

酰胺化合物的核磁共振氢谱

吴昊, 刘珍, 白大昌*

河南师范大学化学化工学院, 抗病毒性传染病创新药物全国重点实验室, 河南 新乡 453007

摘要: 酰胺是一类非常重要的化合物, 广泛存在于多肽和生物碱等生物活性分子中, 在化工、染料以及药物研发等领域也具有重要的应用价值。因此, 学习酰胺化合物的合成以及结构鉴定具有重要的意义。由于酰胺化合物的氮原子上的孤对电子能够离域到羰基(C=O)上, 导致酰胺RCO-N上的C-N键表现出部分双键性质, C-N键不能自由旋转, 使得酰胺化合物的核磁共振氢谱较复杂。本文总结了酰胺的核磁共振氢谱特征, 探讨了酰胺异构化的一些影响因素。通过酰胺核磁共振氢谱的学习, 培养学生对核磁共振谱图解析的能力, 并加深对酰胺类化合物的理解和认识。

关键词: 酰胺化合物; 核磁共振氢谱; 异构化

中图分类号: G64; O6

¹H NMR Spectrum of Amide Compounds

Hao Wu, Zhen Liu, Dachang Bai *

State Key Laboratory of Antiviral Drugs, School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang 453007, Henan Province, China.

Abstract: Amides are one of the most important classes of compounds that widely exist in bioactive molecules such as peptides and alkaloids. They also have important applications in various fields such as chemical engineering, dyes and pharmaceutical development. Therefore, studying the synthesis and structural identification of amide compounds is of great significance. Due to the delocalization of lone pair electrons from the nitrogen atom of amide compounds to the carbonyl group (C=O), the C-N bond in the amide RCO-N exhibits partial double bond properties, preventing free rotation and resulting in complex nuclear magnetic resonance hydrogen spectrum (¹H NMR). This article summarizes the characteristics of ¹H NMR spectra of amides and discusses some factors influencing amide isomerization. This article will cultivate students' ability to analyze the ¹H NMR of amides and deepen their understanding and knowledge of amide compounds.

Key Words: Amide compounds; Nuclear magnetic resonance hydrogen spectroscopy; Isomerization

酰胺是一类非常重要的有机化合物, 是很多天然产物和药物分子的结构单元。酰胺类化合物有着非常重要的应用价值, 被广泛应用于医药、材料以及化学化工等领域, 例如: 日常生活中的美白明星“烟酰胺”, 衣服面料的主要成分尼龙等。酰胺类化合物在药物研发领域也具有广泛的应用, 约有四分之一的上市药物和三分之二的候选药物中含有酰胺骨架。2022年畅销TOP 200的药物榜单中, 销售额前三名有机小分子药物都含有酰胺骨架。例如, 抗新冠病毒药物瑞德西韦(Paxlovid)、具

收稿: 2023-09-05; 录用: 2023-11-08; 网络发表: 2023-11-28

*通讯作者, Email: baidachang@htu.edu.cn

基金资助: 河南省高等学校重点科研项目资助计划(23A150037); 河南省博士后科学基金(202103087); 河南省科技攻关项目(222102310562)

有抗凝血效果的阿哌沙班(Eliquis)、治疗骨髓瘤效果最好的药物来那度胺(Revlimid)以及靶向抗癌新药伊布替尼(Imbruvica)(图1)^[1]。因此,对于学生来说,学习酰胺类化合物的结构鉴定具有非常重要的意义,也将为酰胺分子的功能化研究奠定基础。

