

文章编号: 1000-4556(2007)02-0223-08

## 含芳基噻唑糖基胍的 NMR 研究

李 根<sup>1</sup>, 曹玲华<sup>1,2\*</sup>

(1. 新疆大学 化学化工学院, 新疆 乌鲁木齐 830046;

2. 南开大学 元素有机化学国家重点实验室, 天津 300071)

**摘 要:** 通过对 4 种含芳基噻唑半乳吡喃糖基胍的<sup>1</sup>H NMR 谱的分析, 确证其糖苷键为 β-构型, 对其一般特征进行了对比和讨论, 并用<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, gHMQC, gHMBC, NOESY 等 2D NMR 技术对它们的<sup>1</sup>H 和<sup>13</sup>C NMR 谱峰进行了全归属。

**关键词:** 核磁共振; 归属; 2D NMR; 芳基噻唑; 半乳吡喃糖基胍

**中图分类号:** O657.61      **文献标识码:** A

## 引 言

糖类在自然界分布很广, 且具有重要的生物功能, 一切重要的生命活动过程都有作为内源物质的糖的参与<sup>[1]</sup>。近年来的各项研究表明, 糖及其缀合物糖蛋白、糖酯等在细胞间的识别与细胞内的代谢, 抗原与抗体的结合, 蛋白质构象与抗降解作用中都具有十分重要的意义。由于科学技术的迅猛发展, 糖类作为支持组织和能量来源的传统观点已被突破, 故而被人们视为具有重大生化意义的物质。胍基官能团在许多生物过程中起着重要的作用, 而含有胍基的分子多表现出如抗病毒<sup>[2,3]</sup>、对酶的抑制<sup>[4]</sup>、治疗糖尿病<sup>[5]</sup>、抗 HIV-PR<sup>[6]</sup>等生理活性。随着合成方法的改进, 胍类化合物在化学和医药等方面的应用越来越多, 并引起了科学家们极大的兴趣。我们用四乙酰化的半乳吡喃糖基异硫氰酸酯为原料, 合成了 4 种含芳基噻唑的半乳吡喃糖基胍, 合成路线如 **Scheme 1** 所示, 对于它们的 NMR 归属尚未见文献报道。本文用 1D NMR 和 2D NMR 技术对新化合物的<sup>1</sup>H 和<sup>13</sup>C NMR 进行了全归属。

**收稿日期:** 2006-08-21; **收修改稿日期:** 2006-09-30

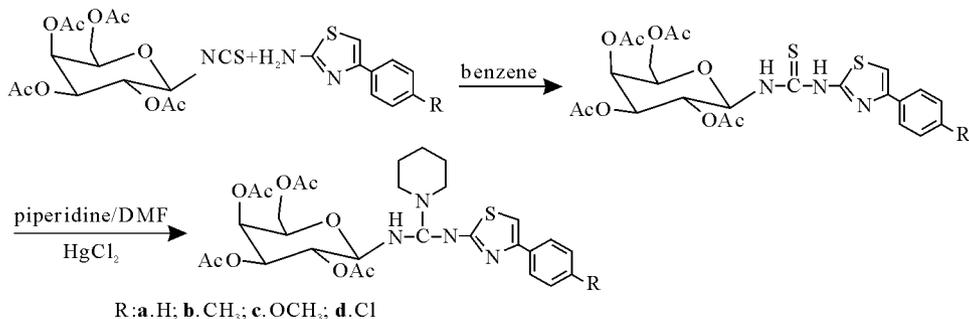
**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(29962002、20462006); 南开大学元素有机化学国家重点实验室资助项目。

