structure of lomerizine dihydrochloride (1), cetirizine dihydrochloride (2) and fenfluramine (3)

仪器与试剂

INOVA-400 核磁共振仪(美国 Varian 公司); DMSO d_6 , D_2O (北京化工厂); 盐酸洛美利嗪和盐酸西替利嗪(本院化学部); 芬氟拉明樟脑酰胺(本院分析室)。

方法和结果

1 核磁共振碳谱发现芬氟拉明樟脑酰胺手性氮两个不同构型化合物的存在

在(3)的 *S*-对映体研究工作中,以 *S*-樟脑酰氯酰化(3)的 *S*-对映体获得非对映异构体之一——*S*-*S*-芬氟拉明樟脑酰胺,并用液相色谱检查了光学纯度。以碳谱验证 *S*-*S*-芬氟拉明樟脑酰胺的结构时,其谱线应为 *S*-芬氟拉明与 *S*-樟脑酰氯两化合物碳谱对应谱线的加和,但实验结果却是绝大多数谱线裂分成为一高一低的 2 条谱线。例如图 2B δ 171.0 的羰基碳成为 δ 166.5 及 δ 167.3 的 2 条谱线。 δ 137.4 的一个芳香碳成为 δ 139.2 及 δ 140.1 的 2 条谱线。手性色谱分析表明 *S*-芬氟拉明不含 *R*-型对映体,故排除了多出的一套谱线归属于 *R*-*S*-芬氟拉明樟脑酰胺的可能。当以 *S*-樟脑酰氯作用于芬氟拉明消旋体时生成的 *R*-*S* 与 *S*-*S*-芬氟拉明樟脑酰胺混合物,其碳谱示于图 2A。由该图可以看出此时的每条谱线已成为 4 条谱线。例如上述的羰基碳成为 δ 166.3, δ 166.6, δ 167.2 及 δ 167.3 共 4 条谱线。而对应的芳香碳则成为 δ 139.1, δ 139.3, δ 140.0 及 δ 140.1 共 4 条谱线。这一现象的唯一解答是手性氮原子的影响。生成的产物是 *S*-*S*(*N*)-*S*, *S*-*R*(*N*)-*S*,

R-*S*(*N*)-*S*, *R*-*R*(*N*)-*S* 四个非对映异构体的混合物,其结构式见图 3。

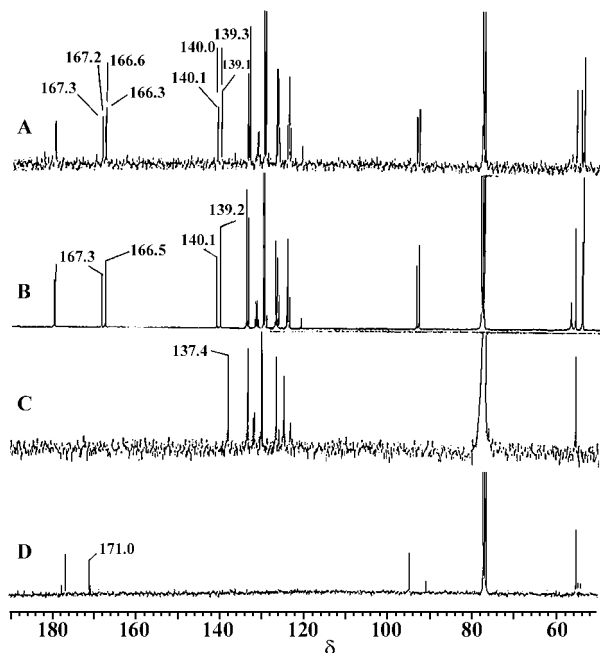


Figure 2 ^{13}C NMR spectra of *RS*, *SS*-fenfluramine camphoramide (A), *SS*-fenfluramine camphoramide (B), *S*-fenfluramine (C) and *S*-camphoracylchloride (D) in $CDCl_3$

空间结构的差异反映每个碳的谱线位置呈现微小的差异(也有个别偶然重叠)。手性氮与手性碳不同之处在于以未共享电子对作为最小的取代基,与另外 3 个不相同的取代基在一定程度上可自由翻转亦即 *R* 与 *S* 之间可交替变换。图 4 为处在可变换的两种化学环境的自旋核其谱线形状与变换速度