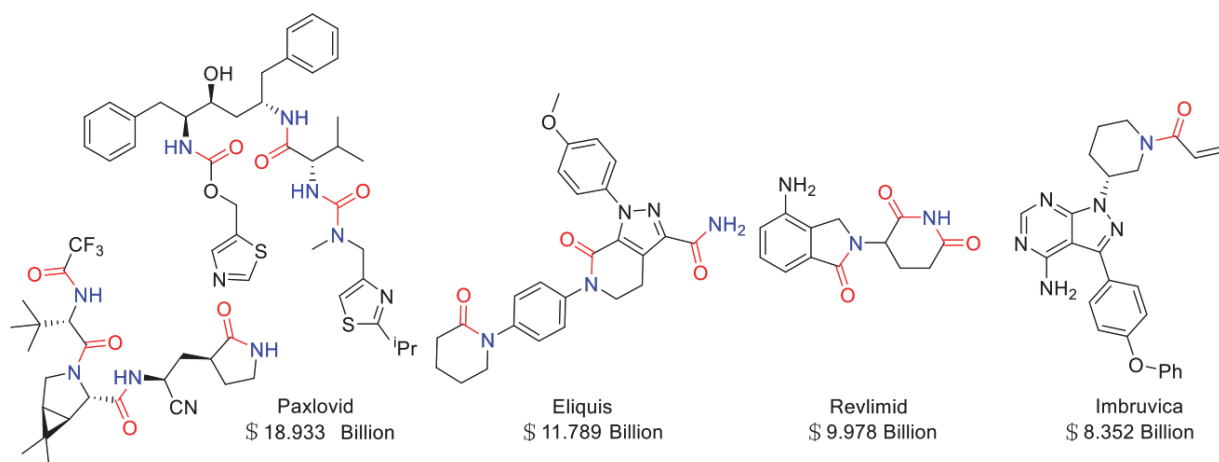


图1 几个畅销酰胺类药物分子

核磁共振氢谱(^1H NMR)是判断有机化合物结构最常用、最方便快捷且准确的波谱分析方法之一。由于酰胺类化合物的碳氮键($\text{RCO}-\text{N}$)往往不能自由旋转,具有一定的双键性质,使得酰胺类化合物的核磁共振氢谱较为复杂^[2]。本文总结了不同类型酰胺化合物核磁共振氢谱特征,包括化学位移、耦合裂分,并主要介绍了不同异构体比例以及其影响因素(取代基效应、温度和溶剂的影响等)。学生学习酰胺类化合物的核磁共振氢谱,能够对酰胺的核磁共振氢谱进行判断,进一步归属不同类型的氢。并在此过程中,理解有机化学中核磁共振理论以及不同基团在烯醇异构化过程中的影响,培养学生分析解决问题的能力。

1 酰胺的核磁共振氢谱特征

酰胺是一类羰基($\text{C}=\text{O}$)和氮(N)直接相连的化合物,由于酰胺结构中氮 p 轨道上的孤对电子与羰基的 π 轨道电子发生离域化, $\text{C}=\text{O}$ 和 N 三原子之间发生共振,从而使 $\text{C}-\text{N}$ 键具有一定的双键性质,导致碳氮键($\text{C}-\text{N}$)不能自由旋转^[2,3]。这种酮式和烯醇式之间的共振转变,生成了近似平面的烯醇结构,氮上的两个取代基具有不等价性。在 ^1H NMR谱图中,这种异构化效应通常表现为化学位移和峰形的变化。如图2所示,即使在 $\text{R}^1=\text{R}^2$ 的情况下,氮原子上的两个取代基(R^1 和 R^2)之间依然是不等价的,核磁共振氢谱中常常出现两个不同化学位移的共振吸收峰。酰胺的核磁共振氢谱与其烯醇异构化效应密切相关,受到多种因素的影响,包括温度、溶剂、取代基以及添加剂等。温度是影响酰胺异构化的主要因素,通常情况下,温度越高,动态异构化越明显;溶剂的极性和取代基则会影响动态异构化的速率和平衡常数;其他外界条件,例如添加剂或者体系的 pH 不同,酰胺异构化的程度也不一样。本文主要总结了温度、溶剂、取代基和离子效应对酰胺烯醇异构化的影响。

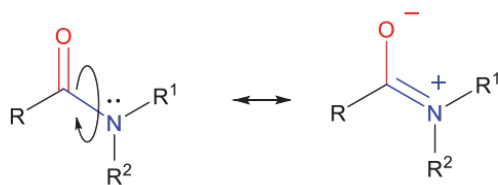


图2 酰胺异构化

2 不同类型酰胺化合物的核磁共振氢谱

不同类型的酰胺化合物往往出现不同特征的核磁共振氢谱，表现在化学位移、耦合裂分以及异构体的比例上有所不同。

2.1 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)