**作者简介:** 李根(1980-), 男, 山东人, 硕士研究生。\* 通讯联系人: 曹玲华, 电话: 0991-8582654-8225, E-mail: clhxj@xju.edu.cn.

## 1 实验部分

### 1.1 样品的合成

4 种化合物(化合物 **a**: *N,N*-五亚甲基-*N'*-(4-苯基噻唑-2-基)-*N''*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- $\beta$ -*D*-半乳吡喃糖基)胍, 化合物 **b**: *N,N*-五亚甲基-*N'*-(4-对甲苯基噻唑-2-基)-*N''*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- $\beta$ -*D*-半乳吡喃糖基)胍, 化合物 **c**: *N,N*-五亚甲基-*N'*-(4-对甲氧苯基噻唑-2-基)-*N''*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- $\beta$ -*D*-半乳吡喃糖基)胍, 化合物 **d**: *N,N*-五亚甲基-*N'*-(4-对氯苯基噻唑-2-基)-*N''*-(2,3,4,6-四-*O*-乙酰基- $\beta$ -*D*-半乳吡喃糖基)胍)的合成是以乙酰化半乳糖异硫氰酸酯为原料, 与取代的苯接噻唑胺生成硫脲, 再在  $\text{HgCl}_2$  的作用下与六氢吡啶反应. 其结构经元素分析和 IR, MS,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY, *g*HMQC (gradient  $^1\text{H}$  Detected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence, 带梯度场的 $^1\text{H}$  检测的异核多量子相关谱), *g*HMBC (gradient  $^1\text{H}$  Detected Heteronuclear Multiple Bond Correlation, 带梯度场的 $^1\text{H}$  检测的异核 $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  多键相关实验), NOESY (nuclear Overhauser effect spectroscopy, 二维 NOE 谱)综合确定.



Scheme 1

### 1.2 仪器及实验材料

核磁共振仪: INOVA-400(内标 TMS, 溶剂  $\text{CDCl}_3$ ), 氘代溶剂为北京市汉威士波谱公司产品.

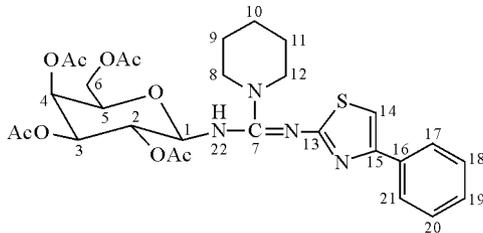
### 1.3 核磁共振谱的测定条件

*g*HMQC, *g*HMBC 采用 Z-梯度场选择实验, TMS 为内标,  $\text{CDCl}_3$  为溶剂;  $^1\text{H}$  NMR 的观察频率为 399.739 MHz,  $^{13}\text{C}$  NMR 的观察频率为 100.526 MHz;  $^1\text{H}$  90°脉冲宽度为 12.5  $\mu\text{s}$ ,  $^{13}\text{C}$  90°脉冲宽度为 9.3  $\mu\text{s}$ . HMQC 实验用逆检测探头, 采用相敏谱记录;  $^1\text{H}$  谱宽 4 600.10 Hz,  $^{13}\text{C}$  谱宽 25 000.00 Hz, 采样数据点阵  $t_2 \times t_1 = 2\,048 \times 128$ , 零填充后 FT 变换数据点阵  $F_2 \times F_1 = 2\,048 \times 2\,048$ , 用于 C, H 极化转移延迟时间为 1 s. HMBC 实验, 逆检测探头, 采用绝对值谱记录;  $^1\text{H}$  谱宽 4 600.10 Hz,  $^{13}\text{C}$  谱宽 25 000.00 Hz, 采样数据点阵  $t_2 \times t_1 = 2\,048 \times 128$ , 用于 C, H 极化转移延迟时间为 1 s.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 实验, 逆检测探头, 采用绝对值谱记录;  $^1\text{H}$  谱宽 4 600.10 Hz, 采样数据点阵  $t_2 \times t_1 = 2\,048 \times 128$ , 零填充后 FT 变换数据点阵  $F_2 \times F_1 = 2\,048 \times 2\,048$ . NOESY 实验, 逆检测探头, 采用相敏谱记录;  $^1\text{H}$  谱宽 4 600.10 Hz, 采样数据点阵  $t_2 \times t_1 = 2\,048 \times 200$ , 零填充后 FT 变换数据点阵  $F_2 \times F_1 = 2\,048 \times 2\,048$ .

## 2 结果与讨论

### 2.1 $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ 谱的归属

我们以化合物 N,N-五亚甲基-N'-(4-苯基噻唑-2-基)-N''-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-半乳吡喃糖基)胍 **a** 为例(Scheme 2)来说明 $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  谱的归属, 化合物 **a** 的 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^g$  HMQC,  $^g$  HMBC, NOESY 分别见图 1, 图 2, 图 3 和图 4.



