

核磁共振原位反应监测及中间体捕获

►李骞 向俊锋

(分析测试中心核磁组 Email: jfxiang@iccas.ac.cn)

化学所装备的配置有宽带正向超低温探头的 700 兆液体核共振磁谱仪具有卓越的灵敏度及分辨率，可实现亚微克级及氢谱及亚毫克级碳谱的核磁表征，在原位反应机理研究及中间体捕获方面具有应用潜力。700 兆灵敏度高可快速表征目标物（如图 1），某些样品几秒钟时间即可获得相应谱图，因此可利用该谱仪开展化学反应实时核磁监测。

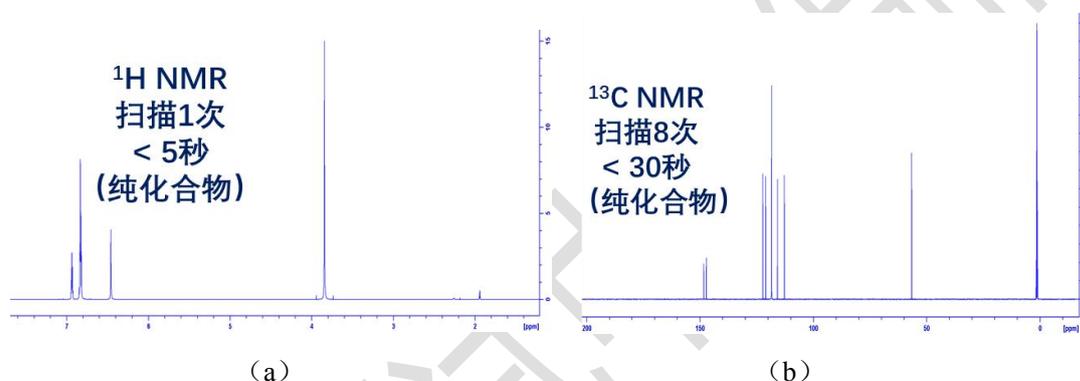


图 1、某纯化合物一维 ^1H -NMR (a) 及 ^{13}C -NMR (b) 谱图。

化学反应体系核磁表征中，谱图监测与解析面临挑战：例如一个最简单的二元反应体系，涉及 2 种反应物、1 种生成物、假设还存在 1 种反应中间体、1 种催化剂及溶剂等(如图 2 所示含有数种主要物质的反应体系),一维谱图重叠严重(如图 2)，很难有效辨识，因此需要系列高级核磁技术进行表征。

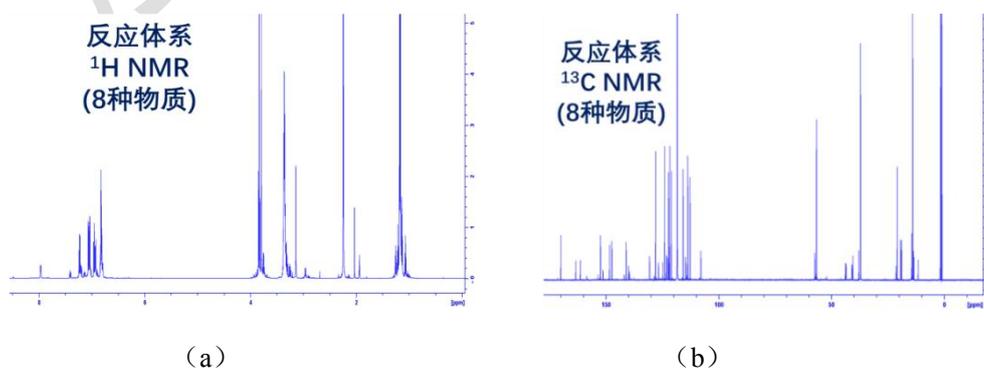
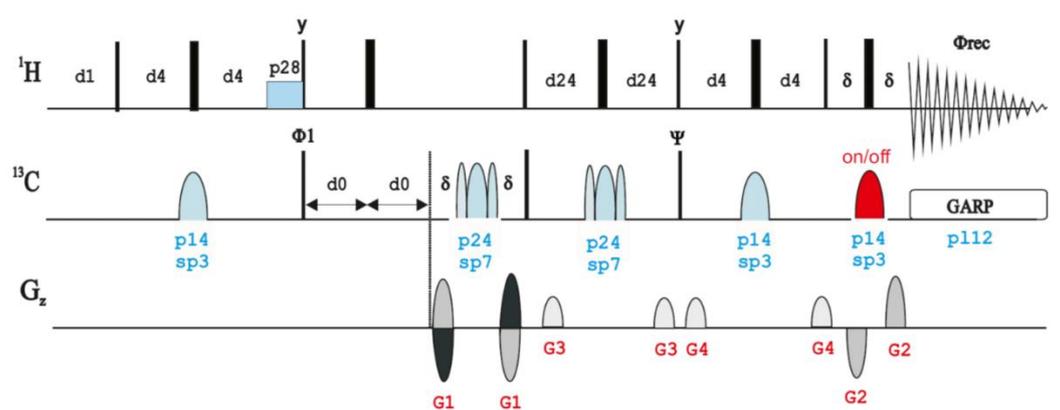


