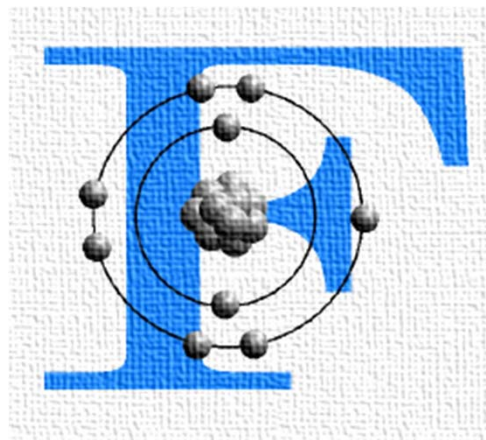


# 氟化学-发展历史与氟谱解析

Reporter: Ran-Ning Guo  
Checker: Zhi-Shi Ye  
Date: 2013/3/12



---

**本课件内容部分参考了上海有机所卿凤翎、胡金波等老师的授课课件，在此对所有有机所及国内从事氟化学研究的老师们表示敬意与感谢！**

# 主要内容

---

1 氟元素简介

---

2 氟化学的发展简史

---

3 氟谱解析

---

4 例题分析

---



### 元素信息

气体元素 F 原子序数 9 相对原子质量 ( $^{12}\text{C} = 12.0000$ ) 18.9984 质子数: 9  
中子数: 10 周期: 2 族数: VIIA 氧化态: Main  $\text{F}^{-1}$  晶体结构: 简单立方  
晶胞

### 原子结构

原子半径/Å: 0.57 原子体积/ $\text{cm}^3/\text{mol}$ : 17.1 共价半径/Å: 0.72 电子构型:  
 $1s^2 2s^2 p^5$  离子半径/Å: 1.33

### 来源

以萤石 (**fluorite**,  $\text{CaF}_2$ ) 和冰晶石 (**cryolite**,  $\text{Na}_2\text{AlF}_6$ ) 存在于自然界

### 用途

用于生产制冷剂, 以及其它氯氟烃类化合物, 也用于制造树脂特氟纶(Teflon)

### 物理性质

状态: 黄绿色气体 熔点( $^{\circ}\text{C}$ ): -219.52 沸点( $^{\circ}\text{C}$ ): -188.05 密度( $\text{g/L}$ , 273K,  
1atm): 1.696 比热/ $\text{J/gK}$ : 0.82 蒸发热/ $\text{KJ/mol}$ : 3.2698 熔化热/ $\text{KJ/mol}$ :  
0.2552 导热系数 /  $\text{W/cmK}$ : 0.000279

### 地质数据

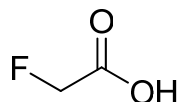
滞留时间/年: 400 000 太阳(相对于  $\text{H}=1 \times 10^{12}$ ):  $3.63 \times 10^{-4}$   
海水/ p.p.m.: 1.3 地壳/ p.p.m.: 950 大西洋表面:  $1.0 \times 10^{-4}$   
太平洋表面:  $1.0 \times 10^{-4}$  大西洋深处:  $0.96 \times 10^{-4}$  太平洋深处:  $0.4 \times 10^{-4}$

### 生物数据

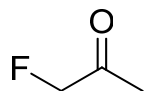
人体中含量 肝/ p.p.m.: 0.22-7 肌肉/ p.p.m.: 0.05 血/ $\text{mg}/\text{dm}^3$ : 0.5  
骨/ p.p.m.: 2000-12000 日摄入量/ $\text{mg}$ : 0.3-0.5 人(70Kg)均体内总量/ $\text{g}$ : 2.6

# Natural Organofluorine Compounds

## 1. Only 13 naturally occurring fluorinated compounds are known



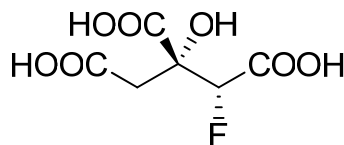
Fluoroacetic acid



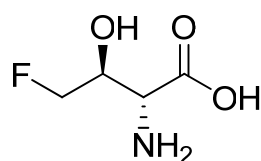
Fluoroacetone



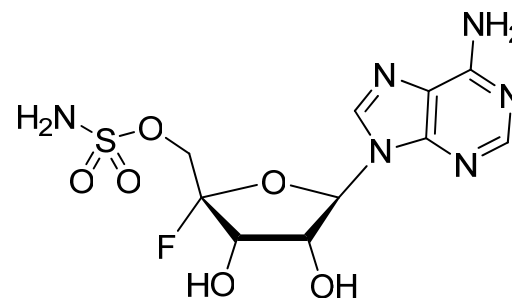
$\omega$ -Fluorooleic acid (and some other fatty acids)



2-Fluorocitric acid



4-Fluorothreonine



4'-Fluoro-5'-O-sulfamoyl adenosine

D. B. Harper, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 123

## 2. Only 21 biosynthesized natural molecules containing fluorine are known

Gribble, G. W. in *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products Vol. 91* (eds Kinghorn, A. D., Falk, H. & Kobayashi, J.) 1–613 (Springer, 2009).

# 氟元素-独特的角色与作用

原子	电负性 (Pauling)	Pouling原子 半径(Å)	Bondi原子 半径(Å)	键能(CH <sub>3</sub> -X) (kcal/mol)	键长 CH <sub>3</sub> -X(Å)
H	2.1	1.20	1.20	99	1.09
F	4.0	1.35	1.47	116	1.39
Cl	3.0	1.80	1.75	81	1.77
Br	2.8	1.95	1.85	68	1.93
O(OH)	3.5	1.40	1.52	86	1.43
S(SH)	2.5	1.85	1.80	65	1.82



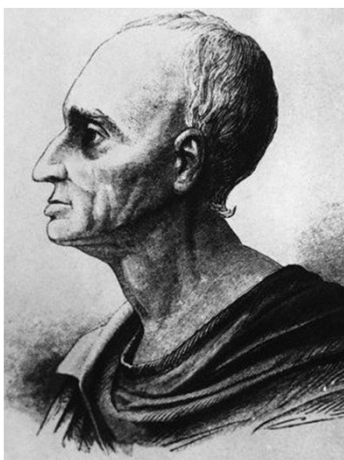
**尖端材料：**在军用尖端材料中，含氟材料占近一半（由于其独特优异的稳定性和其它物理特性）；

**医药农药：**最近报道，全球新注册的医药中10%含有氟元素；新注册的农药中，40%含有氟元素。

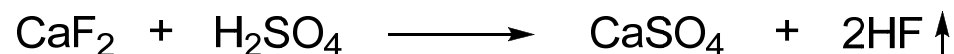


# 氟化学发展中的里程碑

在化学元素发现史上，氟单质的制取是持续时间最长、参加人数最多、危险最大、工作最难的研究课题！



萤石 (Fluorite)  
主要成分是氟化钙 (CaF<sub>2</sub>)



**1768年** Andreas Sigismund Marggraf (1709-1782) 将萤石与硫酸混合从萤石制取氢氟酸；**1771年** Carl Wilhelm Scheele (1742-1786) 利用这一方法得到纯的氢氟酸；

# 氟化学发展中的里程碑



**1886年** Henri Moissan (1852-1907)  
分离得到单质氟（铂制U型管中用铂铱合金作电极电解干燥的氟氢化钾可制得单质氟）；

1906 年度诺贝尔化学奖得主

**1892年** Frederic Swarts (1866-1940) 发现了三氟化锑作用下的氯/氟卤素交换反应；**1896年**首次合成一氟乙酸乙酯；



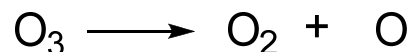
揭开了研究有机氟化学的序幕，标志着有机氟化学的开端！



# 氟化学发展中的里程碑

破坏臭氧的机理主要是氟利昂进入平流层后，在紫外照射下分解出Cl自由基，再与O<sub>3</sub>发生链反应。反应机理：

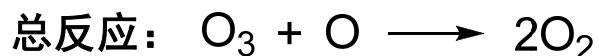
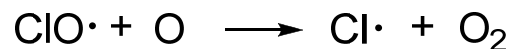
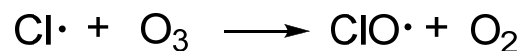
臭氧在紫外线作用下



氯氟烃分解（以CF<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>为例）



自由基链反应



一个氟利昂分子就能破坏多达10万个臭氧分子，增加温室效应的效果相当于1万个二氧化碳分子。

**1928年** Thomas Midgley, Jr.(1889-1944) 发明了“氟利昂”，并因此被授予珀金奖章，但在1974年时发现了氟利昂对臭氧层的破坏作用；



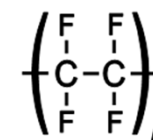
氟利昂，几种氟氯代甲烷和氟氯代乙烷的总称。氟里昂在常温下都是无色气体或易挥发液体，略有香味，低毒，化学性质稳定。其中最重要的是二氯二氟甲烷 CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>(F-12)。

# 氟化学发展中的里程碑

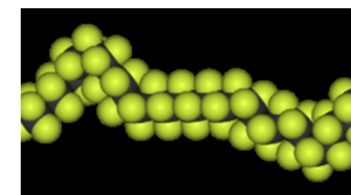


**1938年** Roy J. Plunkett (1910-1994) 发现了聚四氟乙烯，标志着含氟聚合物的诞生；

聚四氟乙烯是以氟取代聚乙烯中所有氢原子的人工合成高分子材料。这种材料具有抗酸抗碱、抗各种有机溶剂的特点，几乎不溶于所有的溶剂。同时，聚四氟乙烯具有耐高温、摩擦系数极低的特点。



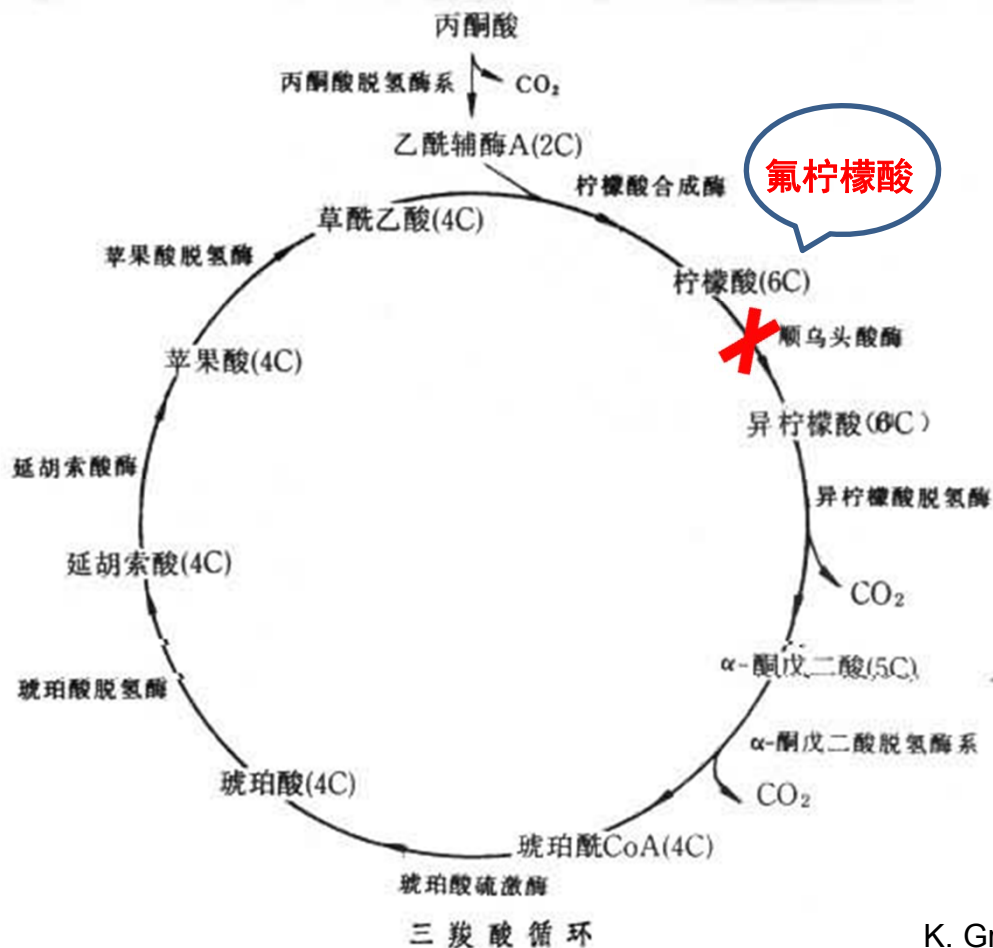
聚四氟乙烯广泛应用于各种需要抗酸碱和有机溶剂的场合，并被用来制作不粘锅以及干式变压器。聚四氟乙烯很软，因此经常用于涂层。聚四氟乙烯最出名的应用是北京水立方的外墙材料，是世界上面积最大的集中使用，在它研究出来的时候使用领域主要是高温的发射火箭的内壁涂层。



聚四氟乙烯，商标名Teflon.  
(Polytetrafluoroethene, PTFE)

# 氟化学发展中的里程碑

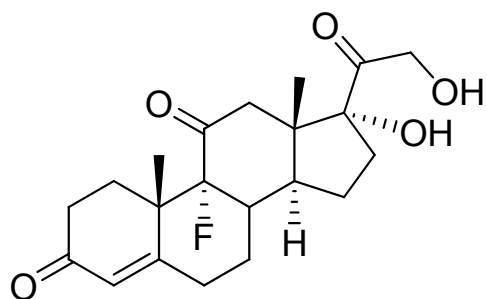
**1943年** 单氟乙酸的剧毒作用逐渐被人们发现，推动了有机氟化学毒理学和药理学研究；



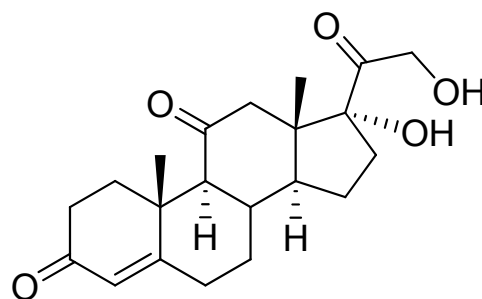
**Gifblaar**  
生长在南美洲的一种含单氟乙酸的有毒植物

# 氟化学发展中的里程碑

**1954年** Josef Fried (1914-2001) 对有机含氟物质在医学上的应用进行研究；9位氟取代的的可的松衍生物作为糖皮质激素其活性比未取代的高10-20倍，第一次向人们展示了将氟原子引入有机分子中对改善其生理活性的重要作用。



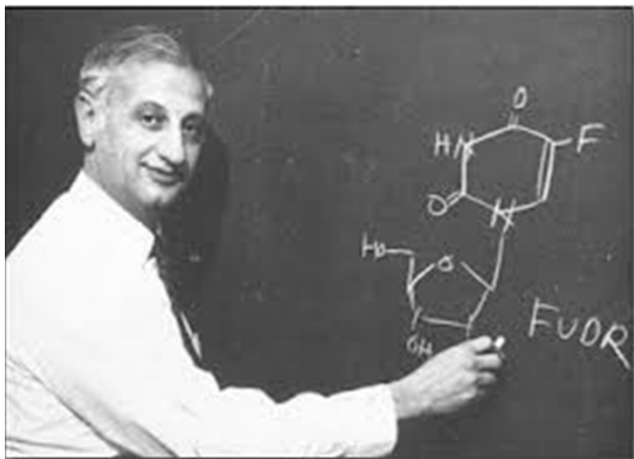
9-F-Cortisone



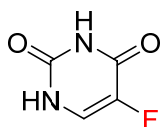
Cortisone



# 氟化学发展中的里程碑

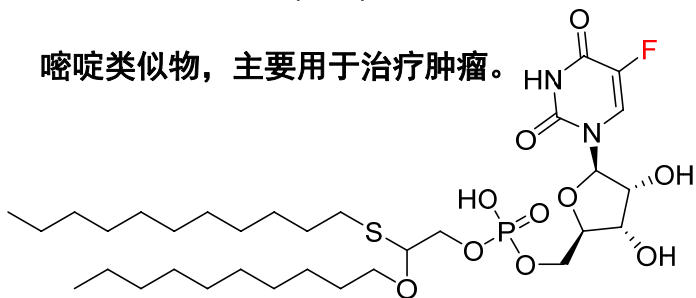


**1957年** Charles Heidelberger (1920-1983)合成5-氟尿嘧啶，实现了癌症治疗的历史性突破。

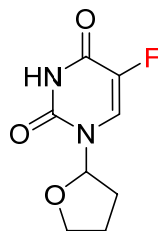


Fluorouracil (5-FU)