Scheme 2

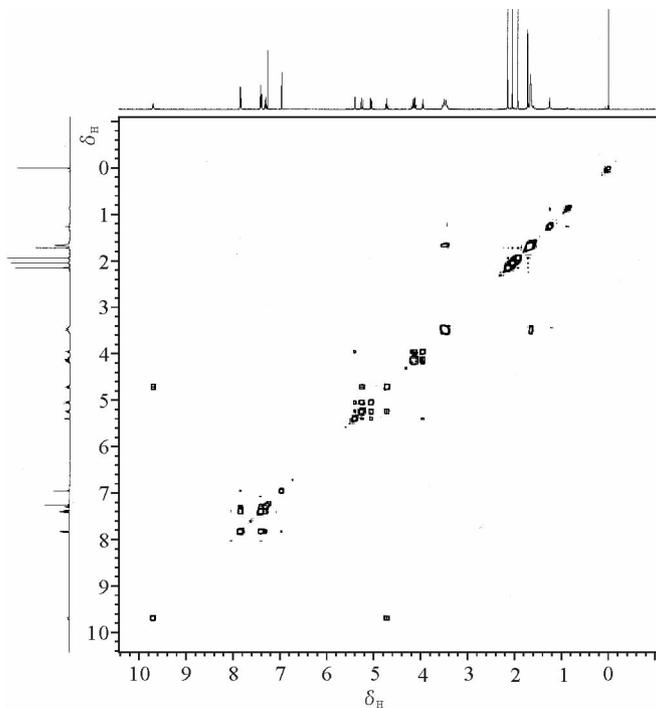


图 1 化合物 **a** 的 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱

Fig. 1  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY spectrum of compound **a**

在化合物 **a** 的氢谱中,  $\delta_{\text{H}}$  6.96~7.85 左右为芳环区 H 的吸收峰, 其中在  $\delta_{\text{H}}$  7.85 处出现含 2 个氢的二重峰, 推断是  $\text{H}_{17}$  和  $\text{H}_{21}$  的吸收峰, 由于受到杂环的去屏蔽作用而处在芳环区的最低场, 因其化学环境相同并磁等价, 故 2 个氢的化学位移相同, 并分别受到邻近氢的耦合, 裂分为二重峰.  $J_{17,18} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{21,20} = 8.0 \text{ Hz}$ . 由 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱中  $\text{H}_{17} \rightarrow \text{H}_{18} \rightarrow \text{H}_{19} \rightarrow \text{H}_{20} \rightarrow \text{H}_{21}$  的耦合网络, 推出  $\text{H}_{18}$ ,  $\text{H}_{20}$   $\delta_{\text{H}}$  为 7.42 (dd,  $J_{17,18} = J_{21,20} = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $J_{18,19} = J_{20,19} = 6.4 \text{ Hz}$ ),  $\text{H}_{19}$   $\delta_{\text{H}}$  为 7.30 (t,  $J_{19,18} = J_{19,20} = 6.4 \text{ Hz}$ ). 而  $\delta_{\text{H}}$  6.96 处的单峰为  $\text{H}_{14}$  的化学位移, 由于受邻近苯环及双键的影响处在较低场. 以  $^g$  HMQC 谱

的 C-H 偶合关系推出  $C_{17}$ ,  $C_{21}$   $\delta_C$  126.12,  $C_{18}$ ,  $C_{20}$   $\delta_C$  128.50,  $C_{19}$   $\delta_C$  127.69,  $C_{14}$   $\delta_C$  106.12, 以上推断在  $g$  HMBC 谱中的  $H_{17}-C_{18}$ ,  $H_{21}-C_{20}$ ,  $H_{17}-C_{19}$ ,  $H_{21}-C_{19}$ ,  $H_{18}-C_{17}$ ,  $H_{20}-C_{21}$ ,  $H_{18}-C_{19}$ ,  $H_{20}-C_{19}$ ,  $H_{19}-C_{17}$ ,  $H_{19}-C_{21}$ ,  $H_{19}-C_{18}$ ,  $H_{19}-C_{20}$  的相关点得到验证, 并且由  $H_{14}-C_{13}$ ,  $H_{14}-C_{15}$ ,  $H_{14}-C_{16}$ ,  $H_{17}-C_{15}$ ,  $H_{21}-C_{15}$ ,  $H_{18}-C_{16}$ ,  $H_{20}-C_{16}$  的相关点可以推出  $C_{13}$   $\delta_C$  173.12,  $C_{15}$   $\delta_C$  150.85,  $C_{16}$   $\delta_C$  134.84, 由于双键及杂原子的影响使  $C_{13}$  的化学位移出现在最低场.