图 2、含有 8 种物质的反应体系一维 ^1H -NMR (a) 及 ^{13}C -NMR (b) 谱图。

传统核磁实验技术在某些样本检测时并不能充分发挥 700 兆谱仪高灵敏度的优势，因此需要针对高场高灵敏仪器特点，进行技术改进。 ^1H - ^1H COSY、NOESY 以及 ^1H - ^{13}C HSQC、HMBC 等二维高级核磁技术为精确表征化学反应及中间体提供了系列有效手段。但是，一张二维核磁谱图通常由 128 张一维核磁谱图组成，而传统方法利用相循环方式采集数据，每张一维谱图均至少需要进行 8 次扫描，一张二维谱图至少需要采样 1024 次，对应的典型采样时间为 51 分钟， ^1H - ^1H COSY、NOESY 以及 ^1H - ^{13}C HSQC、HMBC 四张二维谱图需要约 200 分钟。上述采样时间对于反应监测而言时间太久，且在此期间反应继续发生，会导致谱图质量严重下降。Tim Saarinen^[1]报道了一种利用 Z 轴梯度进行相干选择的方法，无需相循环，对于信噪比较高的体系，每张一维谱图扫描 1 次即可，我们引入利用该方式可将每张二维谱图时间降低到 6 分半左右；在此基础上，近年来报道的非一致性采样技术^[2]，可对二维谱图组成进行编码优化，进行 50% 或 25% 采样，二维 128 张谱图可减少到 32 张，将上述技术应用在 700 兆核磁谱仪，对于信噪比较高的体系，仅需不到 2 分钟即可完成一张二维谱图的扫描，极大提高了反应体系采样效率。一维氢谱、碳谱及 4 张二维相关谱仅需 10 分钟即可完成采集，该采样速度能够在一定程度上实现对于反应的实时动态核磁监测及反应中间体捕捉。

(a)



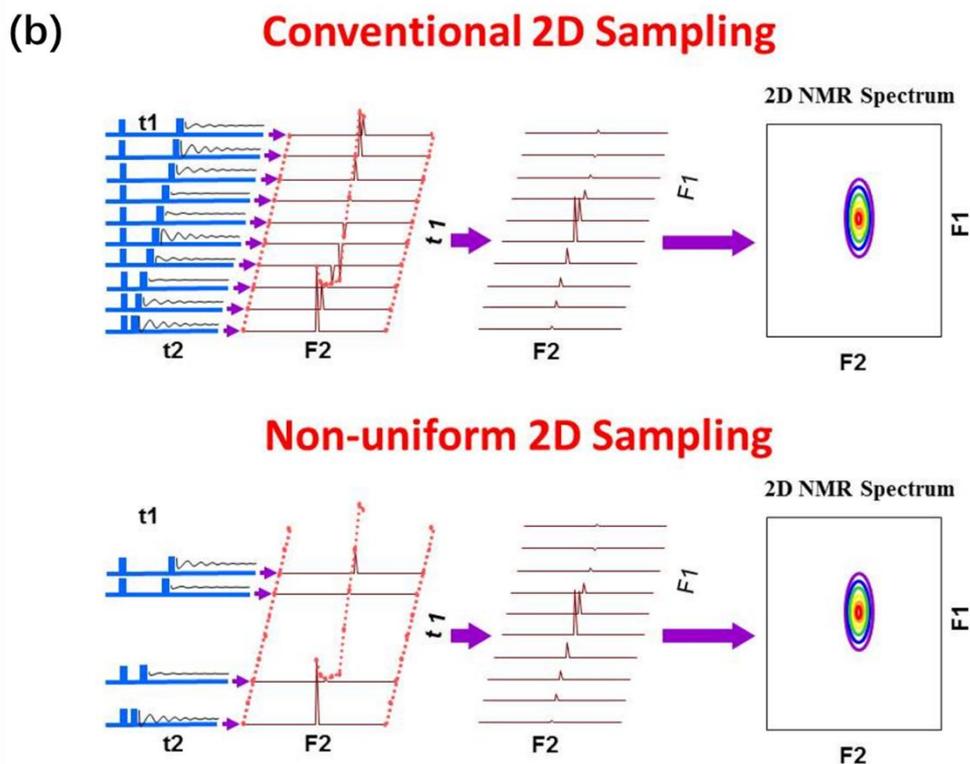
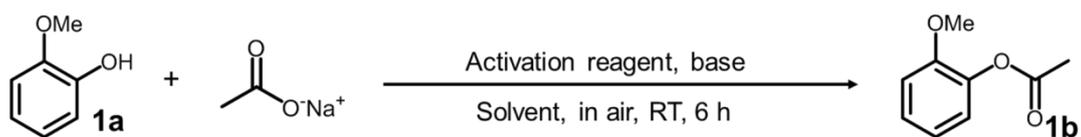