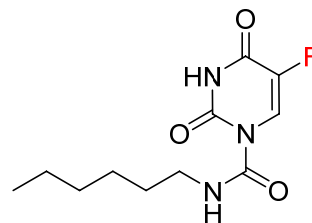
嘧啶类似物，主要用于治疗肿瘤。



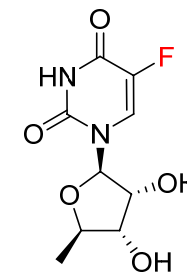
Fosfluridine tidoxil  
(Heidelberg Pharma) Phase II



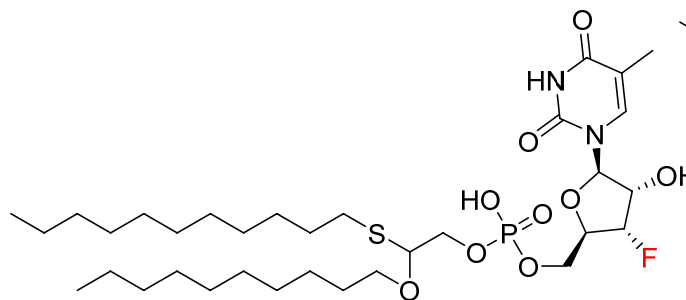
Tegafur  
(Taiho) 1984



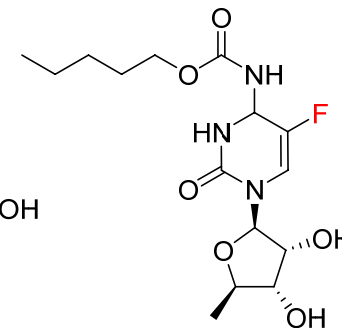
Carmofur  
(Schering) 1981



Doxifluridine  
(Hoffman-Laroche) 1987



Fosalvudine tidoxil  
(Heidelberg Pharma) Phase II



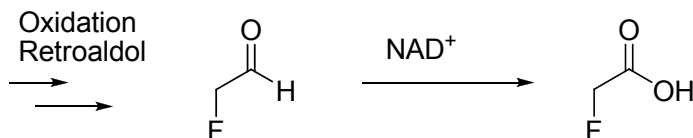
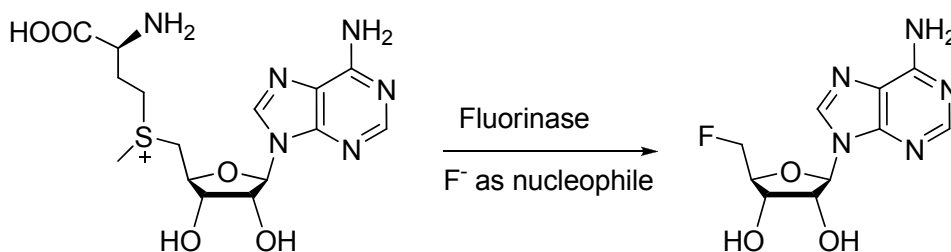
Capecitabine  
(Holfman-Laroche) 1987

# 氟化学发展中的里程碑



**1962年** George Andrew Olah(1927---)利用含氟物质首次发现稳定的碳正离子存在；

发现了质子化的甲烷可被超强酸（如 $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$ ）所稳定



Fluorinase(ca. 32000 Dalton) from bacterium *Streptomyces cattleya*



**2002年** David O'Hagan分离出了第一个氟化酶。

D. O' Hagan, *Nature* **2002**, 416, 279; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3913.



# 有机含氟物质的重要性

与生命、材料、人类健康、国家安全、国民经济密切相关



# 有机氟化学

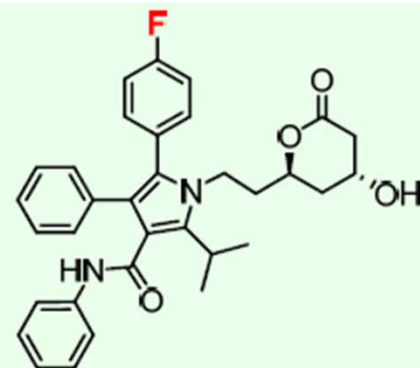
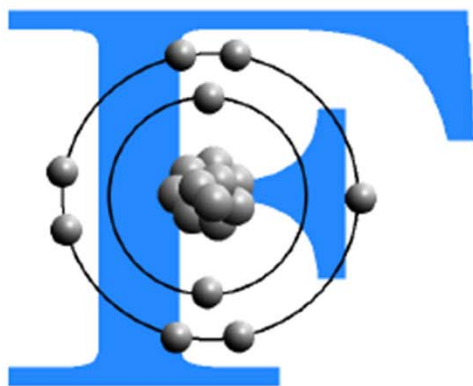
- ◆ 将有机化合物中的氢原子部分或全部被氟原子所取代，变成少氟，多氟和全氟有机化合物 (poly-and perfluoro-compounds)，研究少氟，多氟和全氟有机化合物的生成，称为有机氟化学。
- ◆ 有机氟化学是有机化学的一个分支，自然界除极少数外，没有天然有机氟化物存在，所以有机氟化物完全是合成的。
- ◆ 有机氟化学的主要任务是合成各种各样与碳氢相应的有机氟化物。作为有机化学的一个分支既应服从于有机化学的体系，遵循有机化学的规律，但有机氟化学有其本身的特点和规律，它的发展又推动了有机化学的前进。
- ◆ 有机氟化学领域逐渐与金属有机、不对称催化、化学生物学、材料化学等多个领域交叉。



# 有机氟化学领域的重要性

## 含氟物质独特性能

- 稳定的C-F化学键
- “氟碳相”特性
- 亲酯性
- 伪拟效应
- 代谢稳定性
- 氢键作用



Lipitor, 销售额136亿美元, 2006

- **学术价值：** 由于氟原子独特的电负性(4.0)、电子效应与空间位阻效应，有机氟化学反应往往显示出与常规有机反应所不同的特征和规律，因此有机氟化学研究可以对丰富化学基础理论作出重要贡献。
- **应用价值：** 有机含氟物质普遍呈现出非常独特的物理、化学以及生物特性，比如高度物理和化学稳定性（可以用作极端条件下的特种材料），独特生物活性（广泛应用于生命科学）等。

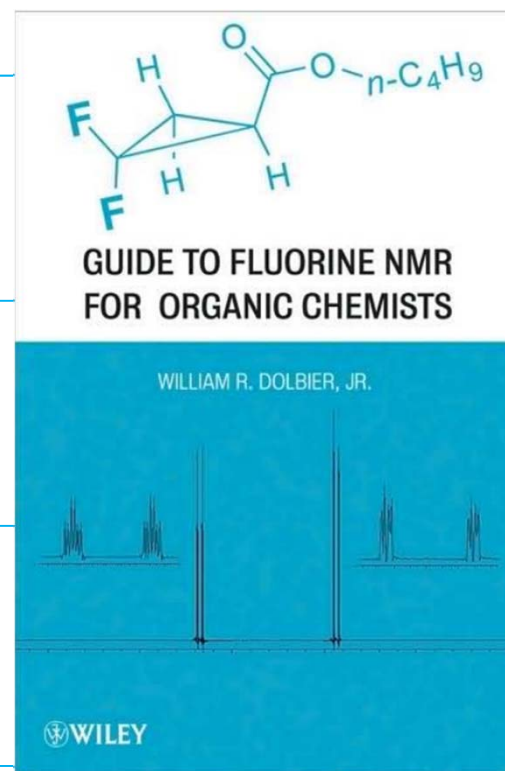
# 氟谱解析

## 1 氟谱的基本信息与特点

## 2 化学位移与偶合常数

## 3 分类详解

## 4 例题分析



## 所有具有磁活性的核的核磁数据

同位素	自旋量子数	天然丰度 %	灵敏度		T = 7.0464 对应的MHz	参比化合物	检测范围
			相对 <sup>a</sup>	绝对 <sup>b</sup>			
<sup>1</sup> H	1/2	99.98	1.00	1.00	300.000	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10~0
<sup>2</sup> H	1	1.5 × 10 <sup>-2</sup>	9.65 × 10 <sup>-3</sup>	1.45 × 10 <sup>-6</sup>	46.051	Si(CD <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10~0
<sup>3</sup> H	1/2	0	1.21	0	319.990	Si(CT <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	10~0
<sup>13</sup> C	1/2	1.108	1.59 × 10 <sup>-2</sup>	1.76 × 10 <sup>-4</sup>	75.432	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	220~0
<sup>14</sup> N	1	99.63	1.01 × 10 <sup>-3</sup>	1.01 × 10 <sup>-3</sup>	21.671	<sup>14</sup> NH <sub>3</sub> (l) <sup>c</sup>	900~0
<sup>15</sup> N	1/2	0.37	1.04 × 10 <sup>-3</sup>	3.85 × 10 <sup>-6</sup>	30.398	<sup>15</sup> NH <sub>3</sub> (l) <sup>c</sup>	900~0
<sup>17</sup> O	5/2	3.7 × 10 <sup>-2</sup>	2.91 × 10 <sup>-2</sup>	1.08 × 10 <sup>-5</sup>	40.670	H <sub>2</sub> O	1700~-50
<sup>19</sup> F	1/2	100	0.83	0.83	282.231	CFCI <sub>3</sub>	260~-280
<sup>29</sup> Si	1/2	4.7	7.84 × 10 <sup>-3</sup>	3.69 × 10 <sup>-4</sup>	59.595	Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	80~-380
<sup>31</sup> P	1/2	100	6.63 × 10 <sup>-2</sup>	6.63 × 10 <sup>-2</sup>	121.442	85% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	270~-480

<sup>a</sup> 在原子核数量相同的条件下； <sup>b</sup> 相对灵敏度和天然丰度的产物； <sup>c</sup> 25 °C

## 氟谱的基本信息与特点

核	自旋量子数	相对灵敏度	天然丰度	V(MHz)
$^1\text{H}$	1/2	100	99.98	60.0
$^{13}\text{C}$	1/2	1.59	1.11	15.1
$^{19}\text{F}$	1/2	83.3	100	56.4

- 在核磁共振学中，除了碳和氢，氟大概是被研究最广泛的元素。这一方面是因为氟原子核本身的特殊性，另一方面就在于含氟活性分子的重要性。
- 氟的天然同位素只有 $^{19}\text{F}$ ，丰度为100%，是研究NMR的理想核。
- $^{19}\text{F}$ 灵敏度是 $^1\text{H}$ 的0.83倍，化学位移值范围> 350ppm。  
自旋量子数是1/2，因此氟与邻近的氢，碳的耦合类似于 $^1\text{H}$ 。
- $^{19}\text{F}$ 的化学位移较难预测与推理，因为含氟有机物中 $^{19}\text{F}$ 核的反磁性屏蔽少于1%，而顺磁性屏蔽是主要影响因素。
- $^{19}\text{F}$ 中一般不使用质子去偶技术，因此谱图中不仅会出现相邻F-F耦合，也会出现F-H耦合。但是峰面积积分比对计算相对原子数目的准确度并不如 $^1\text{H}$ 高。

## 化学位移

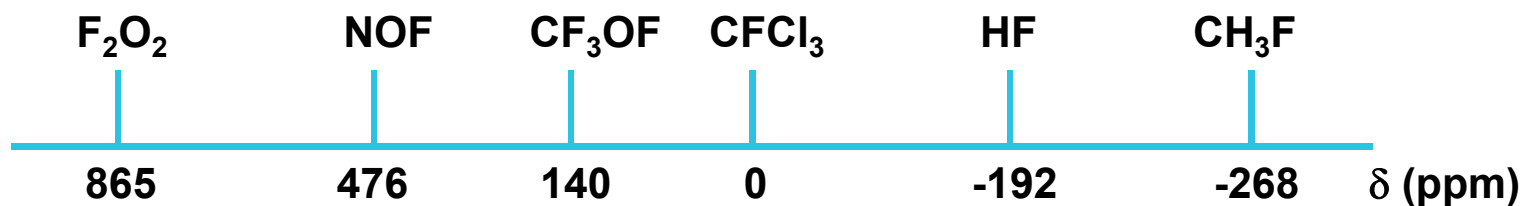
一氟三氯甲烷( $\text{CFCl}_3$ )是氟谱中比较常用的内标试剂, 定标为0。  
 $\text{CFCl}_3$ 峰( $\delta = 0$ ) 往高场移动为负, 低场移动为正。其他内标试剂有:

$\delta \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ : - 76.2 ppm

$\delta \text{PhCF}_3$  : - 63.2 ppm

$\delta \text{C}_6\text{F}_6$  : - 162.2 ppm

$\delta \text{CF}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$  : -75.8 ppm



## 影响化学位移的因素

◆ 有效磁场强度:  $B_{\text{eff}} = B_0 - \sigma B_0$

其中屏蔽常数:  $\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma^i$

$^1\text{H}$ 中只有S轨道电子, 所以主要影响因子是 $\sigma_{\text{dia}}$ (与外加磁场作用于原子核周围的电子云所产生的反磁场有关), 而在 $^{19}\text{F}$ 中则是 $\sigma_{\text{para}}$ (与外场对p电子的激化有关)起着主导作用。(  $\sigma^i$  与邻近基团的影响有关)。另外 $\sigma$ 还会受到分子间作用尤其是溶剂分子的影响。因此在 $^1\text{H}$ 中的利用经验公式推算的方法并不适用于 $^{19}\text{F}$ 。

◆ 磁各向异性对于氟谱的影响并没有氢谱那么大: 比如烯基氟和芳基氟的化学位移会出现重合。

◆ -F 比- $\text{CF}_2$ 和- $\text{CF}_3$ 对环境敏感度高:

-F : -70 ~ -238ppm

- $\text{CF}_2$ : -80 ~ -130ppm

- $\text{CF}_3$ : -52 ~ -87ppm

◆ 一般来说, 去屏蔽效应:  $-\text{CF}_3 > \text{R}-\text{CF}_2-\text{R}' \sim -\text{CF}_2\text{H} > -\text{F}$

## 影响化学位移的因素-电负性

### $\alpha$ -卤素取代对氟化学位移的影响

X	CH <sub>3</sub>	F	Cl	Br	I
$\delta$ , CF <sub>3</sub> X	-65	-62	-33	-21	-5
$\delta$ , HCF <sub>2</sub> X	-110	-78	-73	-70	-68
$\delta$ , H <sub>2</sub> CFX	-212	-143	-169	—	-191

