

文章编号: 1000-4556(2006)03-0333-07

一种双香豆蕈衍生物的 NMR 研究

蒋 虹¹, 屠树江^{2*}, 刘新友⁴, 杨峻山³, 冯友建¹

(1. 江苏省药用植物生物技术重点实验室, 江苏 徐州 221116;

2. 徐州师范大学 化学系, 江苏 徐州 221116; 3. 中国医学科学院 药用植物研究所, 北京 100094;

4. 第四军医大学 唐都医院药剂科, 陕西 西安 710038)

摘 要: 应用核磁共振技术(¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, HSQC, HMBC), 确定了 7-(4-溴苯甲基)-7H-吡喃[3,2-c:5,6-c']二香豆蕈-6,8 二酮的结构, 排除了其他可能结构, 准确归属了它的¹H, ¹³C 信号。

关键词: 核磁共振; 归属; 二维核磁共振; 二香豆蕈; 波谱分析

中图分类号: O641 **文献标识码:** A

引言

香豆素及其苷类化合物是一类重要的具有生物活性的物质^[1], 可用于抗肿瘤、抗爱滋病、抗氧化、抗微生物、降压、抗辐射等方面, 也可用作雌激素; 一些 3 位取代的 4-羟基香豆素被认为是活泼的非肽键的 HIV 蛋白酶抑制剂^[2]; 香豆素衍生物还具有优异的光学特性, 是很好的荧光增白剂、激光染料、荧光探针及非线性光学材料^[3]. 香豆素衍生物这些独特的理化性能引起人们研究这类化合物的广泛兴趣^[4], 我们也对双香豆蕈衍生物的合成方法进行了研究^[5], 用对溴苯甲醛和 4-羟基香豆素在微波辐射下合成了化合物 **1**(见图 1), 与 Eckstern 和 Pazdro^[6]所报道的产物成环骨架相一致. 但由于 4-羟基香豆素在反应中可能发生异构化, 因此该反应可能得到的两种成环产物是 **1** 和 **2**(见图 1). 由于利用¹H NMR, IR 和元素分析对化合物 **1** 和 **2** 结构分析具有相似性, 确定产物的结构为 **1** 显得证据不足. 化合物 **1** 的 NMR 谱线归属未见报道, 本文主要报道利用 1D 和 2D 梯度场 NMR 技术(包括 1D ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, 2D 梯度场¹H-¹H

收稿日期: 2005-11-08; 收修改稿日期: 2005-12-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(20372057); 徐州师范大学自然科学研究基金项目(05XLB30).

作者简介: 蒋虹(1970-), 女, 江苏宜兴人, 硕士, 从事核磁共振实验及其研究. * 通讯联系人: 屠树江, 电话: 13182327275, E-mail: laotu2001@263.net.

COSY, HSQC, HMBC), 并结合 4-羟基香豆素、黄酮衍生物的图谱数据, 来确定产物的结构为化合物 **1**, 即 7-(4-溴苯基)-7H-吡喃[3,2-c:5,6-c']二香豆蔻-6,8 二酮. (见图 1, 左图中原子编号为命名时编号, 右图中原子编号用于波谱解析). 二维核磁共振波谱是化合物结构解析中非常重要的手段, 二维核磁共振技术被誉为“溶液中的 X-射线衍射技术”^[7], 本文利用二维核磁共振技术对化合物 **1** 的 NMR 进一步研究, 详细阐明几种核磁共振技术, 特别是 HMBC 谱在结构确定中的作用, 并且准确归属了它的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱.