图 3、(a)采用 Z-梯度相干选择技术的异核单量子相关谱 (Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy) 脉冲序列^[1]; (b)二维核磁中的非一致性采样 (non-uniform sampling) 技术^[2]。

核磁组将上述系列技术应用到 700 兆核磁谱仪, 深度支撑所内课题组反应机理研究, 如开展绿色化学反应机理研究及高活性反应中间体捕捉。所内课题组发现一种酚类化合物高效酯化新方案 (如图 4), 需要对其反应机理进行深入研究。研究人员发现反应中间体结构不稳定, 无法分离纯化; 曾尝试多种方法, 未能有效捕捉该反应的活性中间体结构。核磁组利用上述系列核磁技术, 尝试对该体系开展原位反应监测及中间体捕获。



Substrates	Products	Yield (%)	Substrates	Products	Yield (%)
Scope of aryl-substituted substrates					
2a	2b	99	3a	3b	97
4a	4b	98	5a	5b	98
6a	6b	95	7a	7b	96
8a	8b	97	9a	9b	97
10a	10b	96	11a	11b	41 (98 ^a)
12a	12b	97	13a	13b	98
Scope of aryl-substituted substrates					
14a	14b	97	15a	15b	96
16a	16b	23 (87 ^a)	17a	17b	43 (97 ^a)
18a	18b	93	19a	19b	98
20a	20b	39 (98 ^a)	21a	21b	19 (85 ^a)
22a	22b	96	23a	23b	42 (96 ^a)
24a	24b	37 (95 ^a)	25a	25b	9 (33 ^a)

