

盐酸坦索罗辛的波谱学研究

刘英华¹, 原现瑞¹, 陈晓霞¹, 李润岩²

(1. 河北科技大学河北省分析测试研究中心, 河北石家庄 050018; 2. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

摘要: 对盐酸坦索罗辛的红外光谱(FT-IR)、一维及二维核磁共振谱(¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, HSQC, HMB) 进行了解析, 对其所有的 NMR 谱信号进行了归属, 讨论了红外特征吸收峰所对应的官能团的振动形式, 确证了盐酸坦索罗辛的结构。

关键词: 核磁共振; 归属; 2D NMR; FT-IR; 盐酸坦索罗辛

中图分类号: R944 文献标识码: A

Structure elucidation of tamsulosin hydrochloride by FT-IR and NMR spectra

LIU Ying-hua¹, YUAN Xian-rui¹, CHEN Xiao-xia¹, LI Run-yan²

(1. Hebei Research Center of Analysis and Testing, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China; 2. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: The infrared spectrum, 1D and 2D NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, HSQC and HMB) spectra of tamsulosin hydrochloride were reported and interpreted. All the NMR signals were assigned. The infrared spectrum was analyzed to derive the types of vibration of the functional groups. The structure of tamsulosin hydrochloride was elucidated.

Key words: nuclear magnetic resonance; structure elucidation; 2D NMR; FT-IR; tamsulosin hydrochloride

盐酸坦索罗辛(tamsulosin hydrochloride) 是长效 α 1A 肾上腺素受体拮抗剂, 由日本山之内制药公司开发, 1993 年首次在日本上市。盐酸坦索罗辛临床主治良性前列腺增生^[1,2]。其疗效显著, 副作用小, 广泛应用于临床^[3,4]。

盐酸坦索罗辛化学名为(*R*)-5-(2((2-(2-乙氧基苯氧基)乙基)氨基)丙基)-2-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐, 分子式为 C₂₀H₂₈N₂O₅S · HCl, 外观呈白色结晶性粉末, $[\alpha]_D^{24} = -4.1(c 0.45, MeOH)$, 熔点为 228~230 °C^[5], 化学结构式如图 1 所示。

已有专利和文献报道了盐酸坦索罗辛的化学合成工艺(化学拆分)^[6-9], 也有使用酶法选择性合成关键手性中间体, 再转化成产品的报道^[10], 但只是报道了简单的¹H NMR, ¹³C NMR 和 IR 归属和表征。笔者详细报道了盐酸坦索罗辛的红外光谱(FT-IR)、一维及二维核磁共振谱(¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, HSQC 和 HMB), 对其所有的 NMR 信号进行了归属, 讨论了红外特征吸收峰所对应的官能团的振动形式, 确证了盐酸坦索罗辛的结构。

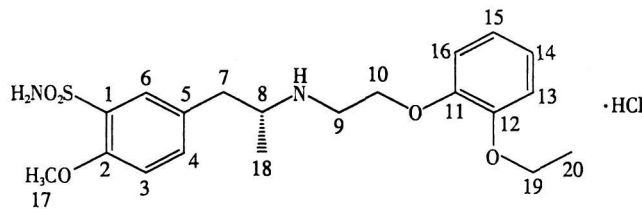


图1 盐酸坦索罗辛的分子结构式

Fig. 1 Structure of tamsulosin hydrochloride

1 实验部分

1.1 试样与仪器

盐酸坦索罗辛由河北省武邑慈航药业有限公司提供,批号为050101, HPLC 纯度 $\geq 99.0\%$; 氘代 DMSO 是 Cambridge Isotope Laboratories Inc 产品。

FT-IR 在 Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪上测定。将 0.4 mL 氘代 DMSO 溶解约 20 mg 样品, 转入 5 mm 样品管中, 于 22 °C 使用 BBO 多核探头在 Bruker AVANCE II 500 超导核磁共振波谱仪上测定所有 NMR 谱图。

