

核磁共振波谱仪在综合性有机化学实验中的应用

刘晨江^{1*}, 王 斌²

¹新疆大学化学学院, 省部共建碳基能源资源化学与利用国家重点实验室, 新疆 乌鲁木齐

²新疆大学理化测试中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月14日

摘 要

核磁共振波谱仪是一种可快速确定有机化合物结构的大型仪器设备。本文介绍了核磁共振波谱仪在新疆开放共享的现状, 并以交叉脱氢偶联反应合成色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮为例将核磁共振波谱仪应用于综合性有机化学实验, 对于提高学生学习有机化学的兴趣、提升学生开展实验的综合技能、培养学生的科研创新意识和能力具有重要作用。同时, 也可以增加核磁共振波谱仪的使用效率, 促进科研反哺教学。

关键词

核磁共振波谱仪, 开放共享, 交叉脱氢偶联反应, 综合性有机化学实验

Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer in Comprehensive Organic Chemistry Experiment

Chenjiang Liu^{1*}, Bin Wang²

¹State Key Laboratory of Chemistry and Utilization of Carbon-Based Energy Resources, College of Chemistry, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang

²Physics and Chemistry Detecting Center, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 11th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

The Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectrometer is a large-scale instrument and equipment

*通讯作者。

which can quickly verify the structure of organic compounds. This paper described the present situation of open and shared NMR spectrometers in Xinjiang. Taking the synthesis of chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one through cross-dehydrogenative coupling reaction as an example, the application of NMR spectrometer in comprehensive organic chemistry experiment played an important role in improving students' interest in learning organic chemistry, promoting students' comprehensive skills in carrying out experiments, and cultivating students' consciousness and ability of scientific research and innovation. Meanwhile, it could also increase the utilization rate of NMR spectrometer, and promote scientific research to feed teaching.

Keywords

Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer, Opening and Sharing, Cross-Dehydrogenative Coupling Reaction, Comprehensive Organic Chemistry Experiment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大型仪器设备是衡量高等学校综合实力和办学条件的重要指标,在高等学校学科建设、人才培养、教育教学、科学研究中发挥着极其重要的作用。核磁共振波谱仪是一种在教育、科研、工业生产、医药健康等领域应用广泛的大型仪器设备,具有准确、快速、分辨率高、不破坏样品等优点,是有机化合物结构确证的强有力工具之一[1]。

由于核磁共振波谱仪的价格不菲,日常运行和维修成本高,因此在高等学校通常由专门的实验人员进行管理和操作,有的高等学校允许经过培训且考核合格的教师和研究生使用。目前,新疆高等学校拥有核磁共振波谱仪4台,其中新疆大学的2台是Bruker Avance NEO 600 MHz(2022年9月开始投入使用)和Varian Inova 400 MHz,另外2台分别是石河子大学的Bruker Ascend 400 MHz和新疆医科大学的Varian Inova 600 MHz。此外,新疆师范大学拟于2023年购置1台400 MHz的核磁共振波谱仪。以新疆大学为例,核磁共振波谱仪在2018年至2022年期间的年平均使用机时在1800小时以上,主要服务于本校师生的科学研究,与之相比较,该大型仪器在教学中使用显得较少,特别是针对本科生的开放存在不足,缺少面向本科生的综合实验课程,这在一定程度上会影响本科生创新意识和创新能力的塑造。

有机化学实验是化学、化工及相关专业的必修基础课程,属于实践性很强的一门专业课程,在培养学生的科学素养、创新思维、创新能力、实践能力等方面发挥着必不可少的作用[2]。目前,传统有机化学实验的教学内容已不能很好地适应科学技术日新月异、飞速发展的时代要求,因此将大型仪器设备特别是核磁共振波谱仪引入到综合性有机化学实验教学中,利用核磁波谱技术开展合成的有机化合物的结构表征,有助于提高本科生有机合成方面的综合技能,更好地满足将来从事科学探究和生产研发的工作岗位需求。

含色酮骨架的杂环类化合物有很好地抑制癌细胞扩散、杀菌、抗病菌、降血脂血糖、促进代谢和防止心律不齐等作用,色酮并[2,3-*c*]吡啶-4(1*H*)-酮类化合物具有重要的生物活性和药理活性,被用作A₂亚型选择性腺苷受体拮抗剂,因此该类化合物的合成受到合成化学家们的关注[3]。

基于以上情况,本文结合作者科研工作,设计了一个综合性有机化学实验——色酮并[2,3-*c*]吡啶-4(1*H*)-酮化合物的合成。目的是培养本科生的化学创新意识,使本科生认识核磁共振波谱仪在有机合成

