含苯并咪唑环二酰肼衍生物的合成与结构表征

李英俊^{*,a} 于洋^a 许永廷^b 靳焜^c 罗潼川^a
邵昕^a 史相玲^a 吴疆红^a

(^a 辽宁师范大学化学化工学院 大连 116029)

(^b 辽宁师范大学分析测试中心 大连 116029)

(^c 大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连 116012)

摘要 以酚和氯乙酸为初始原料, 经一系列反应, 合成出了 10 个新型的含苯并咪唑环二酰肼衍生物 **7a~7j**. 利用 ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D NMR(包括 HMBC, HSQC, ¹H-¹H COSY 和 NOESY)和变温 ¹H NMR 技术对代表化合物 **7c** 进行了 ¹H 和 ¹³C NMR 谱归属并确定了其空间结构, 证明了其在室温及 DMSO 中存在着 **A** 和 **B** 两种互变异构体, 并且 **A** 异构体占优势(87.65%). 据此, 对其它目标化合物的 ¹H NMR 也进行了归属, **A** 异构体含量为 80.55%~89.90%.

关键词 二酰肼; 合成; 表征

Synthesis and Characterization of Dihydrazide Derivatives Containing Benzimidazole Ring

Li, Yingjun^{*,a} Yu, Yang^a Xu, Yongting^b Jin, Kun^c Luo, Tongchuan^a
Shao, Xin^a Shi, Xiangling^a Wu, Jianghong^a

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^b Analysis and Inspection Center, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(^c State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116012)

Abstract Ten novel dihydrazide derivatives containing benzimidazole ring (**7a~7j**) were synthesized by (un)substituted phenol and chloroacetic acid as starting materials via a series of reactions. The structure of representative compound **7c** was confirmed by ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D NMR (¹H-¹H COSY, HSQC, HMBC and NOESY) and variable-temperature ¹H NMR spectra. The experimental results indicate that compound **7c** in DMSO at room temperature exists in the tautomeric **A** and **B** isomers, and **A** isomer is dominant (87.65%). On the basis of the analytic results of compound **7c**, ¹H NMR spectra of other target compounds were also assigned and the content of dominant **A** isomer is in the range of 80.55%~89.90%.

Keywords dihydrazide; synthesis; characterization

苯并咪唑(BZM)衍生物是构成许多生物活性分子的重要骨架, 这类化合物因其广谱的生物活性和临床应用已引起了科学工作者的关注. 例如, 苯并咪唑衍生物具有抗癌^[1~3]、抗炎^[4]、抗菌^[5]、杀虫^[6]等多种生物活性. 为了增强其药理学活性, 苯并咪唑环的各个位置均可被取代, 如 2-取代的苯并咪唑类化合物多菌灵是潜在的抗癌试剂. 近年来, 文献报道显示含有二酰肼单元的化合物具有多种生物活性, 如抗癌^[7]、抗结核^[8]、抗菌^[9]等. 此外, 在农业方面可作为杀虫剂^[10], 在材料方面可作为液

晶材料^[11].

为了寻求并筛选出更多具有应用前景的生物活性分子, 本课题组在前期工作^[3,12,13]的基础上, 设计将活性基团苯并咪唑及二酰肼聚集在同一分子中合成出标题化合物. 本文以酚和氯乙酸为初始原料, 经一系列反应, 合成出了 10 个未见文献报道的含苯并咪唑环二酰肼衍生物 **7a~7j**. 利用 IR, ¹H NMR, 元素分析对新化合物 **7a~7j** 的结构进行了表征. 通过对代表目标化合物 **7c** 的 NMR 谱的研究, 确定了目标化合物的空间结构,

* E-mail: chemlab.lnnu@163.com

Received January 4, 2013; revised February 26, 2013; published online March 7, 2013.

Project supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 20102126).

辽宁省自然科学基金(No. 20102126)资助项目.

证明了目标化合物在室温、DMSO 中存在着两种异构体 A 和 B, 其中 A 异构体占优势. 目标化合物的药理活性研究正在进行之中. 目标化合物的合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

仪器: X-5 显微熔点测定仪(温度计未经校正); 德国 TENSOR 27 型 FT-IR 红外光谱仪, WGH-30 型双光束红外分光光度计, 液膜或 KBr 压片; 德国 BRUKER 500 MHz 核磁共振仪, 美国 Varian INOVA 400 MHz 核磁共振仪, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标; 德国 Elementar 公司 Vario EL 型元素分析仪; 所用试剂均为分析纯.

