

文章编号: 1000-4556(2007)02-0223-08

含芳基噻唑糖基胍的 NMR 研究

李 根¹, 曹玲华^{1,2*}

(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¹H 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¹H-¹H COSY, gHMQC, gHMBC, NOESY 等 2D NMR 技术对它们的¹H 和¹³C 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^[1]。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^[2,3]、对酶的抑制^[4]、治疗糖尿病^[5]、抗 HIV-PR^[6]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¹H 和¹³C NMR 进行了全归属。

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

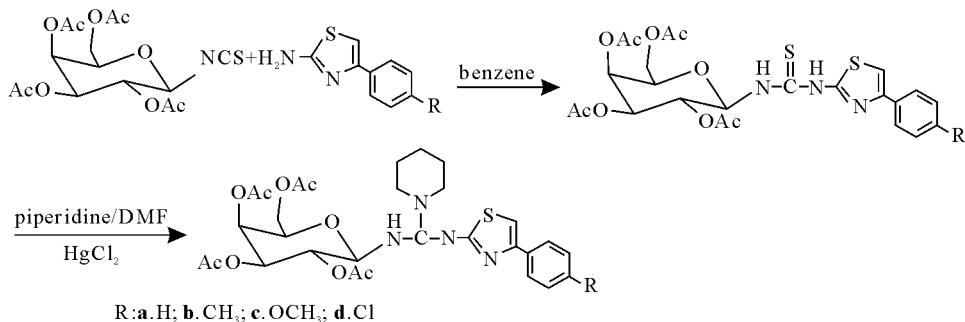
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29962002、20462006); 南开大学元素有机化学国家重点实验室资助项目。

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- β -*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- β -*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- β -*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- β -*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 HgCl_2 的作用下与六氢吡啶反应. 其结构经元素分析和 IR, MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR, ^1H - ^1H COSY, *g*HMQC (gradient ^1H Detected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence, 带梯度场的 ^1H 检测的异核多量子相关谱), *g*HMBC (gradient ^1H Detected Heteronuclear Multiple Bond Correlation, 带梯度场的 ^1H 检测的异核 ^{13}C - ^1H 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 CDCl_3), 氘代溶剂为北京市汉威士波谱公司产品.

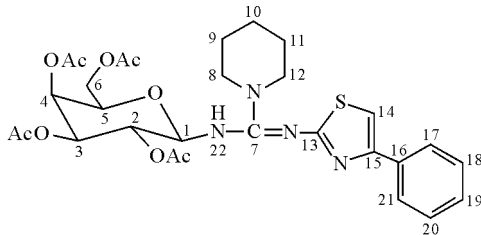
1.3 核磁共振谱的测定条件

*g*HMQC, *g*HMBC 采用 Z-梯度场选择实验, TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; ^1H NMR 的观察频率为 399.739 MHz, ^{13}C NMR 的观察频率为 100.526 MHz; ^1H 90°脉冲宽度为 12.5 μs , ^{13}C 90°脉冲宽度为 9.3 μs . HMQC 实验用逆检测探头, 采用相敏谱记录; ^1H 谱宽 4 600.10 Hz, ^{13}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; ^1H 谱宽 4 600.10 Hz, ^{13}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. ^1H - ^1H COSY 实验, 逆检测探头, 采用绝对值谱记录; ^1H 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; ^1H 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 ^1H , ^{13}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- β -D-半乳吡喃糖基)胍 **a** 为例(Scheme 2)来说明 ^1H , ^{13}C 谱的归属, 化合物 **a** 的 ^1H - ^1H COSY, g HMQC, g HMBC, NOESY 分别见图 1, 图 2, 图 3 和图 4.