1.2 实验条件

FT-IR 实验采用 KBr 压片法, 分辨率为 4 cm^{-1} 。

^1H 观测频率为 500.13 MHz, ^{13}C 观测频率为 125.76 MHz。 ^1H NMR: 谱宽为 5 000 Hz, 采样时间为 5.96 s, 扫描次数为 16 次, 弛豫延迟 2 s, 数据点为 65 536。 ^{13}C NMR: 谱宽为 29 762 Hz, 采样时间为 1.10 s, 扫描次数为 1 024 次, 弛豫延迟 4 s, 数据点为 65 536。DEPT 谱在 $\theta = 90^\circ$ 和 $\theta = 135^\circ$ 测定。 ^1H - ^1H COSY, HSQC, HMBC 实验采用 Bruker NMR 谱仪 TOPSPIN 软件标准脉冲程序(梯度脉冲场), ^1H - ^1H COSY, HSQC 扫描次数都是 16 次, F2 维数据点是 1 048, F1 维数据点是 256, 经线性预测后进行傅里叶变换。HMBC 扫描次数是 256 次, F2 维数据点是 2 096, F1 维数据点是 256, 经线性预测后进行傅里叶变换。

2 结果与讨论

2.1 红外吸收光谱

盐酸坦索罗辛的红外光谱中, $3\,303.8\text{ cm}^{-1}$ 峰是亚胺基 $-\text{NH}$ 的不对称伸缩振动; $3\,082.4\text{ cm}^{-1}$ 峰是苯环 $-\text{CH}$ 的不对称伸缩振动; $2\,981.0, 2\,849.3\text{ cm}^{-1}$ 峰是甲基、亚甲基的不对称伸缩振动吸收; $1\,589.6, 1\,498.8, 1\,454.3\text{ cm}^{-1}$ 峰是苯环的骨架振动; $1\,251.4\text{ cm}^{-1}$ 强峰是 $-\text{CN}$ 的伸缩吸收峰; $1\,160.1\text{ cm}^{-1}$ 峰是 $-\text{COC}-$ 振动吸收峰; $1\,338.0, 1\,180.0\text{ cm}^{-1}$ 强峰是磺酰胺基振动吸收^[1]。盐酸坦索罗辛的红外吸收光谱见图 2。

2.2 核磁共振谱

盐酸坦索罗辛的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, HSQC 和 HMBC 谱图分别见图 3—图 6。

盐酸坦索罗辛分子结构中有 20 个碳原子和 29 个质子, 其中有 4 个活泼氢。 ^1H NMR 谱中共有 17 组峰, 积分总数是 29, 和分子式相符合。活泼氢分别是磺酰胺基氢、亚胺基氢和盐酸氢原子, 重水交换后 $\delta_{\text{H}} 9.480$ (br, s), $\delta_{\text{H}} 7.088$ (2H, s) 和 $\delta_{\text{H}} 2.702$ (1H, t) ^1H 信号消失, 同时 HSQC 谱没有活泼质子相关峰, 可以指认以上 4 组峰为活泼氢。盐酸质子处于最低场 ($\delta_{\text{H}} 9.480$ (br, s)), 亚胺质子处于高场 ($\delta_{\text{H}} 2.722$ (1H, t)), $\delta_{\text{H}} 7.088$ (2H, s) 归属磺酰胺基氢。

从 ^1H NMR 谱可以推断出大部分 ^1H 谱线的归属。分子结构中 17 位甲氧基氢是孤立体系, $\delta_{\text{H}} 3.894$ (3H, s) 归属 H-17。 $\delta_{\text{H}} 4.017$ (2H, t, $J = 7\text{ Hz}$) 归属为亚甲基氢 H-19, 连接端甲基, 同时连接氧取代基。 δ_{H}

