

## 核磁共振氢谱多维度探究1,3-二羰基化合物的酮-烯醇互变异构规律

梁倬铭, 陈铭, 郑智文, 陈凯\*

中南大学化学化工学院, 长沙 410083

**摘要:** 针对大学有机化学实验“核磁共振氢谱测定乙酰乙酸乙酯互变异构体”存在内容单一、教学深度与广度不足等问题进行了改进创新。实验内容由认识酮-烯醇互变异构的存在, 拓展到探究时间、取代基以及溶剂三个维度对 $\beta$ -二羰基化合物的酮-烯醇互变异构平衡的影响。此外, 在研究甲醇溶剂对平衡的影响时, 可以观测到氢氘交换现象, 有助于进一步理解异构过程的机理。本实验可针对化学相关专业高年级本科生开展, 有助于加深学生对酮性质的理解, 掌握核磁共振波谱在有机化学中的应用, 从而巩固有机化学和仪器分析的理论知识, 以及培养学生分析问题、解决问题的能力。

**关键词:** 乙酰乙酸乙酯; 互变异构; 核磁共振氢谱

**中图分类号:** G64; O6

## Multidimensional Studies on Ketone-Enol Tautomerism of 1,3-Diketones By $^1\text{H}$ NMR

Zhuoming Liang, Ming Chen, Zhiwen Zheng, Kai Chen \*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China.

**Abstract:** Herein, the classic organic chemistry experiment titled "Determination of Ethyl Acetoacetate Tautomers by  $^1\text{H}$  Nuclear Magnetic Resonance" was redesigned to enhance its scope and depth. This new experiment goes beyond simply recognizing the keto-enol tautomeric phenomenon. It delves into the kinetics, the impact of substituents, and the influence of solvents on the keto-enol tautomerization. It's worth noting that the hydrogen-deuterium exchange phenomenon can be observed, providing valuable insights into the ketone-enol tautomeric mechanism. This well-crafted experiment is designed for senior undergraduate students pursuing chemistry-related majors. It not only deepens their comprehension of ketone properties but also fosters expertise in utilizing nuclear magnetic resonance spectroscopy in the field of organic chemistry. This, in turn, solidifies their theoretical knowledge in organic chemistry and instrumental analysis and hones their problem-solving and analytical skills.

**Key Words:** Ethyl acetoacetate; Tautomerism;  $^1\text{H}$  NMR

1,3-二羰基化合物是有机合成中重要的中间体, 其重要特征之一是存在酮/醛-烯醇互变异构<sup>[1,2]</sup>。酮-烯醇互变异构平衡会受到多种因素的影响, 进而对化合物的性质产生影响。核磁共振波谱法(NMR)是研究酮-烯醇互变异构过程的有效工具, 可以提供该异构过程中的详细结构信息, 既可以用

收稿: 2023-11-08; 录用: 2024-03-13; 网络发表: 2024-03-21

\*通讯作者, Email: kaichen@email.com

基金资助: 国家自然科学基金青年项目(22003077); 中南大学教育教学改革研究项目(2022jy081)

于定性研究,也能进行定量分析<sup>[3-5]</sup>。运用核磁共振波谱方法探究酮-烯醇互变异构的机理和反应的影响因素,不仅可以提升学生的实验设计和动手能力,还能锻炼学生归纳总结、透过现象看本质的科学思维。基于此,部分教材围绕“核磁共振氢谱测定二羰基化合物酮-烯醇互变异构”开设了相关实验<sup>[6-8]</sup>。然而,现有的教学实验仅仅局限于通过核磁共振波谱观测酮-烯醇互变异构现象,实验内容设计过于简单,且实验深度不足,不能很好地提高学生的实践技能以及科学思维能力。

现有教学实验内容通常只是测定单一化合物在单一溶剂中酮/烯醇的比例。针对该实验深度和广度不足的问题,本论文进行了重新设计,具体包括:(1)测定乙酰乙酸乙酯在氘代甲醇中酮式/烯醇式比例随时间的变化,探究烯醇互变异构过程的动力学行为特征;(2)测定不同1,3-羰基化合物在同一溶剂中的酮式/烯醇式比例,考察取代基对酮式-烯醇式化学平衡的影响;(3)测定不同溶剂中乙酰乙酸乙酯的酮式/烯醇式比例,分析溶剂对酮式-烯醇式化学平衡的影响。改进后的实验从三个维度考察1,3-羰基化合物酮-烯醇平衡的影响因素,丰富了实验内容,增加了实验教学的深度与广度,有助于学生巩固相关理论知识,更好地掌握核磁共振波谱分析在有机化合物结构鉴定中的应用,提升学生的专业技能和分析问题、解决问题的能力。