**-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H: F < Cl < Br < I**

**-CFH<sub>2</sub>: F > Cl > Br > I**

### $\alpha$ -氧族元素取代对氟化学位移的影响

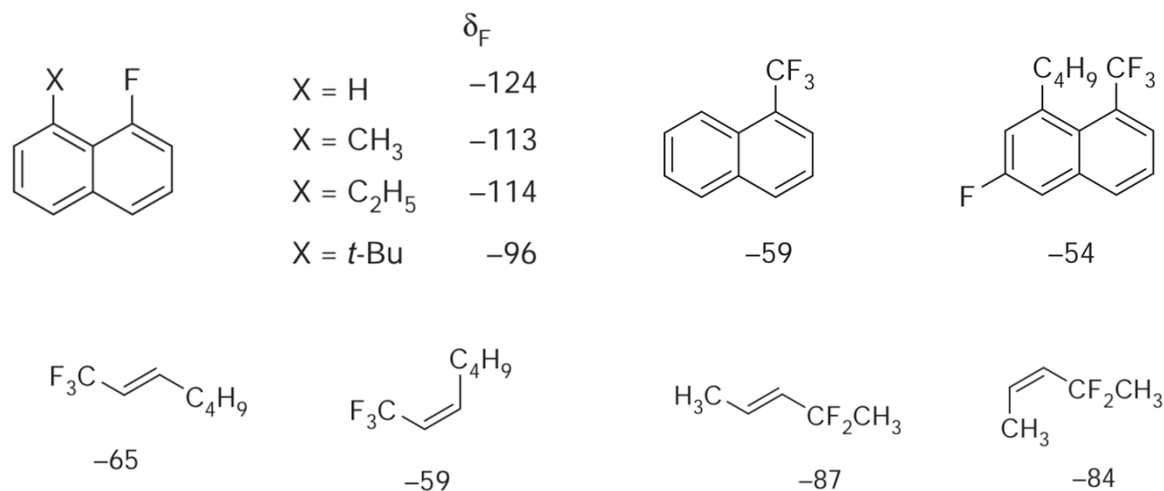
Y	F	OPh	SPh	SePh
CF <sub>3</sub> Y, $\delta$	-62	-58	-43	-37
HCF <sub>2</sub> Y, $\delta$	-79	-87	-96	-94
H <sub>2</sub> CFY, $\delta$	-143	-149	-180	—

**-CF<sub>3</sub>: F < OPh < SPh < SePh**

**-CF<sub>2</sub>H、-CFH<sub>2</sub>: F > OPh > SPh > SePh**

## 影响化学位移的因素-空间位阻的去屏蔽效应

在空间构型上接近的烷基取代基会对 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $\text{Ar-F}$ 的化学位移产生显著的影响。(对于 $-\text{CH}_2\text{F}$ 的影响相比很小)。



烷基取代基与氟的范德华半径重叠会导致烷基施加在氟原子核外电子之上的范德华力产生等效于氟核外电子密度降低的去屏蔽效果。



## 影响化学位移的因素-溶剂因素

在常用的三种氘代溶剂 $\text{CDCl}_3$ 、 $d_6$ -DMSO和 $d_6$ -acetone中， $^{19}\text{F}$ 化学位移的偏移不会超过1ppm(对比 $^1\text{H}$ )，因此 $^{19}\text{F}$  NMR可不标注溶剂。

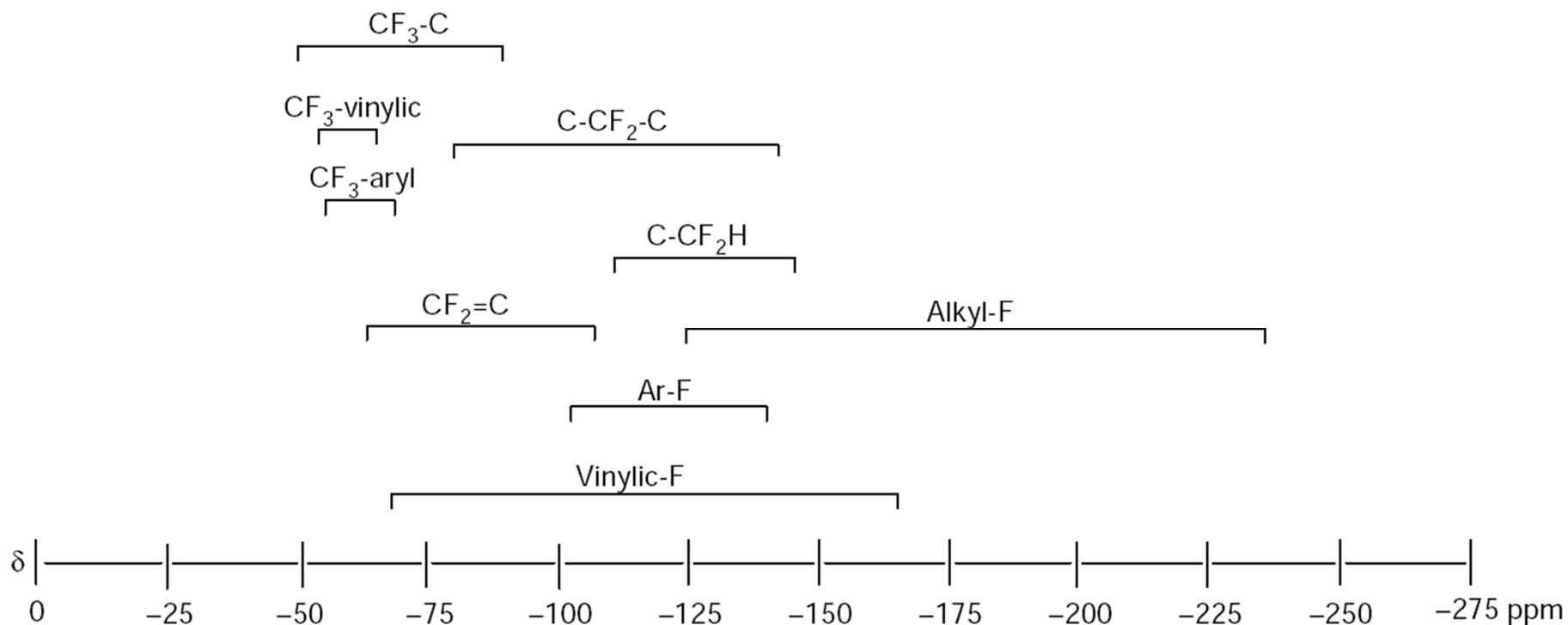
各种氘代溶剂对化合物 $^{19}\text{F}$ 化学位移的影响

Compound	$\text{CDCl}_3$ $\delta$	$\text{DMSO-}d_6$ $\delta$	$\text{Acetone-}d_6$ $\delta$	$\text{Benzene-}d_6$ $\delta$	$\text{CD}_3\text{OD}$ $\delta$
$\text{CF}_3\text{CHClBr}$	-76.5	-75.1	-76.3	-76.6	-77.5
$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$	-139.2	-140.4	-141.1	-139.7	-141.8
fluorobenzene	-127.4	-127.1	-128.5	-127.8	-129.4
1-fluorooctane	-113.6	-113.1	-114.2	-113.3	-115.2
	-218.5	-216.8	-218.4	-218.2	-219.7

各种氘代溶剂对化合物 $^1\text{H}$ 化学位移的影响

Compound	$\text{CDCl}_3$ $\delta$	$\text{Acetone-}d_6$ $\delta$	$\text{DMSO-}d_6$ $\delta$	$\text{Benzene-}d_6$ $\delta$	$\text{CD}_3\text{OD}$ $\delta$
$\text{CF}_3\text{CHClBr}$	5.82	6.16	6.08	4.63	5.77
$\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$	5.93	6.28	6.89	5.34	6.12
fluorobenzene	3.98	3.95	4.25	3.29	3.86
1-fluorooctane	7.30	7.40	7.40	6.88	7.33
	7.07	7.15	7.20	6.78	7.09
	4.42	4.42	4.42	4.12	4.44

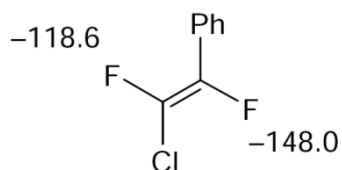
## 各类化合物的 $^{19}\text{F}$ 化学位移值图



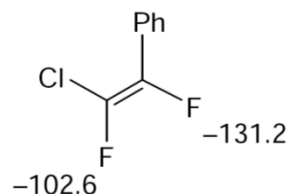
绝大部分化合物的化学位移为负值，另有酰基氟、磺酰氟以及含 $\text{SF}_5$ 类化合物为正值。

## 偶合常数

氟与氢核的自旋量子数都是1/2，因此F谱一般呈一级谱图。谱线裂分符合n+1规律。裂分峰强比也遵守帕斯卡三角的二项式展开 $[(a+b)^n]$ 展开式的各项系数。在非链状含氟化合物中影响F-F偶合和F-H偶合的主要因素是偶合的两个原子核之间的扭转角、化学环境以及邻近基团。

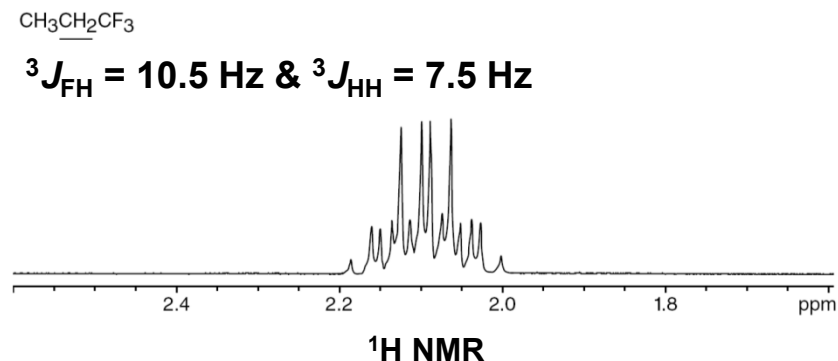
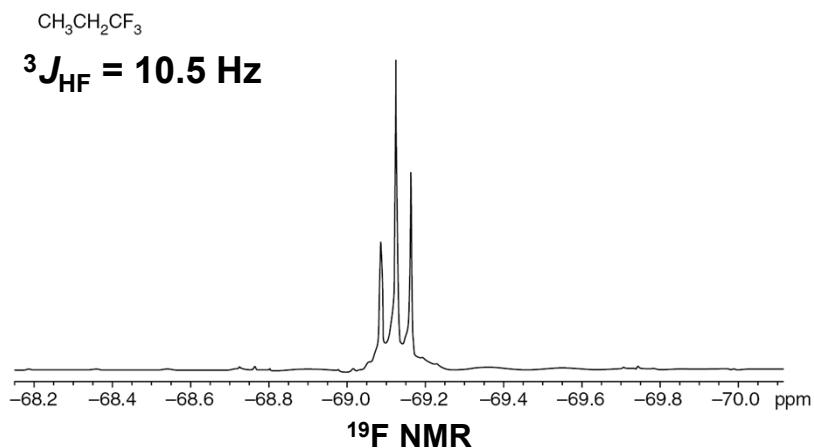


$${}^3J_{FF} = 127 \text{ Hz}$$



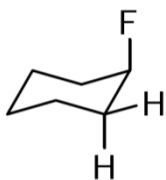
$${}^3J_{FF} = 12 \text{ Hz}$$

顺反异构的二氟烯烃偶合常数与化学位移都有很大差别。

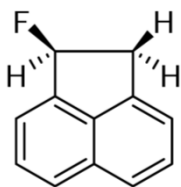


## 偶合常数的影响因素-二面角

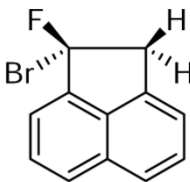
对于二面角固定的化合物，偶合常数也固定。而由于构象互变，所得到的偶合常数为平均值。



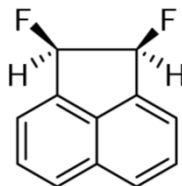
$${}^3J_{\text{HF}}(\text{anti}, \sim 180^\circ) = 44 \text{ Hz}$$
$${}^3J_{\text{HF}}(\text{gauche}, \sim 60^\circ) = 10 \text{ Hz}$$



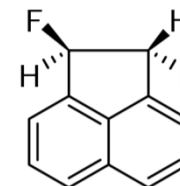
$${}^3J_{\text{HF}}(\sim 0^\circ) = 29 \text{ Hz}$$



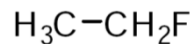
$${}^3J_{\text{HF}}(\sim 0^\circ) = 23 \text{ Hz}$$
$${}^3J_{\text{HF}}(\sim 120^\circ) = 10 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{\text{HF}}(\sim 120^\circ) = 5 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{\text{HF}}(\sim 0^\circ) = 19 \text{ Hz}$$



$${}^3J_{\text{HF}} = 26.4 \text{ Hz}$$

偶合常数是一个交叉式(anti)和两个半重叠式(gauche)的偶合常数平均值

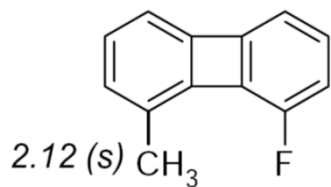
## 偶合常数的影响因素-电负性

随着取代基吸电子效应的增强，偶合常数降低。

	$^3J_{\text{FH}}$ (Hz)		$^3J_{\text{FH}}$ (Hz)		$^3J_{\text{FF}}$ (Hz)
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> F	27	CF <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	13	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> F	16
CH <sub>3</sub> -CHF <sub>2</sub>	21	CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl	8.5	CF <sub>3</sub> -CHF <sub>2</sub>	3
CH <sub>3</sub> -CF <sub>3</sub>	13	CF <sub>3</sub> -CHCl <sub>2</sub>	4.7	CF <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> -CR <sub>3</sub>	~0
CH <sub>2</sub> F-CH <sub>2</sub> F	17			CF <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> -O-R	~0
CHF <sub>2</sub> -CHF <sub>2</sub>	3			CF <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> -S-R	3
CF <sub>3</sub> -CHF <sub>2</sub>	3				

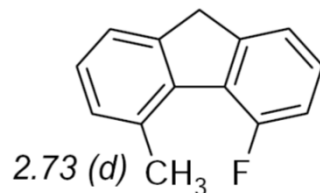
## 偶合常数的影响因素-远程偶合

核外未共用电子对所占电子轨道的重叠也会导致F与其他F、H、C核发生偶合。远程偶合的例子如下：



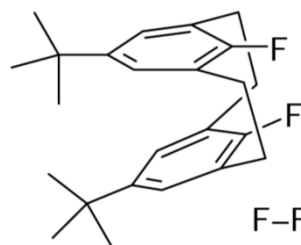
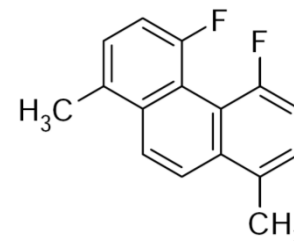
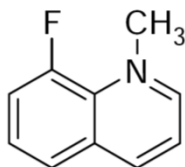
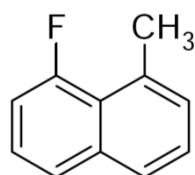
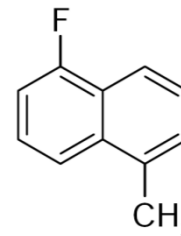
$${}^6J_{\text{HF}} = <0.5$$

H-F distance 2.84 Å

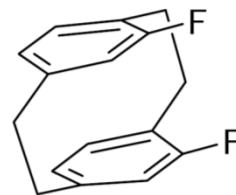


$${}^6J_{\text{HF}} = 8.3$$

H-F distance 1.44 Å



F-F distance 2.42 Å



F-F distance 3.00 Å

## 氟-氟耦合

### ◆ 同碳耦合

${}^2J_{FF} = 100\text{—}290\text{Hz}$  (烷烃) ;  $14\text{--}110\text{Hz}$  (烯烃)

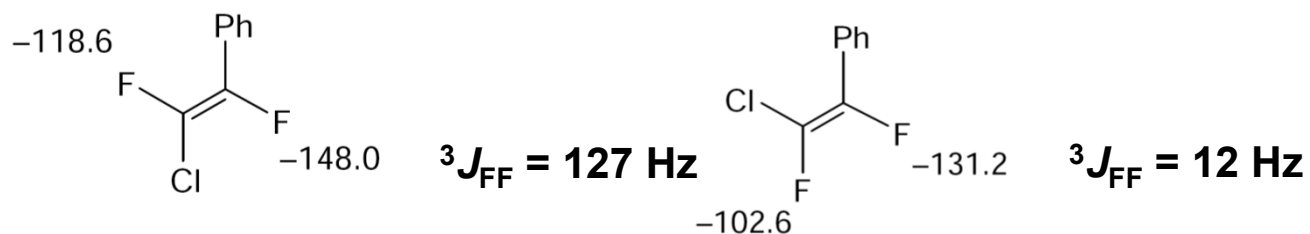
环状化合物同碳  $J_{FF}$  随环增大而增大,  $J_{FH}$  变化不明显; 环上  $J_{FF}$  较烯烃  $J_{FF}$  大。