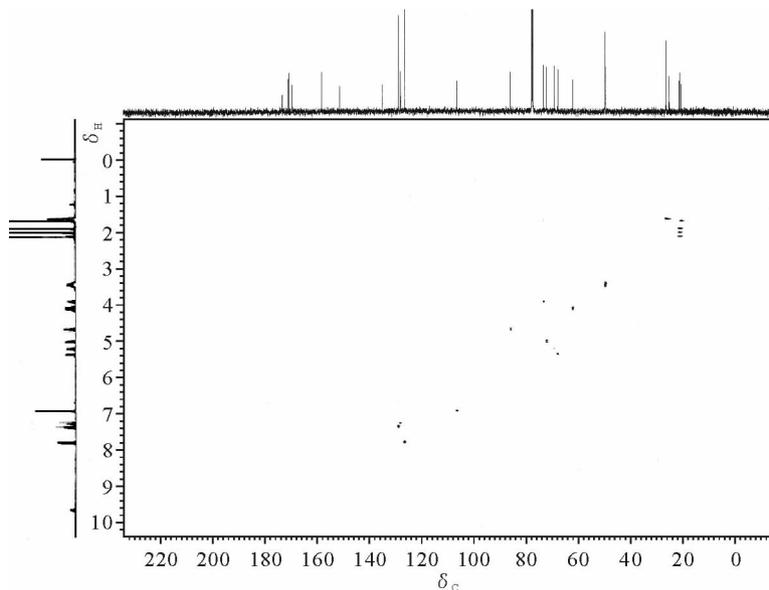


图 2 化合物 a 的  $g$ HMQC 谱

Fig. 2  $g$ HMQC spectrum of compound a

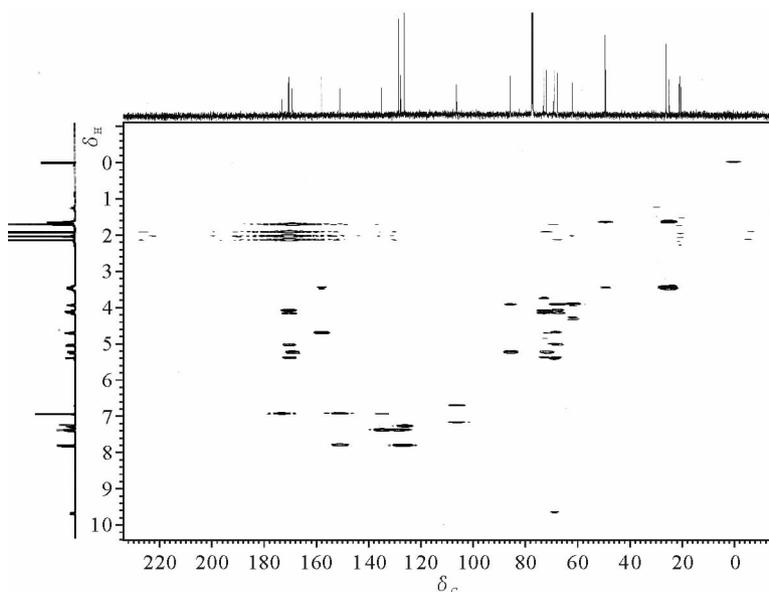


图 3 化合物 a 的  $g$ HMBC 谱

Fig. 3  $g$ HMBC spectrum of compound a

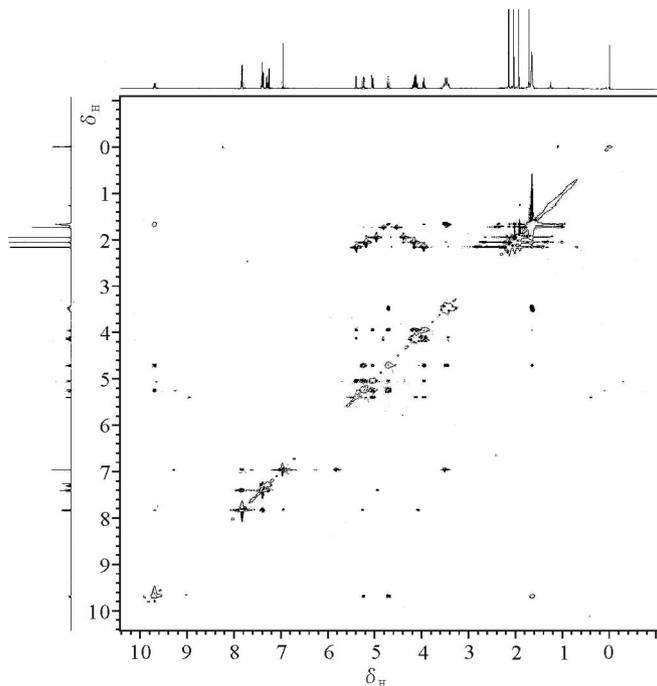


图 4 化合物 a 的 NOESY 谱

Fig. 4 NOESY spectrum of compound a

在六氢吡啶环上,  $H_8$  和  $H_{12}$  由于受到胍基的去屏蔽影响, 而处在低场,  $\delta_H$  为 3.50, 它们分别受到邻近氢的耦合, 裂分为三重峰,  $J_{8,9} = J_{12,11} = 14.4$  Hz, 而  $H_9, H_{10}, H_{11}$  由于化学环境很相似, 而出现在  $\delta_H$  1.64 处, 为一较高的宽峰, 这一推断在  $^1H$ - $^1H$  COSY 谱中的  $H_8 \rightarrow H_9 \rightarrow H_{10} \rightarrow H_{11} \rightarrow H_{12}$  的耦合网络中也得到证实. 由  $g$  HMQC 的各 H-C 的相关点推出  $C_8, C_{12}$   $\delta_C$  为 49.21, 而  $C_9, C_{10}, C_{11}$  出现在  $\delta_C$  25.95 和  $\delta_C$  24.79 两处, 由于  $C_9, C_{10}, C_{11}$  上的 H 具有相同化学位移值, 根据  $g$  HMQC 和  $g$  HMBC 中 C-H 耦合无法指认这 3 个碳的位移值, 但根据  $^{13}C$  NMR 谱中峰的强度, 可知  $\delta_C$  25.95 处是 2 个 C 的吸收, 由于  $C_9$  和  $C_{11}$  的化学环境相同且磁等价, 所以  $\delta_C$  25.95 为  $C_9$  和  $C_{11}$  的化学位移值, 而  $C_{10}$  则出现在  $\delta_C$  24.79 处. 