## 1 实验部分

### 1.1 实验原理

#### 1.1.1 核磁共振波谱的原理

核磁共振波谱研究的对象是具有磁矩的原子核。具有磁矩的原子核在外加磁场中的自旋取向是量子化的,可用磁量子数 $m$ 表示。对于 $^1\text{H}$ 核,自旋量子数 $I = 1/2$ ,有 $m = +1/2$ 和 $m = -1/2$ 两种磁量子数,其中 $m = +1/2$ 是顺磁场排列,代表低能态,而 $m = -1/2$ 是逆磁场排列,代表高能态。根据电磁理论,外加磁场越强,能级分裂越大,高低能态的能级差也越大。当原子处于磁场时,核会在自旋的同时绕外磁场方向进行回旋,这种运动称为Larmor运动。当 $^1\text{H}$ 核处于外磁场时,会发生能级裂分。当射频波的频率与该核的回旋频率相等时,射频波的能量会被吸收,核的自旋取向就会从低能态跃迁到高能态,即发生核磁共振<sup>[9]</sup>。

核磁共振波谱仪主要组成部件包括磁体、探头、扫描发生器、射频振荡器、信号接收和记录系统等。磁体的作用是对样品提供强而均匀的磁场,如永久磁铁、电磁铁和超导磁铁等。样品通过探头放置在磁体中磁场最均匀的区域。射频振荡器的线圈安装在探头中,方向与外磁场垂直,其作用是向样品发射某一特定频率的电磁波。在进行核磁共振测定时,通过扫频或者扫场使样品中不同化学环境的同类磁核相继满足共振条件,产生核磁共振吸收。由射频接收线圈接收共振信号,经放大记录成FID(Free Induction Decay,自由感应衰减)信号。在采集NMR信号时,一般需要多次扫描以提高图谱的信噪比。在对累加的FID数据完成傅里叶变换和相位校正等处理后可得到频率谱<sup>[10-12]</sup>。

#### 1.1.2 酮式-烯醇式互变异构原理

酮式-烯醇式互变是指酮与烯醇通过[1,3]-质子迁移过程实现互变异构(图1)。这一互变异构过程会受到溶剂、取代基、温度和pH等因素的影响,导致互变异构变化的反应速率和达到平衡后酮/烯醇的比例发生变化<sup>[13-17]</sup>。核磁共振波谱可以跟踪化合物中特征氢的共振信号,简单、快速地测定溶液中酮/烯醇的比例,是研究酮式-烯醇式互变异构过程的强有力工具。由于通常情况下酮式比烯醇式更稳定,所以酮式-烯醇式化学平衡中烯醇式的比例较低,不易观察。但是1,3-二羰基化合物的 $\alpha$ -亚甲基氢的酸性增强,而且烯醇式结构可以形成六元环分子内氢键,在动力学和热力学上促进烯醇式异构体的形成。如果在羰基上进一步引入拉电子取代基或共轭基团可以使烯醇式比酮式结构更稳定,成为主要异构体。因此,1,3-羰基化合物是观察酮式-烯醇式互变异构的理想模型底物。