N,N-二甲基甲酰胺(DMF)是最常见的酰胺类化合物，我们首先以DMF为例讨论酰胺的核磁共振氢谱一些基本特征。由于DMF的酰基C—N键不能快速旋转达到均一化，氮上两个甲基在核磁共振氢谱上出现了两个峰(图3)。化学位移方面，由于氧负离子具有较高的电子云密度，使得与氧处于顺式(*cis*)的甲基(B)化学位移较小，位于高场区；而与氧处于反式(*trans*)的甲基(C)化学位移出现在低场区。耦合裂分方面，由于羰基相连的质子(H—CO)与处于反式的甲基(B)轨道具有较大的轨道重叠(二面角 $\Phi = 180^\circ$)，根据Karplus方程，处于反式甲基(B)与羰基氢具有更大的偶合常数，此时两个氢之间的偶合常数最大($J_{A-B} = 0.8 \text{ Hz} > J_{A-C} = 0.5 \text{ Hz}$)。进一步，如图3所示，当羰基或氮上分别带有不同取代基时，也具有类似的性质。例如：羰基上H与氮上 R^1 处于反式构型，H与 R^2 处于顺式构型，因此 $J_{H-R1} > J_{H-R2}$ (二面角 $J_{\Phi=180^\circ} > J_{\Phi=0^\circ}$)。此规律对其他类型的酰胺类化合物也适用，因此，通过比较耦合常数大小可以作为判断异构体的一种方法，即 $J(\textit{trans}) > J(\textit{cis})$ 。一般情况下，酰胺C—N键的旋转速度非常缓慢，顺反两种异构体同时存在，而温度对两种异构的比例以及C—N键的旋转速度有着较大的影响。在室温下，DMF会出现两个甲基信号吸收峰，而随着温度的升高，这种共振异构化能够快速平衡，且C—N键的旋转速度也加快，当加热到118 °C时两个甲基的吸收峰能够合并成一个峰。

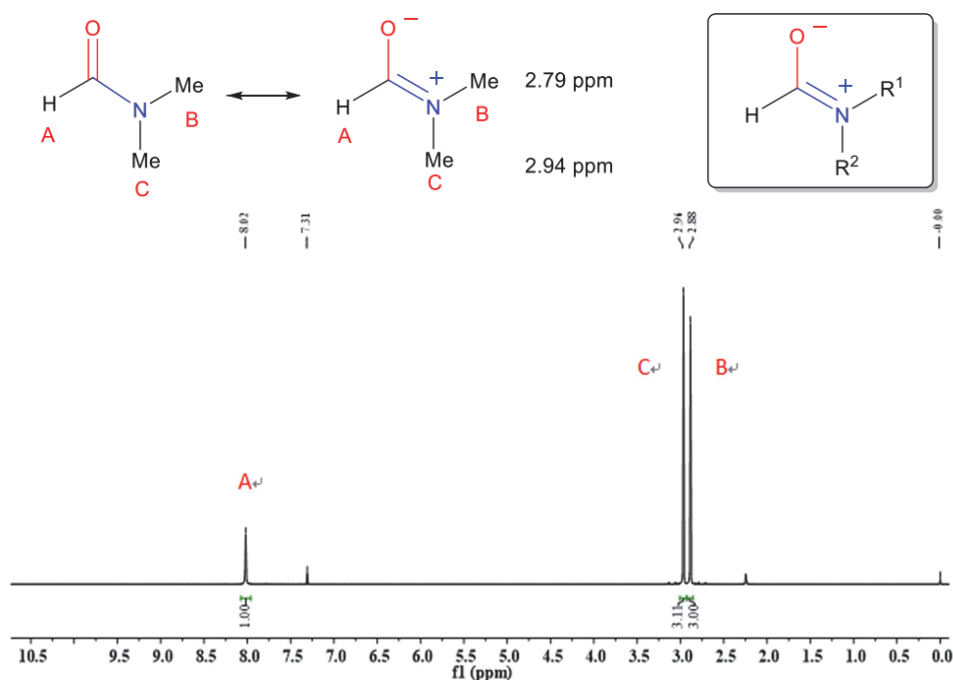


图3 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)的核磁共振氢谱特征

2.2 *N*-单取代类酰胺(RCONHR¹)