的关系图^[2]。对于芬氟拉明樟脑酰胺而言,氮原子上接有一个大的樟脑取代基导致 $R(N)$ 与 $S(N)$ 的变换受阻而变慢,因此可显示各自的谱线成为图 4A 所示的双峰。芬氟拉明的氮原子上连接一个氢原子, $R(N)$ 与 $S(N)$ 构型可快速翻转,其结果是只呈现图 4C 的单一谱线。以上运用手性氮的特性,合理地解释了碳谱谱线出现倍增的现象。如果能获得氮原子上 3 个不同取代基无法自由翻转的手性氮化合物^[3],并衍生成为一对非对映异构体,观察其核磁共振的碳谱,上述理论上的推测可获得完全肯定。

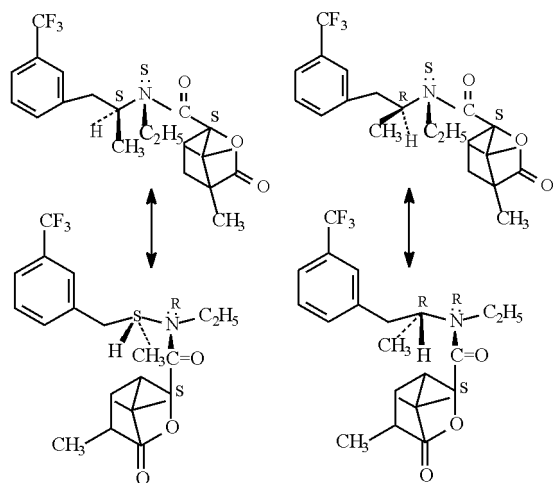


Figure 3 Diastereoisomer of fenfluramine camphoramidate

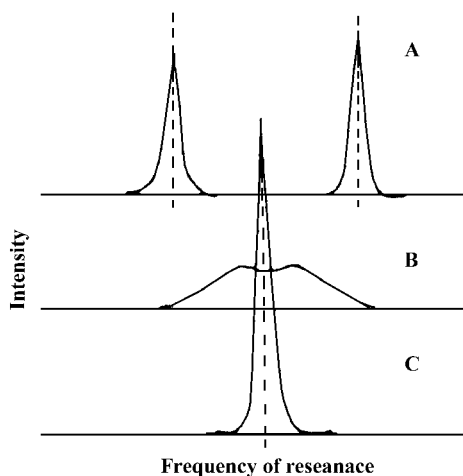


Figure 4 Line shape of spin-nuclei in two chemical circumstance of slow reverse speed (A), middle reverse speed (B) and high reverse speed (C)

2 洛美利嗪与西替利嗪的哌嗪环椅式构象的变化对核磁图谱的影响

图 5 和图 6 的 D 谱分别为(1)及(2)的氢谱,谱线显示畸变。C 为加入重水后谱线趋于正常的图谱,为证实不是氘代的原因改善了 D 谱的谱线加宽

的畸变现象,以等量的水代替重水加入测试溶液中,所得 B 图显示了与 C 图的同样结果。

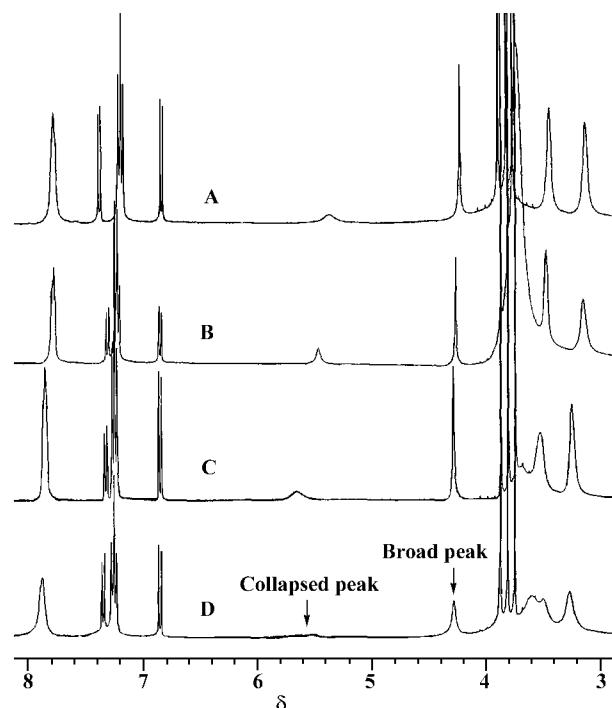


Figure 5 ¹H NMR spectra of lomerizine dihydrochloride 70 °C (A), add H₂O (B), add D₂O (C) and 30 °C (D)

