

核磁共振波谱仪在判断非对映选择性中的应用

商甜波^{1,2}, 罗艳娟^{1,2}, 虞国棋^{2,3}, 沈华良^{1,2}, 魏雪梅^{1,2}, 沈润溥^{1,2}

(1.绍兴文理学院 化学化工学院, 浙江 绍兴 312000; 2.脂溶性维生素浙江省工程研究中心, 浙江 绍兴 312000; 3.绍兴文理学院 医学院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 手性化合物的合成在有机化学中具有重要价值, 核磁共振波谱仪是手性合成中广泛使用的大型仪器。通过使用核磁共振波谱仪扫描手性化合物的核磁共振氢谱, 确定其非对映异构体比例(*dr* 值), 并且扫描核磁共振碳谱和氟谱加以辅证。深入研究含氟手性化合物的特征谱图对进一步探究反应机理, 提高反应的非对映选择性具有重要意义。

关键词 手性化合物;核磁共振波谱仪;非对映异构体比例;*dr* 值;非对映选择性

Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer in the Judgement of Diastereoselectivity

Shang Tianbo^{1,2}, Luo Yanjuan^{1,2}, Yu Guoqi^{2,3}, Shen Hualiang^{1,2}, Wei Xuemei^{1,2}, Shen Runpu^{1,2}

(1.School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaoxing University, Zhejiang, Shaoxing, 312000; 2.Zhejiang Engineering Research Center of Fat-soluble Vitamin, Zhejiang, Shaoxing, 312000; 3.School of Medicine, Shaoxing University, Zhejiang, Shaoxing, 312000.)

Abstract: The synthesis of new chiral compounds is of great value in organic chemistry. Nuclear magnetic resonance spectrometer is a large-scale instrument widely used in chiral synthesis. Based on nuclear magnetic resonance spectrometer, ¹H NMR was used to judge the Diastereomeric Ratio(*dr* value) of chiral compounds. In addition, ¹³C NMR and ¹⁹F NMR were collected for confirmation. The characteristic spectra of chiral fluorine-containing substituents were deeply studied, which is of great significance for further studying the reaction mechanism and improving the reaction diastereoselectivity.

Keywords: Chiral Compounds; NMR Spectrum; Diastereomeric Ratio; *dr* Value; Diastereoselectivity

1 引言

核磁共振波谱仪(Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR)^[1]作为一种具有高灵敏度的大型仪器,广泛应用于有机化学、化学化工、生物化学以及医学等领域,它能定性地确定有机物的结构,跟踪反应的历程,确定多手性有机物的非对映异构体比例等。

非对映异构体(Diastereoisomers)^[2,3]是指分子具有两个或多个手性中心,并且分子间为非镜像关系的立体异构体。非对映体过剩率(Diastereomeric Excess, 缩写为 *de*%),通常用来确定具有两个以上手性中心有机物的光学纯度。例如两个手性中心的,有四个非对映体(R,R), (R,S), (S,S), (S,R), 两两为一组,如果其中一组占 80%, 另一组占 20%, 则非对映异构体比例(Diastereomeric Ratio, 缩写为 *dr*) 值为 4:1 (文献中一般确定其中一种构型的比例为 1), *de* 值为 $(80\%-20\%) / (80\%+20\%) = 60\%$ 。*de*%不能用于描述产生超过两个非对映异构体的有机反应的非对映选择性,而非对映体比例(*dr*)不存在这种限制^[4], 所以使用 *dr* 值表征非对映选择性的高低。*dr* 值大于 20:1 时表明物质光学纯度高, 反应非对映选择性好。

