

5-(2', 4'-二氟苯基)水杨酸的波谱解析

吴露玲 (杭州大学化学系, 杭州 310028)

氟原子导入到药分子中具有明显的增效作用, 因此近年来许多高效低毒的含氟药物相继问世。例如: 5-(2', 4'-二氟苯基)水杨酸 (Diflunisal), 简称氟苯水杨酸, 分子中由于氟的增效作用, 是一种极有应用前景的新药。^{[1]、[2]}但其波谱解析研究报导甚少, 因此本文详细研究了它的核磁共振谱,

质谱, 红外光谱和紫外光谱等谱学性质, 为氟苯水杨酸的研制和开发提供了必要的波谱数据。

1 核磁共振氢谱:

(1) 仪器型号: Varian XL-300(300 MHz)
Joel PMX 60s1(60 MHz)

(2) 测定条件: 溶剂为 CDCl_3 , 氘氘交换所

用溶剂为 D₂O。

(3) 参考标准: TMS, 温度 25°C。

氟苯水杨酸分子含有三类质子: 羟基、羧基及芳环上的质子。羟基、羧基的质子易于检测, 化学位移分别为 2.62 及 10.5 ppm, 当在 D₂O-DMSO 中摄谱, 由于氢-氘交换而峰消失。故摄 300 兆核磁共振氢谱图(图 1), 其数据见表 1。

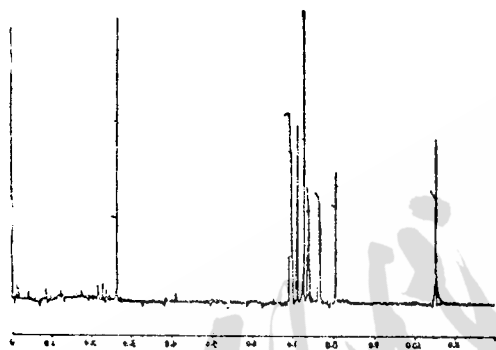
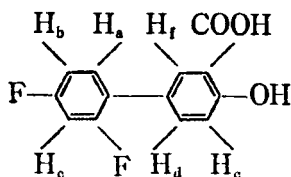


图 1 氟苯水杨酸的核磁共振氢谱图

表 1 核磁共振谱数据(氢谱)

化学位移 δ	质子数	多重性	归属
2.62	1	s	-OH
6.92—6.96	2	m	H _b , H _c
7.08—7.10	1	d	H _e
7.37—7.39	1	d	H _a
7.65—7.69	1	m	H _d
8.03—8.05	1	d	H _f
10.5	1	s	-COOH

由表中图谱数据可见芳环的六个质子的化学位移在 6.9—8.0 ppm 之间, 其详细归属可先由经验公式得大致的化学位移: [3]

$$H_a = 7.30 - (\text{Ar}_{\text{邻}} + 2F_{\text{间}}) = 7.30 - (-0.15 + 2 \times 0.05) = 7.35$$

$$H_b = 7.30 - (\text{Ar}_{\text{间}} + F_{\text{邻}} + F_{\text{对}}) = 7.30 - (0.03 + 0.33 + 0.05) = 6.69$$

$$H_c = 7.0 - (\text{Ar}_{\text{间}} + 2F_{\text{邻}}) = 7.30 - (0.03 +$$

$$2 \times 0.33) = 6.61$$

$$H_d = 7.30 - (\text{Ar}_{\text{邻}} + \text{OH}_{\text{间}} + \text{COOH}_{\text{对}}) = 7.30 - (-0.15 + 0.10 - 0.00) = 7.55$$

$$H_e = 7.30 - (\text{Ar}_{\text{间}} + \text{OH}_{\text{邻}} + \text{COOH}_{\text{间}}) = 7.30 - (0.03 + 0.45 - 0.05) = 7.07$$

$$H_f = 7.30 - (\text{Ar}_{\text{邻}} + \text{OH}_{\text{间}} + \text{COOH}_{\text{邻}}) = 7.30 - (-0.15 + 0.10 - 0.80) = 8.15$$

上述计算数据与表中的实测数据基本吻合, 相互对照, 即可得各芳环峰的归属:

6.92—6.96 为 H_b, H_c; 7.08—7.10 为 H_e,
7.37—7.39 为 H_a, 7.65—7.69 为 H_d,
8.03—8.05 为 H_f.