中的结构表征应用, 激发本科生学习有机化学实验课程的兴趣, 提高本科生实践创新的能力。

2. 实验目的

- 1) 学习离子液体 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐促进合成色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮化合物的基本原理。
- 2) 学习包括加热反应、低温反应、搅拌、干燥、旋转蒸发、柱层析等制备、分离和提纯所合成的有机化合物的实验操作技术, 以及通过薄层层析法(TLC)监测反应进度的方法。
- 3) 学习利用核磁共振氢谱表征化合物结构的方法。
- 4) 锻炼学生查阅文献资料的能力。

3. 反应原理

本综合有机化学实验涉及三个反应, 首先是 1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和三氯氧磷的作用下发生 Vilsmeier-Haack 反应得到 1-苯基-3-甲基-5-氯-4-吡唑甲醛, 继而在碳酸钾的作用下与苯酚反应得到 1-苯基-3-甲基-5-苯氧基-4-吡唑甲醛, 最后在离子液体 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐的促进下, 1-苯基-3-甲基-5-苯氧基-4-吡唑甲醛经叔丁基过氧化氢(TBHP)氧化发生分子内交叉脱氢偶联反应合成目标化合物色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮(见图 1)。

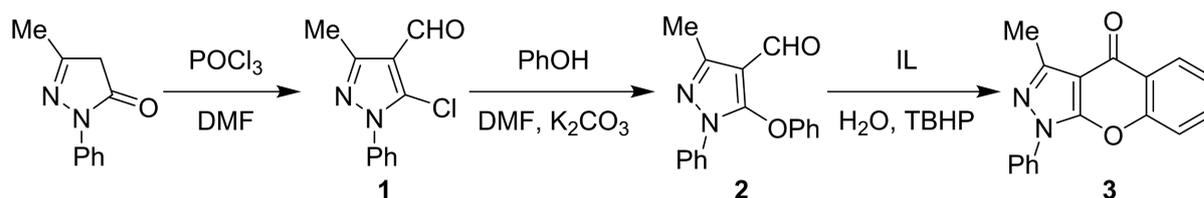


Figure 1. The synthetic route of chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-one

图 1. 色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮化合物的合成路线

4. 实验前准备

- 1) 查阅并收集国内外合成色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮类化合物的文献, 了解合成方法的现状和基本操作方法。
- 2) 制备薄层层析板。

5. 实验试剂及仪器

试剂: 1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、三氯氧磷、叔丁基过氧化氢(TBHP)、苯并三氮唑、溴代正丁烷、乙酸乙酯和石油醚等均为分析纯。TLC: 薄层层析板用青岛化工厂生产的硅胶 GF254 加 0.5% CMC (自制), 不经活化直接使用, 于紫外灯下观察。展开剂: 石油醚:乙酸乙酯 = 3:1 (V:V)。

仪器: 美国 Varian Inova-400 型核磁共振波谱仪(TMS 为内标); 瑞士 BUCHI B-560 型熔点仪。

6. 实验步骤

6.1. 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐离子液体的制备

在室温下, 将 0.2 mol 苯并三氮唑、50 mL 40%的 NaOH 水溶液和 1 g 四丁基溴化铵搅拌至固体溶解, 缓慢向混合物中滴加 0.24 mol 溴代正丁烷, 加毕将反应体系升温至 50℃ 搅拌 24 h。冷却后分液, 有机相用蒸馏水洗至中性, 水相用 30 mL 氯仿萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压旋除溶剂, 真空干燥至恒重得到液体 *N*-丁基苯并三氮唑。向 0.05 mol *N*-丁基苯并三氮唑中缓慢滴加 0.06

mol 溴代正丁烷, 加毕将反应体系升温至 70℃ 搅拌 48 h。反应结束冷却至室温, 析出大量固体, 过滤后用 20 mL 乙酸乙酯将固体洗涤三次。最后, 真空干燥至恒重得到白色固体, 即为 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐离子液体。m.p.: 119℃~121℃; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O): δ 8.17~8.15 (m, 2 H), 7.96~7.94 (m, 2 H), 4.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 4 H), 2.16~2.09 (m, 4 H), 1.43~1.37 (m, 4 H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 6 H) [4]。

6.2. 1-苯基-3-甲基-5-苯氧基-4-吡唑甲醛的制备

在冰盐浴条件下, 将 0.7 mol (64 mL) POCl_3 缓慢滴加到 0.3 mol (23 mL) 无水 DMF 中, 保持反应温度不超过 10℃; 然后加入 0.1 mol 1-苯基-3-甲基-5-吡唑酮, 将混合物加热回流 2 h; 在搅拌下, 将冷却后的反应液倒至 500 mL 冰水混合物中, 有灰白色固体析出, 抽滤, 产物用蒸馏水反复洗涤后, 再用乙醇重结晶两次得到 1-苯基-3-甲基-5-氯-4-吡唑甲醛, m.p.: 148℃~150℃ [5]。