在有机合成中,当发生反应位点靠近已有手性位点时,会因立体结构或空间位阻等因素,产生立体选择性差异,生成的一对非对映异构体局部化学环境不同,其在核磁检测中磁环境也不同,化学位移有差异,可利用核磁共振氢谱(¹H NMR)来判断其 *dr* 值^[5,6], 并扫描核磁共振碳谱(¹³C NMR)和氟谱(¹⁹F NMR)加以印证。在合成有机中间体时,常常通过控制其 *dr* 值调控产物的非对映选择性。另外, *dr* 值能更直观地表达在动力学控制的反应中两种或多种非对映异构体在生成速率上的差异。因此,核磁共振波谱仪在判断非对映选择性的应用中能提供关键的技术支持。

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

德国 Bruker 公司的核磁共振波谱仪^[7,8], ¹H 共振频率为 400 MHz 或 600 MHz, ¹³C 共振频率为 131MHz, ¹⁹F 共振频率为 565MHz, 常温常压下测试, 样品浓度约 0.05 ~ 0.1g/mL ¹H NMR 扫描 8 次, ¹³C NMR 扫描 300 次、¹⁹F NMR 扫描 8 次。使用含有四甲基硅烷为内标的氘代氯仿(CDCl₃)作为溶剂, 定标化学位移 H 谱 δ 7.26ppm, C 谱 δ 77.00ppm 为残留的氯仿峰。

2.2 实验内容

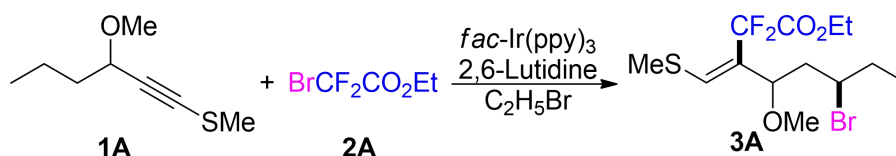


图1 合成化合物 3A 的反应方程式

根据图 1 方程式所示，尝试合成化合物 3A^[8]。方法如下：在干燥的耐压管中，加入铱催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃ (2.6mg, 0.004mmol)，氮气保护下向反应管中加入 1mL 干的溴乙烷 (C₂H₅Br) 作溶剂，依次加入 2A (40.6mg, 51μL, 0.4mmol)，2,6-二甲基吡啶 (2,6-lutidine, 42.9mg, 46.6μL, 0.4mmol)，最后用将底物 1A (35mg, 0.2mmol) 溶解在 1mL 干的溴乙烷 (C₂H₅Br) 加入耐压管，15w 蓝灯 25°C 反应。36h 后，向耐压管中加入 2mL 水和 5mL 乙酸乙酯淬灭反应。分液，用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取水相，合并有机相，用饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥。将溶剂旋干，柱层析 (EA:PE=1:100) 分离得到 54mg 淡黄色液体 3A，产率为 63%。将 3A 除干溶剂后，加入 0.5~0.7mL CDCl₃ 配成溶液转移至核磁管中测试。

3 结果与讨论

经测试得到如图 2-图 5 所示的结果，通过 MestReNova12.0 软件进行数据处理。由 H 谱常见化学位移值可知，H_a 是烯烃氢。根据反应机理^[9,10]，最后一步溴负离子进攻的方向存在两种可能，因此化合物 3A 存在 C_f 和 C_d 两个手性中心，需要确定 3A 的 *dr* 值。该化合物的 *dr* = 1.5:1。根据 H_b、H_c、H_e、H_d、H_f 的积分比例，计算得到的 *dr* 值均为 1.5:1，因此化合物的 *dr* 值是唯一的。由于 C_f 和 C_d 两个手性中心的存在，使得两个 H_e 是磁不等价的^[1]。

以下是 H 谱的解析：¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.67 (s, 0.4H, minor), 6.62 (s, 0.6H, major), 4.39–4.32 (m, 2H), 4.28–4.22 (m, 0.6H, major), 4.18 (d, *J*=9.7Hz, 0.6H, major), 4.12–4.06 (m, 0.4H, minor), 3.99 (t, *J*=13.6Hz, 0.4H, minor), 3.30 (s, 1.8H, major), 3.25 (s, 1.2H, minor), 2.38 (s, 1.2H, minor), 2.37 (s, 1.8H, major), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 0.6H), 1.96–1.79 (m, 2.4H), 1.37 (t, *J*=7.2Hz, 3H), 1.06 (t, *J*=7.2Hz, 3H)。