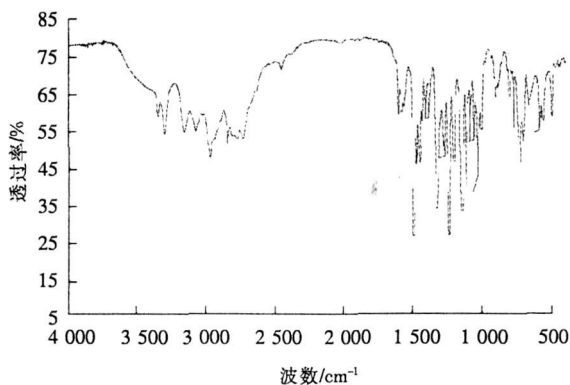


图2 盐酸坦索罗辛的红外吸收光谱

Fig. 2 IR spectrum of tamsulosin hydrochloride

1.253(3H, *t*, $J = 7$ Hz) 归属 H-20, 和 H-19 属同一自旋体系, 被邻位亚甲基氢裂分成三重峰。 δ_{H} 4.358(2H, *t*, $J = 5$ Hz) 推断也是连接氧的亚甲基, 归属 H-10, 被邻位亚甲基氢裂分成三重峰。 δ_{H} 3.410(2H, *s*, board) 归属 H-9, 受邻位 ^{14}N 核四极矩弛豫效应影响, 谱线变宽。 δ_{H} 1.174(3H, *d*, $J = 6.5$ Hz) 归属 H-18, 被 H-8 裂分成二重峰; δ_{H} 3.550(1H, *s*, board) 归属 H-8, 受邻位 N 原子的影响谱线加宽表现出单峰; δ_{H} 3.378(2H, *d*) 归属 H-7, 受到邻位次甲基 H-8 的耦合裂分成两重峰, 同时受苯环的去屏蔽效应移向低场。

