

含典型氟-氢邻近与远程耦合的混合物的核磁共振氢谱示例

黄艳, 吴江林, 庞振国, 卢志云*

四川大学化学学院, 成都 610064

摘要: 设计合成了两组含氟的四取代苯化合物, 苯环上的两个氢分别与F构成邻位和间位。所得化合物经核磁共振氢谱确认后, 均为混合物。两组混合物芳香区氢谱简单, 但又极具典型性。每个化合物苯环上的两个质子的氢谱均清晰体现了氟对其的邻近及远程耦合。此外两组混合物, 一组有谱图重叠, 一组没有, 也可以作为既典型又简洁的混合物氢谱示例。

关键词: 核磁共振氢谱; 氟; 氟-氢耦合; 混合物氢谱; 多取代苯

中图分类号: G64; O6

Examples of ^1H NMR Spectra of Mixture of Compounds Containing Vicinal and Long-Range Fluorine-Proton Coupling

HUANG Yan, WU Jianglin, PANG Zhenguo, LU Zhiyun *

College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, P. R. China.

Abstract: Two series of tetrasubstituted benzene compounds containing fluoro group were designed and synthesized. The other three substitutes are sequentially the *para*, *meta*, and *ortho* to fluoro group. The obtained compounds were all mixtures as confirmed by ^1H NMR spectroscopies. The spectra clearly show the proximity and remote interaction between fluorine atom and hydrogen atom. In addition, the two spectra, one showing the overlapping peaks, one not, can be used as the simple and typical example of ^1H NMR spectra of mixtures.

Key Words: ^1H NMR spectroscopy; Fluorine; H-F coupling; ^1H NMR spectra of mixtures; Multiple substituent benzene

在有机化合物的组成元素中, 氟元素的电负性最大, 且原子半径是除氢原子之外最小的, 碳-氟键也是碳原子参与的单键中最强的^[1]。由于这些特殊性质, 有机氟化物普遍呈现出非常独特的物理、化学以及生物特性, 如高度的物理和化学稳定性(可以用作极端条件下的特种材料), 独特的生物活性等, 在信息技术产业、生命科学、材料科学和航天航空等战略性新兴产业中得到广泛使用, 相关产品附加值高、发展前景广阔^[2], 已经形成了蓬勃发展的有机氟化学。

核磁共振氢谱是有机化合物结构表征中最常使用的波谱方法之一^[3,4]。通常学生对化合物中氢与氢的耦合比较明晰, 按照这一思路去理解含氟化合物时, 就感觉非常困扰。 ^{19}F 的天然丰度为100%, 核自旋量子数为1/2, 磁旋比为质子的94%, 所以F与相邻的质子可以发生强耦合。此外, F的长程耦合比质子更明显, 这就造成含氟化合物氢谱的复杂性, 为结构解析带来困难。

收稿: 2019-02-14; 录用: 2019-08-27; 网络发表: 2019-08-29

*通讯作者, Email: luzhiyun@scu.edu.cn

基金资助: 国家自然科学基金(21875148); 四川大学未来教学项目

本文合成了含氟的四取代苯化合物(结构及合成步骤见图 1), 使芳环上的氢仅有两个, 其与芳环上的氟原子形成邻位和间位的关系。这样, 就可在简化的图谱上, 更清晰地理解 F 对邻近质子和远程质子的耦合。由于原料为三取代苯, 苯环上羟基或烷氧基的两个邻位都存在取代可能, 而两者非同一化合物, 故所得为混合物。这也为混合物的氢谱提供了简单示例, 尤其这两组混合物, 一组有峰重叠, 一组没有, 具有极典型的意义。

1 实验部分

实验所需常用溶剂, 如二氯甲烷、冰乙酸、四氯化碳等, 及溴代正己烷、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)等, 购于成都市科龙化工试剂厂, 均为分析纯, 未经进一步处理直接使用。4-氟-3-甲基苯酚(分析纯)是从成都麦卡希试剂公司购买。2-溴甲基-1-氟-4-己氧基苯由原料 4-氟-3-甲基苯酚和溴代正己烷成醚后再把甲基变为溴甲基而得, 其合成参照相关文献进行^[5,6]。