单手性物质与非手性物质谱线数与碳种类相等，在多手性化合物的谱图中谱线数比碳个数多，也辅证了非对映异构体的存在。以下是 C 谱的解析：¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (t, *J* = 34.6 Hz, minor), 163.1 (t, *J* = 34.9 Hz, major), 138.4 (t, *J* = 5.4 Hz, minor), 136.2 (t, *J* = 5.5 Hz, major), 127.1 (t, *J* = 22.7 Hz, major), 125.6 (t, *J* = 23.1 Hz, minor), 113.6 (t, *J* = 252.3 Hz, minor), 113.5 (t, *J* = 252.3 Hz, major), 80.4 (t, *J* = 2.6 Hz, minor), 78.7 (t, *J* = 3.6 Hz, major),

63.1, 57.0, 56.6 (major), 56.5 (minor), 46.2 (major), 44.5 (minor), 32.6 (major), 31.2 (minor), 18.7 (minor), 18.6 (major), 13.9 (major), 13.8 (minor), 11.9 (major), 11.8 (minor)。

一个手性中心的 F 谱有两个偶合常数，非对映异构体 **3A** 有两个手性中心，存在四个偶合常数。由此可知，多手性含氟化合物必然存在多个偶合常数，这是此类化合物 F 谱的重要特征。图 5 中已用不同颜色的箭头对两个 F 进行归属，相同或相近的偶合常数属于同一种 F。以下是 F 谱的解析： ^{19}F NMR (565 MHz, CDCl_3) δ -98.85 (d, $J = 270.5$ Hz), -99.41 (d, $J = 270.1$ Hz), -102.61 (d, $J = 270.5$ Hz), -103.18 (d, $J = 270.0$ Hz)。