N-单取代酰胺类化合物(*N*-H类酰胺)上的N-H属于活泼氢^[4]，它可能与羰基形成分子间氢键，导致这类化合物的核磁共振氢谱更加难以解析。对于*N*-H类化合物的核磁共振氢谱一般由于质子交换反应以及¹⁴N的四级弛豫效应使得氮上氢(N-H)的谱线变宽，往往出现包峰(*br*)。

N-单取代酰胺类化合物(*N*-H类酰胺)也存在顺式(*cis*)和反式(*trans*)异构体，其核磁共振氢谱通常会同时出现两种异构体的核磁共振信号峰。不同类型的单取代酰胺会因溶剂、温度以及浓度的不同

而出现不同特征的核磁共振谱图。在少数情况下，该类化合物的核磁共振氢谱只出现一个异构体的核磁共振吸收峰，这可能是由于C—N键旋转速度较快的原因；也有可能是因为该类化合物仅仅存在一种异构体(例如位阻排斥)；当然，其他因素也有可能使该类化合物核磁共振谱图仅出现一种异构体吸收峰^[2]。

对于烷基取代的N-H类酰胺化合物^[5]，如图4所示，当R = H时，即甲酰胺类化合物(HCO—NHR¹)，氮上取代基R¹与羰基的氢(H—CO)以反式(*trans*)构型为主，但随着R¹基团位阻的变大，特别是当R¹为叔丁基时，由于叔丁基与氧之间的排斥作用，导致顺式异构体(*cis*)的比例增多。当R ≠ H时，羰基取代基R和氮N上取代基经常以反式(*trans*)构型为主存在，这主要是由于空间位阻造成的影响(R与R¹之间的位阻排斥)；除了位阻效应，环丙基的电性和超共轭效应反而会使得*cis*构型的比例增多^[6]。

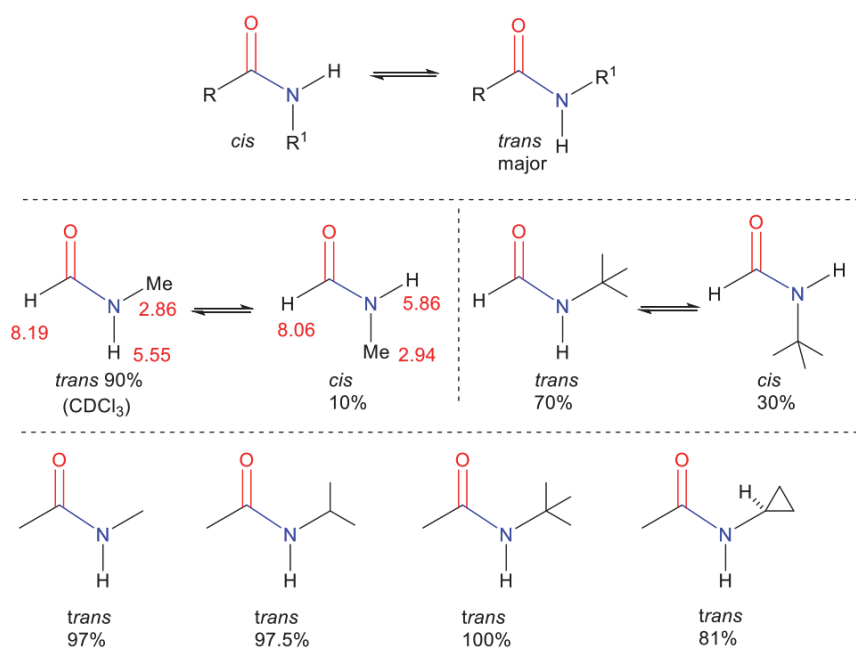


图4 烷基取代N-H酰胺类化合物

对于芳基取代酰胺类化合物(图5)，例如甲酰胺化合物即R = H且R¹为芳基时，相对于R¹为烷基时，顺式构型(*cis*)的比例有所增加，主要是因为芳基的共轭效应以及H—CO上的C—H键与苯环 π 电子云的相互作用共同导致的；当羰基取代基不为氢时，即R ≠ H且R¹为芳基时，由于位阻作用，*trans*构型的比例会增多，例如乙酰苯胺在-20 °C能够以100%的反式(*trans*)构型存在，这时苯环与酰胺在同一平面上，能够发生最大的共轭作用。然而，在取代的酰基苯胺中，如果苯环的邻位存在取代基时，苯环平面一般很难与酰胺发生共平面，这样会导致*cis*构型的比例会增多。以取代的乙酰苯胺为例，