1.2 中间体的合成

芳氧乙酸(1)、2-芳氧甲基苯并咪唑(2)、2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酸乙酯(3)和 2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酰肼(4)按照参考文献[3]合成. 4-苄氧基苯甲酸(5)按照参考文献[14]合成. 4-苄氧基苯甲酰氯(6)按照参考文献[15]方法合成.

1.3 目标化合物 7a~7j 的合成通法

向 100 mL 干燥的锥形瓶中依次加入 0.21 g (0.85 mmol) 4-苄氧基苯甲酰氯(6), 15 mL CH_2Cl_2 , 0.69 mmol 2-芳氧甲基苯并咪唑-1-乙酰肼(4), 0.07 g PEG-400, 0.028 g (0.69 mmol) NaOH (s)和 10 mL H_2O , 室温搅拌 5 h. 反应结束后, 水浴蒸出溶剂 CH_2Cl_2 , 抽滤得粗产品. DMF 重结晶后得到目标化合物 7a~7j. 其物理常数及波谱数据见表 1~4.

Ar = C_6H_5 (a), 3- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (b), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (c), 2,4-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (d), 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (e), 4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (f), 4- IC_6H_4 (g), 4- ClC_6H_4 (h), 1- C_{10}H_7 (i), 2- C_{10}H_7 (j)

Scheme 1

表 1 目标化合物 7a~7j 的物理性质及元素分析数据

Table 1 Physical properties and elemental analyses of target compounds 7a~7j

Compd.	Color	m.p./ $^{\circ}\text{C}$	Yield/%	Elemental analysis, found (calcd)		
				C	H	N
7a	白色固体粉末	242.5~243.0	64.4	71.36 (71.13)	5.05 (5.17)	10.98 (11.06)
7b	白色固体粉末	239.9~240.3	61.3	71.31 (71.52)	5.52 (5.42)	10.56 (10.76)
7c	白色固体粉末	224.1~225.1	69.6	71.35 (71.52)	5.28 (5.42)	10.89 (10.76)
7d	白色固体粉末	247.2~247.7	60.1	72.14 (71.89)	5.57 (5.66)	10.58 (10.48)
7e	白色固体粉末	236.9~237.4	53.5	69.61 (69.39)	5.43 (5.26)	10.29 (10.44)
7f	白色固体粉末	224.6~226.1	57.2	69.23 (69.39)	5.39 (5.26)	10.23 (10.44)
7g	白色固体粉末	243.5~244.1	59.7	57.11 (56.97)	4.17 (3.98)	9.03 (8.86)
7h	白色固体粉末	230.1~231.3	61.7	66.37 (66.60)	4.81 (4.66)	10.18 (10.36)
7i	白色固体粉末	284.4~284.7	65.1	73.22 (73.37)	4.95 (5.07)	9.98 (10.07)
7j	白色固体粉末	248.0~249.5	68.5	73.47 (73.37)	5.28 (5.07)	9.91 (10.07)

表2 目标化合物 7a~7j 的 IR 数据
Table 2 IR data of target compounds 7a~7j

Compd.	IR (KBr) ν/cm^{-1}
7a	3176, 3040, 2944, 2866, 1685, 1570, 1496, 1468, 1606, 1510, 1439, 1379, 1243, 1015
7b	3198, 3064, 2926, 2853, 1685, 1609, 1572, 1483, 1467, 1378, 1248, 1021
7c	3236, 3036, 2928, 2864, 1684, 1608, 1576, 1512, 1468, 1382, 1244, 1022
7d	3188, 3034, 2921, 2855, 1676, 1604, 1571, 1504, 1463, 1437, 1377, 1251, 1024
7e	3172, 3037, 2941, 2873, 1681, 1571, 1464, 1606, 1506, 1435, 1379, 1254, 1019
7f	3175, 3040, 2926, 2856, 1682, 1605, 1572, 1507, 1464, 1437, 1381, 1237, 1025
7g	3236, 3061, 2940, 2855, 1677, 1610, 1571, 1517, 1484, 1463, 1377, 1244, 1031
7h	3231, 3063, 2941, 2853, 1677, 1610, 1573, 1512, 1485, 1468, 1377, 1241, 1032
7i	3233, 3054, 2936, 2865, 1672, 1608, 1571, 1511, 1474, 1372, 1244, 1021
7j	3196, 3057, 2925, 2854, 1683, 1605, 1575, 1511, 1467, 1386, 1254, 1014