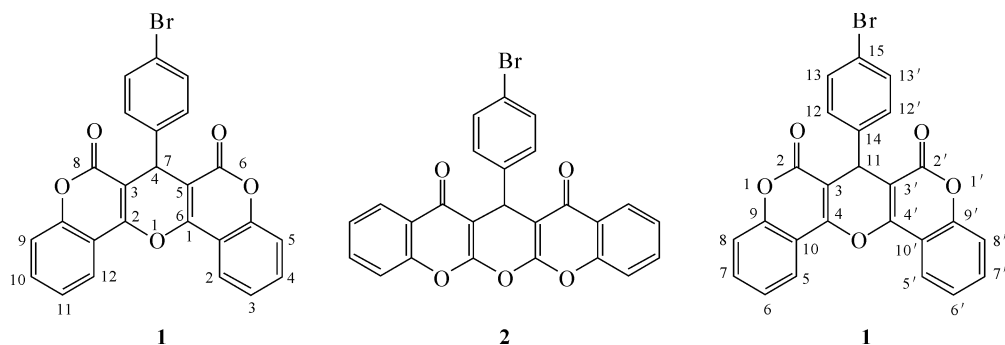


图 1 化合物 **1** 和化合物 **2** 的分子结构

Fig. 1 Molecular structures of compound **1** and compound **2**

1 实验部分

实验所用 7-(4-溴苯基)-7H-吡喃[3,2-c:5,6-c']二香豆蔻-6,8 二酮样品由本实验室合成^[5]. 各种 NMR 实验均在 Bruker AVANCE DPX-400 超导核磁共振仪上完成, 5 mm BBO(宽带观测)探头, ^1H 观测频率为 400.13 MHz, ^{13}C 观测频率为 100.62 MHz. 样品以 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, 测试温度 25 $^\circ\text{C}$, ^1H 谱以 TMS 为内标, ^{13}C 谱以 $\text{DMSO}-d_6$ 为内标($\delta=39.5$). ^1H 谱谱宽 5 411.3 Hz, ^{13}C 谱谱宽 26 041.7 Hz, DEPT 谱谱宽为 16 129.0 Hz. 二维谱包括 2D 梯度场 $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY、HSQC、HMBC 谱, 均采用标准脉冲程序. $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 谱宽 3 453.0 Hz, HSQC 的 F_2 和 F_1 维的谱宽分别为 3 612.7 Hz 和 16 129.0 Hz, HMBC 的 F_2 和 F_1 维的谱宽分别为 3 592.0 Hz 和 16 129.0 Hz. $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, HSQC 及 HMBC 实验中, 时间域的数据矩阵均为 $1\text{ k}\times 512$ ($F_2\times F_1$), 变换前时间域矩阵均充零至 $1\text{ k}\times 1\text{ k}$.

2 结构解析

样品为白色固体, 分子式 $\text{C}_{25}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$, 不饱和度 19, IR (KBr) ν : 3 073, 1 668, 1 611, 1 563, 1 489, 1 348, 1 309, 1 098, 818, 765 cm^{-1} , 在 1 668 cm^{-1} 处出现酯羰基的伸缩振动吸收峰, 在 3 073 cm^{-1} 处出现芳氢峰.

2.1 ^1H NMR 谱分析

从 ^{13}C NMR 谱, DEPT90, DEPT135 谱可确定化合物中无 CH_2 峰和 CH_3 峰, 有 6 个不饱和的芳环 CH 峰(δ_{C} 131.8, 130.9, 129.1, 124.2, 123.7, 115.9) 和 1 个饱和 CH

峰(δ_{C} 35.9), 7 个季碳峰(δ_{C} 167.2, 165.0, 152.4, 141.0, 119.0, 118.3, 103.4). 区分化合物 **1** 和 **2** 的关键是羰基峰位置. 化合物 **1** 的羰基结构类似于香豆素类化合物, 化合物 **2** 的羰基结构类似于黄酮类化合物. 对照已报道黄酮类化合物和 4-羟基香豆素的图谱数据, 我们发现黄酮类化合物中羰基的 δ_{C} 数值很高(一般在 180 左右, 甚至于 190 以上)^[8], 而我们测得样品的 δ_{C} 最大为 167.2, 不超过 170, 并且样品的 ^1H NMR 与黄酮类化合物对应原子的 ^1H NMR 相差较多, 但与 4-羟基香豆素的图谱数据相一致, 由此可初步确定样品为香豆素类化合物.