在  $g$  HMBC 谱中出现了  $H_8, H_{12}$ - $C_9, C_{10}, C_{11}$  和  $H_9, H_{10}, H_{11}$ - $C_8, C_{12}$  的多键耦合证实了以上的推断.

在糖环中 4 个乙酰基的氢原子的  $\delta_H$  值为 2.15, 2.05, 1.93, 1.72, 由  $g$  HMQC 推出四个乙酰基中甲基碳原子的  $\delta_C$  值为 20.78, 20.78, 20.69, 20.13, 再由  $g$  HMBC 谱中乙酰基的甲基氢原子与乙酰基的羰基碳原子的远程耦合相关点, 推出 4 个羰基碳原子的  $\delta_C$  值在 170.49, 170.31, 170.28, 168.99. 在  $^1H$  NMR 谱中  $\delta_H$  9.70 为胍基的 NH 上  $H_{22}$  的吸收峰, 由于杂原子的影响出现在最低场. 通过  $^1H$ - $^1H$  COSY 谱可知  $H_{22}$  与  $H_1$  耦合, 分裂为二重峰,  $J_{22,1} = 8.8$  Hz, 并由此推出  $H_1$   $\delta_H$  4.70 (dd,  $J_{1,22} = 8.8$  Hz,  $J_{1,2} = 9.2$  Hz). 而糖环上其余氢原子的  $\delta_H$  值可由  $H_1 \rightarrow H_2 \rightarrow H_3 \rightarrow H_4 \rightarrow H_5 \rightarrow H_6$  的耦合网络得到,  $H_2$   $\delta_H$  为 5.25 (dd,  $J_{2,1} = 9.2$  Hz,  $J_{2,3} = 10.0$  Hz),  $H_3$   $\delta_H$  为 5.05 (dd,  $J_{3,2} = 10.0$  Hz,  $J_{3,4} = 3.6$  Hz),  $H_4$   $\delta_H$  为 5.40 (dd,  $J_{4,3} = 3.6$  Hz,  $J_{4,5} = 4.4$  Hz),  $H_5$   $\delta_H$  为 3.93 (td,