### ◆ 邻碳耦合

${}^3J_{FF} = 2\text{—}135\text{Hz}$

一般饱和脂肪链化合物在 $15\text{--}16\text{Hz}$ , 但是随着取代基吸电子效应的增强, 去屏蔽化增强, 耦合常数减小。



## 氟-氢耦合

◆ 同碳耦合 $^2J_{FH}$ 与氟个数有关。

-F: 47-55Hz

-CF<sub>2</sub>H: 57Hz

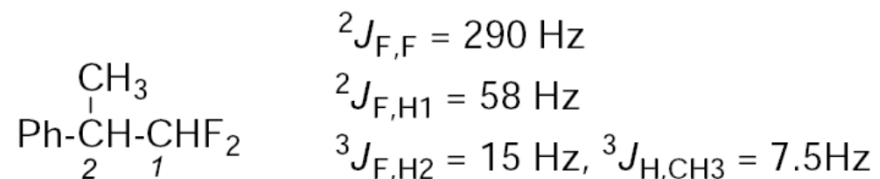
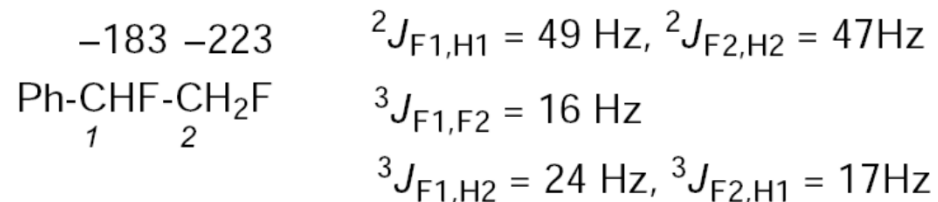
◆ 邻碳耦合 $^3J_{FH}$ 与碳上所连基团电负性有关。

-F: 21-27Hz

-CF<sub>2</sub>H: 14-22Hz

-CF<sub>3</sub>: 7-11Hz

反式烯基氟 $^3J_{FH}$ : 35-52Hz; 顺式烯基氟 $^3J_{FH}$ : 14-20Hz



$\delta_F = -130.0$  and  $-135.7$  (AB system)

$\delta_H = 1.3, 3.1$  and  $5.8$

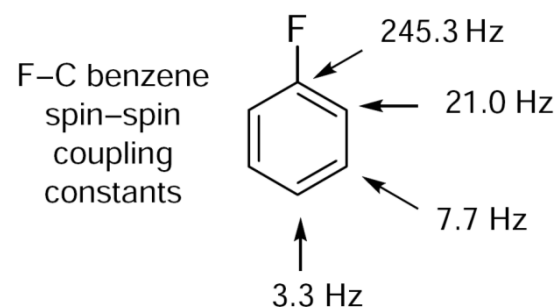


## 氟-碳偶合

◆ 氟-碳偶合常数最主要由碳上取代的氟个数决定。  
但是当氟被其他卤素取代后，偶合常数会增大(-CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>F都遵循这一规律)；被氧族元素取代的规律不统一。

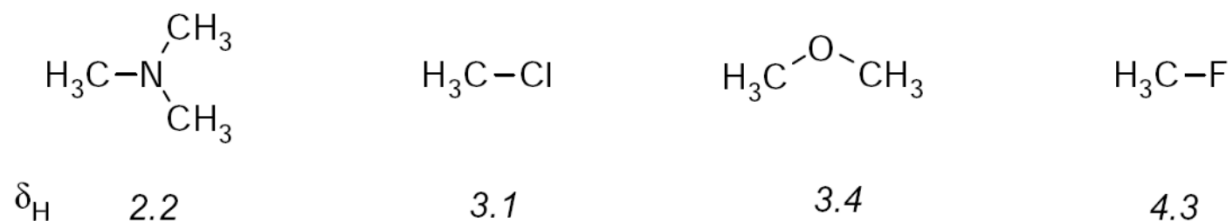
X	F	Cl	Br	I
CF <sub>3</sub> X, $\delta$	122.4	118.0	112.9	78.2
$^1J_{FC}$ (Hz)	259	288	323	344
HCF <sub>2</sub> X, $\delta$	118.4	118.0	—	—
$^1J_{FC}$ (Hz)	274	288	—	—
H <sub>2</sub> CFX, $\delta$	109.4	—	—	—
$^1J_{FC}$ (Hz)	235	—	—	—

◆ 偶合常数会随着碳与氟之间键数增加而锐减。  
这是一个十分重要的判断含氟化合物结构信息的工具。

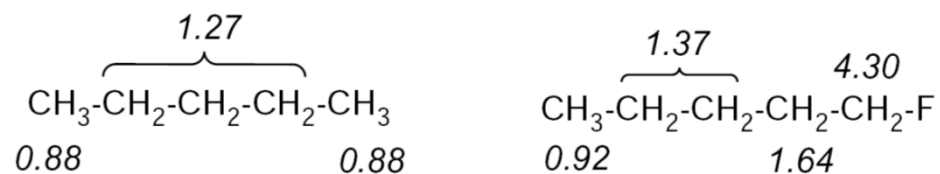


## 含氟化合物的氢谱

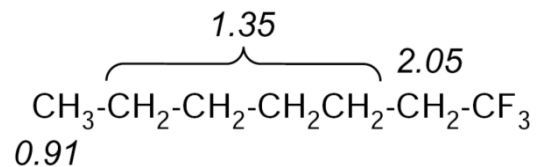
- ◆ 由于氟的强吸电子性，对氢核的去屏蔽作用较其他原子更强。



- ◆ 随着两核之间键数增加，化学位移值迅速减小。



- ◆ 三氟甲基效果类似于单氟取代。

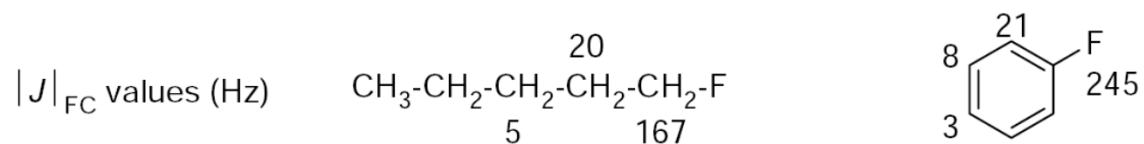


## 含氟化合物的碳谱

- ◆ 碳谱与氢谱类似，但是不与氟原子直接相连的碳化学位移偏移很小，只有与氟直接相连的碳会受到强的去屏蔽作用。

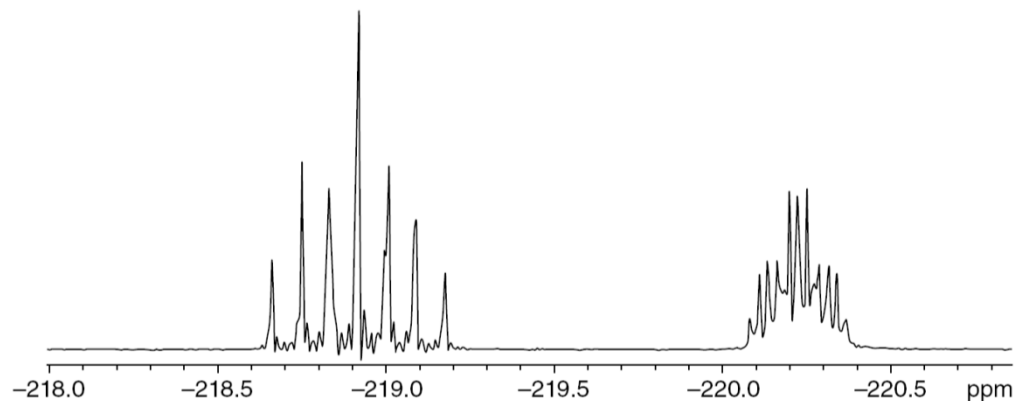


- ◆ 另一个重要的特征即是，F-C偶合常数( $^2J_{FC}$ ,  $^3J_{FC}$ ,  $^4J_{FC}$ )基本是恒定不变的。



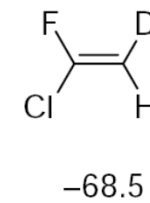
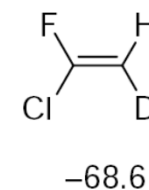
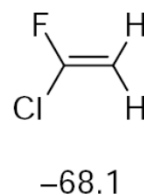
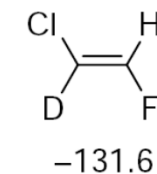
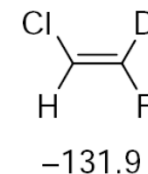
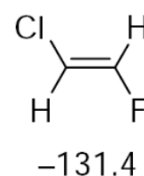
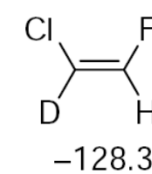
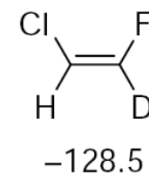
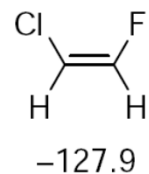
## 氟谱的同位素效应

由于氟原子核对于周围环境的敏感性，以及氟化学位移的范围宽广，所以当附近的其他原子核被同位素原子核代替后，氟谱将会呈现明显不同。例如，将 $^1\text{H}$ 以 $^2\text{H}$ 代替后，氟化学位移将移向高场。



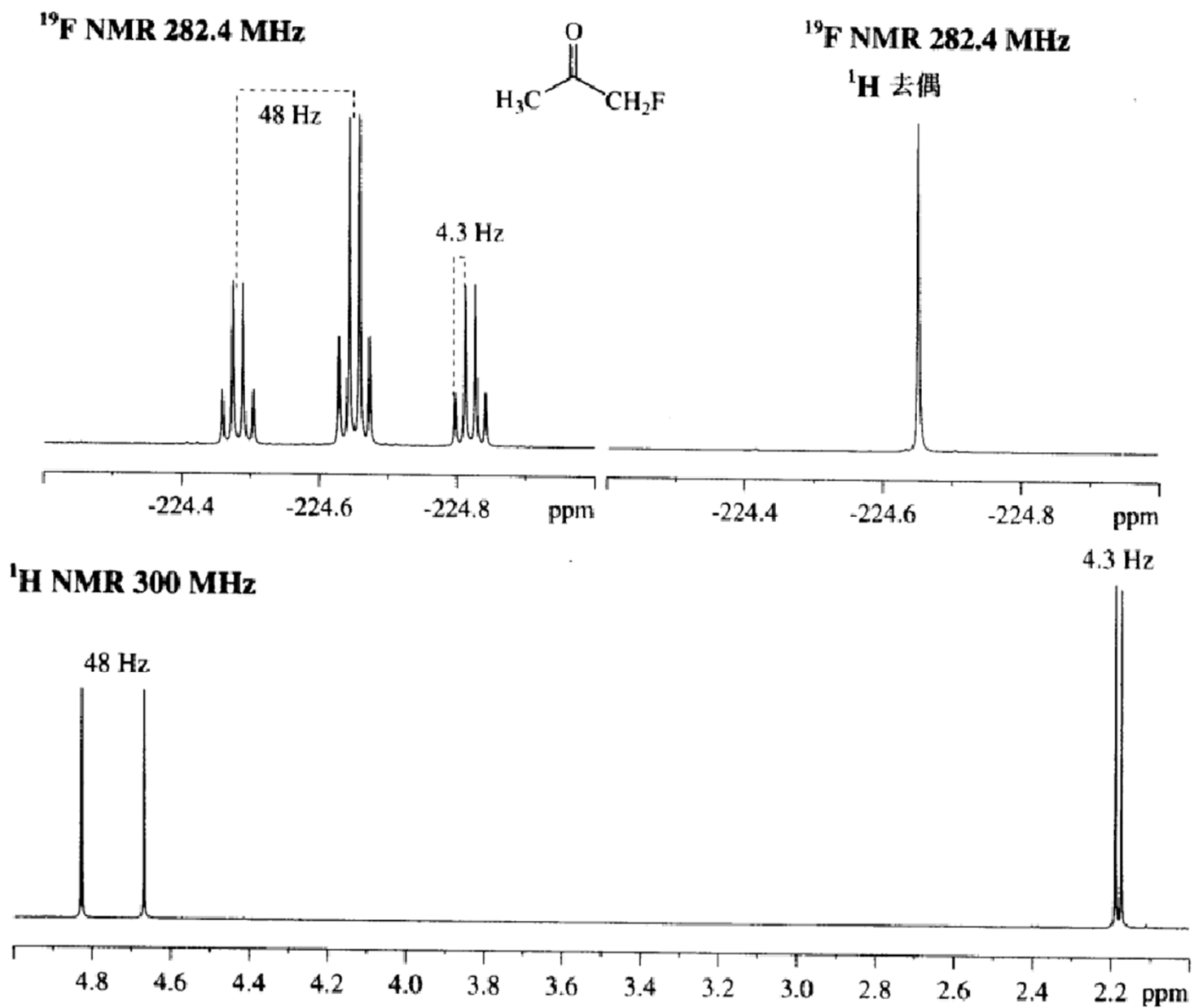
$^{19}\text{F}$  of  $\text{F-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CD}_2\text{-F}$   
显示：平均每氘代一个原子核会向高场移动0.65ppm( $\alpha$ -氘代效应)

- ◆ 反式氘代比顺式氘代对于化学位移的影响更大。
- ◆ 这一规律也适用于对偶合常数的影响。
- ◆  $\alpha$ -氘代与 $\beta$ -氘代对化学位移的影响也稍有不同。

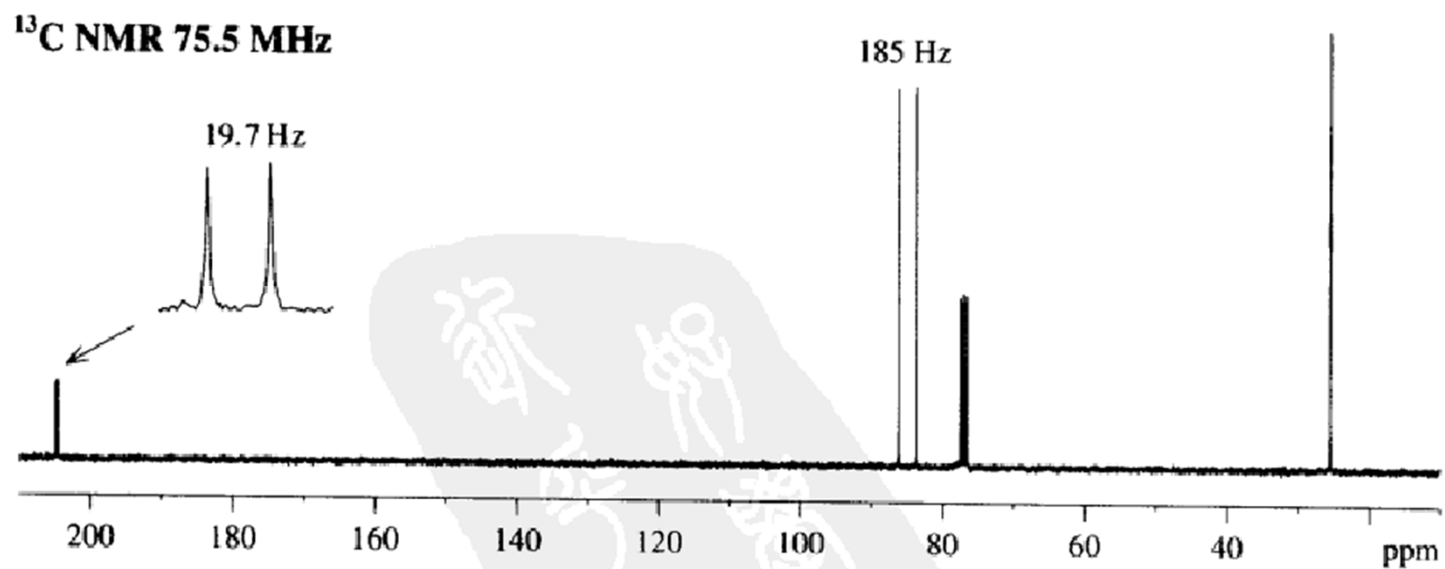


- ◆ 相互耦合的两核的化学位移差值与它们耦合常数之比小于等于10时，会呈现二级谱图。由于氟谱化学位移检测范围很广，所以没有氢谱出现二级谱图的频率高。
- ◆ 当化合物含手性C-F键时，必须以多维氟谱为辅助手段。
- ◆  $^{19}\text{F}$  NMR可以用来检测含氟配体或底物在反应过程中的微弱分子间作用。