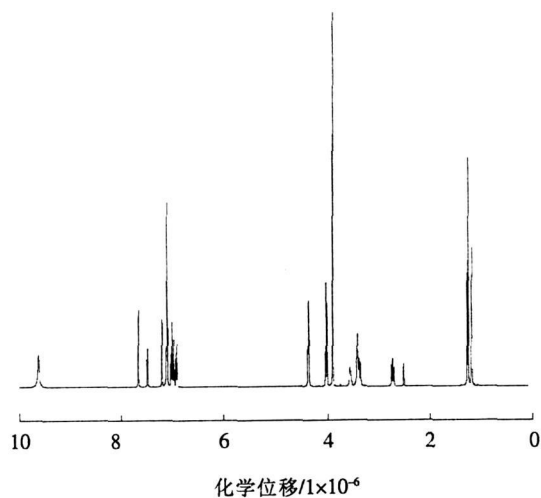


图3 盐酸坦索罗辛的 ^1H NMR谱图

Fig. 3 ^1H NMR spectra of tamsulosin hydrochloride

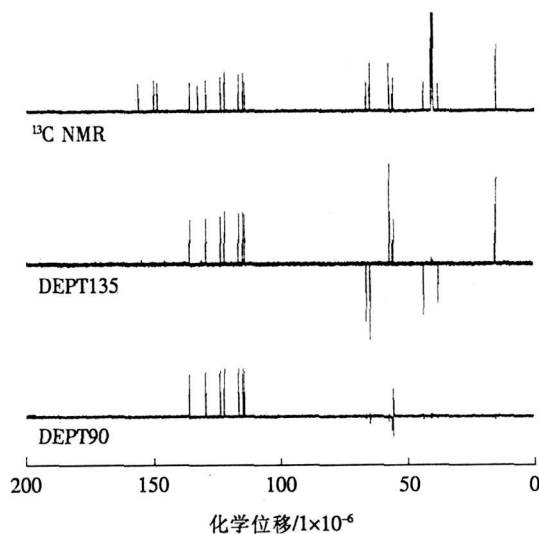


图4 盐酸坦索罗辛的 ^{13}C NMR, DEPT90 和 DEPT135

Fig. 4 ^{13}C NMR, DEPT90 and DEPT135 spectra of tamsulosin hydrochloride

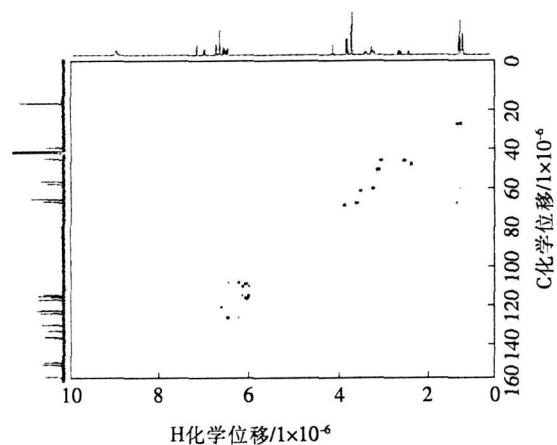


图5 盐酸坦索罗辛的HSQC谱图

Fig. 5 HSQC Spectra of tamsulosin hydrochloride

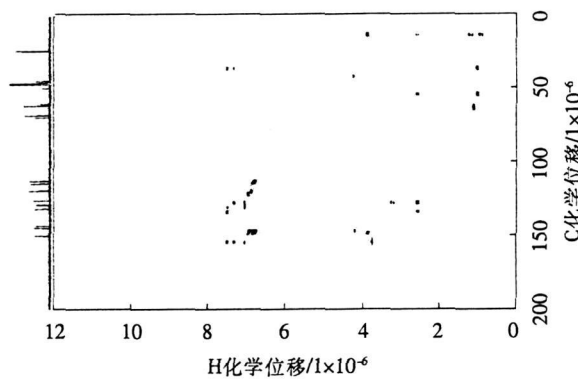


图6 盐酸坦索罗辛的HMBC谱图

Fig. 6 HMBC Spectra of tamsulosin hydrochloride

^1H - ^1H COSY 表明, δ_{H} 3.550 和 δ_{H} 1.173 相关(H-8/H-18), δ_{H} 4.012 和 δ_{H} 1.253 相关(H-19/H-20), δ_{H} 3.550 和 δ_{H} 2.722 相关(H-8/NH), δ_{H} 3.410 和 δ_{H} 4.358 相关(H-9/H-10), δ_{H} 7.462 和 δ_{H} 7.182 相关(H-3/H-4), 证实了前面的 H-9/H-10 体系、H-19/H-20 体系和 H-8/H-18 体系归属正确。

其余谱线对应于芳环氢, δ_{H} 7.638(1H, *s*) 归属 H-6, 孤立体系。 δ_{H} 7.462(1H, *d*, $J = 8$ Hz) 及 δ_{H} 7.182(1H, *d*, $J = 8$ Hz) 属于同一自旋体系, 相互裂分成双峰, HMBC 谱 δ_{H} 7.182 和 G-7 (δ_{C} 37.74) 有远程相关, 归属 H-4; δ_{H} 7.462 归属 H-3, 受间位甲氧基的去屏蔽效应移向低场。 δ_{H} 6.960 和 δ_{H} 6.901 都是三重裂分($J = 7$ Hz), 各裂分峰又被间位 H 远程耦合裂分成双峰($J = 2$ Hz), 对应于 H-14 或 H-15。 δ_{H} 7.001 和 δ_{H} 7.082 是双峰($J = 8$ Hz), 各裂分峰又被间位 H 远程耦合裂分成双峰($J = 1.5$ Hz), 对应于 H-13 或 H-16。具体归属需要同时参考 HSQC 和 HMBC 确定。

^{13}C NMR 和 DEPT 谱显示 20 条谱线, 和分子中含有 20 个碳原子吻合。 δ_{C} 155.36, 149.21, 147.80, 131.71, 128.76 是季碳; δ_{C} 134.94, 128.66, 122.78, 121.19, 115.78, 114.01, 113.34, 55.21 是 CH; δ_{C} 65.63, 64.14, 43.50, 37.74 是 CH_2 ; δ_{C} 56.59, 15.31, 15.12 是 CH_3 。

HSQC 谱表明: δ_{C} 15.12 (G-20) 和 δ_{H} 1.253 (H-20) 相关; δ_{C} 15.31 (G-18) 和 δ_{H} 1.173 (H-18) 相关; δ_{C} 37.74 (G-7) 和 δ_{H} 3.365 (H-7) 相关; δ_{C} 43.50 (G-9) 和 δ_{H} 3.409 (H-9) 相关; δ_{C} 55.21 (G-8) 和 δ_{H} 3.550 (H-8) 相关; δ_{C} 56.59 (G-17) 和 δ_{H} 3.891 (H-17) 相关; δ_{C} 64.14 (G-19) 和 δ_{H} 4.012 (H-19) 相关; δ_{C} 65.63 (G-10) 和 δ_{H} 4.358 (H-10) 相关; δ_{C} 113.34 (G-3) 和 δ_{H} 7.182 (H-3) 相关; δ_{C} 114.01 和 δ_{H} 7.001 相关; δ_{C} 115.78 和 δ_{H} 7.073 相关; δ_{C} 121.19 和 δ_{H} 6.900 相关; δ_{C} 122.78 和 δ_{H} 6.960 相关; δ_{C} 128.66 (G-6) 和 δ_{H} 7.638 (H-6) 相关; δ_{C} 134.94 (G-4) 和 δ_{H} 7.463 (H-4) 相关。这样大部分的非季碳原子都能归属^[1], 剩余季碳和不确定的芳环碳需要用 HMBC 谱推断。

