

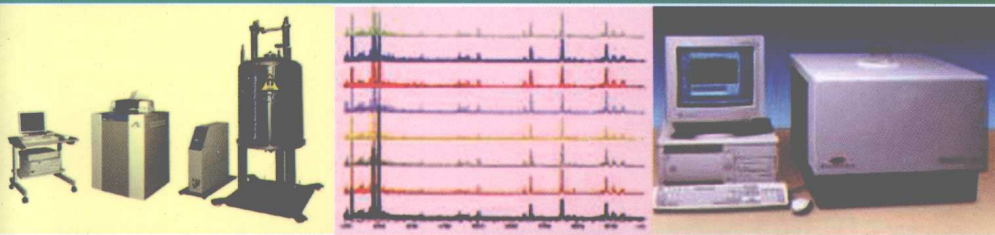


21 世纪高等教育规划教材

有机化合物及药物波谱分析

YOUJIHUAHEWU JI YAOWU BOPU FENXI

■ 主编 张友杰



教育部直属师范大学
华中师范大学出版社

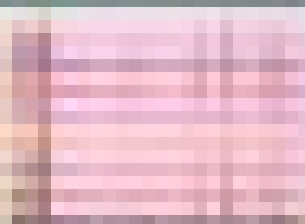
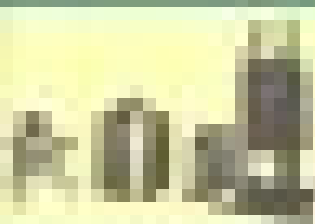
YOUJIHUAHEWU JI YAOWU BOPU FENXI



中国石化出版社 CHINA UNIVERSITY OF PETROLEUM PRESS

有机化合物及药物波谱分析

■ 主编 张永成



中国石化出版社

有机化合物及药物 波谱分析

主 编：张友杰

副主编：张桃芝 刘小鹏 张勇慧

编 者：叶发兵 田大昕 冯 骅

华中师范大学出版社

内 容 提 要

本书深入浅出地论述了有机质谱、紫外光谱、红外光谱、核磁共振波谱的基本原理及其在结构解析中的应用,还进一步介绍了上述四大谱的新技术在实际工作中的应用等。每章配有大量例题和习题,并专辟第7章“多谱综合解析”,以帮助读者较好地掌握四大谱的基本知识和识谱能力。