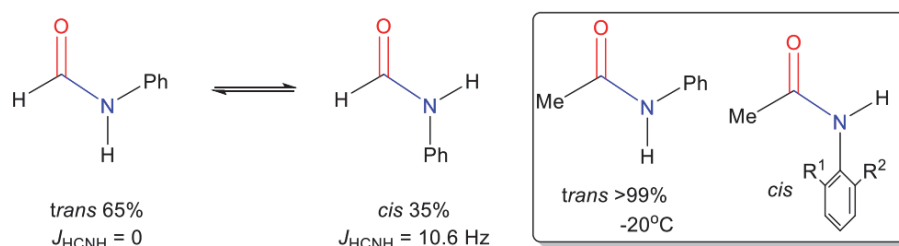


图5 芳基取代NH酰胺类化合物的异构体

随着苯环邻位取代基位阻的增大, 顺式异构体(*cis*)的稳定性变大, 所占比例也逐渐增多, 这时芳香环垂直于酰胺平面, 且顺式异构体(*cis*)所占的比例与苯环邻位取代基的大小成正比(图5)。

2.3 *N,N*-二取代酰胺(RCONR¹R²)

对于链状*N,N*-二取代酰胺类化合物, 其顺式和反式构型的比例经常同时受到位阻和电性效应的影响, 在核磁共振氢谱中一般会出现两组峰^[7-9]。烷基取代的链状酰胺类化合物, 其电子效应影响较小, 主要是受到位阻的影响, 而稳定的构型往往是大位阻基团之间相互排斥作用最小。Lewin等人报道了苄基取代酰胺在CCl₄溶剂中, 0 °C条件下, *trans*和*cis*两种异构体的比例(图6A), 可以看出, 位阻较大的两个基团倾向于处于反式^[7]。当R = H时即甲酰胺类化合物, 随着氮上取代基位阻的增大, 羰基氧原子与R¹处于反式(*trans*)的比例逐渐增多(R¹ = ^tBu, *trans* 89%, R¹ *trans* to oxygen); 当R ≠ H时, 氮上位阻较大的取代基一般处于羰基氧的顺式(*cis*)。例如, 乙酰胺类化合物中, 随着取代基位阻的增大, 由于R¹与甲基位阻排斥作用, 两者处于反式的比例逐渐增多, 即R¹与氧处于顺式的构型增多(R¹ = ^tBu, *cis* 100%, R¹ *cis* to oxygen)。从这些实验结果中可以推测出多取代酰胺的取代基不同时, 顺反异构体的比例有所不同, 反式异构体比例与位阻大小排斥顺序H < O < Me < Et < Bn < ⁱPr < ^tBu基本一致(图6A)。对于*N*-芳基取代的酰胺类化合物(图6B), 甲酰胺类化合物(HCO-NR¹R²)以苯基与氧处于反式的异构体比例占比高达95%, 造成这一结果主要原因除了位阻排斥作用, 还有以下几方面的原因: 苯环与酰胺的共轭作用; 酰基氢与苯环上π电子的相互作用; 苯环与羰基氧之间的电子排斥作用。而当羰基取代基不为氢时(RCO-NR¹R²), 即R ≠ H时, 例如*N*-甲基-苯基甲酰胺, 苯环与羰基氧处于顺式异构体为主。