# 代表化合物举例

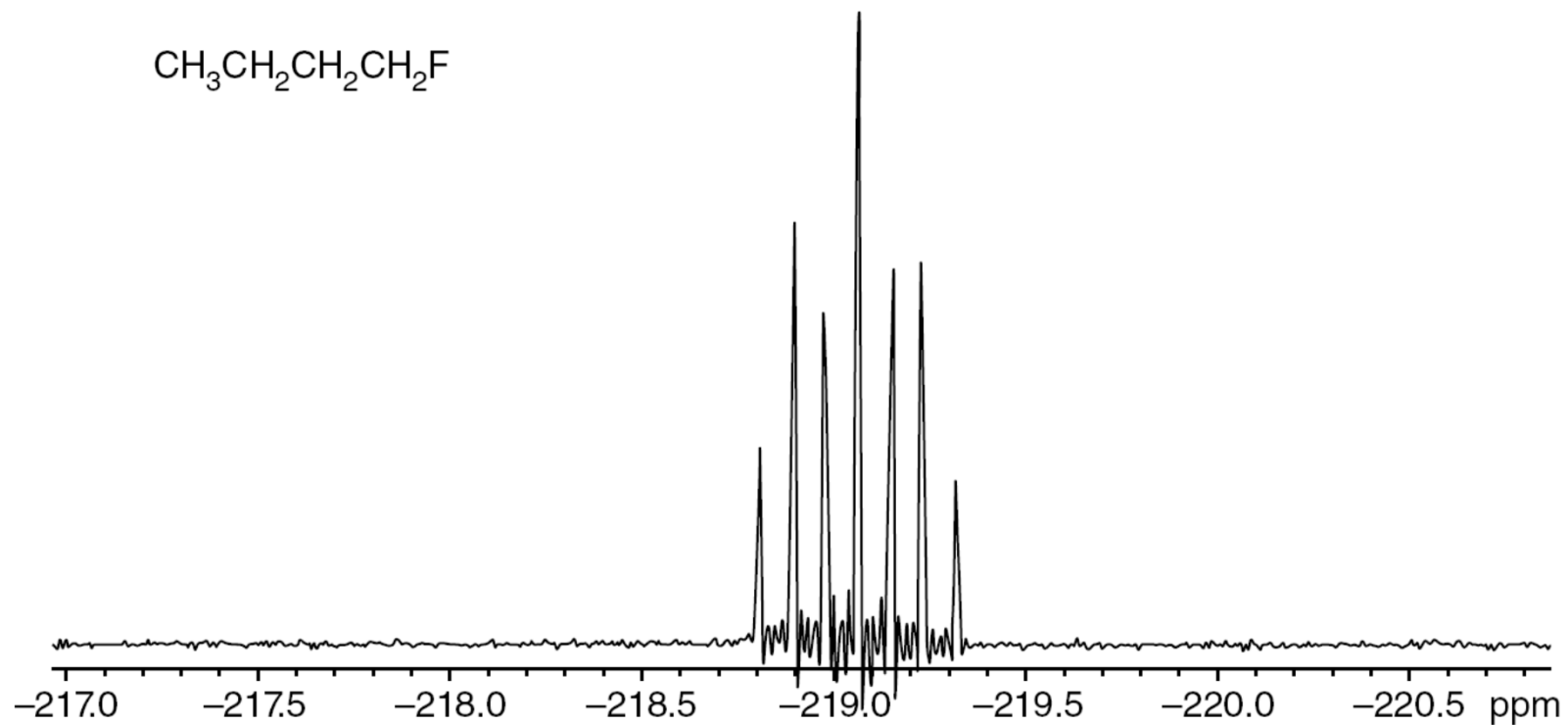


# 代表化合物举例



## 代表化合物举例

### $^{19}\text{F}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$



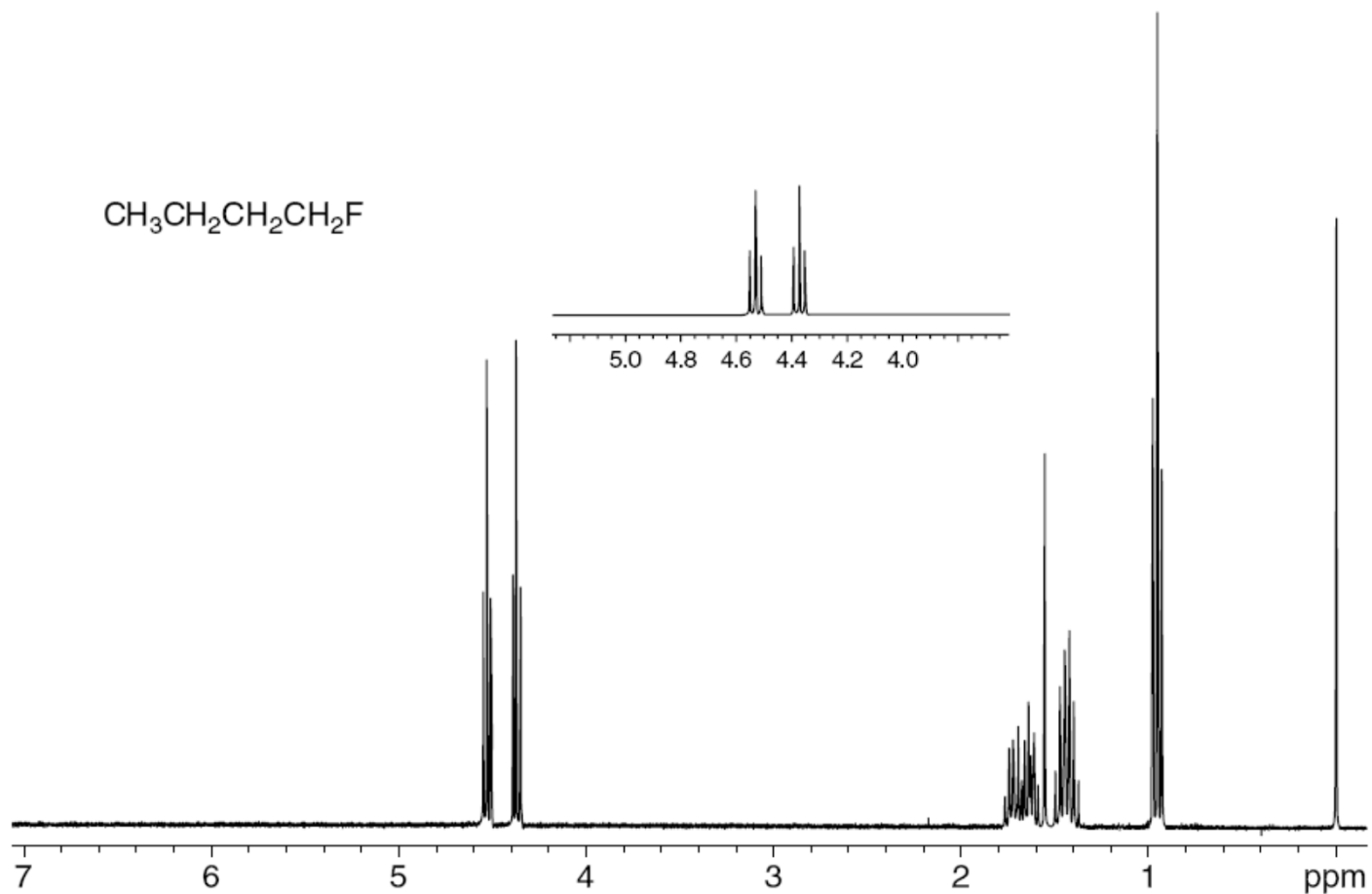
$\delta = -219\text{ppm}$

${}^2J_{\text{FH}} = 47\text{-}49\text{Hz}$  ;  ${}^3J_{\text{FH}} = 21\text{-}27\text{Hz}$

偶合常数差一倍的三重峰与三重峰的叠加，近似于一个七重峰。



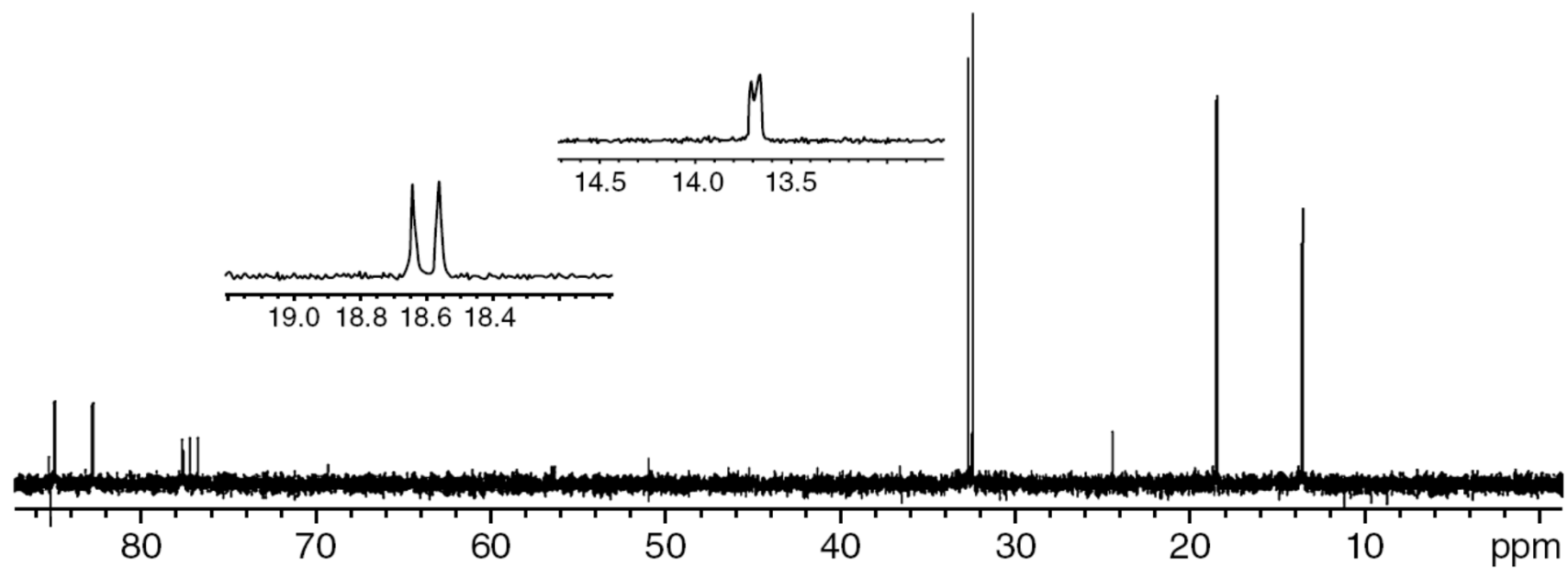
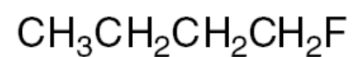
## $^1\text{H}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$



$\delta$  0.95 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 3H), 1.43 (sextet,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H), 1.70 (d, pent,  $^3J_{\text{FH}} = 25$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz, 2H), 4.45 (t,  $^2J_{\text{HF}} = 47$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 6.0$  Hz, 2H).

## 代表化合物举例

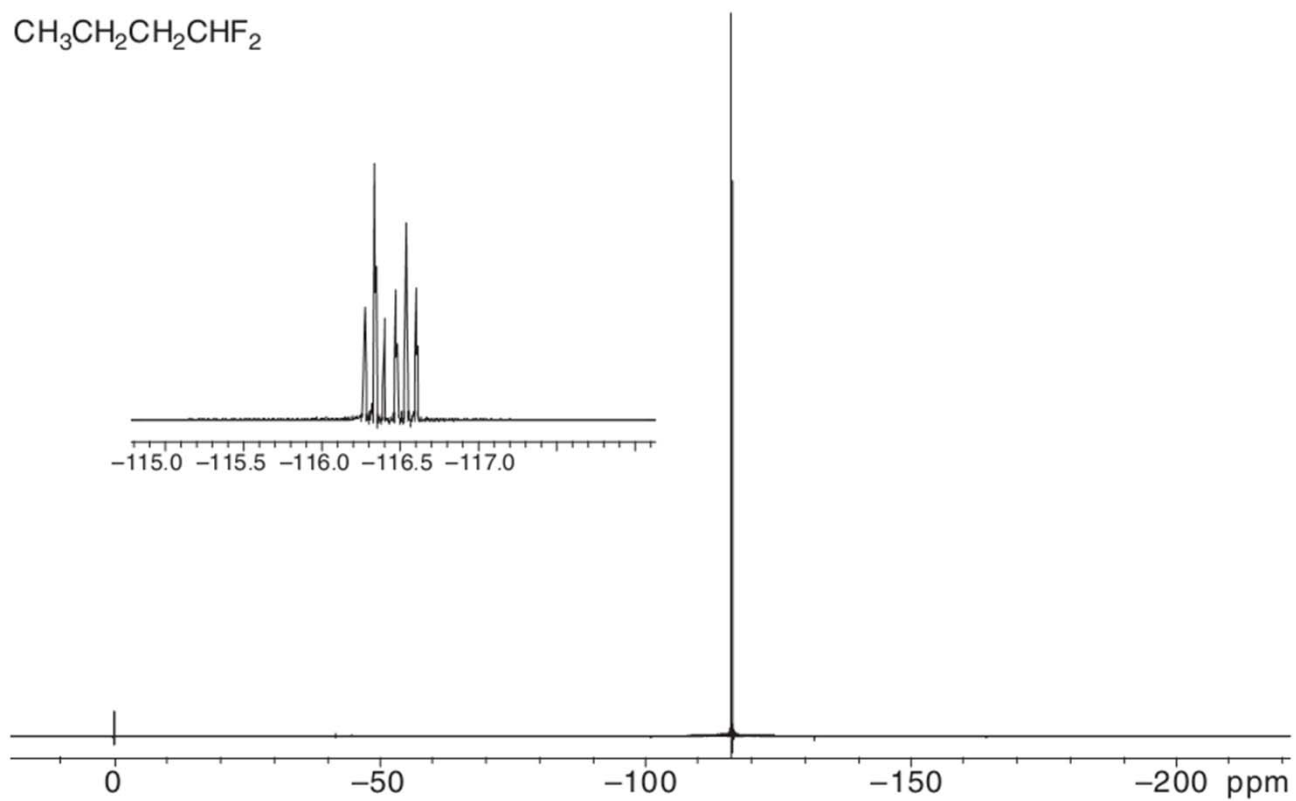
### $^{13}\text{C}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$



$\delta$  83.9 (t,  $^1J_{\text{FC}} = 165$  Hz), 32.7 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 19$  Hz), 18.6 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 6$  Hz), 13.7 (t,  $^4J_{\text{FC}} = 3$  Hz).