### 1.2 实验试剂及仪器

实验试剂及仪器详见表1。

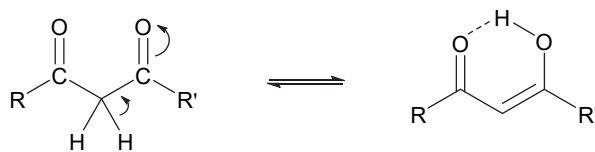


图1 酮-烯醇互变异构示意图

表1 实验试剂和仪器

名称	CAS号	规格	制造商
氘代氯仿	865-49-6	99.8%	上海泰坦科技股份有限公司
氘代甲醇	811-98-3	99.8%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
氘代乙腈	2206-26-0	99.8%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
氘代DMSO	2207-27-1	99.9%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
乙酰乙酸乙酯	141-97-9	99%	上海泰坦科技股份有限公司
三氟乙酰乙酸乙酯	327-31-6	98%	上海泰坦科技股份有限公司
苯甲酰乙酸乙酯	94-02-0	95%	萨恩化学技术(上海)有限公司
(4-甲基苯甲酰基)乙酸乙酯	27835-00-3	95%	上海毕得医药科技股份有限公司
(4-硝基苯甲酰基)乙酸乙酯	838-57-3	95%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
(4-氟苯甲酰基)乙酸乙酯	1999-00-4	95%	上海皓鸿生物医药科技有限公司
核磁管		5 mm标准经济型	美国NORELL公司
核磁共振波谱仪		AVANCE 400 MHz	瑞士Bruker公司

### 1.3 实验步骤和方法

#### 1.3.1 时间对酮式-烯醇式含量的影响

采用移液枪往核磁管中加入7  $\mu\text{L}$ 乙酰乙酸乙酯和600  $\mu\text{L}$ 氘代甲醇, 每隔15 min, 进行一次核磁共振氢谱测试。

#### 1.3.2 取代基效应对酮式-烯醇式含量的影响

取4支核磁管, 分别加入10  $\mu\text{L}$ 三氟乙酰乙酸乙酯、0.01 g苯甲酰乙酸乙酯、0.01 g(4-甲基苯甲酰基)乙酸乙酯、0.01 g(4-硝基苯甲酰基)乙酸乙酯、0.01 g(4-氟苯甲酰基)乙酸乙酯, 然后各加入600  $\mu\text{L}$ 氘代氯仿, 待酮式-烯醇式互变异构达到平衡后(约1.5 h), 进行核磁共振氢谱测试。

#### 1.3.3 溶剂极性对酮式-烯醇式含量的影响

4支核磁管中各加入7  $\mu\text{L}$ 乙酰乙酸乙酯, 然后分别加入600  $\mu\text{L}$ 氘代氯仿、氘代甲醇、氘代乙腈和氘代DMSO, 待酮式-烯醇式互变异构达到平衡后(约1.5 h), 进行核磁共振氢谱测试。

## 2 结果与讨论

### 2.1 时间对酮式-烯醇式比值的影响

分析乙酰乙酸乙酯的核磁共振氢谱图, 计算得到氘代甲醇溶液中酮式-烯醇式比例随着时间的变化。结果表明, 在测试开始时溶液中以酮式构型为主, 烯醇式的含量较少。通过查阅文献<sup>[13,14]</sup>, 该反应为一级动力学反应。将烯醇式浓度表示为 $C_{\text{enol}}$ , 建立一级反应动力学方程:

$$C_{\text{enol}} = C_{\text{enol},0} \times e^{kt}$$

其中 $e$ 为自然常数。因此可以通过线性方程拟合 $\ln C_{\text{enol}}$ 以及 $\ln C_{\text{ketone}}$ 和时间的关系, 确定 $C_{\text{enol},0}$ 和反应速率常数 $k_1$ (图2)。基于拟合结果可知, 反应速率常数 $k_1 = 2.2 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ , 该结果与文献一致<sup>[13]</sup>。

此外, 分别对乙酰乙酸乙酯在氘代氯仿、氘代乙腈和氘代DMSO溶液随着时间的变化进行了研究。有意思的是, 在氘代乙腈中, 乙酰乙酸乙酯的酮/烯醇式比例随时间增大; 而在氘代氯仿和氘代DMSO

溶液中, 乙酰乙酸乙酯的酮/烯醇比例则是迅速达到平衡。上述实验现象说明溶剂对酮-烯醇互变异构的反应速率有较大的影响, 包括溶剂极性、酸性和分子间氢键等因素<sup>[15]</sup>。