本书可以作为理、工、农、医类应用型高等学校本科教学的教材使用,也可供工厂、企业、研究所和产品质量检测机构的分析测试人员参考。

新出图证(鄂)字 10 号

图书在版编目(CIP)数据

有机化合物及药物波谱分析/张友杰主编. —武汉:华中师范大学出版社,2008.9

ISBN 978-7-5622-3768-6

I. 有… II. 张… III. ①有机化合物一波谱分析 ②药物分析:波谱分析

IV. O621.15 R917

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 143350 号

书 名: 有机化合物及药物波谱分析

主 编: 张友杰◎

选题策划: 华中师范大学出版社第二编辑室 电话: 027-67867362

出版发行: 华中师范大学出版社

地 址: 武汉市武昌珞喻路 152 号 邮编: 430079

销售电话: 027-67863426 67863040 67867371 67861549 67867076

邮购电话: 027-67861321 传真: 027-67863291

网址: <http://www.ccnpublish.com> 电子信箱: hscbs@public.wh.hb.cn

责任编辑: 张志海

责任校对: 张 忠

封面设计: 罗明波

印 刷 者: 京山德兴印刷有限公司

督 印: 章光琼

开本/规格: 787 mm×960 mm 1/16 印张: 17.5

字数: 340 千字

版次/印次: 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷

印 数: 1—3 100

定 价: 32.00 元

敬告读者: 欢迎上网查询、购书; 欢迎举报盗版, 电话: 027-67861321。



前 言

本教材讲述了有机质谱、紫外光谱、红外光谱和核磁共振波谱(包括 ^1H 谱、 ^{13}C 谱和二维谱),即所谓“四大谱”的原理及应用等方面的内容。四大谱在有机化合物和药物的结构解析中已成为常用工具,这门课程也是有关专业的大学生、研究生的必修课程。当前我国大学教育的形势已发生了很大变化,随着高校不断扩招,大学教育已由过去的精英教育发展为大众教育。在这种形势下,四大谱成为化学和药学等有关专业大学生的必备知识。四大谱不仅是分子结构解析的有力手段,在应用领域里同样也有十分广泛的用途。例如,在我国现行的市场经济条件下,鉴别假冒伪劣药品的根本而可靠的方法就是使用四大谱,食品、药品、化工产品及其他相关产品质量的监管也离不开四大谱。这些企业、行业以及行政监管部门正是应用型高校学生就业的主要去向,也是这些学生发挥优势的主要领域。

本书正是基于这一理念,为应用型高等学校的学生而编写的。本书对四大谱的内容作了深入浅出的介绍,删除了繁复理论和数学推导,重点讲解了各种谱学的特点和方法,为培养具有一定创新精神和技术能力的、社会急需的应用型人才而服务。例如,我们在质谱中介绍了苏丹红类添加剂质谱的特点;在紫外光谱中依据我国药典讲解了药物鉴别和杂质的检查方法;在红外光谱中提到了药物晶型的鉴别及近红外光谱;在核磁共振波谱中又介绍了颇具应用前景的药物核磁共振定量分析方法等。

全书共分为7章。第1章和第2章由华中师范大学张桃芝副教授编写,第3章由华中科技大学同济医学院张勇慧副教授编写,第4章和第7章由武汉生物工程学院张友杰教授编写,第5章和第6章由华中师范大学分析测试中心刘小鹏高级工程师和张友杰教授共同编写。全书由张友杰教授统稿,黄冈师范学院叶发兵副教授和湖北民族学院田大昕副教授和冯骅讲师也参与了上述各章的编写,并提出了许多宝贵的意见。

值得提到的是,本书是在加强本科教材建设思想的指导下,在武汉生物工程



学院院长邓宗琦教授的亲切关怀和该院制药工程系主任詹亚华教授的鼓舞和支持下立项和编写的，华中科技大学同济医学院吴继洲教授为我们提供了许多难得的药物波谱资料和多方面的支持，同时也得到了本书编者所在单位领导的大力支持和华中师范大学出版社刘敏主任的鼎力帮助。我们在此一并表示感谢！

鉴于编者的水平所限，谬误之处在所难免，敬请各位读者指正，编者不胜感激！

编 者

2008 年春于武汉



目 录

绪 论	1
第 1 章 有机质谱基本原理	6
1.1 质谱概述	6
1.1.1 质谱发展简史	6
1.1.2 质谱的表示法、术语及质谱中的离子	7
1.2 质谱仪简介	9
1.2.1 传统磁偏转质谱仪	10
1.2.2 四极杆质谱仪	11
1.2.3 离子阱质谱仪	12
1.2.4 飞行时间质谱仪	12
1.2.5 付立叶变换质谱仪	13
1.3 质谱仪的性能指标	14
1.3.1 分辨率	14
1.3.2 灵敏度	15
1.3.3 质量范围	15
1.4 离子源和电离技术	15
1.4.1 电子轰击电离	16
1.4.2 化学电离	16
1.4.3 快原子轰击	16
1.4.4 基质辅助激光解吸电离	17
1.4.5 大气压电离	17
1.5 联用技术	18
1.5.1 气相色谱—质谱联用 (GC/MS)	18
1.5.2 液相色谱—质谱联用 (LC/MS)	18
1.5.3 串联质谱 (MS/MS)	18
1.6 质谱中的反应	19
1.6.1 概述	19
1.6.2 简单断裂和复杂断裂	20
1.6.3 重排反应	22
1.6.4 影响离子强度的因素	25