## 代表化合物举例

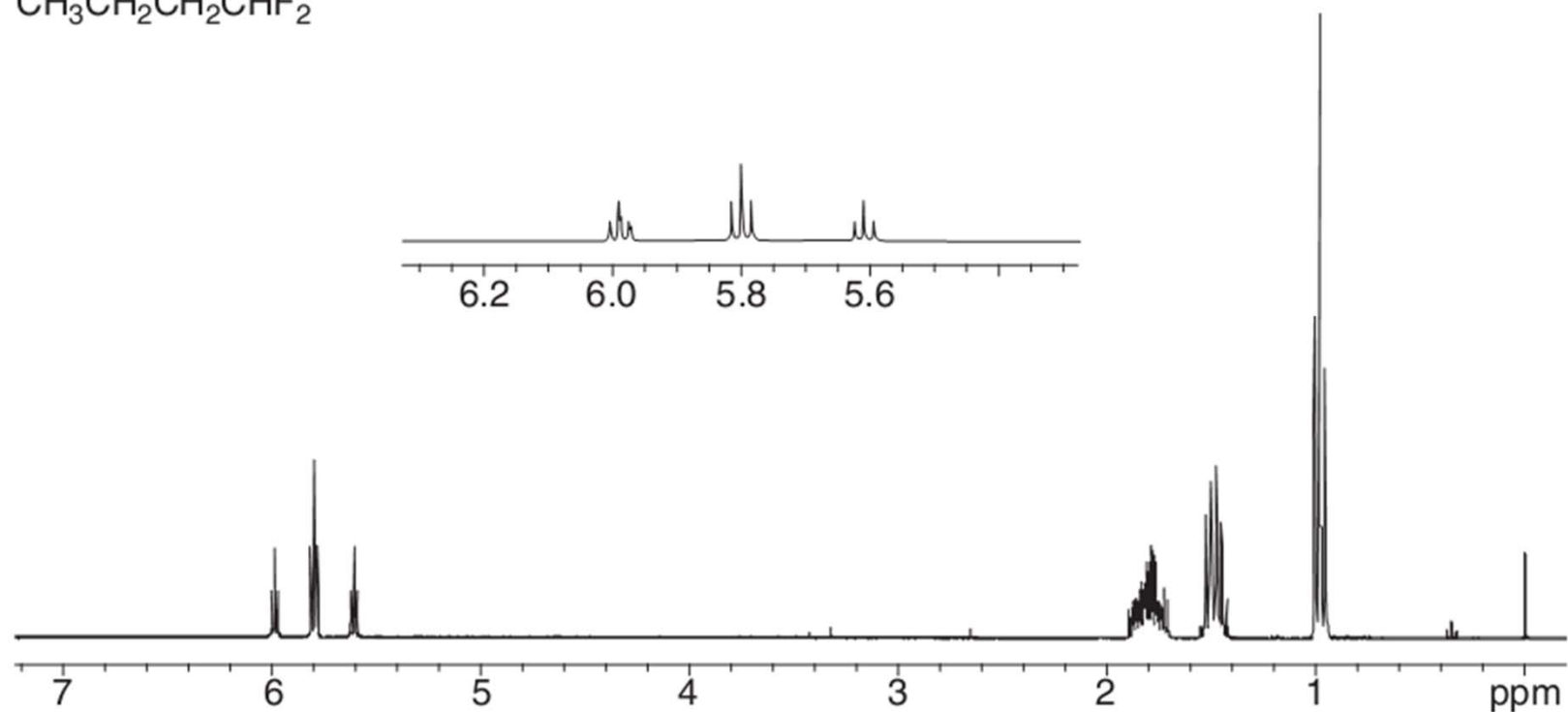
### $^{19}\text{F}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$



$\delta -116.4$  ppm (d of t,  $^2J_{\text{FH}} = 58$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 16.6$  Hz)

## 代表化合物举例

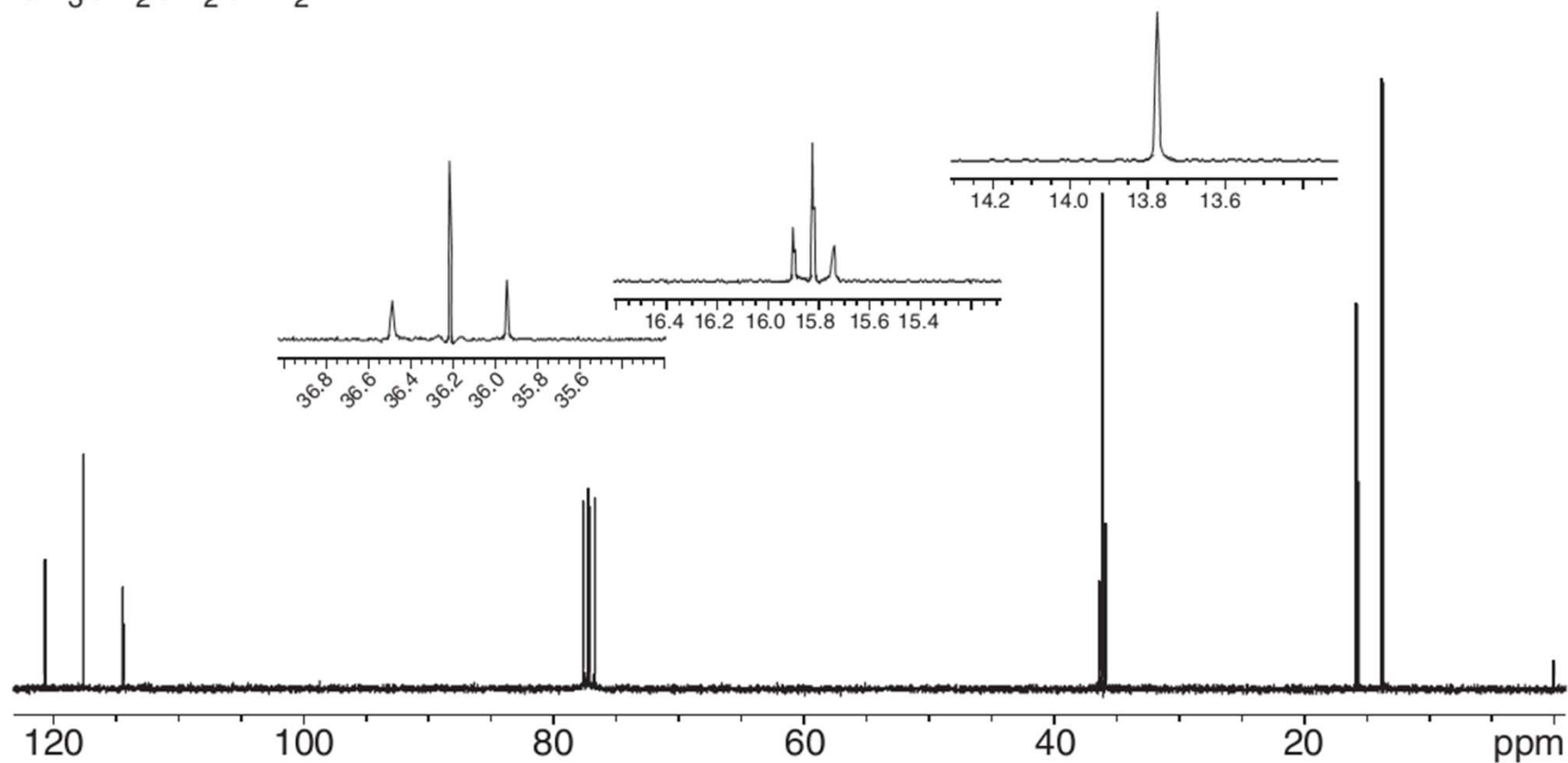
### $^1\text{H}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$



$\delta$  0.98 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, 3H), 1.49 (sextet,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 5.80 (t of t,  $^2J_{\text{FH}} = 57$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.5$  Hz, 1H).

# 代表化合物举例

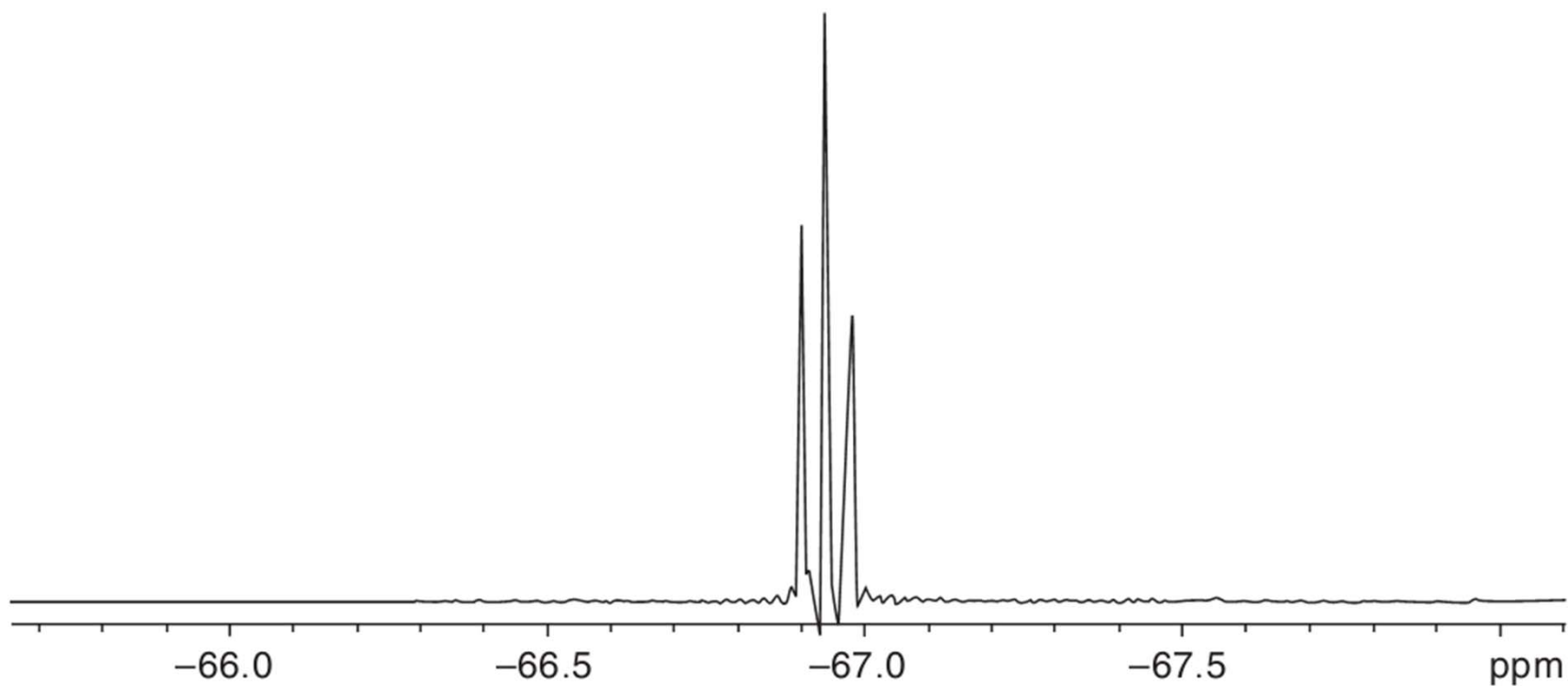
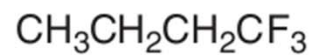
## $^{13}\text{C}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$



$\delta$  117.59 (t,  $^1J_{\text{FC}} = 239$  Hz), 36.23 (t,  $^2J_{\text{FC}} = 20$  Hz), 15.84 (t,  $^3J_{\text{FC}} = 6.0$  Hz), 13.79 (s)

# 代表化合物举例

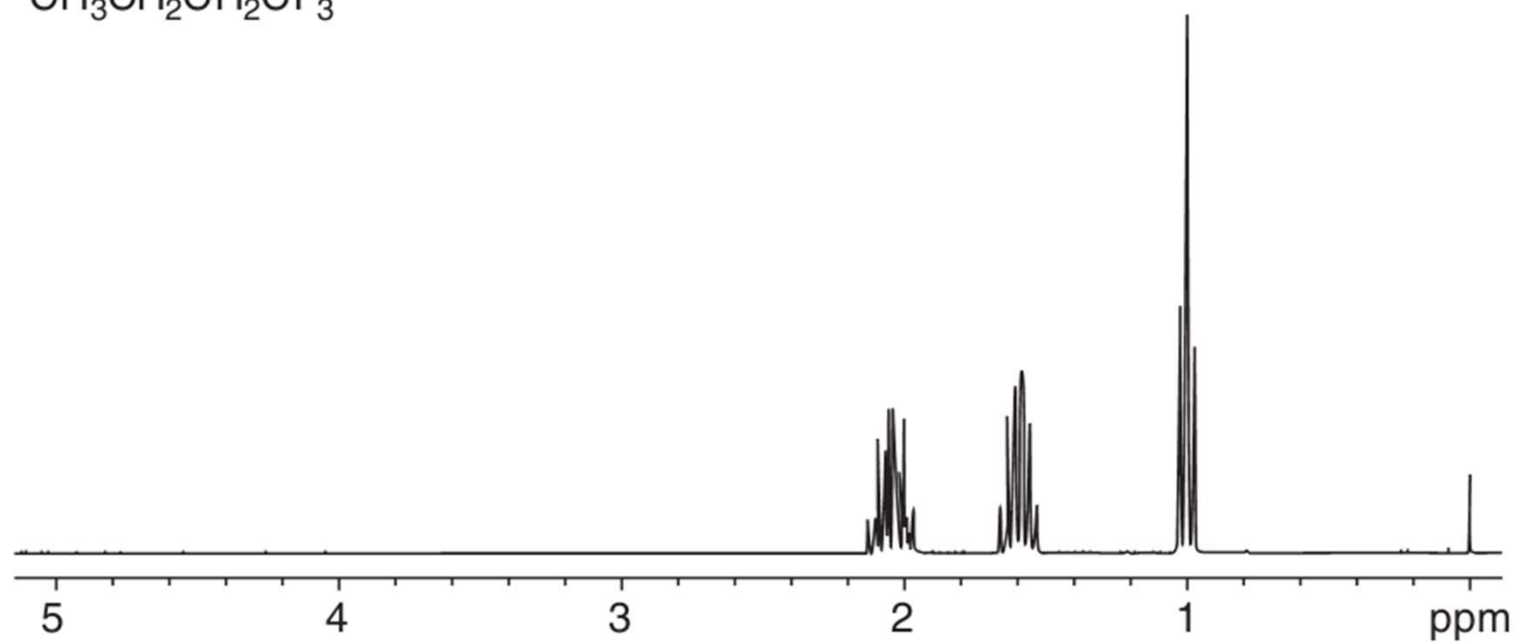
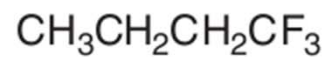
## $^{19}\text{F}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$



$\delta$  -68 ppm (t,  $^3J_{\text{FH}} = 11$  Hz)