将含有 10 mmol 1-苯基-3-甲基-5-氯-4-吡唑甲醛和 15 mmol K_2CO_3 的 30 mL DMF 溶液室温搅拌 0.5 h 后, 加入 11 mmol 苯酚在 90℃ 下搅拌 4 h, 冷却至室温后, 搅拌下缓慢倒入 50 mL 冰水混合物中, 析出固体, 用蒸馏水反复洗涤, 再用乙醇重结晶得到白色固体 1-苯基-3-甲基-5-苯氧基-4-吡唑甲醛, m.p.: 92℃~94℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.58 (s, 1 H), 7.64~7.62 (m, 2 H), 7.37~7.35 (m, 2 H), 7.33~7.23 (m, 3 H), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.00 (dd, $J = 8.8$ Hz, 0.8 Hz, 2 H), 2.54 (s, 3 H) [6]。

6.3. 色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮化合物的制备

将 0.2 mmol 1-苯基-3-甲基-5-苯氧基-4-吡唑甲醛、0.1 mmol 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐离子液体、0.2 mL TBHP 和 0.1 mL H_2O 的混合物在 120℃ 下搅拌 24 h。冷却至室温, 向反应体系中加入 5 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用 5 mL 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压旋除得到的残余物, 以石油醚和乙酸乙酯为洗脱剂, 经柱层析纯化得到色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮化合物, m.p.: 169℃~171℃; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.38 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1 H), 7.91~7.89 (m, 2 H), 7.74~7.69 (m, 1 H), 7.58~7.53 (m, 3 H), 7.49~7.45 (m, 1 H), 7.43~7.39 (m, 1 H), 2.72 (s, 3 H) [3]。

7. 思考题

- 1) 除了 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐离子液体以外, 其余阴离子为卤离子的离子液体是否可以促进该交叉脱氢偶联反应?
- 2) 除了离子液体以外, 还有哪些类型的促进剂可以促进该交叉脱氢偶联反应?
- 3) 1,3-二丁基苯并三氮唑溴盐离子液体促进该交叉脱氢偶联反应的机理?

8. 结束语

本文介绍了一个阴离子为溴离子的离子液体促进交叉脱氢偶联反应合成色酮并[2,3-*c*]吡唑-4(1*H*)-酮化合物的方法, 同时将核磁共振波谱技术用于所得化合物的结构表征, 不仅为本科生的综合性有机化学实验提供了一个可选方案, 也提高了大型仪器设备的开放共享。

基金项目

新疆维吾尔自治区普通高等学校教学改革研究项目《新疆高校大型仪器设备开放共享现状调查及绩效评价体系研究》(2017GJ008)。

参考文献

- [1] 刘长青, 薛洪宝, 李文戈. 核磁共振氢谱在阿司匹林合成实验中的应用[J]. 长春师范大学学报, 2019, 38(4):

73-75+99.

- [2] 田忠贞, 李冬梅. 综合性有机化学实验的设计与探索[J]. 山东化工, 2021, 50(8): 217-218.
- [3] Li, H., Liu, C.J., Zhang, Y.H., Sun, Y.D., Wang, B. and Liu, W.B. (2015) Green Method for the Synthesis of Chromeno[2,3-*c*]pyrazol-4(1*H*)-ones through Ionic Liquid Promoted Directed Annulation of 5-(Aryloxy)-1*H*-pyrazole-4- carbaldehydes in Aqueous Media. *Organic Letters*, **17**, 932-935. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00033>
- [4] 李贺. 离子液体的应用及色醇炔丙基酯化合物的合成研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2015.
- [5] Datterl, B., Tröstner, N., Kucharski, D. and Holzer, W. (2010) Heterocyclic Analogues of Xanthone and Xanthione. 1*H*-Pyrano[2,3-*c*:6,5-*c'*]dipyrazol-4(7*H*)-ones and Thiones: Synthesis and NMR Data. *Molecules*, **15**, 6106-6126. <https://doi.org/10.3390/molecules15096106>
- [6] Park, M.-S., Park, H.-J., Park, K. H. and Lee, K.-I. (2004) Introduction of *N*-Containing Heterocycles into Pyrazole by Nucleophilic Aromatic Substitution. *Synthetic Communications*, **34**, 1541-1550. <https://doi.org/10.1081/SCC-120030741>