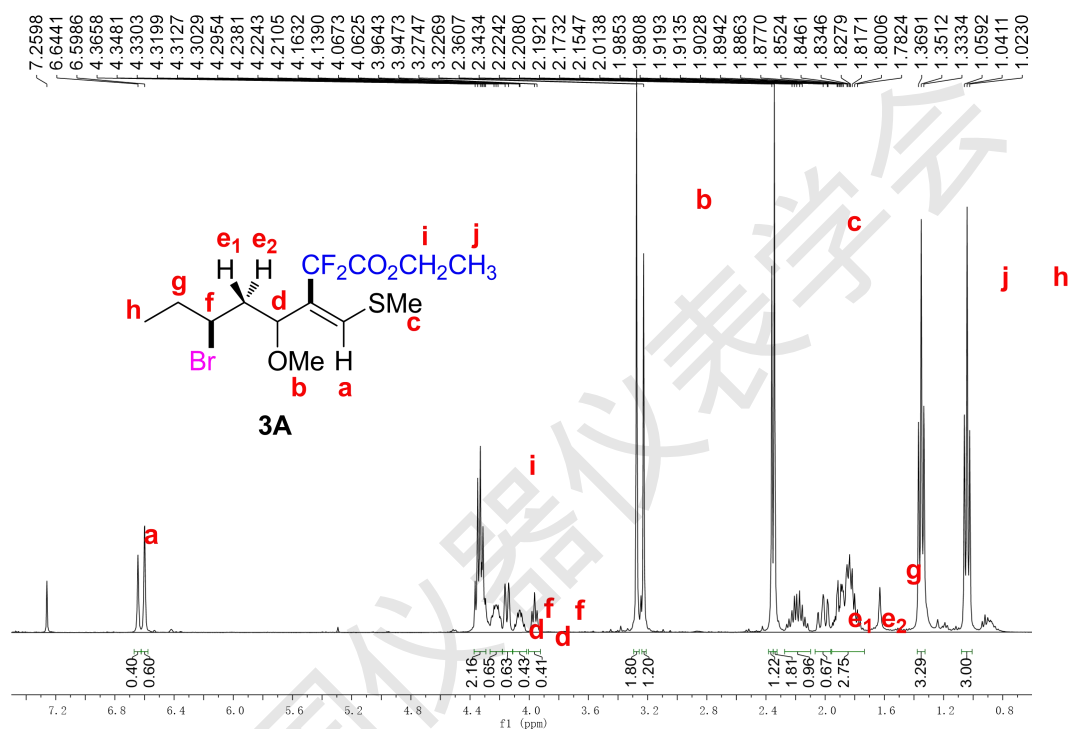


图 2 化合物 **3A** 的 ^1H NMR

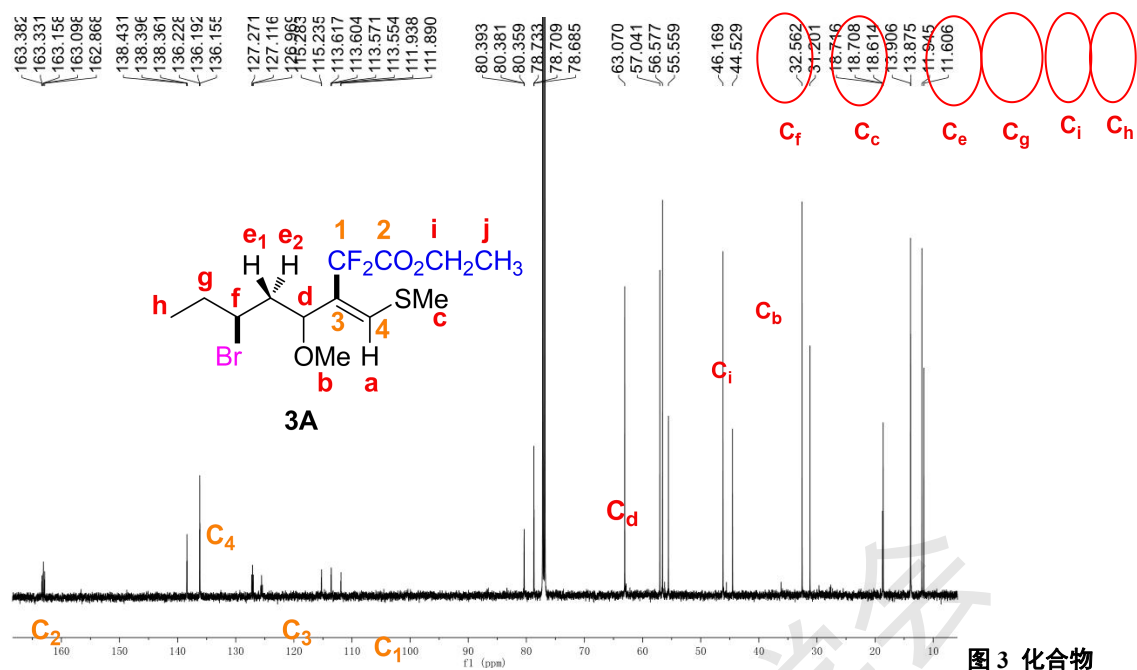


图3 化合物

3A 的 ¹³C NMR

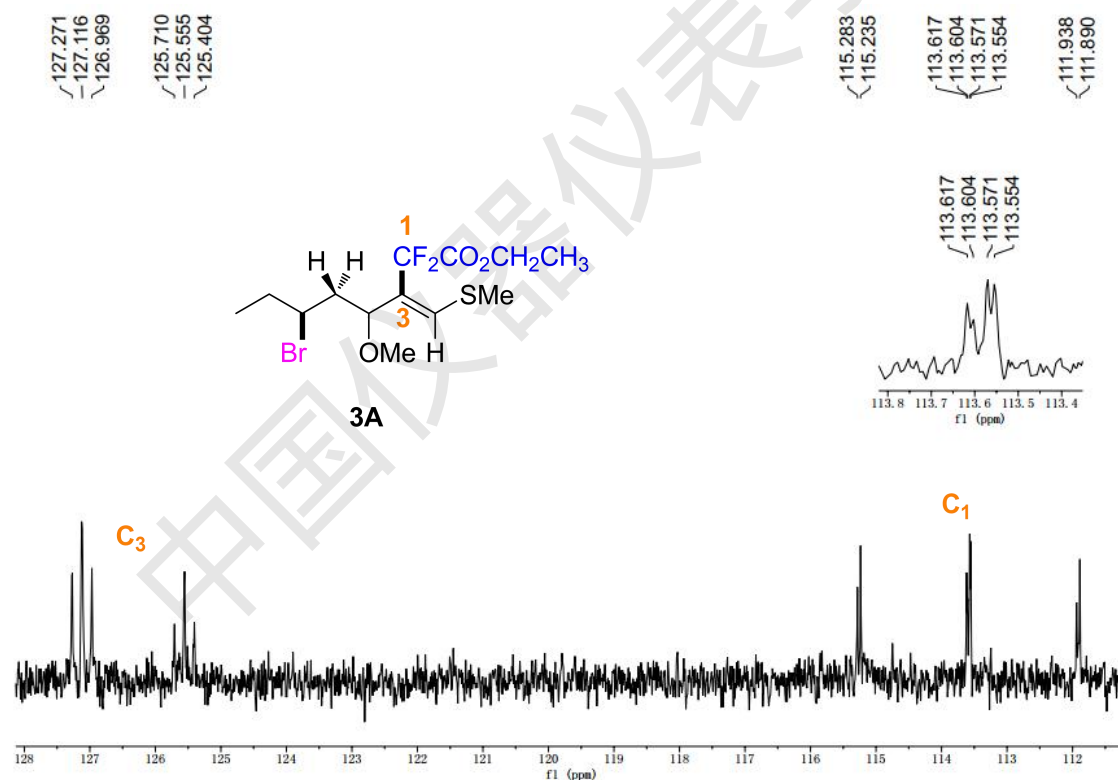


图4 化合物 3A 的 ¹³C NMR 局部放大图

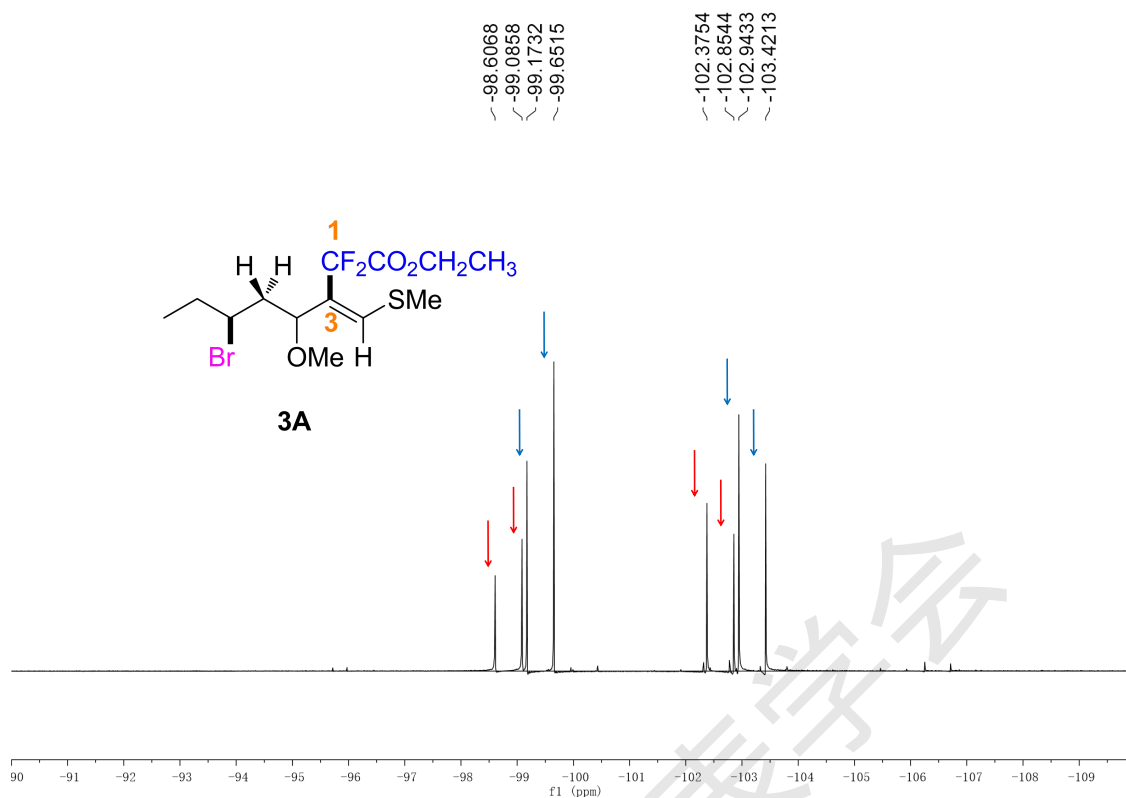


图5 化合物 3A 的 ^{19}F NMR

4 总结与展望

利用核磁共振波谱仪扫描有机物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR，通过数据处理和分析，确定非对映异构体比例即 dr 值，这对进一步探索反应机理和推测未知结构有重要的借鉴意义。通过改变反应条件，如温度、溶剂和添加剂等调控反应产物的 dr 值，得到优异立体选择性的产物。

参考文献:

- [1] 张华, 彭勤纪, 李亚明, 等. 现代有机波谱分析[M]. 化学工业出版社, 2005: 86-189.
- [2] 胡宏纹. 有机化学[M]. 高等教育出版社, 2020: 74-96.
- [3] 龚跃法, 郑炎松, 陈东红, 等. 有机化学[M]. 华中科技大学出版社, 2012: 02-04
- [4] 柴卓. 有机反应立体选择性描述术语%ee/er、%de/dr 刍议[J]. 大学化学, 2017, 32(03): 60-62.
- [5] 许紫薇, 冯翠萍, 樊双喜, 等. 低场核磁共振波谱仪快速测定饮料酒中酒精度[J/OL]. 食品与发酵工业: 1-10[2022-10-10]. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.030478.
- [6] 黎庆, 姚远, 曾祥燕, 等. NMR 确定一对非对映异构体的构型[J]. 农村经济与科技, 2018, 29(12): 273-275.

- [7] 郭婷, 梁立, 郑奕娜. 核磁共振波谱仪应用于本科实验教学的探索[J]. 广东化工, 2018, 45(6): 229-230.
- [8] 易钧, 马运声, 唐晓艳. 核磁共振波谱仪在有机化学实验教学中的应用[J]. 广州化工, 2017, 45(24): 186-187.
- [9] Zhu, H. Q., Shang, T. B., Zhu, G. G.* Visible-Light Photocatalytic Remote Halo-difluoroalkylation of Thioalkynes [J]. Chin. J. Org. Chem. 2020, 40, 3410-3419.
- [10] Shang, T. B., Zhang, J. H., Zhu, G. G.* Photocatalytic Remote Oxyfluoroalkylation of
- [11] Heteroalkynes: Regio-, Stereo-, and Site-Selective Access to Complex Fluoroalkylated (Z)-Alkenes[J]. Org. Lett., 2020, 22, 3667-3672.

中国仪器仪表学会