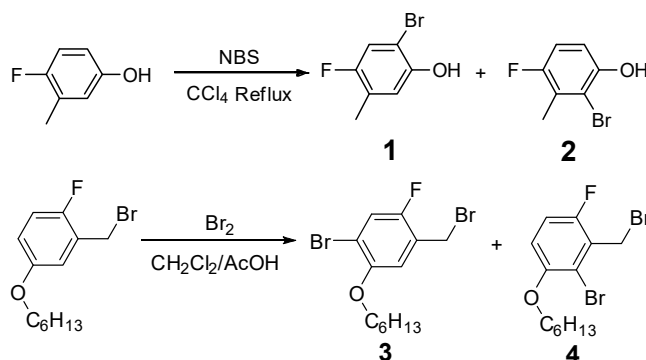


图 1 含氟化合物的结构及合成路线

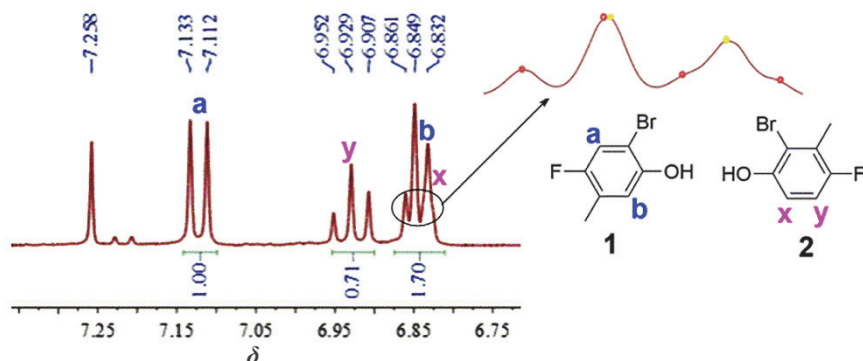
混合物 **1** 和 **2** 由 4-氟-3-甲基苯酚与 NBS 反应而得(图 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, $J_{F-H} = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.93 (t, $J_{F-H} = 8.4$ Hz, 0.71H, ArH), 6.84 (m, 1.7H, ArH), 5.36 (s, 0.71H, OH), 5.20 (s, 1H, OH), 2.33 (d, $J_{F-H} = 2.4$ Hz, 2.13H, CH₃), 2.20 (d, $J_{F-H} = 1.6$ Hz, 3H, CH₃)。

混合物 **3** 和 **4** 由 2-溴甲基-1-氟-4-己氧基与液溴反应而得(图 1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, $J_{F-H} = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.00 (apparent-t, $J_{F-H} = 8.8$ Hz, 0.7H, ArH), 6.86 (d, $J_{F-H} = 6.8$ Hz, 1H, ArH), 6.82 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_{F-H} = 4.4$ Hz, 0.7H, ArH), 4.67 (d, $J_{F-H} = 2.0$ Hz, 1.4H, CH₂Br), 4.45 (d, $J_{F-H} = 0.8$ Hz, 2H, CH₂Br), 3.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂), 3.98 (t, $J = 6.4$ Hz, 1.4H, CH₂), 1.86–1.78 (m, 3.4H, CH₂), 1.54–1.45 (m, 3.4H, CH₂), 1.37–1.34 (m, 6.8H, CH₂), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 5.1H, CH₃)。

2 结果与讨论

2.1 混合物 **1** 和 **2** 中的氟-氢耦合

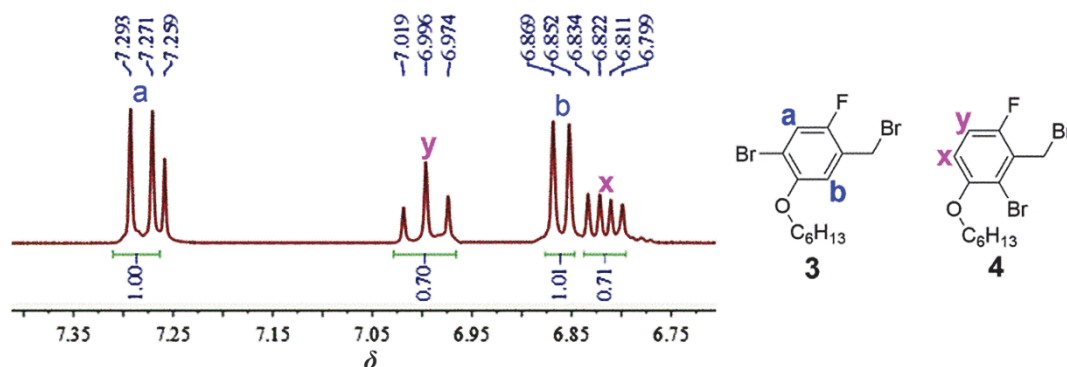
4-氟-3-甲基苯酚与 NBS 在四氯化碳溶剂中进行反应时, 主产物为化合物 **1**、**2** 的混合物。两个化合物除甲基化学位移的一点区别外, 其核磁共振图谱(NMR)的主要区别在芳香区部分。如图 2 所示, 其 NMR 谱图的芳香区主要有三组峰。化学位移为 7.12 的双峰应归属为化合物 **1** 中质子 a, 其被邻位的 F 耦合, 因而呈现双峰, 耦合常数 8.4 Hz, 积分面积为 1; 化学位移 6.93 的三重峰应归属为化合物 **2** 的质子 y, 其被邻位的 F 和 H 耦合, 由于耦合常数均为 8.4 Hz, 所以展现出三重峰, 积分面积为 0.71; 化学位移在 6.84 左右的峰, 积分面积为 1.7, 其表现上为不规则的三重峰, 本质上应该是一个四重峰(dd 峰)和一个双峰的叠加(图 2 中的局部放大图), 四重峰应归属为化合物 **2** 的质子 x, 其被邻位的 H 和间位的 F 耦合, 耦合常数分别为 8.4 Hz 和 4.8 Hz; 双峰应归属为化合物 **1** 的质子 b, 其被间位的 F 耦合, 耦合常数为 6.8 Hz。