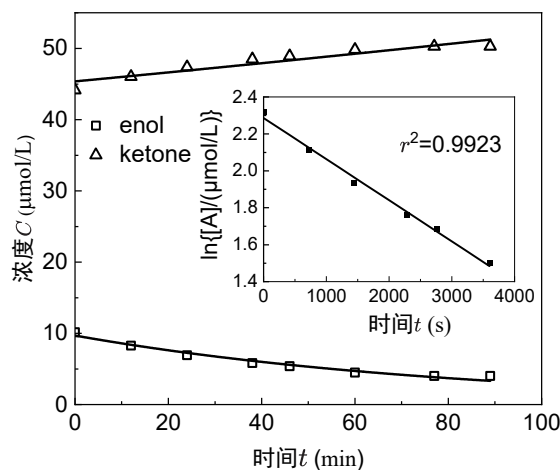


图2 乙酰乙酸乙酯在氘代甲醇中酮-烯醇式浓度随时间的变化

[A]为烯醇式结构的浓度 $C_{\text{enol}}$

## 2.2 取代基对酮式-烯醇式比值的影响

以氘代氯仿为溶剂时, 苯甲酰乙酸乙酯的酮式/烯醇式比值约为5:1, 而乙酰乙酸乙酯的酮式/烯醇式比为12:1 (表2)。这是由于苯环可以与烯醇式中的碳碳双键共轭, 形成大共轭体系, 稳定烯醇式结构。在苯环对位引入不同的取代基, 考察电子效应对酮/烯醇比例的影响。对位引入给电子基团如甲基时, 酮/烯醇的比值由5:1增加到7:1。当引入拉电子基团时, 酮/烯醇的比值则降低。4-硝基苯甲酰基乙酸乙酯在氘代氯仿中, 酮式/烯醇式的比值约为0.1:1, 烯醇式含量远远大于酮式含量。由于烯醇为富电子体系, 引入拉电子基团有利于增加烯醇的稳定性。由表2中数据可知, 对氟苯甲酰乙酸乙酯和对硝基苯甲酰乙酸乙酯与苯甲酰乙酸乙酯相比, 烯醇式比例增加。由于硝基与氟原子相比, 是更强的拉电子基团, 因而更有利于烯醇式结构的稳定。

表2 苯环取代基对酮-烯醇式含量的影响

化合物	酮式/烯醇式
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	12:1
$\text{PhCOCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	5:1
$p\text{-CH}_3\text{-PhCOCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	7:1
$p\text{-F-PhCOCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	4:1
$p\text{-NO}_2\text{-PhCOCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	0.1:1

## 2.3 溶剂极性对酮式-烯醇式比值的影响

酮/烯醇的比例根据核磁共振氢谱中对应氢的积分比例进行计算。以乙酰乙酸乙酯为例(图3), 酮式中乙酰基甲基氢与烯醇中对应的甲基氢的化学位移分别在2.27和1.95。基于积分比例, 可知酮/烯醇的比值为12。然而根据亚甲基氢对应的积分进行计算( $H_A$ 和 $H_B$ ), 酮/烯醇的比值则为15。这说明酮-烯醇互变异构过程可能涉及到分子间的质子传递, 亚甲基和碳碳双键的氢被部分氘代, 导致计算结果不准确。因此, 以甲基单峰的积分比值表示溶液中酮/烯醇的比值更准确。测试结果表明(表3和图4), 溶剂的极性与酮式结构的含量存在正相关, 即溶剂极性越大, 酮式含量越高。1,3-二羰基化合