图 4、所内课题组发现的苯酚类化合物高效酯化新方案^[3]。

核磁组与课题组研究人员首先表征了两种反应原料，以及活化试剂（如图 5）。

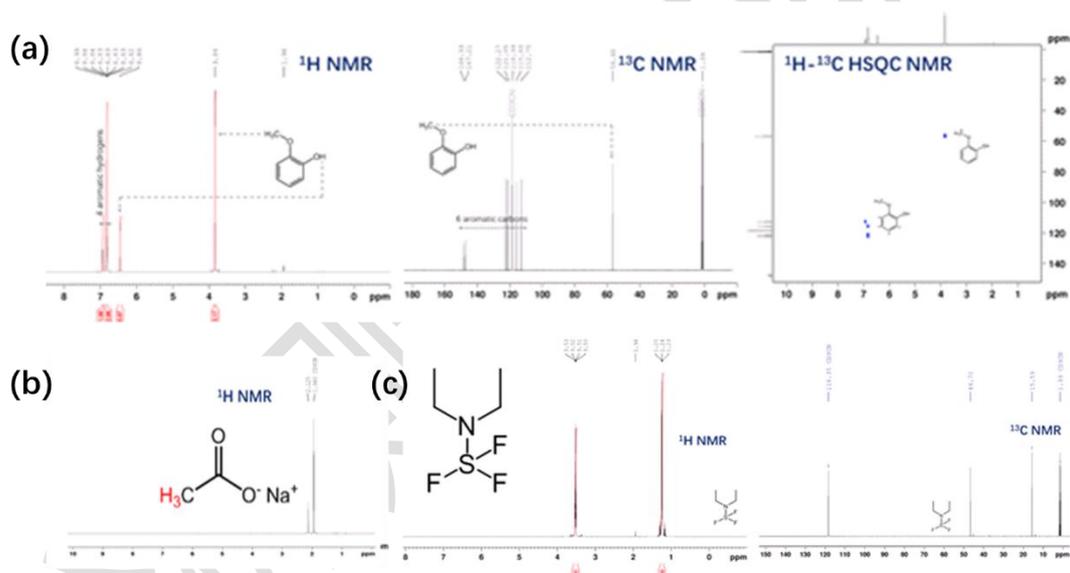


图 5、(a) 反应原料邻甲氧基苯酚，(b) 反应原料乙酸钠，(c) 活化试剂 DAST 的 NMR 谱图。

进一步，利用原位核磁技术及系列一维、二维核磁谱图，对反应中间体开展精确核磁表征（图 6、7、8）。

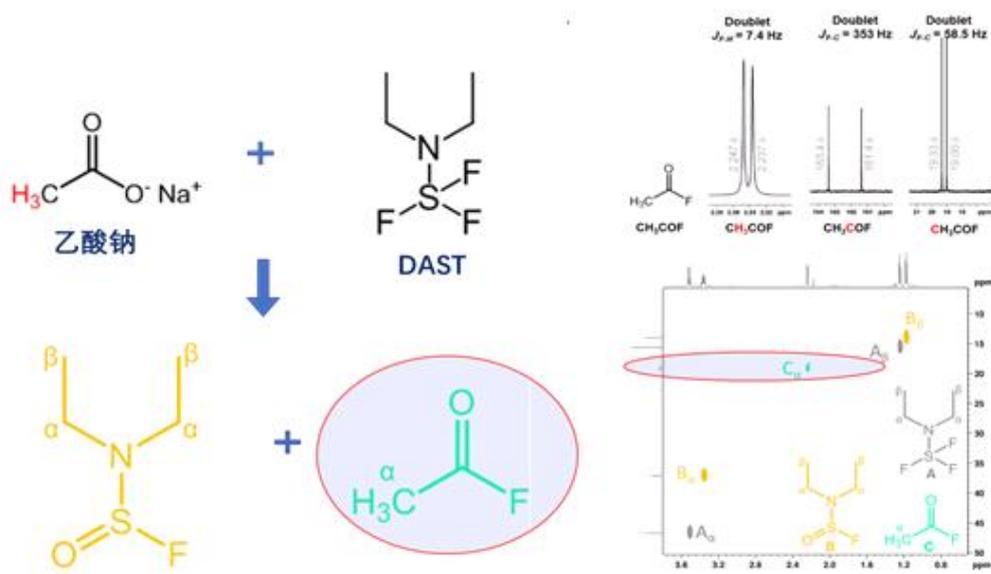


图 6、活化试剂活化乙酸钠形成中间体乙酰氟^[3]。