表3 化合物 7c 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 数据(DMSO- d_6 , 500 MHz)
Table 3 ^1H NMR and ^{13}C NMR spectral data of compound 7c (DMSO- d_6 , 500 MHz)

No.	δ_{H}		δ_{C}		HMBC ^b	HSQC	^1H - ^1H COSY	NOESY
	A	B	A	B				
1	/	/	/	/	/	/	/	/
2	/	/	150.1	/	/	/	/	/
3	/	/	/	/	/	/	/	/
4	/	/	141.8	—	/	/	/	/
5	7.65 (d, $J=7.9$ Hz)	—	119.3	—	C-7, C-9	+	H-6	/
6	7.23 (t, $J=7.4$ Hz)	—	121.9	—	C-4, C-8	+	H-5, H-7	/
7	7.29 (t, $J=7.7$ Hz)	—	122.8	—	C-5, C-9	+	H-6, H-8	/
8	7.57 (d, $J=8.0$ Hz)	—	110.4	—	C-4, C-6	+	H-7	/
9	/	/	135.9	—	/	/	/	/
10/10'	5.38	5.27	62.8	—	C-2, C-29	+	/	H-30,34
11/11'	5.15	5.22	69.4	—	C-2, C-9, C-12	+	/	H-13
12	/	/	166.1	—	/	/	/	/
13	10.47	9.69	/	/	C-12	/	H-14	H-11, H-14
14	10.36	10.62	/	/	C-15	/	H-13	H-13, H-21
15	/	/	164.9	—	/	/	/	/
16	/	/	124.5	124.3	/	/	/	/
17/17'	7.85 (d, $J=8.7$ Hz)	7.90	129.4	129.6	C-15, C-19	+	H-18,20	H-14
18/18'	7.10 (d, $J=8.3$ Hz)	7.15	114.5	114.7	C-16, C-19	+	H-17,21	H-22
19	/	/	161.1	—	/	/	/	/
22/22'	5.17	5.11	44.6	43.6	C-19, C-23 C-24,28	+	/	H-18, H-24
23	/	/	136.6	—	/	/	/	/
24,28	7.45 (d, $J=7.4$ Hz)	—	127.7	—	C-22	+	—	H-22
25,27	7.39 (t, $J=7.3$ Hz)	—	128.4	—	/	+	—	/
26	7.33 (t, $J=7.2$ Hz)	—	127.9	—	—	+	—	/
29	/	/	155.7	—	/	/	/	/
30/30'	7.03 (d, $J=8.4$ Hz)	6.94	114.9	—	—	+	H-31,33	H-10
31,33 ^a	7.10 (d, $J=8.3$ Hz)	—	129.8	—	C-29, C-35	+	H-30,34	H-35
32	/	/	130.1	—	/	/	/	/
35	2.23	—	20.0	—	C-31,33	+	/	H-31,33

^a The hydrogen was tentatively assigned because it overlap the peak of H-18,20. ^b Carbon atoms coupled with proton.

2 结果与讨论

2.1 目标化合物 7 的结构确证

2.1.1 目标化合物 7 的 IR 谱

由表 2 可知, 目标产物在 $3172\sim 3236\text{ cm}^{-1}$ 处出现的中等强度吸收峰为 N—H 伸缩振动吸收峰, 在 $3034\sim$

3064 cm^{-1} 处出现的吸收峰为不饱和 C—H 伸缩振动吸收峰, 在 $2921\sim 2944$ 和 $2853\sim 2873\text{ cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰为饱和 C—H 伸缩振动吸收峰, 在 $1672\sim 1685\text{ cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰为 C=O 的伸缩振动吸收峰, 在 $1570\sim 1576$, $1484\sim 1496$, $1463\sim 1474\text{ cm}^{-1}$ 处出现的吸收峰为苯环骨架振动吸收峰, 在 $1604\sim 1610\text{ cm}^{-1}$ 处出现的吸