在 ^1H NMR 谱中, 低场区出现两对邻位偶合的芳环质子信号, 从峰形和偶合常数可认定为对溴苯甲基中的 4 个质子即 H-12 (12'), H-13 (13') [δ_{H} 7.05 (2H, dd, $J=8.4$ Hz, 0.8 Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Hz)], 另三组多重峰质子信号 [δ_{H} 7.22~7.28 (4H, m), 7.52 (2H, ddd), 7.81 (2H, dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz)] 可认定为香豆素母体芳环上的质子即 H-5 (5'), H-6 (6'), H-7 (7'), H-8 (8'), 并且 H-6 (6'), H-8 (8') 呈现高度重叠相关, 从质子数为 8 确定化合物为双香豆素衍生物, 具有化学结构的对称性, 碳谱中出现的 6 个不饱和的芳环 CH 峰为 12 个 CH 峰重叠而成.

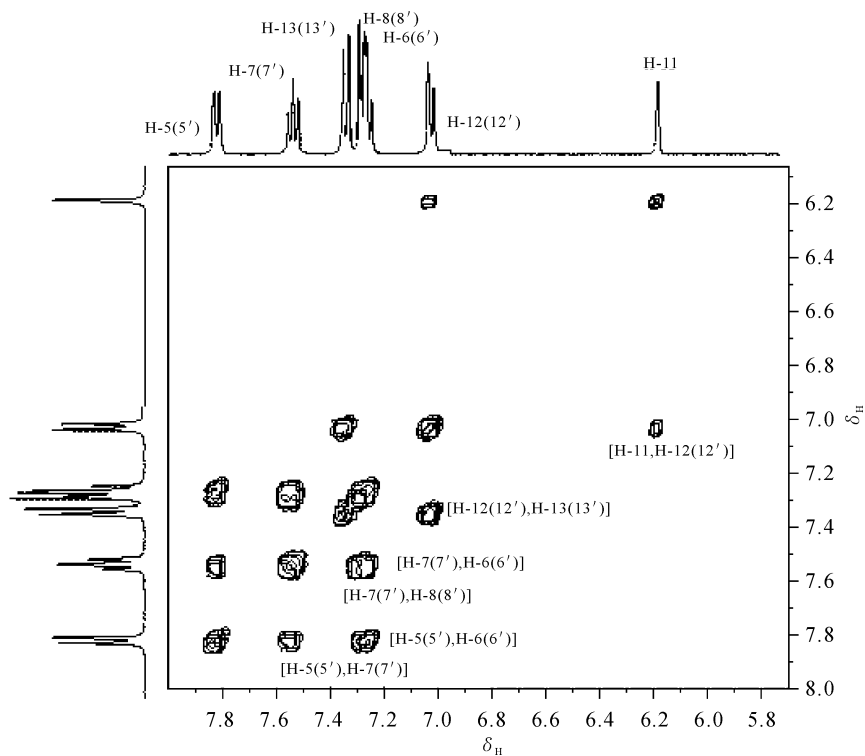
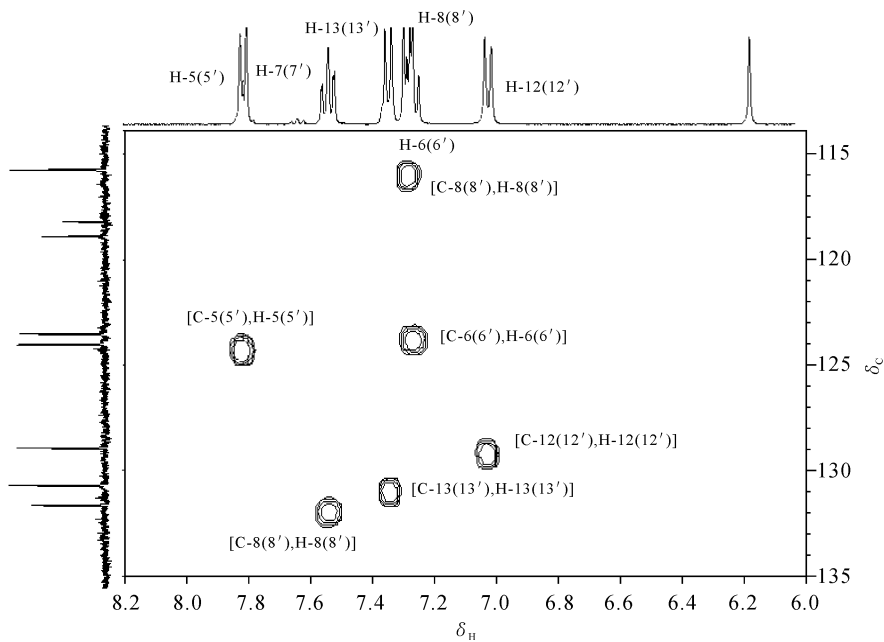
根据苯环上取代基效应可知 H-6 (6'), H-8 (8') 的化学位移值应比 H-5 (5'), H-7 (7') 的小, 因此确定 δ_{H} 7.24 和 δ_{H} 7.27 处峰为 H-6 (6') 和 H-8 (8'), 根据 δ_{H} 7.81 处峰形为 dd 峰, 可认定它为 H-5 (5'), δ_{H} 7.52 处峰形为 ddd 峰, 可认定为 H-7 (7'). 较高场区出现 1 个单峰质子信号 [δ_{H} 6.22 (1H, s)] 可认定为 H-11. 结合 ^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱特征可初步确定样品为化合物 **1** 的结构, 但其结构的进一步确证及 ^1H 和 ^{13}C 化学位移的归属尚待 2D NMR 谱分析.