Scheme 2

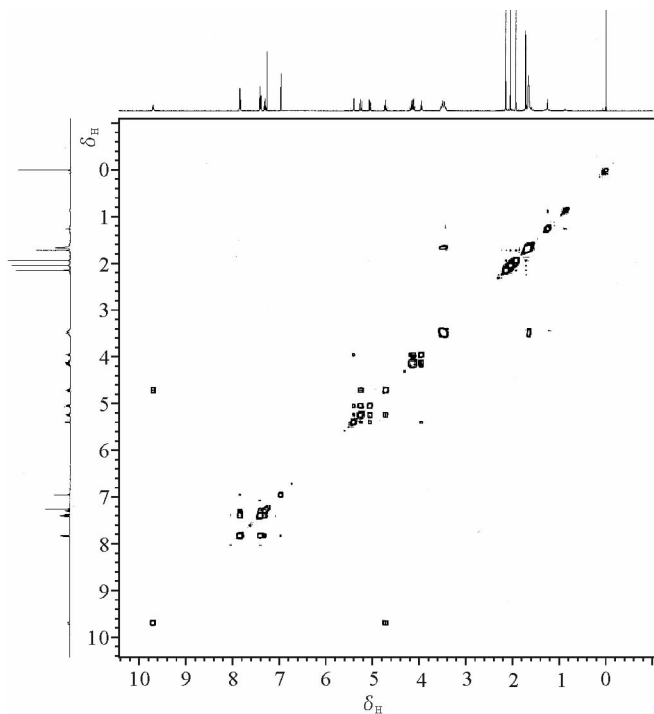


图 1 化合物 **a** 的 ^1H - ^1H COSY 谱

Fig. 1 ^1H - ^1H COSY spectrum of compound **a**

在化合物 **a** 的氢谱中, δ_{H} 6.96~7.85 左右为芳环区 H 的吸收峰, 其中在 δ_{H} 7.85 处出现含 2 个氢的二重峰, 推断是 H_{17} 和 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. $J_{17,18} = 8.0$ Hz, $J_{21,20} = 8.0$ Hz. 由 ^1H - ^1H 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 H_{18} , H_{20} δ_{H} 为 7.42 (dd, $J_{17,18} = J_{21,20} = 8.0$ Hz, $J_{18,19} = J_{20,19} = 6.4$ Hz), H_{19} δ_{H} 为 7.30 (t, $J_{19,18} = J_{19,20} = 6.4$ Hz). 而 δ_{H} 6.96 处的单峰为 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} δ_C 126.12, C_{18} , C_{20} δ_C 128.50, C_{19} δ_C 127.69, C_{14} δ_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} δ_C 173.12, C_{15} δ_C 150.85, C_{16} δ_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.