HMBC 谱表明, δ_{C} 149.21 和 δ_{H} 4.012 (H-19) 远程相关, 归属为 G-12; δ_{C} 149.21 和 δ_{H} 7.073 远程相关, δ_{H} 7.073 归属为 H-13, 相对应 δ_{C} 115.78 归属为 G-13; δ_{C} 122.78 和 δ_{H} 7.073 远程相关, δ_{C} 122.78 归属为 G-14, 相对应 δ_{H} 6.960 归属为 H-14; δ_{C} 147.80 和 δ_{H} 4.358 (H-10) 远程相关, 归属为 G-11; δ_{C} 147.80 (G-11) 和 δ_{H} 7.001 远程相关, δ_{H} 7.001 归属为 H-16, 相对应 δ_{C} 114.01 归属为 G-16; δ_{C} 114.01 (G-16) 和 δ_{H} 6.900 远程相关, δ_{H} 6.900 归属为 H-15, 相对应 δ_{C} 121.19 归属为 G-15^[11]。

δ_{C} 155.36, δ_{H} 7.463 (H-3), δ_{H} 3.891 (H-17) 均远程相关, 归属为 G-2。 δ_{C} 128.76, δ_{H} 7.182 (H-4), δ_{H} 3.365 (H-7) 均远程相关, 归属为 G-5。 δ_{C} 131.71 和 δ_{H} 7.638 (H-6) 远程相关, 归属为 G-1。HMBC 谱中其他的远程相关也符合以上对季碳信号的归属。HMBC 谱显示的主要远程相关关系见图 7, 盐酸坦索罗辛 ^1H , ^{13}C NMR 谱图数据的归属情况见表 1。

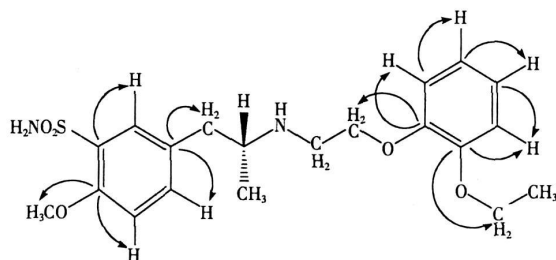


图 7 盐酸坦索罗辛的 HMBC 谱显示的关键碳氢远程相关关系

Fig. 7 Key HMBC correlations of tamsulosin hydrochloride

表 1 盐酸坦索罗辛 ^1H , ^{13}C NMR 信号的归属情况

Tab. 1 Assignment of NMR data of tamsulosin hydrochloride

序号	δ_{H}	δ_{C}	DEPT	序号	δ_{H}	δ_{C}	DEPT
1	—	131.71	季碳	11	—	149.21	季碳
2	—	155.36	季碳	12	—	147.80	季碳
3	7.182, <i>d</i>	113.34	CH	13	7.073	115.78	CH
4	7.463, <i>d</i>	134.94	CH	14	6.960, <i>m</i>	122.78	CH
5	—	128.76	季碳	15	6.900, <i>m</i>	121.19	CH
6	7.638, <i>s</i>	128.66	CH	16	7.001, <i>d</i>	114.01	CH
7	3.365, <i>m</i>	37.74	CH_2	17	3.891, <i>s</i>	56.59	CH_3
8	3.550, <i>s, br</i>	55.21	CH	18	1.173, <i>d</i>	15.31	CH_3
9	3.409, <i>s, br</i>	43.50	CH_2	19	4.012, <i>m</i>	64.14	CH_2
10	4.358, <i>t</i>	65.63	CH_2	20	1.253, <i>t</i>	15.12	CH_3

3 结 语

盐酸坦索罗辛分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} \cdot \text{HCl}$, ^{13}C 和 ^1H NMR 实验结果与其结构式一致, 由 DEPT 实验