表 4 目标化合物 7a~7j 的 ^1H NMR 数据 (DMSO- d_6 , 400/500 MHz)
 Table 4 ^1H NMR spectral data of target compounds 7a~7j (DMSO- d_6 , 400/500 MHz)

Compd.	Ar	δ							Isomer A/B (%)
		H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	CH ₃	BZM-H+ArH	
7a ^a	C ₆ H ₅	5.50	5.24	5.24	10.59	10.48	—	7.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.53 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.47 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.26~7.45 (m, 5H, BZM-H ₅ , H ₆ , ArH $\times 3$), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.17 (d, $J=9.2$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (t, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH)	80.55
7b	3-CH ₃ C ₆ H ₄	—	—	—	9.82	10.73	—	7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.47 (d, $J=7.3$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (td, $J=6.9, 1.6$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (t, $J=9.6$ Hz, 1H, ArH), 7.30 (td, $J=7.7, 0.9$ Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.23 (td, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.18 (t, $J=7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.10 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 6.98 (s, 1H, ArH), 6.94 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1H, ArH), 6.78 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH)	19.45 88.47
7c	4-CH ₃ C ₆ H ₄	5.29 5.38	5.21 5.15	5.12 5.17	9.71 10.47	— 10.36	2.25 2.23	7.85(d, $J=8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.45 (d, $J=7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (t, $J=7.3$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (t, $J=7.7$ Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.23 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 4H, ArH), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, ArH)	11.53 87.65
7d	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	5.27 5.37	5.22 5.17	5.11 5.17	9.69 10.49	10.62 10.36	— 2.15 2.20	7.84 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.30 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.97 (s, 1H, ArH), 6.95 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH)	12.35 86.21
7e ^a	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	5.26 5.37	5.22 5.17	5.13 5.25	9.69 10.50	10.61 10.39	2.02 2.18 3.79	7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.18~7.36 (m, 4H, BZM-H ₅ , H ₆ , ArH $\times 2$), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.92~7.06 (m, 2H, ArH), 6.88 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH)	13.79 89.08
		—	—	5.22	9.73	10.66	3.61		10.92

续表

No.	Ar	δ							Isomer A/B (%)
		H-8	H-9	H-10	H-11	H-12	CH ₃	BZM-H+ArH	
7f ^a	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	5.36	5.16	5.17	10.50	10.40	3.69	7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.65 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.46 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.35 (t, $J=6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.02~7.18 (m, 4H, ArH), 6.87 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH)	89.90
7g	4-IC ₆ H ₄	—	—	—	9.73	10.66	—		10.10
		5.43	5.15	5.18	10.47	10.36	—	7.85 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.61 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (t, $J=7.0$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.30 (td, $J=7.6$, 0.9 Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.23 (td, $J=7.6$, 0.9 Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.10 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.00 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH)	86.46
7h	4-ClC ₆ H ₄	5.32	5.22	5.10	9.69	10.61	—		13.54
		5.44	5.15	5.18	10.47	10.37	—	7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.67 (d, $J=7.9$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.45 (dd, $J=7.9$, 1.4, 2H, ArH), 7.39 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.33~7.37 (m, 3H, ArH), 7.30 (td, $J=7.7$, 1.0 Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.23 (td, $J=7.6$, 0.9 Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH)	88.66
7i ^a	1-C ₁₀ H ₇	5.33	5.20	5.11	9.70	—	—		11.34
		5.64	5.17	5.25	10.55	10.40	—	8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.70 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, BZM-H ₇), 7.20~7.58 (m, 12H, ArH), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, ArH)	83.84
7j	2-C ₁₀ H ₇	5.53	5.22	5.20	9.75	—	—		16.16
		5.55	5.18	5.21	10.44	10.44	—	7.83~7.88 (m, 4H, ArH), 7.81 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, BZM-H ₄), 7.57~7.63 (m, 2H, BZM-H ₇ , ArH), 7.43~7.50 (m, 3H, ArH), 7.33~7.42 (m, 5H, ArH), 7.31 (td, $J=7.6$, 1.0 Hz, 1H, BZM-H ₆), 7.24 (td, $J=7.6$, 0.9 Hz, 1H, BZM-H ₅), 7.10 (d, $J=8.9$ Hz, 2H, ArH)	87.05
		5.45	5.19	5.16	9.70	—	—		12.95