物的烯醇式结构可以形成分子内氢键，该分子内氢键在非极性溶剂中更稳定，因此溶剂的极性越高，烯醇式结构的比例越低。

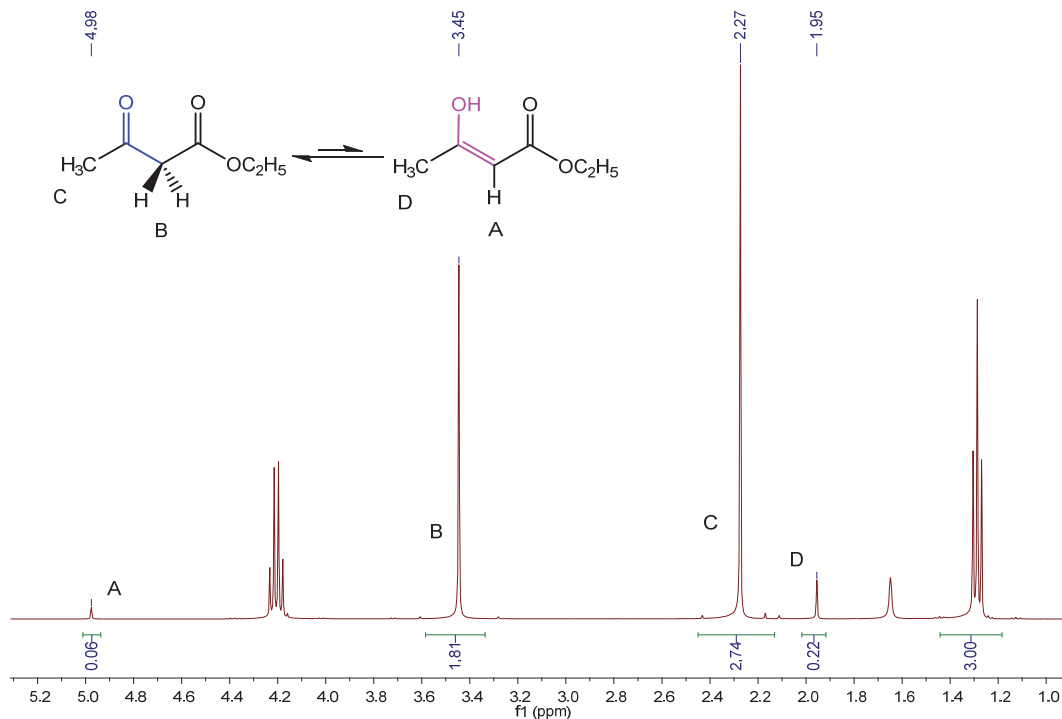


图3 乙酰乙酸乙酯在氘代氯仿中的核磁共振谱图

表3 溶剂极性对乙酰乙酸乙酯的酮-烯醇式含量的影响

溶剂	相对介电常数 $\epsilon$ [18]	偶极矩 $\mu/D$	酮式/烯醇式
$CDCl_3$	4.7	1.0	12 : 1
$CD_3OD$	32.6	1.6	15 : 1
$CD_3CN$	35.6	3.9	25 : 1
DMSO	46.8	4.0	27 : 1

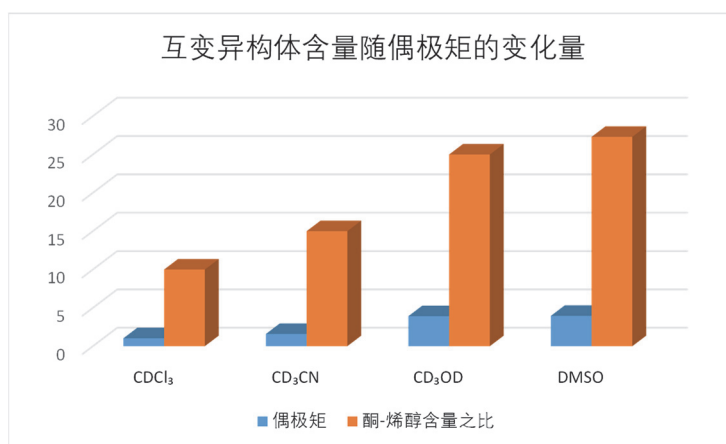


图4 乙酰乙酸乙酯在不同偶极矩溶液中的互变异构含量

## 2.4 实验拓展与延伸思考

乙酰乙酸乙酯在氘代甲醇溶剂中的谱图中可以看到亚甲基活泼氢存在不同的裂分形式。在化学位移  $\delta$  3.50 附近, 出现一单峰和三重峰(图 5)。在开始测试时, 单峰面积与三重裂峰之比约为 2:1。随着时间推移, 单峰和三重峰的面积逐渐减小, 最终消失。另外, 单峰和三重峰的相对大小, 出现此消彼长的现象。由于异构过程中存在氢氘交换(图 6), 三重裂分是由于  $\text{RCOCHDCOR}'$  中氘( $^2\text{D}$ )对  $^1\text{H}$  的耦合<sup>[13]</sup>。