第2章 质谱在结构解析中的应用	27
2.1 相对分子质量的确定	27
2.1.1 分子离子峰的判别	27
2.1.2 氮规律	27
2.1.3 其他判别方法	29
2.2 化学式的确定	30
2.2.1 高分辨质谱法	30
2.2.2 低分辨质谱法	31
2.3 各类有机化合物的质谱及举例	33
2.3.1 烃类的质谱	33
2.3.2 醇类和酚类的质谱	36
2.3.3 醚类的质谱	37
2.3.4 醛类和酮类的质谱	39
2.3.5 羧酸类及其酯类的质谱	41
2.3.6 胺类的质谱	45
2.3.7 酰胺类的质谱	46
2.3.8 其他含杂原子化合物的质谱	47
2.4 质谱的应用	51
2.4.1 药物及其代谢物的分析	51
2.4.2 添加剂的分析	52
2.4.3 兴奋剂、毒品的检测	52
2.4.4 农药、兽药残留量的分析	52
2.4.5 其他复杂成分的定性分析	52
2.5 质谱解析举例	53
2.5.1 质谱解析有机化合物分子结构的步骤	53
2.5.2 质谱解析举例	56
习题	62
第3章 紫外光谱	68
3.1 紫外光谱的基础知识	68
3.1.1 电磁波的基本性质与分类	68
3.1.2 分子的能级图	68
3.1.3 能级跃迁和吸收光谱	69
3.1.4 Lambert-Beer 定律	69
3.2 紫外光谱的基本原理	70
3.2.1 分子轨道	70



3.2.2 电子跃迁	70
3.2.3 紫外吸收光谱表示法及常用术语	71
3.2.4 吸收带	72
3.2.5 影响 $\lambda_{\max}$ 的主要因素	73
3.2.6 影响 $\epsilon_{\max}$ 的主要因素	77
3.2.7 测定紫外光谱溶剂的选择	77
3.3 紫外吸收光谱与分子结构间的关系	78
3.3.1 非共轭有机化合物的紫外光谱	78
3.3.2 共轭有机化合物的紫外光谱	79
3.3.3 芳香族化合物的紫外光谱	84
3.4 紫外光谱的应用	89
3.4.1 紫外光谱的几个经验规律	89
3.4.2 紫外光谱在有机化合物和药物结构测定中的应用	90
3.4.3 测定互变异构现象	95
3.4.4 药物中杂质的检查	95
3.4.5 吸光系数的应用	96
习题	97
第4章 红外光谱	100
4.1 红外光谱概述	100
4.1.1 红外光谱的特点	100
4.1.2 红外光谱的不同区段	100
4.1.3 红外光谱图	101
4.2 红外光谱的基本原理	102
4.2.1 红外吸收光谱产生的必要条件	102
4.2.2 双原子分子振动模型	102
4.2.3 多原子分子的振动形式	104
4.3 影响峰位和峰强的主要因素	105
4.3.1 影响峰位的主要因素	105
4.3.2 影响峰强的主要因素	108
4.4 现代红外光谱仪简介	109
4.4.1 光栅式红外光谱仪	109
4.4.2 傅立叶变换红外(FT-IR)分光光度计	110
4.4.3 GC-FT-IR 联用技术	111
4.5 基团特征频率的分区和分组	112
4.5.1 基频区($4\,000\text{ cm}^{-1}\sim 1\,300\text{ cm}^{-1}$)	112