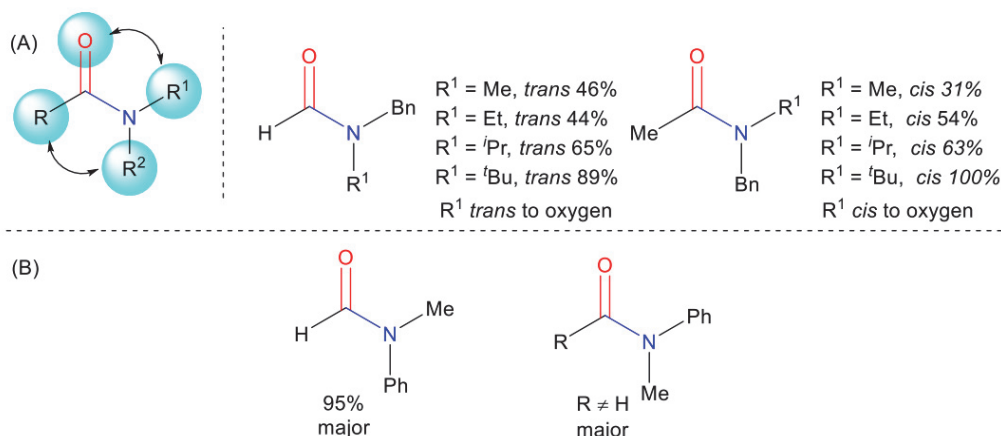


图6 *N,N*-二取代酰胺核磁共振氢谱的异构体比例

对于环状酰胺类化合物, 特别是小环化合物(九元环以下), 由于其环状结构的固定性, 其核磁共振氢谱仅仅显示一种异构体(*cis*)的核磁共振吸收峰。而对于大环酰胺类化合物, 例如十一环或十三环*N*-甲基内酰胺化合物, 核磁共振氢谱常出现两组异构体的核磁共振信号, 其中甲基的两个吸收峰的比例能够接近1 : 1。另外, 值得注意的是这两组异构体吸收峰的相对比例在不同溶剂中会发生变化(图7)。

2.4 其他酰胺类化合物

除了以上的几种情况, 还有一些结构较特殊的酰胺化合物引起了人们的关注。例如, 含有轴手性的芳基酰胺以及*N*-芳基酰胺类化合物(图8)^[2,10]。由于*N*-芳基酰胺(RCON-ArR³)的苯环邻位带有不同取代基时, 其C-N键的旋转比较慢, 苯环分子平面将与酰胺平面发生扭曲, 最终两者不在一个平面上, 即使R¹ = R², 这两个基团也是不等价的, 因此, 核磁共振氢谱会显示不同的吸收峰。由于位阻的影响, 当带有较大位阻基团时, 此时只存在一种异构体, 且苯环与羰基氧处于反式结构。对

于羰基上连有芳基的酰胺化合物($\text{Ar}-\text{CONR}^3\text{R}^4$), 当芳环邻位也带有不同取代基时, 芳环上两个取代基 R^1 和 R^2 也是不等价的, 此类核磁共振氢谱更加复杂。相较于 N -芳基酰胺中 $\text{C}-\text{N}$ 轴键的旋转, 芳基酰胺 $\text{C}-\text{C}$ 轴键的旋转则更加容易些, 其旋转能垒相对较低, 常常同时出现多个异构体吸收峰。近年来, 人们利用这两类酰胺 $\text{C}-\text{N}$ 或 $\text{C}-\text{C}$ 旋转受阻的特性, 发展了一些具有 $\text{C}-\text{N}$ 轴手性以及 $\text{C}-\text{C}$ 轴手性的化合物, 这些例子为含轴手性酰胺类化合物的应用提供了坚实的物质基础^[11]。