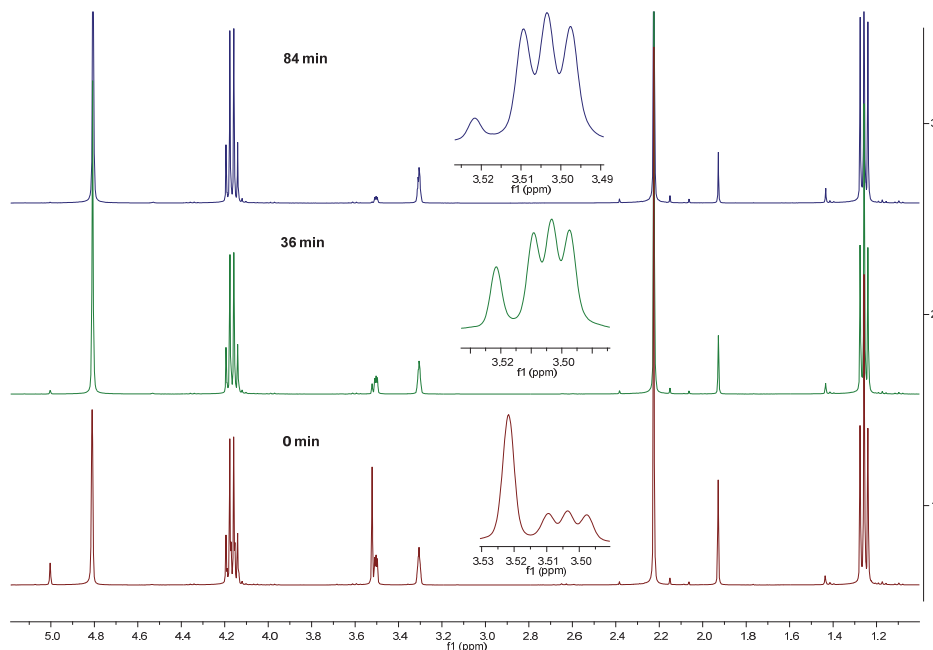


图5 乙酰乙酸乙酯在氘代甲醇中不同时间的核磁共振氢谱图

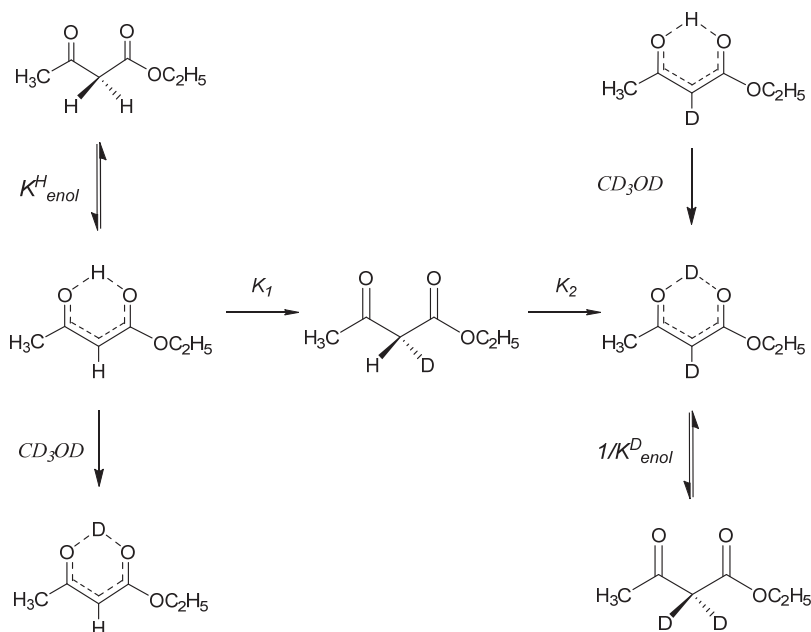


图6 乙酰乙酸乙酯在氘代甲醇中氢氘交换机理图<sup>[17]</sup>

$^2\text{D}$  ( $I = 1$ )对 $^1\text{H}$ 的耦合符合 $(2nI + 1)$ 规律, 即 $n = 1$ 时, 将 $\text{H}$ 信号峰裂分为三重峰,  $n = 2$ 时将 $\text{H}$ 信号峰裂分为五重峰。除氘代样品外,  $^2\text{D}$ 对 $^1\text{H}$ 的耦合仅在氘代试剂中表现出来。氘代乙腈、氘代丙酮、氘代二甲基亚砜等氘代试剂中, 氘代不完全的氢(残留氢)若以 $\text{CD}_2\text{H}$ 形式存在,  $\text{D}$ 与 $\text{H}$ 之间耦合,  $\text{H}$ 被裂分为五重峰。乙酰乙酸乙酯的核磁共振氢谱中只有亚甲基活泼氢存在信号消失的现象, 既可以锻炼学生的洞察力, 同时还可以激发学生思考可能的历程, 更好地理解异构的机理。