确定了全去耦¹³C NMR 谱中各碳的类型,根据¹H-¹H COSY,HSQC 谱归属了含质子的碳原子,HMBC 谱显示出碳氢远程耦合的异核相关信息,推断了季碳信号的归属和结构单元的连接顺序。盐酸坦索罗辛的红外光谱中显示出各基团的特征吸收峰。根据以上分析结果确证了盐酸坦索罗辛的化学结构。

参考文献:

- [1] 许轶男. 排尿障碍治疗药物盐酸坦索罗辛的研究与开发[J]. 中国医药情报, 1996, 2(3): 173-175.
- [2] MAR K. The clinical development of omnic (tamsulosin) controlled absorption system (OCAS1)[J]. European Urology Supplements, 2005, (4): 5-9.
- [3] 胡云飞, 李 琴, 王玲珑, 等. 盐酸坦索罗辛在慢性前列腺炎治疗中的临床应用[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(7): 420-421.
- [4] 余晋荣. 盐酸坦索罗辛的临床应用[J]. 海峡药学, 2006, 18(1): 143-146.
- [5] NIIGATA K, FUJIKURA T. Sulfamoyl substituted Phenethylamine Derivatives with α -adrenergic Blocking Activity for Use as Antihypertensives and Their Pharmaceutical Compositions[P]. EP: 34432A, 1988-03-15.
- [6] NIIGATA K, FUJIKURA T. Preparation of (Phenoxyethylamino) Propylbenzenesulfonamide Derivatives as α -blockers[P]. JP: 62/114952, 1987-05-26.
- [7] OKADA M, YOSHIDA K, TAKANOBU K. Process for Producing Optically Active *m*-(aminoalkyl) benzenesulfonamide Derivatives Useful as Antihypertensives and as Drug Intermediates[P]. EP: 257787, 1988-03-02.
- [8] BORUT F, ANTON C, BORUT F, et al. Preparation of *R*-5(2-(2-ethoxyphenoxyethylamino) propyl)-2-methoxybenzenesulfonamide Hydrochloride of High Chemical[P]. WO: 2005063702, 2005-07-14.
- [9] 杜洪光, 李 明, 左洪剑, 等. 盐酸坦索罗辛的合成[J]. 化学试剂, 2007, 29(9): 541-543.
- [10] DANIELA A, ELISABETTA B, CLAUDIO F. A new enzymatic approach to (*R*)-tamsulosin hydrochloride[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2007, 18: 488-492.
- [11] 宁永成. 有机化合物结构鉴定与有机波谱学[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2000.

(上接第 316 页)

综合以上分析,该车型大部分区域温度分布能够满足夏季热舒适性要求,但局部区域有待改进。

3 结 论

尽管常温时物体热辐射的强度比较低,在许多传热问题中可以忽略,但对于轿车车室热舒适性计算,其流场分布很不均匀,许多区域气流流速很低,对流换热强度也很低,此时固体壁面间的辐射换热成为一种重要换热形式,不应轻易忽略。

与进出风口均布置在前端相比,采用文中所示的布置可以改善车室内的气流速度和温度分布情况。

CFD 计算可以预测车室内温度场和流场分布情况,筛选车室气流组织设计方案,这样既缩短设计周期,节省人力、物力与财力,又可以进行优化控制,以获得满意的空调效果。

参考文献:

- [1] 孙学军, 苏志军, 丁国良. 轿车空调车室内空气流场数值模拟[J]. 上海交通大学学报, 1996, 30(2): 19-22.
- [2] JOACHIM C. Numerical simulation of the flow in a passenger compartment and evaluation of thermal comfort of the occupants[DB/CD]. www.sae.org, 2008-05-10.
- [3] ARONSON D, CHRONEER Z, ELOFSSON P. Comparison between CFD and PIV measurements in a passenger compartment[DB/CD]. www.sae.org, 2008-05-12.
- [4] HUCHO W. Aerodynamics of Road Vehicles[M]. Warrendale (Pa): Society of Automotive Engineers Inc, 1998.
- [5] HOLMAN J P. Heat Transfer[M]. New York: McGraw-Hill, 1990.
- [6] TANNEHILL J C, ANDERSON D A, PLETCHER R H. Computational Fluid Mechanics and Heat Transfer[M]. Washington: Hemisphere Pub Corp, 1979.
- [7] 陈孟湘. 汽车空调[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 1991.