2.2 ^1H - ^1H COSY 和 HSQC 谱分析

从 ^1H - ^1H COSY 谱(图 2)可找出与 H-11 相关的峰仅有 δ_{H} 7.05 处谱线, 因此可确定 δ_{H} 7.05 处谱线为 H-12 (12'), 则 δ_{H} 7.35 为 H-13 (13') 的谱线; 而 H-5 (5'), H-6 (6'), H-7 (7'), H-8 (8') 应是与 H-11 无相关的另一组芳环峰, 它们归属在 ^1H - ^1H COSY 谱中得到进一步映证.

在 HSQC 谱中(图 3), 从已确定的 H-5 (5'), H-7 (7'), H-11, H-12 (12'), H-13 (13') 可找出它们的相关峰分别为 δ_{C} 124.2, δ_{C} 131.8, δ_{C} 35.9, δ_{C} 129.1, δ_{C} 130.9, 因此分别确定为 C-5 (5'), C-7 (7'), C-11, C-12 (12'), C-13 (13'), δ_{H} 7.24, δ_{H} 7.27 处峰分别与 δ_{C} 123.7, δ_{C} 115.9 处峰相关, 根据苯环取代基效应知 8 (8') 位比 6 (6') 位 δ_{C} 小, 因此确定 δ_{C} 115.9 处谱线为 C-8 (8'), δ_{C} 123.7 处谱线为 C-6 (6'). 化合物 **1** 的 HSQC 谱给出 7 个次甲基碳(CH)的 $^1J_{\text{CH}}$ 相关峰, 如下:

δ_{H}	δ_{C} (position)	δ_{H}	δ_{C} (position)
7.81	\longleftrightarrow 124.2 (C-5, 5')	6.22	\longleftrightarrow 35.9 (C-11)
7.24	\longleftrightarrow 123.7 (C-6, 6')	7.05	\longleftrightarrow 129.1 (C-12, 12')
7.52	\longleftrightarrow 131.8 (C-7, 7')	7.35	\longleftrightarrow 130.9 (C-13, 13')
7.27	\longleftrightarrow 115.9 (C-8, 8')		

图 2 化合物 **1** 的部分 ^1H - ^1H COSY 谱Fig. 2 Partial ^1H - ^1H COSY spectrum of the compound **1**图 3 化合物 **1** 的部分 HSQC 谱Fig. 3 Partial HSQC spectrum of the compound **1**