## 代表化合物举例

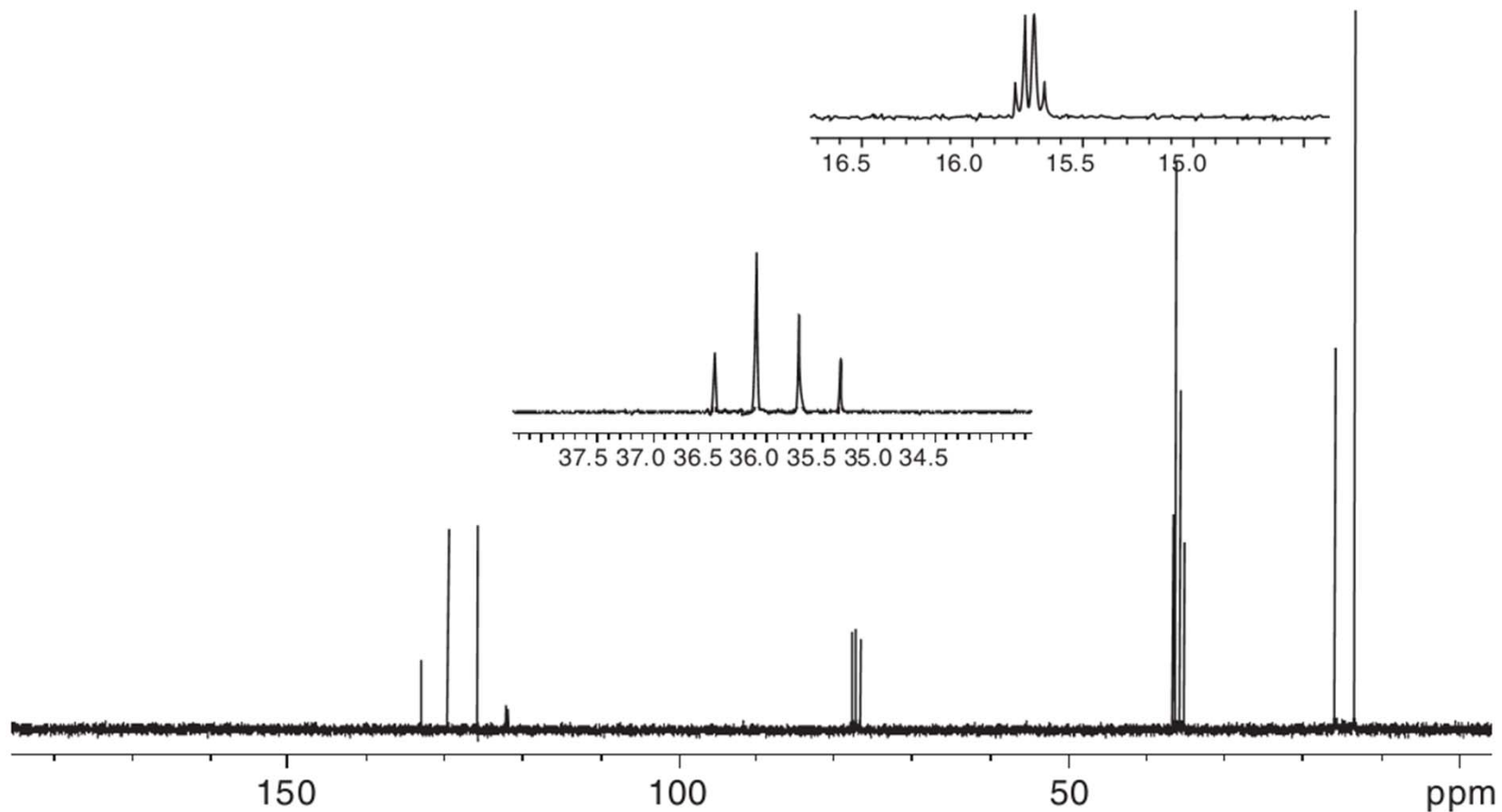
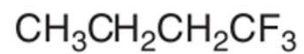
### $^1\text{H}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$



$\delta$  1.01 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 7$ , 3H), 1.59 (sextet,  $^3J_{\text{HH}} = 8$ , 2H), and 2.04 (m, 2H).

# 代表化合物举例

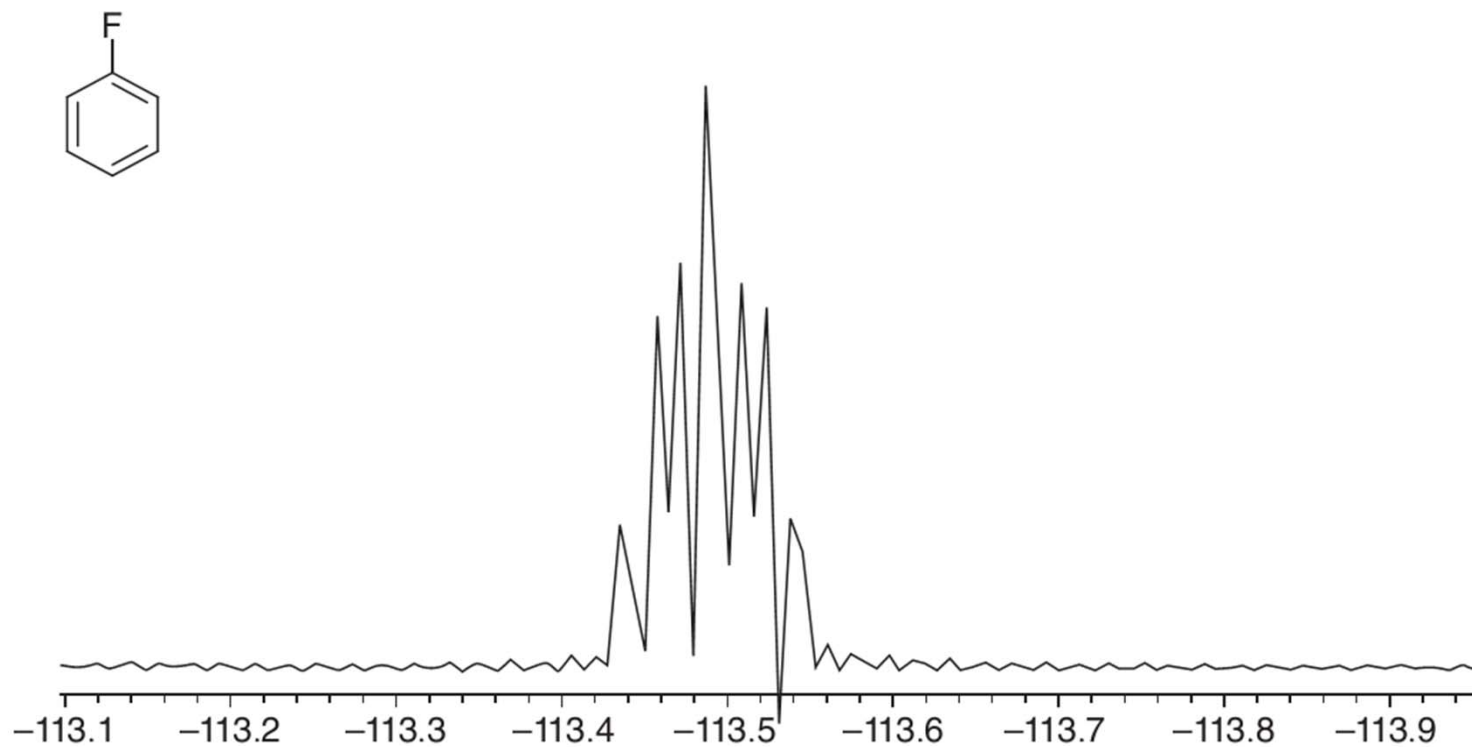
## $^{13}\text{C}$ NMR of $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$



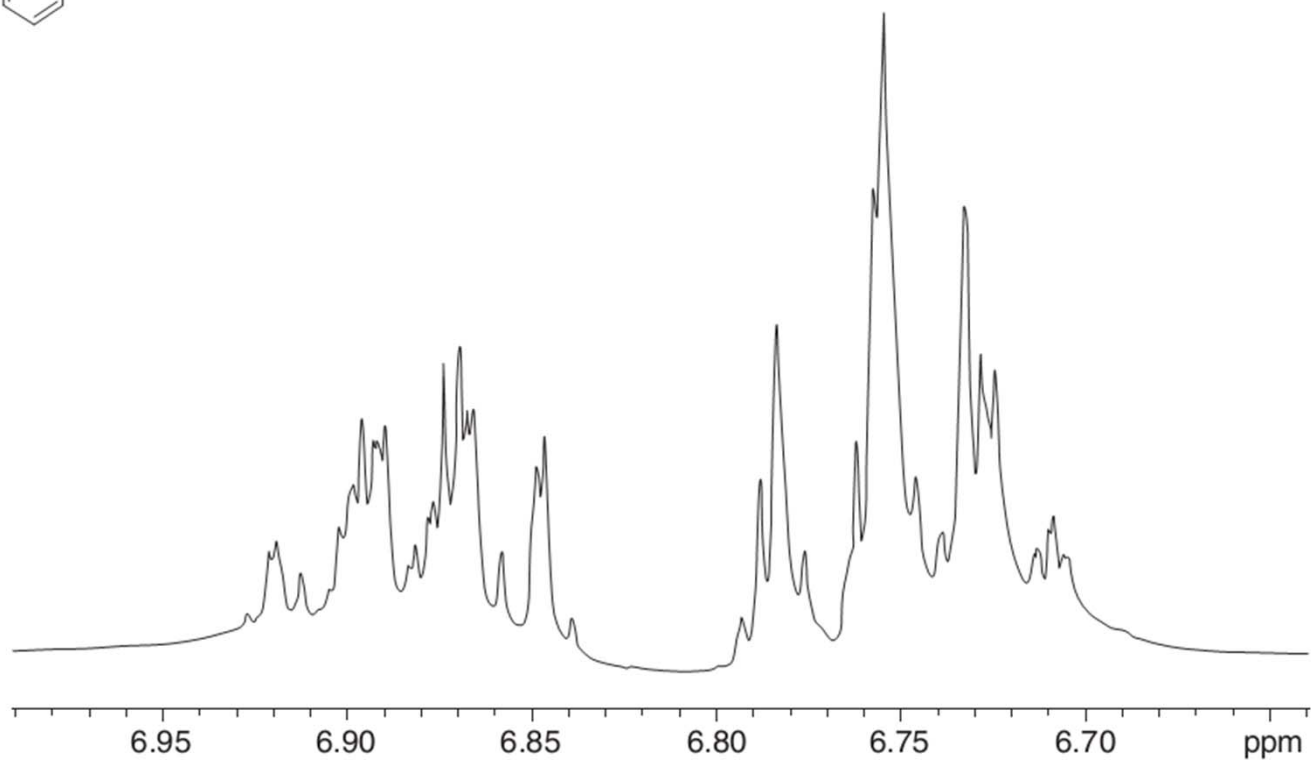
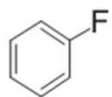
$\delta$  127.5 (q,  $^1J_{\text{FC}} = 276$ ), 35.9 (q,  $^2J_{\text{FC}} = 28$ ), 15.7 (q,  $^3J_{\text{FC}} = 2.6$ ), 13.4 (s).