$J_{5,4}=4.4$  Hz,  $J_{5,6}=6.0$  Hz),  $H_6 \delta_H$  为 4.14 (d,  $J_{6,5}=6.0$  Hz), 在我们以往的工作中<sup>[7]</sup>, 曾报道  $H_5$  分别受  $H_4$  和  $H_6$  的偶合分裂为八重峰, 但在此谱中观察到的却是六重峰, 这是由于 2 个  $H_6$  化学位移相等, 因而使  $H_5$  分裂为三重峰, 再受  $H_4$  分裂为六重峰. 由  $g$ HMQC 可推出糖环上碳原子的化学位移值为  $C_1 \delta_C$  85.50,  $C_2 \delta_C$  68.89,  $C_3 \delta_C$  71.72,  $C_4 \delta_C$  67.51,  $C_5 \delta_C$  72.86,  $C_6 \delta_C$  61.79. 以上推断可以  $g$ HMBC 为佐证,  $H_1-C_2$ ,  $H_1-C_3$ ,  $H_2-C_3$ ,  $H_2-C_1$ ,  $H_3-C_2$ ,  $H_3-C_4$ ,  $H_4-C_3$ ,  $H_4-C_5$ ,  $H_5-C_4$ ,  $H_5-C_6$ ,  $H_6-C_5$  存在着远程偶合. 由  $g$ HMBC 谱中  $H_1-C_7$  的远程偶合, 确定  $C_7 \delta_C$  为 157.85.

## 2.2 糖基胍类化合物异头碳的构型

我们合成的化合物 **a~d** 的  $^1H$  NMR 谱中, 糖环中  $H_1$  和  $H_2$  的偶合常数均在 9.0~9.3 Hz, 根据文献[6]报道,  $J_{1,2}>7$  为  $\beta$  构型, 所以这些化合物应是  $\beta$  构型, 这一点从 NOESY 谱中  $H_1-H_3$ ,  $H_1-H_5$ ,  $H_3-H_5$  的空间相关点也得到了证实.

化合物 **a~d** 的  $^1H$  NMR 和  $^{13}C$  NMR 化学位移归属见表 1, 2. 从表中可以看出: 在  $^1H$  NMR 中, 当苯环的 4 位被  $-CH_3$  或  $-OCH_3$  等给电子基团取代时, 苯环上其它氢均向高场位移, 这是由于苯环的电子云密度增高而产生的屏蔽效应所致. 在  $^{13}C$  NMR 中, 由于  $-CH_3$  或  $-OCH_3$  和苯环之间的中介效应, 使  $C_{19}$  的  $\delta$  值向低场位移,  $C_{18}$ ,  $C_{20}$  和  $C_{16}$  的  $\delta$  值则移向高场, 而对间位( $C_{17}$  和  $C_{21}$ )影响很小.

表 1 化合物 **a~d** 的  $^1H$  NMR 化学位移 (399.741 MHz, 溶剂  $CDCl_3$ ,  $\delta$ )

Table 1  $^1H$  NMR Chemical Shifts of Compounds **a~d** (399.741 MHz, in  $CDCl_3$ ,  $\delta$ )

Site	Compounds			
	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>
$H_1$	4.70	4.75	4.68	4.82
$H_2$	5.25	5.20	5.28	5.21
$H_3$	5.05	5.04	5.05	5.08
$H_4$	5.40	5.42	5.38	5.40
$H_5$	3.93	3.90	3.89	3.96
$H_6$	4.14	4.20	4.15	4.12
$H_7$	—	—	—	—
$H_8$	3.50	3.51	3.55	3.46
$H_9$	1.64	1.64	1.64	1.64
$H_{10}$	1.64	1.64	1.64	1.64
$H_{11}$	1.64	1.64	1.64	1.64
$H_{12}$	3.50	3.51	3.55	3.46
$H_{13}$	—	—	—	—
$H_{14}$	6.96	6.90	6.93	6.95
$H_{15}$	—	—	—	—
$H_{16}$	—	—	—	—
$H_{17}$	7.85	7.73	7.74	7.79

## 续表 1

Continuation of the Table 1

Site	Compounds			
	a	b	c	d
H <sub>18</sub>	7.42	7.29	7.02	7.45
H <sub>19</sub>	7.30	2.35(CH <sub>3</sub> )	3.70(OCH <sub>3</sub> )	—
H <sub>20</sub>	7.42	7.29	7.02	7.45
H <sub>21</sub>	7.85	7.73	7.74	7.79
H <sub>22</sub>	9.70	9.68	9.78	9.75