2.3 HMBC 谱分析

在 HMBC 谱图(图 4)中可看到与 C-11 相关的峰只有 H-12(12'), 进一步确定它们归属的正确性. 以已确定的 H-11 为起点, 可找出与 H-11 相关的峰为 C-12(12'), δ_c 141.0, δ_c 167.2, δ_c 103.4, δ_c 165.0 处谱线; 由 δ_c 167.2 与 H-5(5') 处峰相关可确定出 δ_c 167.2 处谱线为 C-4(4'), 则低场区 δ_c 165.0 处谱线非 C-2(2') 莫属; 由 δ_c 141.0 与 H-13(13') 处峰相关可推出 δ_c 141.0 处谱线为 C-14, 则 δ_c 103.4 处谱线为 C-3(3'). 另外, 由 δ_c 119.0 与 H-6(6') 处峰相关可确定其谱线为 C-10(10'), 由 δ_c 152.4 与 H-5(5'), H-7(7'), H-8(8') 处峰相关可确定其谱线为 C-9(9'), 由 δ_c 118.3 与 H-12(12'), H-13(13') 处峰相关可确定其谱线为 C-15, HMBC 谱图中其它相关峰可进一步映证上述原子归属的正确性.

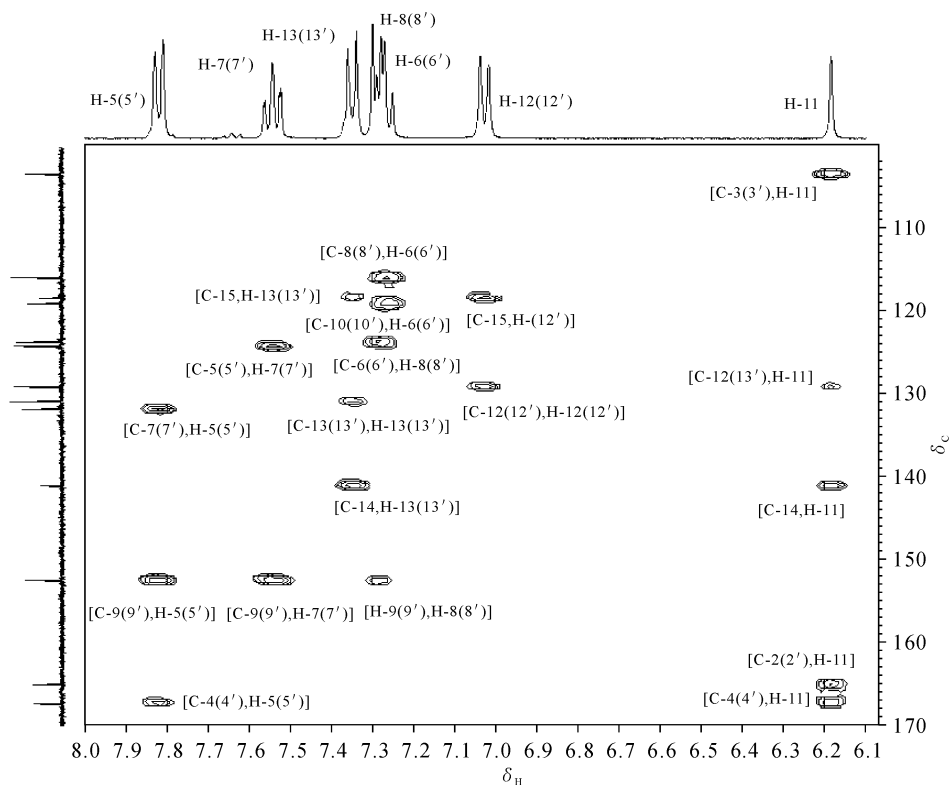


图 4 化合物 1 的部分 HMBC 谱

Fig. 4 Partial HMBC spectrum of the compound 1

2.4 产物的 NMR 波谱数据归属

我们利用 1D 和 2D 梯度场 NMR 技术确定了化合物 1 的结构为 7-(4-溴苯甲基)-7H-吡喃[3,2-c:5,6-c']二香豆萜-6,8 二酮. 化合物 1 的 DEPT, $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, HSQC 及 HMBC 中的相关关系见表 1.