4.5.2 指纹区($1\,300\text{cm}^{-1}\sim 400\text{cm}^{-1}$)	112
4.5.3 相关峰	113
4.6 各类基团的特征频率	113
4.6.1 基频区第1组(单键伸缩振动区, $4\,000\text{cm}^{-1}\sim 2\,500\text{cm}^{-1}$)	113
4.6.2 基频区第2组(叁键伸缩振动区, $2\,500\text{cm}^{-1}\sim 1\,900\text{cm}^{-1}$)	120
4.6.3 基频区第3组(双键伸缩振动区, $1\,900\text{cm}^{-1}\sim 1\,300\text{cm}^{-1}$)	120
4.6.4 指纹区($1\,300\text{cm}^{-1}\sim 400\text{cm}^{-1}$)	125
4.7 有机化合物和药物红外光谱的解析	127
4.7.1 有机化合物和药物红外光谱解析的一般程序	127
4.7.2 红外光谱解析举例	128
4.8 红外光谱的应用	132
4.8.1 红外光谱在表面化学方面的应用	132
4.8.2 红外定量分析	133
4.8.3 红外光谱在聚合物中的应用	133
4.8.4 药物晶型的鉴别	134
4.8.5 近红外光谱分析技术简介	134
习题	135
第5章 核磁共振氢谱	139
5.1 核磁共振基本原理	139
5.1.1 核磁共振概述	139
5.1.2 原子核的磁性	140
5.1.3 核自旋能级——在磁场中的取向	141
5.1.4 核磁共振	142
5.1.5 核自旋弛豫	143
5.2 核磁共振谱仪	146
5.2.1 核磁共振谱仪的分类	146
5.2.2 脉冲傅立叶变换核磁共振谱仪	147
5.3 化学位移	148
5.3.1 屏蔽常数 σ 和化学位移 δ	149
5.3.2 影响化学位移的因素	152
5.3.3 各类质子的化学位移	156
5.4 自旋偶合	161
5.4.1 自旋—自旋偶合和自旋—自旋裂分	161
5.4.2 偶合分类	163
5.5 自旋系统	167



5.5.1 核的等价性	167
5.5.2 几种常见的自旋系统	170
5.6 核磁共振氢谱的解析	175
5.6.1 几种谱图现象	175
5.6.2 解析氢谱时常用的辅助实验方法	177
5.6.3 核磁共振氢谱解析	179
习题	186
第6章 核磁共振碳-13谱和二维谱	190
6.1 核磁共振碳-13谱	190
6.1.1 碳-13谱概述	190
6.1.2 碳-13核磁共振的实验方法	192
6.1.3 碳-13的化学位移	194
6.1.4 碳-13的偶合常数	204
6.2 核磁共振二维谱	205
6.2.1 核磁共振二维谱的基本原理	205
6.2.2 同核化学位移相关谱	207
6.2.3 异核化学位移相关谱	208
6.2.4 NOE 二维谱(NOESY)的基本原理	211
6.3 核磁共振新技术及其应用	212
6.3.1 多维谱简介	212
6.3.2 LC-NMR 联用技术	213
6.3.3 核磁共振定量分析及应用	213
6.3.4 脉冲梯度场技术	215
6.3.5 核磁共振成像技术	216
6.3.6 模拟计算谱	216
习题	216
第7章 多谱综合解析	220
7.1 多谱综合解析概述	220
7.1.1 样品的准备和前期工作	220
7.1.2 各种波谱的优势	221
7.2 综合解析的一般步骤	222
7.2.1 初步观察	222
7.2.2 分子式的确定	222
7.2.3 计算不饱和度	223
7.2.4 结构单元的确定	223



7.2.5 结构式的确定	227
7.2.6 结构式的验证	227
7.3 应用 NMR 二维谱解析结构	227
7.3.1 ^1H — ^1H COSY 和 TOCSY(HOHAHA)	228
7.3.2 HMQC 和 HMBC	228
7.3.3 NOESY	228
7.4 多谱综合解析举例	228
习题	255
习题参考答案	265
参考书目	270

绪 论

有机化合物及药物结构波谱分析是反映分析化学技术进步的集中体现,也是当代有关专业大学生必须掌握的现代化学基础知识。

1. 波谱分析的历史背景

波谱分析是分析化学中仪器分析的一部分,也是波谱学(spectroscopy)的一部分。波谱分析法是化合物结构测定的有力手段。

半个多世纪以来,有机化合物结构测定方法经历了巨大的变革。经典的化学分析方法在测定有机物结构时大致要经过下列步骤:首先要从数以吨计的原材料(如植物材料)中提取出某些天然产物的粗品,经过大量而冗长的分离和纯化步骤得到千克级的纯品。然后将该有机物的纯品降解为若干个小分子,并把它们分离成单个的纯品。再对各个小分子进行化学鉴定,即对各个小分子进行相对分子质量测定、元素分析和官能团鉴定等。为了确证这些小分子的结构,往往还要将它们衍生为其他已知化合物,再进行物理常数(如熔点)等的测定,以确定其为何种衍生物。当这些小分子的结构确定无疑后,再将它们拼接成最初的自然产物的结构。由此可知,要获得一个较为复杂的天然产物结构往往要耗费大量的人力、物力、财力,特别是要经历漫长的工作时间。例如吗啡(morphine)是著名止痛药和毒品,其结构经历了一个多世纪和几代科学家的努力才被彻底弄清楚(图 0-1)。