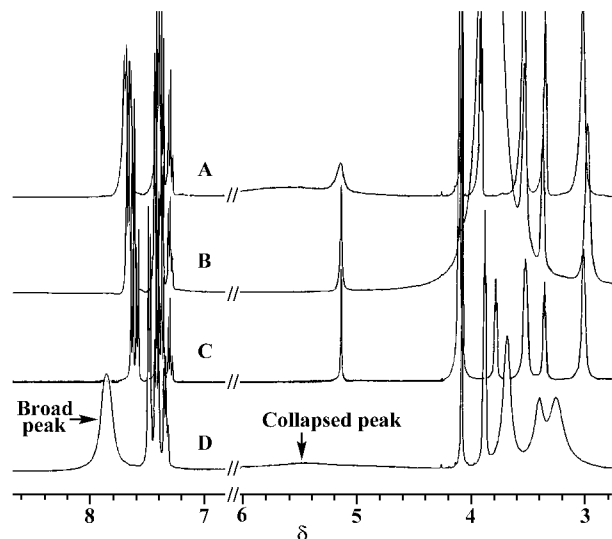


Figure 6 ¹H NMR spectra of cetirizine dihydrochloride 70 °C (A), add H₂O (B), add D₂O (C) and 30 °C (D)

由于 C-N 键的键长与 C-C 键十分接近,因此通常认为哌嗪环与环己烷类似,亦可形成可以互变的两种椅式构象。以(1)为例其构象的变换如图 7 所示,但这种构象的动态变换使得所有氢原子都处在两种不同的化学环境且互相变换。

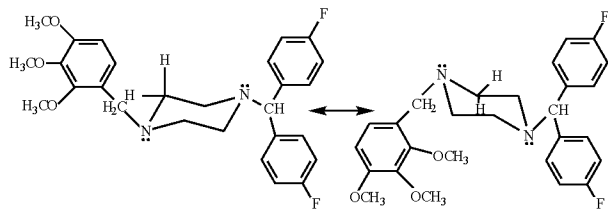


Figure 7 Moving balance of between two chair conformations in Lomerizine

根据峰形弥散变宽的现象,比较图 4 可以推测两种构象的变换速度应与核磁时标相当,谱线属于图 4B 类型。在二甲亚砜中加入少量重水或水,降低了溶剂的粘度从而加快了变换速度,谱线趋于图 4C 的类型亦即获得了正常的图谱。为证实这一推测,升高测试温度到 70 °C 左右,可得到类似图 5 和 6 的 C 图结果,但峰的尖锐程度稍逊。最近,作者分析到 2 种药物样品,均为哌嗪环上有碳甲基取代,甲基特地表现出 2 个化学位移值,这是环的椅式构象互变受阻而变慢使甲基表现为图 4A 的线型,从而增加了这些推测得到证明的可信性。

讨论

本文运用手性氮的构型变化以及哌嗪环所形成的构象变化,合理地解释了洛美利嗪等化合物氢谱、碳谱等畸变的图谱。并认为可通过更换溶剂或变更测试温度,以改变构型、构象的变换速度,以期获得所需的图谱,了解其内在原因对图谱分析有所裨益。手性氮原子的 3 个取代基易于以氮为中心前后翻转,因此难以观察或分离其对映体的存在。在一定条件下,本文工作观察到手性氮化合物两种不同构型的存在,为氮的手性化合物的研究和测试,提供了可能有用的一种方法。

致谢:本文讨论中部分问题,得到梁晓天教授的指导。

References:

- [1] Testa B. *Principles of Organic Stereochemistry* [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1979. 125 - 126.
- [2] Yi DN, Xu GY. *NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis* (核磁共振波谱在药物分析中的应用) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishers, 1985. 82 - 84.
- [3] Ye XL. *Stereochemistry* (立体化学) [M]. Beijing: Higher Education Publishing House, 1983. 52.