表 2 化合物 a~d 的 <sup>13</sup>C NMR 化学位移 (100.526 MHz, 溶剂 CDCl<sub>3</sub>, δ)Table 2 <sup>13</sup>C NMR Chemical Shifts of Compounds a~d (100.526 MHz, in CDCl<sub>3</sub>, δ)

Site	Compounds			
	a	b	c	d
C <sub>1</sub>	85.50	85.50	85.43	85.56
C <sub>2</sub>	68.89	68.85	68.90	68.81
C <sub>3</sub>	71.72	71.70	71.76	71.80
C <sub>4</sub>	67.51	67.45	67.52	67.55
C <sub>5</sub>	72.86	72.84	72.88	72.86
C <sub>6</sub>	61.79	61.77	61.74	61.82
C <sub>7</sub>	157.85	157.85	157.80	157.88
C <sub>8</sub>	49.21	49.21	49.25	49.22
C <sub>9</sub>	25.95	25.95	25.90	25.96
C <sub>10</sub>	24.79	24.75	24.76	24.72
C <sub>11</sub>	25.95	25.95	25.90	25.96
C <sub>12</sub>	49.21	49.21	49.25	49.22
C <sub>13</sub>	173.12	173.15	173.09	173.10
C <sub>14</sub>	106.12	106.18	106.11	106.15
C <sub>15</sub>	150.85	150.91	150.89	150.86
C <sub>16</sub>	134.84	131.42	127.11	132.92
C <sub>17</sub>	126.12	126.00	127.31	127.65
C <sub>18</sub>	128.50	129.11	115.24	129.02
C <sub>19</sub>	127.69	136.45, 21.45(CH <sub>3</sub> )	161.02, 54.67(OCH <sub>3</sub> )	133.07
C <sub>20</sub>	128.50	129.11	115.24	129.02
C <sub>21</sub>	126.12	126.00	127.31	127.65

## 参考文献:

- [1] Ferrier R J, Furneaux R H. The chemistry of some 1-mercury(II) thio-D-glucose compounds: A new synthesis of 1-thio sugars[J]. *Carbohydr Res*, 1977, 57: 73–83.
- [2] Baker T J, Luedtke N W, Goodman M, *et al.* Synthesis and anti-HIV activity of guanidinoglycosides[J]. *J Org Chem*, 2000, 65: 9 054–9 058.
- [3] Luedtke N W, Baker T J, Goodman M, *et al.* Guanidinoglycosides: a novel family of RNA ligands[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 12 035–12 036.
- [4] Jeong J H, Murray B W, Wong C -H, *et al.* Cyclic guanidino-sugars with low pKa as transition-state analog inhibitors of glycosidases: Neutral instead of charged species are the active forms[J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 4 227–4 234.
- [5] Reitz A B, Tuman R W, Marchione C S, *et al.* Carbohydrate biguanides as potential Hypoglycemic agents[J]. *J Med Chem*, 1989, 32: 2 110–2 116.
- [6] Shi He-fang(史合方), Cao Ling-hua(曹玲华). Synthesis and biological activity of N-alkyl/aryl-N'-(4-arylthiazol-2-yl)-N''-glycosyl guanidines(N-烷基/芳基-N'-(4-芳基噻唑-2-基)-N''-糖基胍的合成及生物活性研究)[J]. *Chinese J Org Chem(有机化学)*, 2005, 25(9): 1 066–1 070.
- [7] Huang Yan(黄艳), Cao Ling-hua(曹玲华), Lian Zhao-bin(连召斌), *et al.* NMR Studies on heptaacetyl maltosyl esters of aromatic acid(七-O-乙酰基- $\beta$ -麦芽糖基羧酸酯的 NMR 研究)[J]. *Chinese J Magn Reson(波谱学杂志)*, 2003, 20(3): 283–288.

## NMR Studies on Glycosyl Guanidines Containing Arylthiazol

LI Gen<sup>1</sup>, CAO Ling-hua<sup>1,2 \*</sup>

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinjiang University, Urumqi 830046, China;

2. State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

**Abstract:** Four new tetraacetyl galactosylguanidines were synthesized and characterized by NMR spectroscopy. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts of these compounds were assigned using both 1D and 2D techniques, including <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H CO-SY, *g*HMQC, *g*HMBC and NOESY. The NMR data showed that all galactosyl had the same configuration of  $\beta$ -anomer. The spectral characteristics of the compounds were analyzed and compared.

**Key words:** NMR, assignment, arylthiazole, galactosyl guanidine