^a 400 MHz 仪器测试。

收峰为 C=N 伸缩振动吸收峰, 在 1504~1517 cm⁻¹ 处出现的吸收峰为 N—H 弯曲振动吸收峰, 在 1435~1439 和 1372~1386 cm⁻¹ 处出现的吸收峰为饱和 C—H 的弯曲振动吸收峰, 在 1237~1254 和 1014~1032 cm⁻¹ 处出现的吸收峰为 C—O 的伸缩振动吸收峰。

2.2.2 目标化合物 7 的 NMR 谱

观察目标化合物 7a~7j 的 ¹H NMR 谱发现, 高场 CH₂ 质子出峰的数目以及低场 NH 质子出峰的数目均大于理论的数目, 这说明目标化合物可能存在着两种异构体, 即 A 和 B 异构体。为了证明这种假设的成立, 同时

对目标化合物 7 的 ¹H NMR 进行归属, 本文利用 ¹H NMR, ¹³C NMR, 2D NMR(包括 HMBC, HSQC, ¹H-¹H COSY 和 NOESY)以及变温 ¹H NMR 技术对代表化合物 7c 进行了 ¹H 和 ¹³C NMR 谱归属。为了便于谱峰的归属, 将两种异构体的相关原子进行编号(Eq. 1)。代表化合物 7c 的 ¹H NMR, ¹³C NMR, HMBC, HSQC, ¹H-¹H COSY, NOESY 和变温实验的 ¹H NMR 谱见图 1~7。

根据 7c 的 ¹H NMR 可知(图 1), 高场 δ_{H} 2.23 可直接归属为 H-35, 根据电子云密度可知, H-10 与 H-11 和 H-22 相比应在较低场, 所以 δ_{H} 5.38 可直接归属为 H-10。

图1 化合物 7c 的 ^1H NMR 谱Figure 1 ^1H NMR spectrum of compound 7c 图2 化合物 7c 的 ^{13}C NMR 谱Figure 2 ^{13}C NMR spectrum of compound 7c

图3 化合物 7c 的 HMBC 谱

Figure 3 HMBC spectrum of compound 7c

图4 化合物 7c 的 HSQC 谱

Figure 4 HSQC spectrum of compound 7c

图5 化合物 7c 的 ^1H - ^1H COSY 谱Figure 5 ^1H - ^1H COSY spectrum of compound 7c

由 HMBC 谱(图 3)可知, H-10 δ_{H} 5.38 和 δ_{H} 5.27 与 δ_{C} 150.1, δ_{C} 150.1 与 δ_{H} 5.15 存在着长程相关, 则 δ_{C} 150.1 归属为 C-2, δ_{H} 5.27 归属为 H-10', δ_{H} 5.15 归属为 H-11. 根据 HSQC 谱(图 4), 即可分别归属出 C-10 (δ_{C} 62.8), C-11 (δ_{C} 69.4)和 C-35 (δ_{C} 20.0). 因在 HSQC 谱中, C-11 (δ_{C} 69.4)与 H-11 和 δ_{H} 5.22 存在着交叉峰, 所以 δ_{H} 5.22 为 H-11'. 高场剩余的信号峰 δ_{H} 5.17 和 δ_{H} 5.11, 则分别归属为 H-22 和 H-22'. 再根据 HSQC 谱, 相应的 C-22 (δ_{C} 44.6)和 C-22' (δ_{C} 43.6)即可确定. 至此, 高场的三个 CH_2 和 CH_3 的质子及碳信号得到了归属.