表 1 化合物 1 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, ^1H - ^1H COSY, HSQC 和 HMBCTable 1 ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT, ^1H - ^1H COSY, HSQC and HMBC of the compound 1

Atom	$\delta_{\text{H}}(\text{J}/\text{Hz})$	δ_{C}	DEPT	^1H - ^1H COSY	HSQC	HMBC
2(2')		165.0	C		/	H-11
3(3')		103.4	C		/	H-11
4(4')		167.2	C		/	H-11, H-5(5')
5(5')	7.81(2H, dd, $J=8.0, 1.6$)	124.2	CH	H-6(6'), H-7(7')	+	H-7(7')
6(6')	7.24(2H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.2$)	123.7	CH	H-5(5'), H-7(7')	+	H-8(8')
7(7')	7.52(2H, ddd, $J=7.6, 8.0, 1.6$)	131.8	CH	H-5(5'), H-6(6'), H-8(8')	+	H-5(5')
8(8')	7.27 (2H, d, $J=8.0$)	115.9	CH	H-7(7')	+	H-6(6')
9(9')		152.4	C		/	H-5(5'), H-7(7'), [H-8(8')弱]
10(10')		119.0	C		/	H-6(6'), H-8(8')
11	6.22(1H, s)	35.9	CH	H-12(12')	+	H-12(12')
12(12')	7.05(2H, dd, $J=8.4, 0.8$)	129.1	CH	H-11, H-13(13')	+	H-11, H-12(12')
13(13')	7.35(2H, d, $J=8.4$)	130.9	CH	H-12(12')	+	H-13(13')
14		141.0	C		/	H-11, H-13(13')
15		118.3	C		/	H-12(12'), H-13(13')

参考文献:

- [1] Mitra A K, De A, Karchaudhuri N, *et al.* Synthesis of coumarins in search of better nonpeptidic HIV protease inhibitors[J]. J Indian Chem Soc, 1998, 75: 666-671.
- [2] Romines K R, Morris J K, Howe W J, *et al.* Cycloalkylpyranones and cycloalkyldihydropyr ones as HIV protease inhibitors; Exploring the impact of ring size on structure-activity relationships[J]. J Med Chem, 1996, 39: 4125-4130.
- [3] Trkovnik M, Ivezić Z. Synthesis of some new coumarin-quinolone carboxylic acids[J]. J Heterocyclic Chem, 2000, 37: 137-141.
- [4] Darbarwar M, Sundaramurthy V. Synthesis of coumarins with 3:4-fused ring systems and their physiological activity [J]. Synthesis, 1982, (5), 337-388.
- [5] Jiang H (蒋虹), Tu S J (屠树江), Feng Y J (冯友建), *et al.* 微波辐射下“一锅煮”法合成 7-芳基-7H-吡喃-[3,2-c:5,6-c']-二香豆蔻-6,8-二酮 [J]. Chinese J Org Chem(有机化学), 2006, 26(5): 715-717.
- [6] Eckstern M, Pazdro H. 4-Hydroxycoumarin derivatives VI, the condensation products of 4-hydroxycoumarin with glyceraldehydes[J]. Roczniki Chem, 1964, 38: 1115-1120. [Chem Abstr, 1965, 61, 16043.]
- [7] Ju J H (鞠建华), Zhou L (周亮), Yang J S (杨峻山). 二维核磁共振波谱在阐明一种三萜多糖皂苷结构中的应用[J]. Chinese J Magn Reson, (波谱学杂志), 2001, 18(4): 229-341.
- [8] Yu D Q (于德泉), Yang J S (杨峻山). The 7th Fascicule of Analytical Chemistry Manual(分析化学手册第七分册) [M]. Beijing (北京): Chemistry Industry Press (化学工业出版社), 1999.

An NMR Study on A Derivative of Dichromium Ene

JIANG Hong¹, TU Shu-jiang^{2*}, LIU Xin-you⁴, YANG Jun-shan³, FENG You-jian¹

(1. Key Laboratory of Biotechnology on Medical Plant of Jiangsu, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China;

2. Department of Chemistry, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China;

3. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China;

4. Department of Pharmacy of Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: The structure of a derivative of dichromium ene was determined by NMR (¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, HSQC and HMBC) methods to be 7-(4-bromophenyl)-7H-pyrano[3,2-c:5,6-c'] dichromium ene 6,8-dione. The ¹H and ¹³C chemical shifts of the compound were assigned.

Key words: NMR, chemical shift, 2D NMR, dichromium ene, spectroscopic analysis