图2 混合物1和2芳香区部分的 ^1H NMR图谱

从上述质子归属和积分面积，可以看出所得产物为化合物1和2的混合物，且化合物1和2的比例为1:0.7。即产物中化合物1占到59%，化合物2占到了41%。化合物1中质子b和化合物2质子x的氢谱恰巧部分重叠，是谱图归属时需要十分留意的，这可以作为典型的混合物的谱图示例。

2.2 混合物3和4中的氟-氢耦合

化合物2-溴甲基-1-氟-4-己氧基苯在低温下滴加液溴，收率为80%。所得反应产物的NMR图谱表明其仍属于混合物。通过图谱解析，其是化合物3和4的混合物。和前一组化合物情况类似，我们仍以其芳香区质子为例，进行分析。如图3所示，主要有四组峰。化学位移为7.28的双峰应归属为化合物3中质子a，其被邻位的F耦合，因而呈现双峰，耦合常数8.8 Hz，积分面积为1；化学位移7.00的三重峰应归属为化合物4的质子y，其被邻位的F和H耦合，由于耦合常数均为8.8 Hz，所以展现出三重峰，积分面积为0.7；化学位移为6.86的双峰应归属为化合物3中质子b，其被间位的F耦合，因而呈现双峰，耦合常数6.8 Hz，积分面积为1；化学位移为6.82的dd峰应归属为化合物4的质子x，其被邻位的H和间位F的耦合，耦合常数分别为8.8 Hz和4.4 Hz。

图3 混合物3和4芳香区部分的 ^1H NMR图谱

从上述质子归属和积分面积，可以看出所得化合物为3和4的混合物，且化合物3和4的比例也为1:0.7。即产物中化合物3占到59%，化合物4占到了41%。与前面混合物图谱中出现峰的重叠不同，化合物3和4间的峰没有重叠。两组化合物在这一点上区别明显，是非常好的一对混合物图谱区别示例。

此外，化合物4的质子x因邻位的H和间位F的耦合常数不同，而呈现dd峰，而这种接近1:1:1:1的dd峰是学生接触较少和相对不熟悉的，这也是教学中展现dd峰的非常好的例子。

2.3 氟-氢与氢-氢间的邻近与远程耦合的同异

上述结果表明,化合物的核磁共振氢谱中的氟-氢(F-H)与氢-氢(H-H)间的 1,3-耦合(邻近耦合)非常类似,耦合常数也非常接近,如化合物 **1** 和 **3** 中质子 a 的双峰和化合物 **2** 和 **4** 中质子 y 的三重峰。因而在含氟化合物的氢谱中,预测邻近耦合的峰形时可以把 F 视作 H 来简化处理。

F-H 与 H-H 间的远程耦合则有显著不同。H-H 间的远程耦合一般不明显,如苯环上处于间位的质子间一般观察不到耦合,即便有,其耦合常数也很小,大多在 1–2 Hz。但是, F-H 间表现出明显的长程耦合,如化合物 **1** 和 **3** 中质子 b 的双峰和化合物 **2** 和 **4** 中质子 x 的多重峰,表明这些质子与处于间位的 F 有明显的 1-4 耦合作用(属于远程耦合),耦合常数高达 4–7 Hz。因而在含氟化合物的氢谱中,要考虑 F-H 间的远程耦合,此时不能把 F 视为 H 来处理。

3 结语

为获得含氟化合物的简单核磁共振氢谱,理解氟与邻近以及远程氢的耦合,本文设计并合成了两个含氟的四取代苯化合物,分别通过 4-氟-3-甲基苯酚与 NBS 反应,2-溴甲基-1-氟-4-己氧基苯与液溴在低温下反应所得。所得化合物经核磁共振氢谱确认后,分别是化合物 **1** 和 **2** 的混合物,化合物 **3** 和 **4** 的混合物。两组混合物芳香区氢谱都很简单,但又极具典型性。其苯环上的两个质子的氢谱清晰体现了氟对其的邻近及远程耦合。此外两组共混物,一组有谱图重叠,一组没有,也可以作为非常典型又简洁的共混物氢谱示例。

参 考 文 献

- [1] 胡金波, 丁奎岭. 化学学报, **2018**, 76, 905.
- [2] 章骏斌, 张志君, 杜敬. 天津科技, **2017**, 44 (5), 53.
- [3] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(下册). 第4版. 北京: 北京大学出版社, 2016: 165.
- [4] 宁永成. 有机化合物结构鉴定与有机波谱学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2000: 1.
- [5] Pignataro, L.; Boghi, M.; Civera, M.; Carboni, S.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18 (5), 1383.
- [6] Hwang, J. Y.; Arnold, L. A.; Zhu, F.; Kosinski, A.; Mangano, T. J.; Setola, V.; Bryan, L.; Roth, B. L.; Guy, R. K. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (13), 3892.