图6 化合物7c的NOESY谱

Figure 6 NOESY spectrum of compound 7c

A环的归属: 由HMBC谱可知, C-35与 δ_{H} 7.10 (H-31, 33), H-35与 δ_{C} 129.8 (C-31, 33)和 δ_{C} 130.1 (C-32), H-10和H-10'与C-2 (δ_{C} 150.1)和 δ_{C} 155.7 (C-29)存在着远程耦合。在 ^1H - ^1H COSY谱中(图5), H-31,33与 δ_{H} 7.03 (H-30,34)存在交叉峰, 由HSQC谱即可确定出C-30,34 (δ_{C} 114.9), 而C-30,34又与 δ_{H} 6.94存在交叉峰, 所以 δ_{H} 6.94归属为H-30',34'。

B环及低场羰基碳和NH质子的归属: 由HMBC谱可知, H-11与 δ_{C} 166.1, δ_{C} 166.1与 δ_{H} 10.47存在着远程耦合相关峰, 所以 δ_{C} 166.1归属为C-12, δ_{H} 10.47归属为H-13。通过 ^1H - ^1H COSY谱可看出, H-13与 δ_{H} 10.36存在着交叉峰, 则 δ_{H} 10.36为H-14。在HMBC谱中, H-14与 δ_{C} 164.9, δ_{C} 164.9与 δ_{H} 7.85存在长程相关, 所以 δ_{C} 164.9为C-15, δ_{H} 7.85为H-17,21。又因H-17,21/ δ_{H} 7.90与 δ_{C} 161.1也存在长程相关, 所以 δ_{H} 7.90为H-17',21', δ_{C} 161.1为C-19。再根据 ^1H - ^1H COSY谱和HSQC谱, 可确定出H-18,20 (δ_{H} 7.10)/H-18',20' (δ_{H} 7.15)和C-18,20

(δ_{C} 114.5)/C-18',20' (δ_{C} 114.7), C-17,21(δ_{C} 129.4)/C-17',21' (δ_{C} 129.6)。在HMBC谱中, 因H-18,20/H-18',20'与 δ_{C} 124.5/ δ_{C} 124.3存在长程相关, 所以 δ_{C} 124.5/ δ_{C} 124.3归属为C-16/C-16'。

苯并咪唑环的归属: 由HMBC谱可知, H-11与C-2和 δ_{C} 135.9也存在着远程耦合, 所以 δ_{C} 135.9被归属为C-9。此外, C-9与 δ_{H} 7.65(双峰)和 δ_{H} 7.29(三重峰)存在着长程相关, 则 δ_{H} 7.65为H-5, δ_{H} 7.29为H-7。再根据 ^1H - ^1H COSY谱和HSQC谱, 可确定出H-6 (δ_{H} 7.23)和H-8 (δ_{H} 7.57)以及C-5 (δ_{C} 119.3), C-6 (δ_{C} 121.9), C-7 (δ_{C} 122.8)和C-8 (δ_{C} 110.4)。最后, 由HMBC谱可知, H-6与 δ_{C} 141.8存在着长程相关, 则 δ_{C} 141.8被归属为C-4。

C环的归属: 由HMBC谱可知, H-22与C-19 (δ_{C} 161.1), δ_{C} 136.6和 δ_{C} 127.7存在着远程耦合, 则 δ_{C} 136.6为C-23, δ_{C} 127.7为C-24,28。由HSQC谱即可确定出H-24,28 (δ_{H} 7.45)。在HMBC谱中, C-23 (δ_{C} 136.6)与 δ_{H} 7.39存在相关峰, 则 δ_{H} 7.39为H-25,27。根据HSQC谱, 即可确定C-25,27 (δ_{C} 128.4)。最后, ^{13}C NMR谱中剩余信号峰 δ_{C} 127.9被归属为C-26, 并通过HSQC谱可确定出H-26 (δ_{H} 7.33)。

由NOESY谱(图6)可看出: H-14与H-13, H-13与H-11, H-14与H-21存在着交叉峰, 说明H-11, H-13, H-14和H-21空间上距离较近并且在同一侧, N—H与C=O处于反式构型。所以在室温下, DMSO中, A结构为主要异构体。而H-14'与H-13'无相关峰, 则B结构为次要异构体(即全反式构型)。

此外, 还观察到H-35与H-31,33, H-22与H-18,20和H-24,28, H-10与H-30,34也存在着相关峰, 说明它们空间上也是彼此靠近的。由此可以得到A结构的空型(Eq. 1)。

图7 化合物7c在DMSO- d_6 中不同温度的 ^1H NMR谱Figure 7 ^1H NMR spectra of compound 7c at various temperature in DMSO- d_6

因为 C-12 (δ_{C} 166.1) 较 C-15 (δ_{C} 164.9) 在低场, 所以在 B 结构中也应如此. 由 B 结构可以看出, H-13' 和 H-14' 均能与 C=O 中的氧形成五元环的分子内氢键. 所以 H-14' 较 H-13' 在低场. 因此 δ_{H} 10.62 归属为 H-14', δ_{H} 9.69 归属为 H-13'.