2 核磁共振碳谱:

(1) 仪器型号: JEOL FX 90Q

(2) 测定条件: 溶剂 DMSO

(3) 参考标准: TMS、温度 25°C

由结构式中, -COOH 的碳的化学位移为 158—185 ppm, 对照测试结果可知, 171.332 的峰应为 -COOH 的碳的化学位移。苯环上连有 -OH 及 F 的碳化学位移比未取代各化学位移值应大, 故 161.700, 160.800, 159.265 是具有取代基的碳的化学位移。全部碳谱的化学位移可先由计算公式得出计算值^[4], (见表 2), 并对照测定结果(见图 2), 从而确定各碳谱归属, 如表 2 中所示:

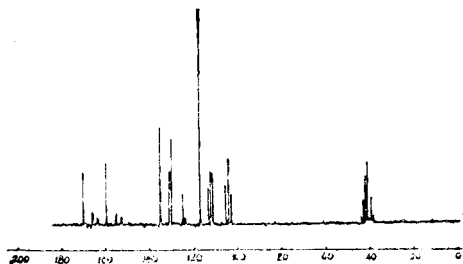
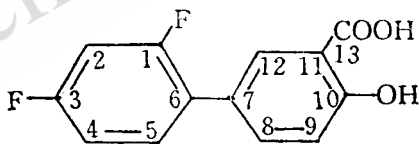


图 2 氟苯水杨酸核磁共振碳谱图

3 质谱:

(1) 仪器型号: Finnigan MAT 8230.

表2 核磁共振图谱数据(碳谱)

峰序号	经验公式 $\delta_0 = 128.5 + \sum Z_0 + \sum Z_m + Z_p + Z_l$	计算值 (ppm)	测定值 (ppm)	碳谱归属
1			171.332	$C_{13}(s)$
2	$128.5 + 34.8 + 1.4 - 1$	163.7	161.700	$C_3(q)$
3	$128.5 + 26.9 + 1.6 - 1$	156.0	160.800	$C_{10}(s)$
4	$128.5 + 34.8 - 1.1 + 1.4$	163.6	159.265	$C_1(q)$
5	$128.5 + 1.4 - 1.1 + 4.8$	133.6	135.666	$C_8(d)$
6	$128.5 - 1.1 + 1.4 + 1.4$	130.2	131.498	$C_5(q)$
7	$128.5 + 1.6 - 1.1 + 1.4$	130.4	130.499	$C_{12}(d)$
8	$128.5 + 13 - 0.1 - 7.3$	134.1	125.354	$C_7(s)$
9	$128.5 + 13 - 12.9 - 4.5$	124.1	123.896	$C_6(q)$
10	$128.5 - 12.7 - 0.1 + 0.5$	116.2	117.601	$C_9(d)$
11	$128.5 + 2.4 - 12.7 + 0.5$	118.7	113.555	$C_{11}(s)$
12	$128.5 - 12.9 - 4.5 + 0.5$	111.6	111.946	$C_4(q)$
13	$128.5 - 12.9 - 12.9 + 0.5$	103.2	104.340	$C_2(t)$

(2) 测定条件: $80^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$ 。

质谱图(图3)呈现的峰可解析如下:

(1) m/e 250 为分子离子峰 H^+ , 251 及 252 分别为 $M+1$, $M+2$ 的峰。

(2) m/e 232 为基峰。是样品失去水的碎片离子峰。

(3) m/e 233 为样品失去 OH 的碎片峰。

(4) m/e 204 为 m/e 232 碎片脱去 CO 的碎片峰。

(5) m/e 176 为 m/e 204 碎片再脱去 CO 的碎片峰。

(6) m/e 175 为 m/e 176 碎片脱去 H 的碎片峰。

(7) m/e 176 及 m/e 175 碎片尚可进一步裂解成更小的碎片。

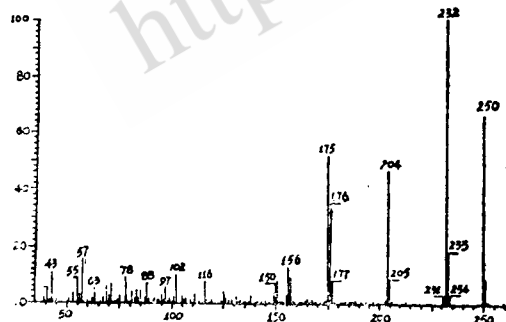
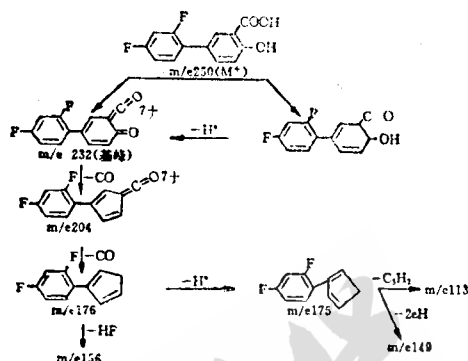


图3 氟苯水杨酸的质谱图

裂解途径为:



4 红外光谱:

(1) 仪器型号: Perkin Elmer 683

(2) 测试条件: KBr 压片法

红外光谱图(图4)呈现的峰可解析如下, 其数据见表3:

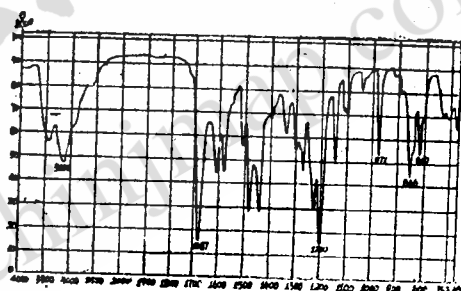


图4 氟苯水杨酸的红外光谱图

表3 红外图谱数据

吸收峰(λ)(cm)	振动类型	吸收峰弧度	归属
3100	伸缩	S	-OH
1687	伸缩	S	$C=O$
1200	伸缩	S	C-F
971, 846, 809	面外变形	S, S, S	芳环的C-H

(1) 3100 cm^{-1} 为羟基的伸缩振动, 而且峰形较宽, 与结构中存在酚基及羧基的羟基相符。

(2) 1687 cm^{-1} 为羰基的伸缩振动, 与结构中存在羧基相符。

(3) 1200 cm^{-1} 为不饱和 C-F 键的伸缩振动, 与结构中存在芳环相连的氟结构相符。

(4) 971 cm^{-1} 、 846 cm^{-1} 、 809 cm^{-1} 均为芳环上 C-H 键的弯曲振动,表明结构中存在多取代芳环。

5 紫外光谱:

(1) 仪器型号: Shimadzu UV-240

(2) 测试条件: 样品溶液制备: 1.0 mol/L 甲醇溶液。

在甲醇中测得的紫外光谱(图5)呈现芳环的三个吸收带 $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$: 229.2, 252.0, 315.0, 其强度依次减弱,属 K、B、R 吸收带。与苯的三个吸收带的波长相比,呈红移现象,这正与氟苯水杨酸分子中存在助色团 F, OH 和发色团 COOH 一致

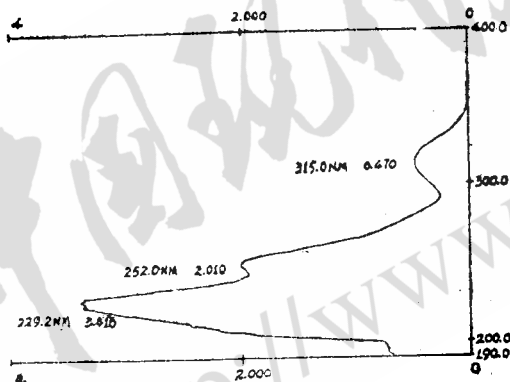


图5 氟苯水杨酸的紫外光谱图

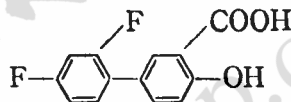
6 综合分析:

(1) 元质谱的分子, 离子峰可以推算化合物的分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$, 由分子式显然可见分子中有 7 个不饱和度。

(2) 红外光谱表明分子中含有 OH, COOH, F 及芳环, 而且紫外光谱亦表明分子中含有苯环。

COOH 含有一个不饱和度, 其它12个碳连接成两个苯环, 正好含 6 个不饱和度, 所以化合物为联苯型化合物。

(3) 由核磁共振氢谱中的质子峰的归属及核磁共振碳谱中碳的归属, 正符合两个氟原子处于一个苯环的2,4位, 而 -OH 及 -COOH 分别处于另一个苯环的 4, 3 位。从而充分证实化合物结构式为:



此结构正符合紫外光谱中芳环吸收带的红移, 亦与质谱的裂解途径相符。

参考文献

- 1 Stone, C. A., Van Arman, C. G., Lotti, V. J., et. al. Pharmacology and Toxicology of Diflunisal, Br. J. Clin. Pharmacol, 1977, 4, 195.
- 2 Hannah, J., Ruyle, W. V., Jones, H., et. al. Novel Analgesic Antiinflammatory Salicylates, J. Med Chem, 1978, 21, 1093.
- 3 梁晓天编著. 核磁共振. 北京: 科学出版社, 1976, 205.
- 4 施耀曾等. 有机化合物光谱和化学鉴定. 南京: 江苏科技出版社, 1988.

Synthesis of 5-(2', 4'-difluorophenyl) Salicylic Acid and Analysis of Spectrograms

Wu Lu-ling

(Department of Chemistry, Hangzhou University 310023)

Abstract 5-(2', 4'-difluorophenyl) salicylic acid, diflunisal, is a new anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic drug. This paper studies its spectrograms in detail.

Key words 5-(2', 4'-difluorophenyl) salicylic acid, spectrogram

(on page 17)