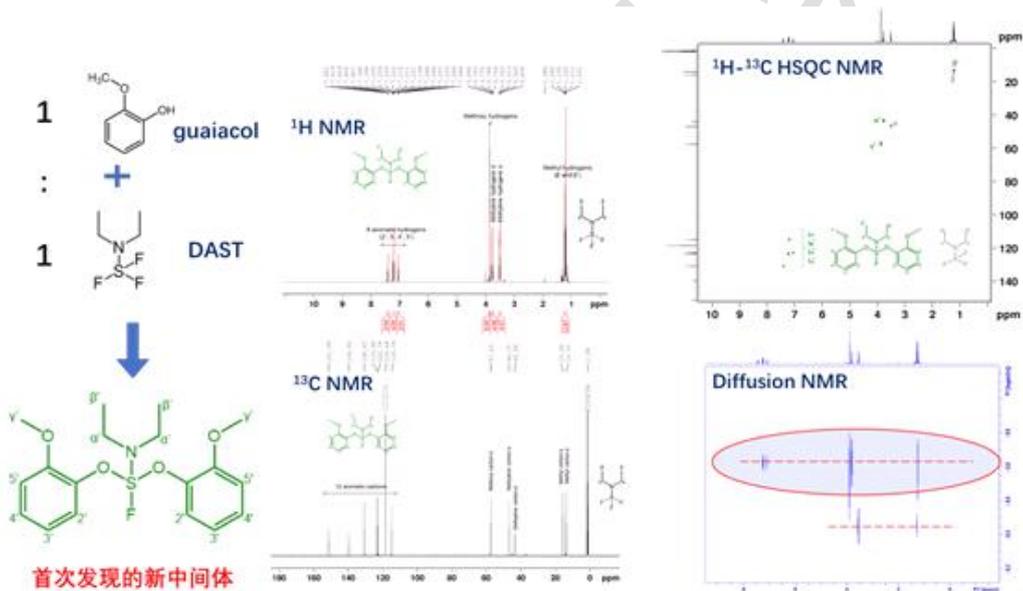


图 7、DAST 活化邻甲氧基苯酚形成重要中间体^[3]。

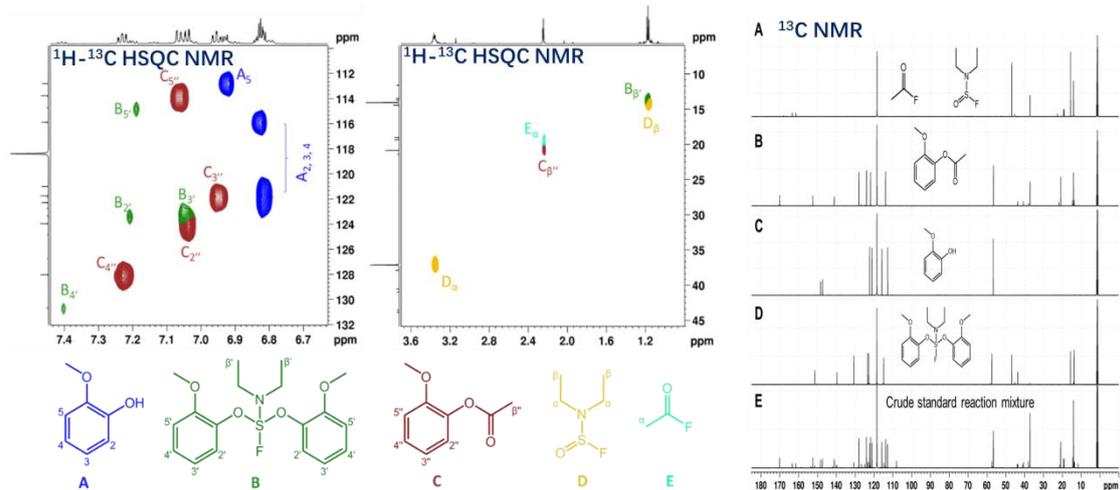


图 8、利用原位核磁，开展复杂反应体系多组份精确辨识与中间体捕捉^[3]。

在反应终点时，对于反应体系终产物实现了精确表征（图 9）。

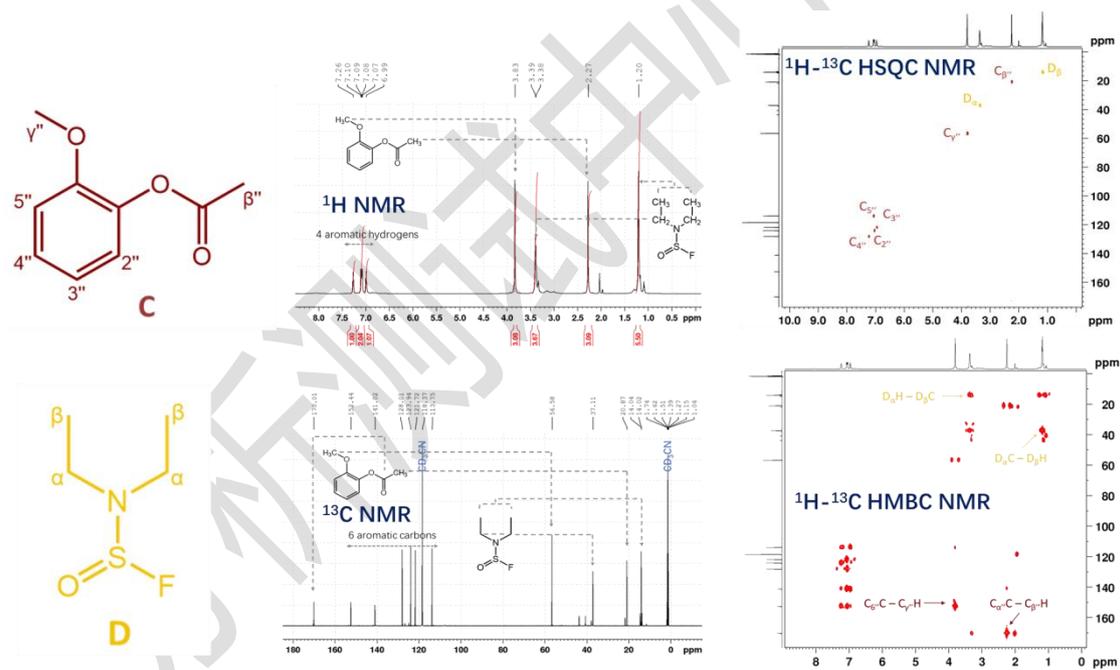


图 9、反应体系最终产物系列 NMR 表征^[3]。

根据系列核磁表征结果，课题组研究人员绘制了反应机理路线图（图 10）。