由变温实验(图 7)结果可知: 当温度升高时, B 异构体逐渐转化为 A 异构体, 当温度达到 60 °C 时, 在 δ_{H} 9.5~11.0 和 δ_{H} 5.0~5.5 处, B 异构体的峰完全消失. 说明在此温度 B 异构体已完全转化为 A 异构体. 同时, 由于低场的峰明显向高场移动, 说明高温时(60 °C)分子内氢键被破坏, 致使 N—N 键能够旋转, B 异构体转化为 A 异构体.

根据 H-10, H-13, H-14, H-17 和 H-30,34 的峰面积的平均值, 可求出化合物 7c 两种异构体 A 和 B 的含量, 分别为 87.65% 和 12.35%.

至此, 化合物 7c 的两种异构体(A 和 B)的 ^1H 和 ^{13}C 信号得到了全部归属(表 3), 并给出了两种异构体的含量及空间构型(Eq. 1).

根据化合物 7c 的 NMR 谱分析结果, 目标化合物 7a~7j 的氢谱得以归属(表 4).

References

- [1] Demirayak, S.; Kayagil, I.; Yurttas, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 411.
- [2] Woo, H. B.; Eom, Y. W.; Park, K.-S.; Ham, J.; Ahn, C. M.; Lee, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 933.
- [3] Li, Y.-J.; Liu, L.-J.; Jin, K.; Sun, S.-Q.; Xu, Y.-T. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*(16), 1577 (in Chinese). (李英俊, 刘丽军, 靳焜, 孙淑琴, 许永廷, 化学学报, **2010**, *68*(16), 1577.)
- [4] Kaushik, D.; Khan, S. A.; Chawla, G. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 459.
- [5] Soni, L. K.; Narsinghani, T.; Sethi, A. *Med Chem Res.* **2012**, *21*, 4330.
- [6] Hernández-Luis, F.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Navarrete-Vázquez, G.; Soria-Arteche, O.; Hernández-Hernández, M.; Yépez-Muli, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3135.
- [7] Schmidt, S.; Preu, L.; Lemcke, T.; Totzke, F.; Schächtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2759.
- [8] Hearn, M. J.; Cynamon, M. H. *Drug Des. Discovery* **2003**, *18*, 103.
- [9] Thomas, K. D.; Adhikari, A. V.; Telkar, S.; Telkar, S.; Chowdhury, I. H.; Mahmood, R.; Pal, N. K.; Row, G.; Sumesh, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5283.
- [10] Kovganko, N. V.; Ananich, S. K. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2004**, *30*, 505.
- [11] Parra, M.; Hidalgo, P.; Barberá, J.; Carrasco, E.; Saavedra, C. *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 391.
- [12] Li, Y.-J.; Liu, L.-J.; Jin, K.; Wang, W.; Zhao, N.; Li, L.-N.; Li, C.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*(11), 1825 (in Chinese). (李英俊, 刘丽军, 靳焜, 王巍, 赵楠, 李丽娜, 李春燕, 有机化学, **2009**, *29*(11), 1825.)
- [13] Li, L.-N. *M.S. Thesis*, Liaoning Normal University, Dalian, **2011** (in Chinese). (李丽娜, 硕士论文, 辽宁师范大学, 大连, **2011**.)
- [14] Cativiela, C.; Serrano, J. L.; Zurbano, M. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3074.
- [15] Li, Y.-J.; Ding, W.-G.; Jin, K.; Sun, S.-Q.; Liu, J.; Liu, L.-J.; Wang, J.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*(1), 82 (in Chinese). (李英俊, 丁万刚, 靳焜, 孙淑琴, 刘军, 刘丽军, 王金奎, 有机化学, **2009**, *29*(1), 82.)

(Cheng, F.)