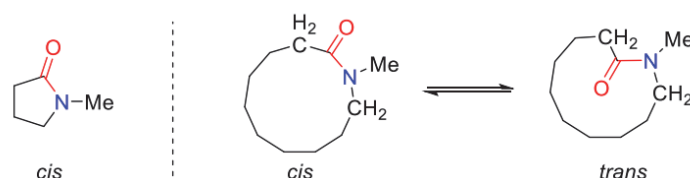


图7 环状酰胺的异构化

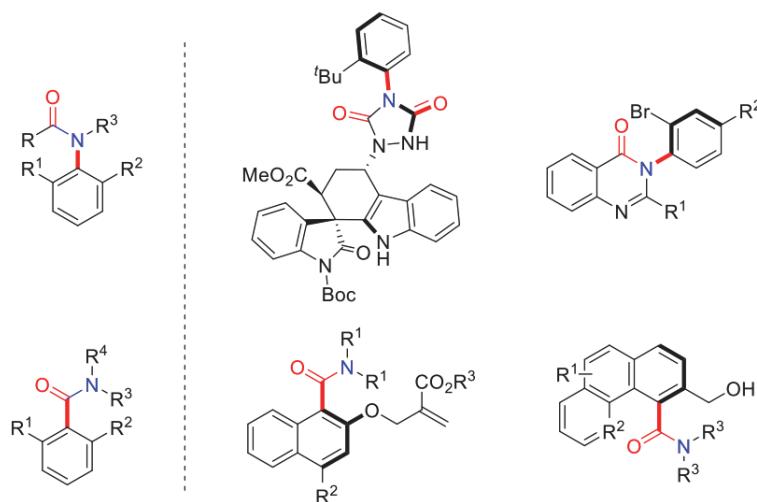


图8 具有轴手性的酰胺化合物

3 影响酰胺化合物核磁氢谱的外部因素

3.1 温度的影响

温度是影响 $\text{C}-\text{N}$ 键旋转的重要因素, 能够显著地影响两种异构体(顺反异构体)的相对比例。低温条件下, 酰胺 $\text{C}-\text{N}$ 键的旋转非常缓慢, 一般两种异构体同时存在, 升高温度往往可以使谱图简化。例如DMF的核磁共振氢谱在高温条件下, 两个甲基核磁共振氢谱吸收峰就会变为一个峰。 N -甲基类化合物核磁共振氢谱也随温度的变化发生改变^[12]。如图9所示, N -芳基甲酰胺化合物在 $-30\text{ }^\circ\text{C}$ 下主要以 $trans$ 异构体B(羰基氧与芳环处于反式)存在, 而随着温度的升高, $trans$ 异构体B逐渐减少, 在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 时只存在 cis 异构体A(羰基氧与芳环处于顺式)。作者认为在低温条件下($<-10\text{ }^\circ\text{C}$), $trans$ 异构体B能够通过分子间的氢键作用而稳定存在, 相对比例较高。但这种氢键作用较弱, 而升高温度有利于 cis 异构体A的存在, 当加热到 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 以上时, 异构体A能够以 $>99/1$ 的比例存在。

3.2 溶剂的影响

酰胺的两个共振异构体的比例在一定程度上受所处环境的影响。当酰胺键以部分双键即烯醇式存在时, 极性溶剂及氢键作用会更倾向于向烯醇式转化, 酰胺 $\text{C}-\text{N}$ 键的旋转将更加受限。随着溶剂极性的增大, 烯醇式结构的比例逐渐增多, 例如, 氯仿中烯醇式结构最少, 甲醇中次之, 重水中最多; 另外, 由于极性溶剂中氢键的结合能力强, 也使得烯醇式的比例增多。溶剂的影响另外一方面

体现在浓度上,随着溶剂的增加,酰胺被稀释程度增大,导致酰胺分子之间形成氢键的能力降低,异构体的比例也发生相应的改变。特别是N-H类酰胺,其质子的位移与浓度有关,随着 CDCl_3 的增加(即酰胺浓度的减小),顺式和反式质子都向高场位移,反式质子的位移变化更大,主要是因于酰胺-酰胺氢键的减少使得向高场移动,反式异构体相对顺式稀释后位移变化更大,也意味着反式异构体形成的氢键在稀释时比顺式异构体解离的程度更大。

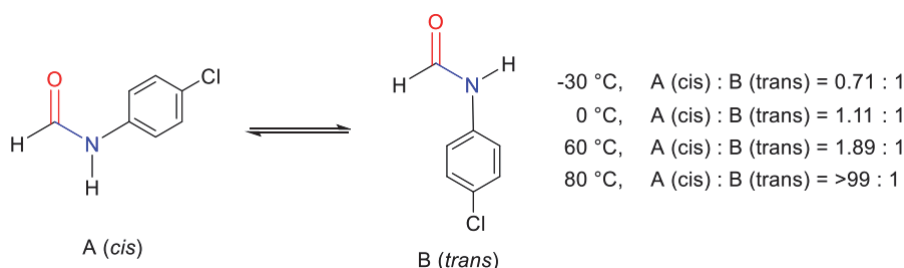


图9 温度对核磁共振氢谱的影响

芳香溶剂对酰胺不同异构体的质子化学位移也有较大的影响。将 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)在苯溶剂中的核磁共振氢谱谱图与酰胺在非芳香溶剂中的谱图进行比较,发现两个 N -甲基的共振峰在苯溶剂中都向高场移动,主要原因是两个 N -甲基都处于苯环的正上方,苯环 π 环电流产生磁场的屏蔽效应,使得两个甲基的化学位移都变小。其中,与氧处于反式的 N -甲基(C)的化学位移向高场移动更多,位移变得更小。这主要是因为苯的 π 电子云与氧负离子存在相互排斥作用,使得苯环远离氧负离子,进而与反式的甲基具有更强的相互作用(图10)。其他类型的 N,N -二烷基酰胺也能观察到了类似的趋势^[9]。