## $^{19}\text{F}$ NMR of fluorobenzene

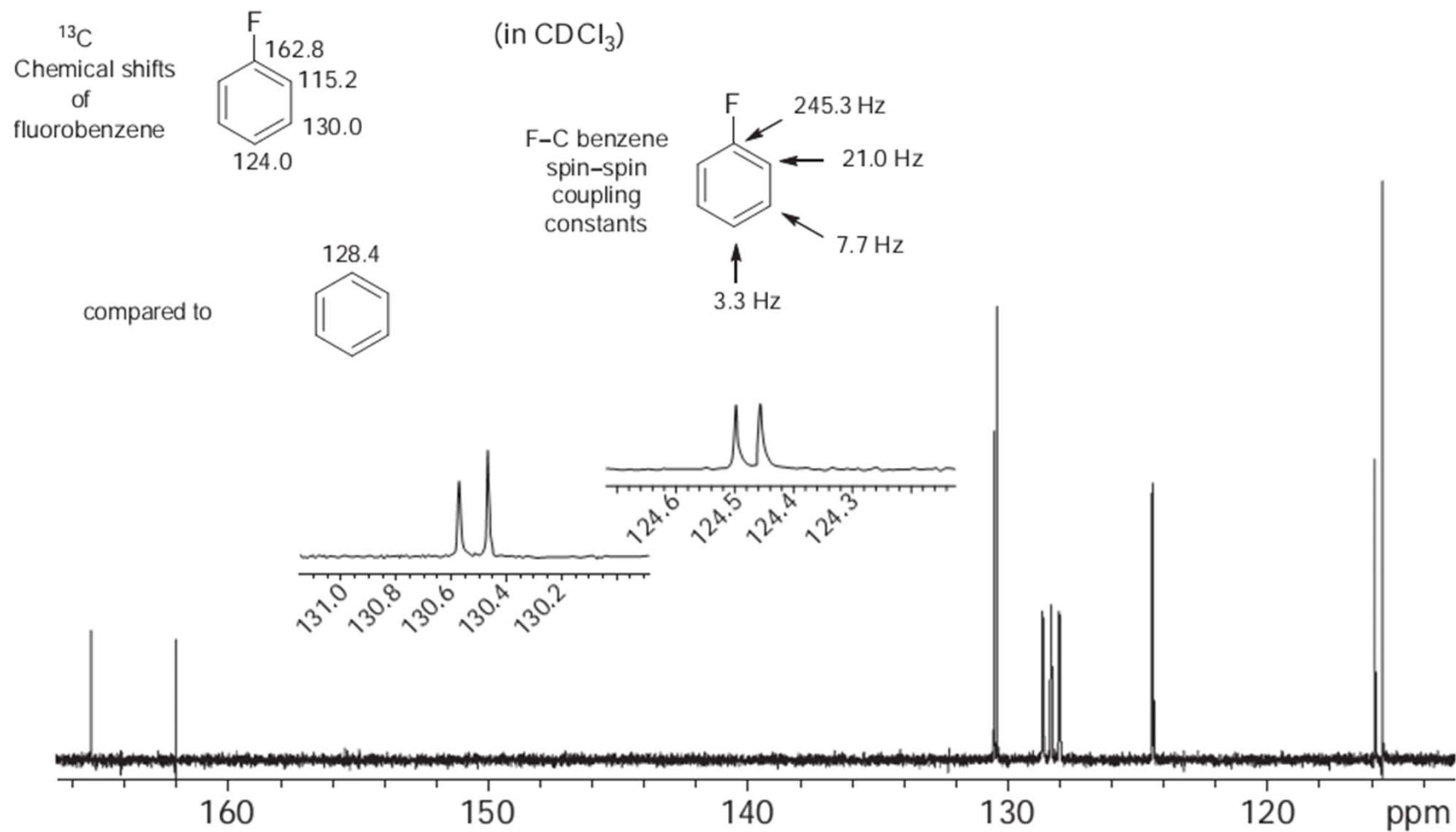


**$^1\text{H}$  NMR of fluorobenzene**

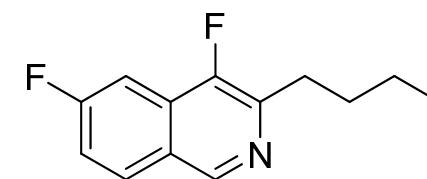
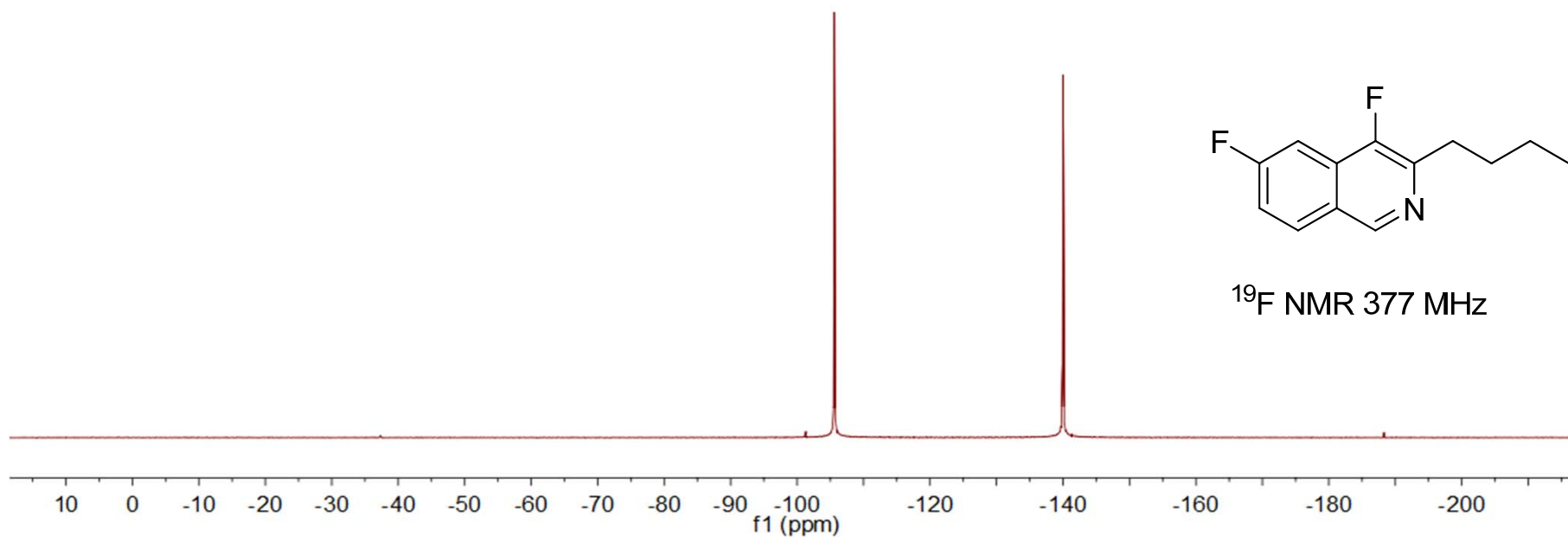
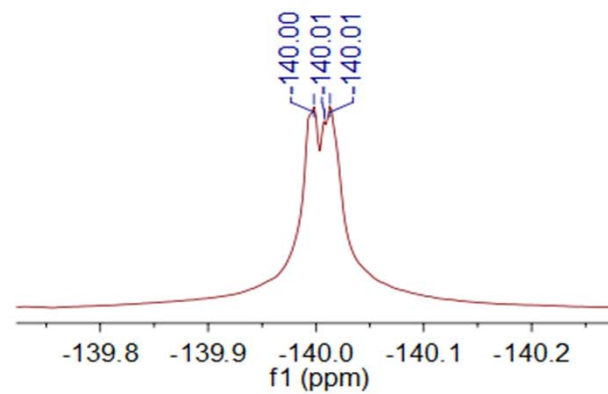
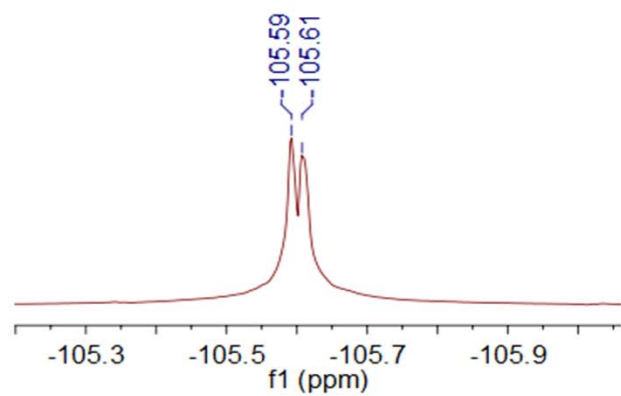


# 代表化合物举例

## $^{13}\text{C}$ NMR of fluorobenzene



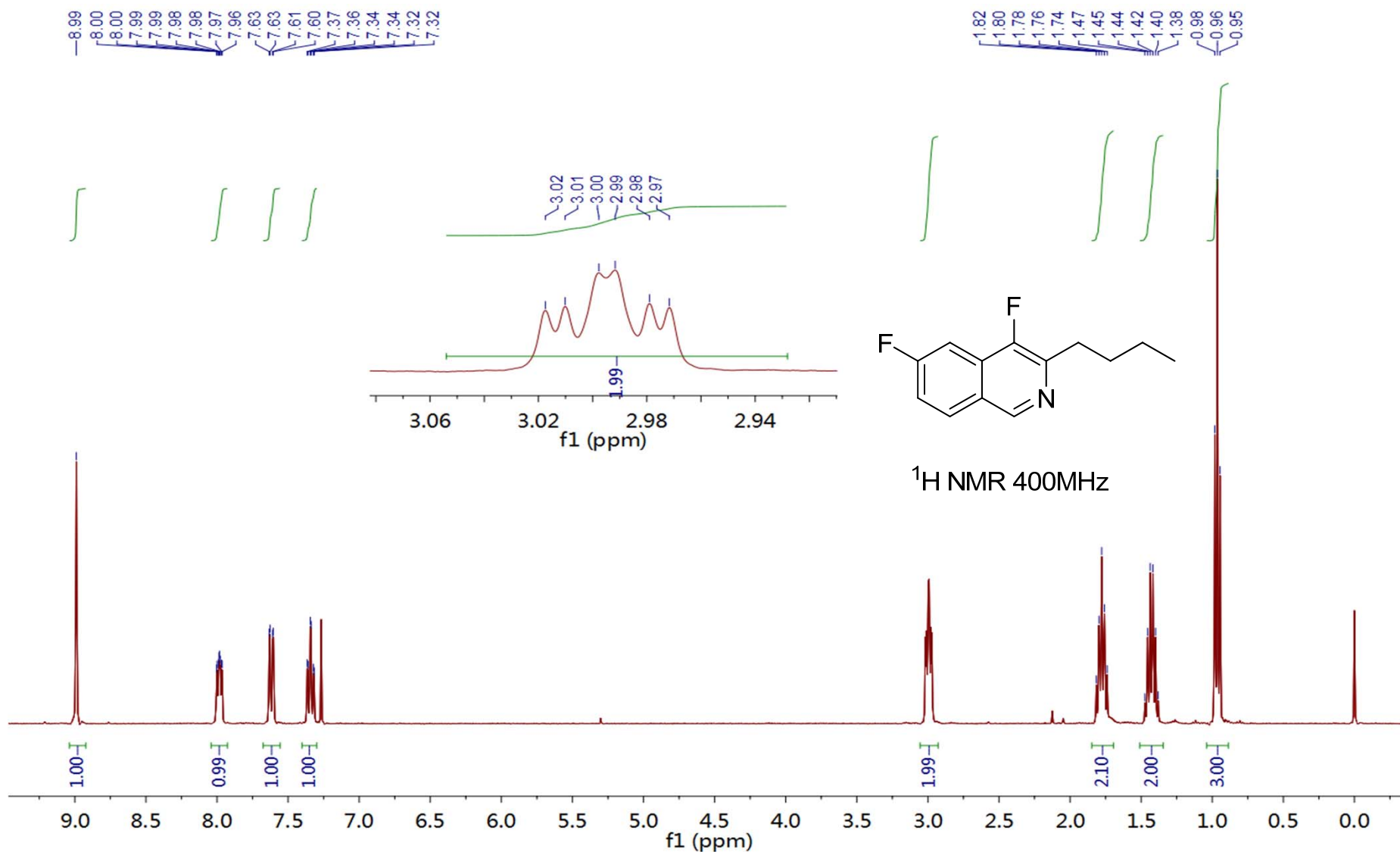
# 例题分析



$^{19}\text{F}$  NMR 377 MHz

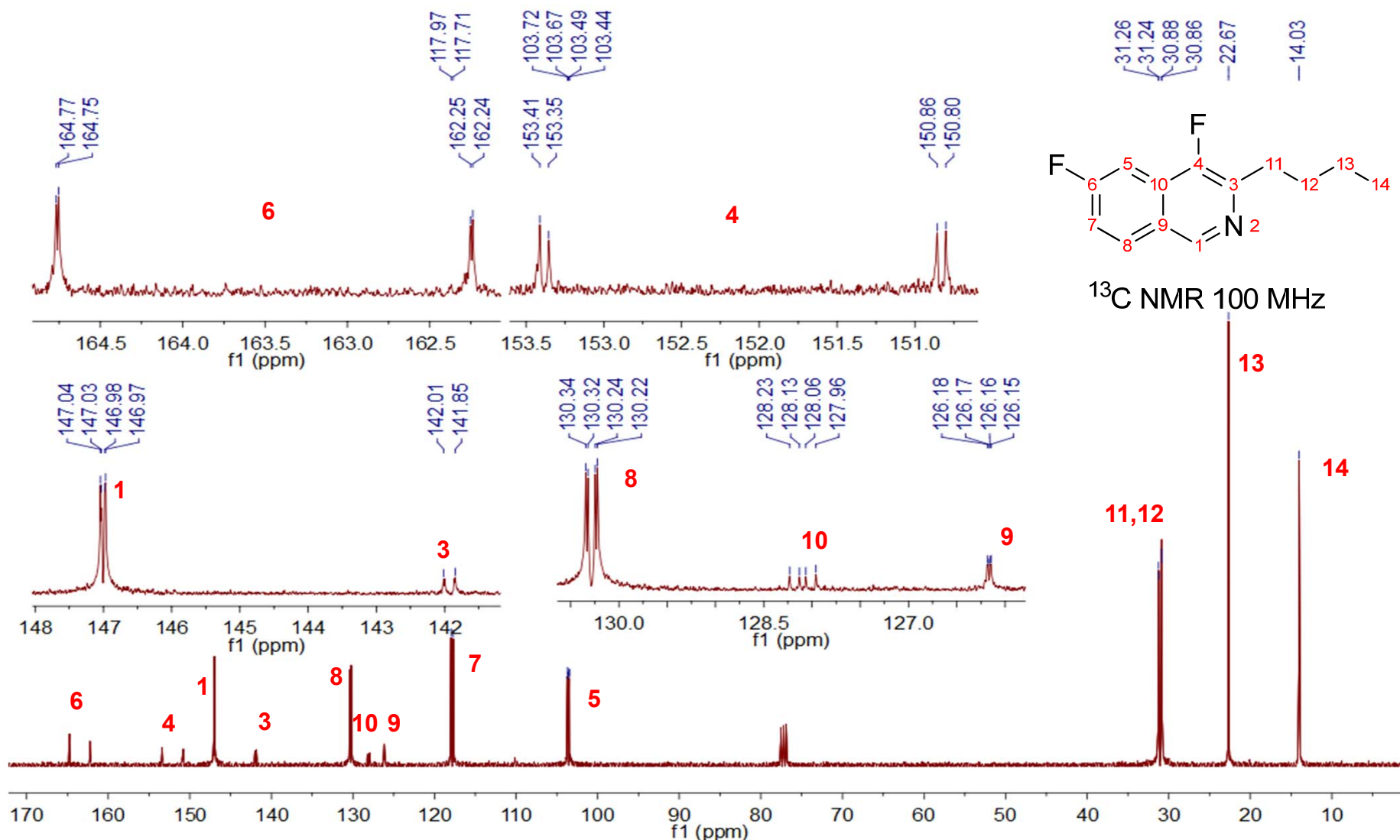
$^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -105.60 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 5.9$  Hz), -139.75 – -140.31 (m).

# 例题分析



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 7.98 (ddd,  $J = 8.7, 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 9.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.34 (td,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 2.99 (td,  $J = 8.0, 2.9$  Hz, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

# 例题分析



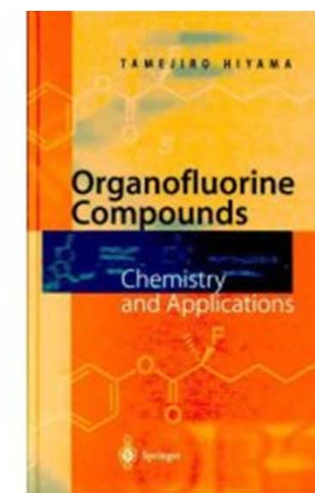
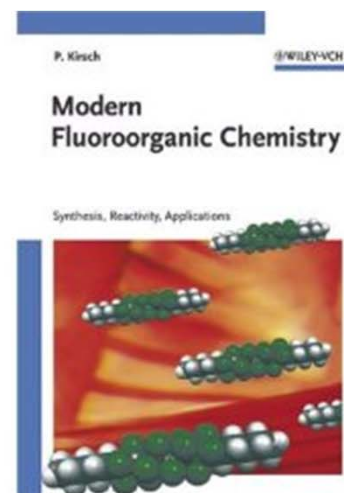
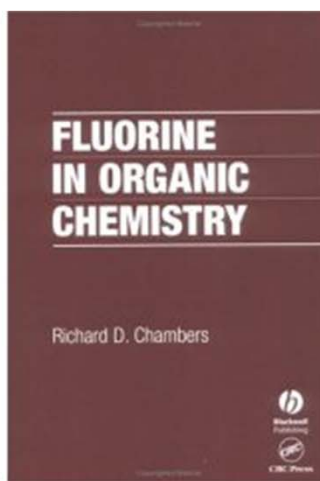
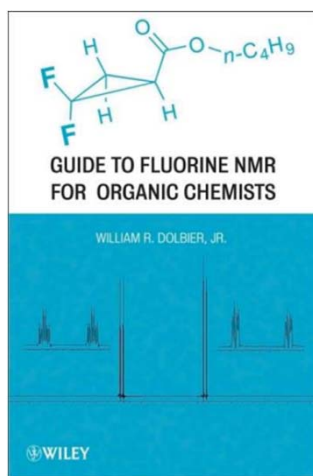
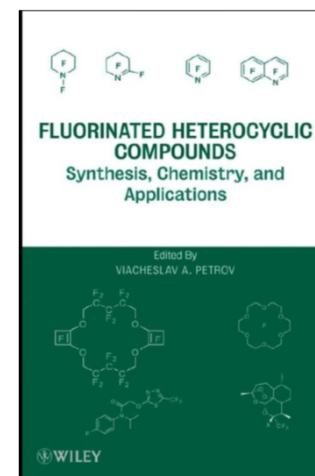
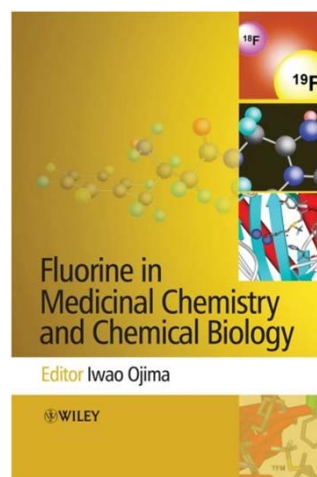
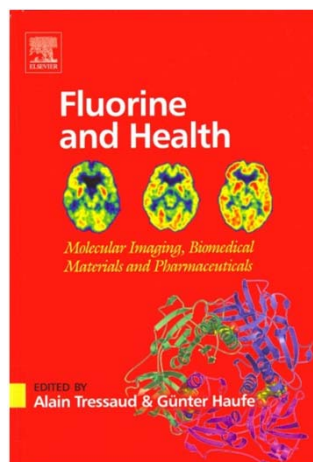
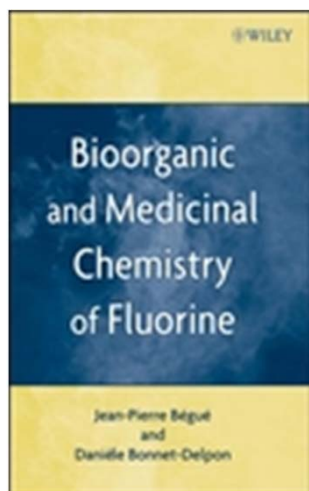
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.50 (dd, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 253.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> = 1.4 Hz), 152.11 (dd, <sup>1</sup>J<sub>FC</sub> = 256.9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> = 5.7 Hz), 147.00 (dd, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> = 6.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>FC</sub> = 1.4 Hz), 141.93 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 16.9 Hz), 130.28 (dd, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 10.0, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> = 2.2 Hz), 128.10 (dd, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 17.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> = 10.4 Hz), 126.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 2.7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FC</sub> = 1.1 Hz), 117.84 (d, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 26.6 Hz), 103.58 (dd, <sup>2</sup>J<sub>FC</sub> = 23.5, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 5.1 Hz), 31.25 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 2.0 Hz), 30.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>FC</sub> = 1.7 Hz), 22.67 (s), 14.03 (s).

## 【参考文献】

---

- [1] **Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments**  
**Organic Process Research & Development** 2008, 12, 305-321
- [2] **Fluorine in medicinal chemistry**  
**Chemical Society Reviews** 2008, 37, 320-330
- [3] **Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond**  
**Chemical Society Reviews** 2008, 37, 308-319
- [4] **The many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry**  
**J. Med. Chem.** 2008, 51, 4359
- [5] **Fluorine in Pharmaceutical: Looking Beyond Intuition**  
**Science** 2007, 317, 1881-1886

## 【参考书目】





*感谢您的关注！*

---