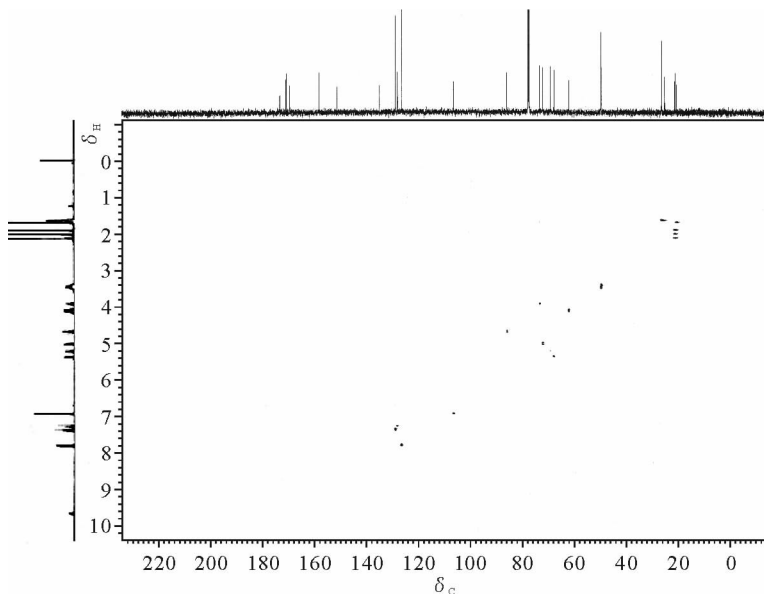


图 2 化合物 a 的 g HMQC 谱

Fig. 2 g HMQC spectrum of compound a

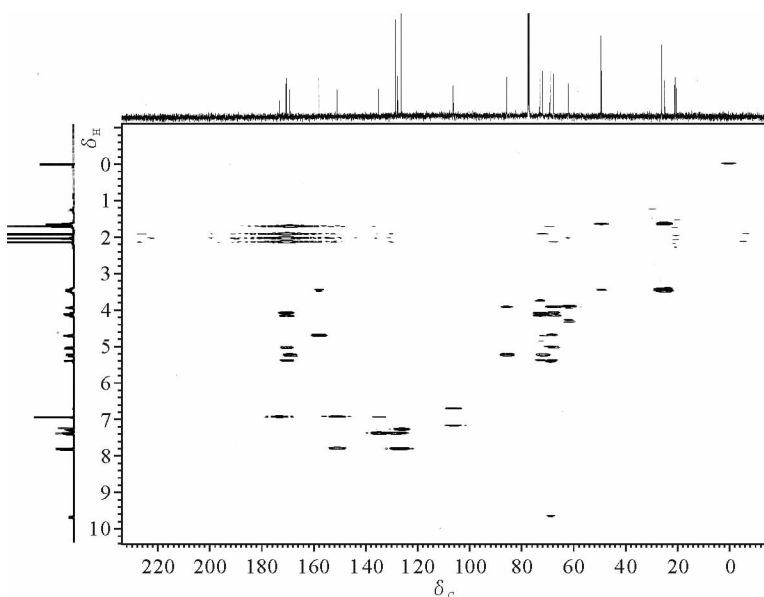


图 3 化合物 a 的 g HMBC 谱

Fig. 3 g HMBC spectrum of compound a

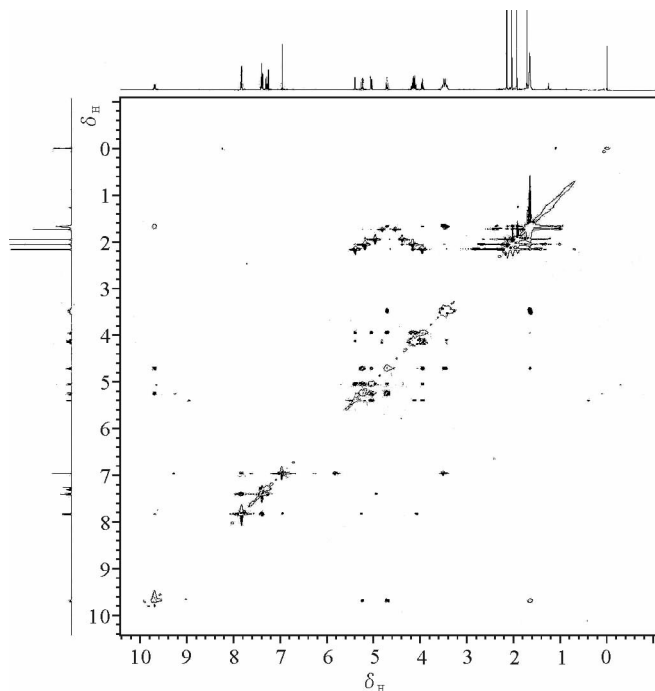


图 4 化合物 a 的 NOESY 谱

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, δ_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 δ_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} δ_C 为 49.21, 而 C_9, C_{10}, C_{11} 出现在 δ_C 25.95 和 δ_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 δ_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 δ_C 25.95 为 C_9 和 C_{11} 的化学位移值, 而 C_{10} 则出现在 δ_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 δ_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 δ_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 δ_C 值在 170.49, 170.31, 170.28, 168.99. 在 1H NMR 谱中 δ_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 δ_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 δ_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 δ_H 为 5.25 (dd, $J_{2,1} = 9.2$ Hz, $J_{2,3} = 10.0$ Hz), H_3 δ_H 为 5.05 (dd, $J_{3,2} = 10.0$ Hz, $J_{3,4} = 3.6$ Hz), H_4 δ_H 为 5.40 (dd, $J_{4,3} = 3.6$ Hz, $J_{4,5} = 4.4$ Hz), H_5 δ_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^[7], 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 β 构型, 所以这些化合物应是 β 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 δ 值向低场位移, C_{18} , C_{20} 和 C_{16} 的 δ 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 $CDCl_3$, δ)

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

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

表 2 化合物 a~d 的 ¹³C NMR 化学位移 (100.526 MHz, 溶剂 CDCl₃, δ)Table 2 ¹³C NMR Chemical Shifts of Compounds a~d (100.526 MHz, in CDCl₃, δ)

Site	Compounds			
	a	b	c	d
C ₁	85.50	85.50	85.43	85.56
C ₂	68.89	68.85	68.90	68.81
C ₃	71.72	71.70	71.76	71.80
C ₄	67.51	67.45	67.52	67.55
C ₅	72.86	72.84	72.88	72.86
C ₆	61.79	61.77	61.74	61.82
C ₇	157.85	157.85	157.80	157.88
C ₈	49.21	49.21	49.25	49.22
C ₉	25.95	25.95	25.90	25.96
C ₁₀	24.79	24.75	24.76	24.72
C ₁₁	25.95	25.95	25.90	25.96
C ₁₂	49.21	49.21	49.25	49.22
C ₁₃	173.12	173.15	173.09	173.10
C ₁₄	106.12	106.18	106.11	106.15
C ₁₅	150.85	150.91	150.89	150.86
C ₁₆	134.84	131.42	127.11	132.92
C ₁₇	126.12	126.00	127.31	127.65
C ₁₈	128.50	129.11	115.24	129.02
C ₁₉	127.69	136.45, 21.45(CH ₃)	161.02, 54.67(OCH ₃)	133.07
C ₂₀	128.50	129.11	115.24	129.02
C ₂₁	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- β -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 Gen¹, CAO Ling-hua^{1,2 *}

(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 ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of these compounds were assigned using both 1D and 2D techniques, including ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹H-¹H CO-SY, *g*HMQC, *g*HMBC and NOESY. The NMR data showed that all galactosyl had the same configuration of β -anomer. The spectral characteristics of the compounds were analyzed and compared.

Key words: NMR, assignment, arylthiazole, galactosyl guanidine