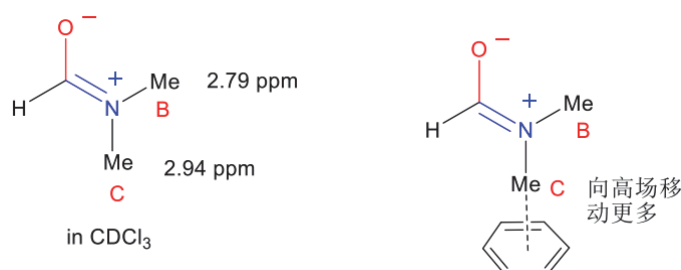


图10 溶剂的影响

3.3 其他因素的影响

在酰胺溶液中,如果溶液中存在其他金属离子或者质子(如不同pH)的情况下,酰胺的核磁共振氢谱也会发生相应的变化。在不同的pH下或含有不同金属离子的溶液中,酰胺化合物的顺反异构情况是不同的。当酰胺置于质子酸中,质子化可以发生在氧原子或者氮原子上,核磁共振氢谱表明,氧上的质子化是最主要的,并会导致双键特性的增加,从而使烯醇式结构增多,异构化比例增大。相反,氮质子化能够破坏双键特性。

4 结语

酰胺在人们的日常生活中具有非常重要的应用,学习和理解该类化合物的核磁共振氢谱($^1\text{H NMR}$)是判断其结构的重要环节,为研究该化合物在生命和材料科学领域的应用打下基础。通常教材中相关酰胺的核磁共振氢谱知识点较少,主要讲述了氮上取代基的不等价性,而不同类型酰胺的核磁共

振氢谱往往复杂多样,学生在波谱分析课程中对该类化合物¹H NMR的学习比较欠缺。本文对酰胺化合物核磁共振氢谱的一些普遍规律和现象进行了总结归纳,并努力对异构体比例和化学位移的变化等进行解释和分析,期望增加学生对酰胺类化合物更深层次的理解和认识,为将来对该类化合物的研究奠定坚实基础。本论文有助于波谱分析课程的教学,提高学生综合解析小分子化合物结构的本领,并提升学生分析和解决问题的能力。

参 考 文 献

- [1] Top 200 Brand Name Drugs by Retail Sales in 2022. [2023-11-24]. <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster>
- [2] Stewart, W. E.; Siddall, T. H. *Chem. Rev.* **1970**, *70* (5), 517.
- [3] 乔瑞瑞, 孙静, 杨春晖, 肖强, 崔育新. 波谱学杂志, **2008**, *25* (3), 307.
- [4] 杨婕, 张世平, 孙伟, 白银娟. 大学化学, **2019**, *34* (1), 82.
- [5] 波谱数据表——有机化合物的结构解析. 荣国斌, 译; 朱士正, 校. 北京: 科学出版社, 2013.
- [6] Gonzalez-de-Castro, A.; Broughton, H.; Martinez-Perez, J. A.; Espinosa, J. F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (8), 3914.
- [7] Lewin, A. H.; Frucht, M.; Chen, K. V. J.; Benedetti, E.; Di Blasio, B. *Tetrahedron* **1975**, *31* (3), 207.
- [8] LaPlanche, L. A.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (23), 3728.
- [9] LaPlanche, L. A.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (3), 337.
- [10] Bragg, R. A.; Clayden, J.; Morris, G. A.; Pink, J. H. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8* (6), 1279.
- [11] Cheng, J. K.; Xiang, S. H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (8), 4805.
- [12] 薛松, 陆世维, 刘秀梅, 赵琦. 波谱学杂志, **1999**, *16* (2), 128.