### 3 结语

本实验从现有的“核磁共振氢谱仪测定乙酰乙酸乙酯互变异构体”实验入手, 对实验内容以及实验开展方式进行了改进创新, 使其能更好地达到“训练学生有机化学基本技能, 掌握有机化学实验的方法和技术, 验证有机化学所学的理论, 提高学生分析问题、解决问题的能力”的教学目标。本实验所使用的溶剂和待测物廉价易得, 实验重复性好, 可操作性强, 实验现象明显, 实验结果具有很好的趋势性。实验过程涉及酮-烯醇互变异构、动力学反应速率、热力学平衡、平衡移动、氢氘交换、核磁共振波谱分析等多个知识点, 有助于激发学生运用所学理论知识解释实验中的具体问题, 同时也可以锻炼学生的科学思维能力, 为后续的毕业设计或者从事相关方面的专业性工作夯实基础。

### 4 本改进实验特点

探究性: 实验探究了多种因素对平衡的影响, 能激发学生从多角度思考问题。

综合性: 实验涵盖多个知识板块以及大型仪器的运用, 有利于学生综合能力的培养。

合作性: 采用分组合作对不同的影响因素进行探究, 提高学生协作能力。

### 参 考 文 献

- [1] Zhou, Y.; Peng, Z.; Wang, L.-S.; Yu, X.-X.; Huang, C.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2021**, *23* (16), 6461.
- [2] Zhu, K.; Yu, W.-J.; Zhou, X.; Xu, X.; Zhao, G.; Chai, Y.; Li, S.-J.; Xu, Y.; Li, P. *Chem. Commun.* **2023**, *59* (84), 12605.
- [3] Howarth, A.; Ermanis, K.; Goodman, J. M. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (17), 4351.
- [4] Van Beek, T. A. *Phytochem. Anal.* **2020**, *32* (1), 24.
- [5] Meng, X. Z.; Crestini, C.; Ben, H. X.; Hao, J. J.; Pu, Y. Q.; Ragauskas, A. J.; Argyropoulos, D. S. *Nat. Prod.* **2019**, *14* (9), 2627.
- [6] 崔玉著. 有机化学实验. 北京: 科学出版社, 2009: 152-154.
- [7] 孙毓庆, 严拯宇, 范国荣, 赵怀清. 分析化学实验. 北京: 科学出版社, 2004: 145-153.
- [8] 冯玉红. 现代仪器分析实用教程. 北京: 北京大学出版社, 2008: 150-158.
- [9] 孟令芝, 龚淑玲. 有机波谱分析. 武汉: 武汉大学出版社, 2009: 84-107.
- [10] Zalesskiy, S. S.; Danieli, E.; Blumich, B.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (11), 5641.
- [11] Josoph, B. L.; Eugene, P. M.; Clark, D. R. 核磁共振波谱学. 向俊锋, 周秋菊, 译. 北京: 化学工业出版社, 2021: 41-73.
- [12] Sathyanarayana, D. N. 核磁共振导论. 朱凯然, 译. 北京: 国防工业出版社, 2020: 186-187.
- [13] Nichols, M. A.; Waner, M. J. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87* (9), 952.
- [14] Cook, G.; Feltman, P. M. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84* (11), 1827.
- [15] Guido, A.; Paolo, D. N.; Cinzia, C.; Antonella, F.; Carla, G.; Gabriella, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (17), 6572.
- [16] Drexler, E. J.; Field, K.W. *J. Chem. Educ.* **1976**, *53* (6), 393.
- [17] Charif, I. E.; Mekelleche, S. M. *J. Theo. Comput. Chem.* **2010**, *9* (6), 1021.
- [18] 孙艳辉, 何广平, 马国正. 物理化学实用手册. 北京: 化学工业出版社, 2015.