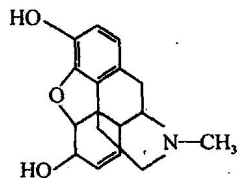


图 0-1 吗啡的结构

20 世纪 50 年代以后,波谱分析法开始崭露头角,取得了令人瞩目的成就。这是因为一个多世纪以来,在理论上有 Bohr 原子论、Planck 量子论、Einstein 相对论、Pauling 的价键理论和杂化轨道理论以及 Huckel 分子轨道理论和数学上 Fourier 变换理论的诞生,在技术上有色谱分离技术、电子技术、激光技术、超导技术和计算机技术等的应用,加上当时的原子能工业、半导体工业、石油工业及农药工业的要求,促进了分析化学中仪器分析方法的兴起和发展。

现在,以有机质谱(MS)、紫外光谱(UV)、红外光谱(IR)和核磁共振波谱(NMR)等为主的所谓“四大谱”形成了一套完整的波谱分析系统,为有机化合物和药物结构的常规测定提供了有力的手段。当今,用波谱分析法鉴定一个化合物往往只需几天时间,甚至几个小时就可以得出结论。不仅分析时间大大缩短,提高了工作效率,而且样品用量也大大减少,通常数毫克的纯品就可以解决结构测定问

题。这也是当今资源保护和环境保护的必然要求。这些说明了波谱分析方法较之经典化学分析方法要优胜得多。

但是,化学分析方法作为波谱分析的辅助手段仍然是不可缺少的,化学分析仍是基础,只有两者相互配合,才能更有效、更准确地测定有机化合物和药物的结构。

2. 波谱分析基础知识

波谱或光谱形成过程的实质就是电磁辐射或电磁波中互为垂直的交变电场分量和磁场分量(图 0-2)与物质(分子、原子、电子或原子核)相互作用,使其在某特征频率下发生能量的吸收或发射,从而形成了波谱。

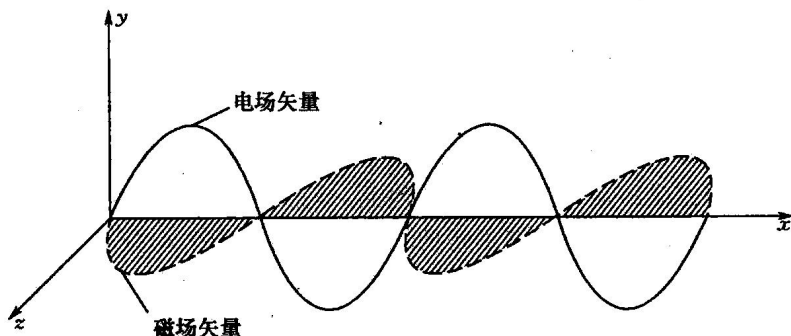


图 0-2 电磁波的表示法

电磁波属于横波,我们经常要用到如下一些物理量:

(1) 频率 ν

电磁波的电场或磁场分量每秒达到最大正值的次数称为频率。因此频率的单位为周/秒或秒⁻¹,以赫兹(Hz)表示。

(2) 波长 λ

电磁波相邻两波最大值之间的距离称为波长 λ 。波长随电磁波波段不同而使用不同单位,如微米(μm)、纳米(nm)和埃米($\text{\AA}$)。

$$1\text{nm} = 10^{-9}\text{m} = 10^{-3}\mu\text{m} = 10\text{\AA}$$

波长与频率的关系为

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad (\text{式 0-1})$$

上式中 c 为光速, $c = 2.998 \times 10^{10} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

(3) 波数 $\bar{\nu}$

波数即波长的倒数,也就是在单位距离(常用 cm)中波的最大值的数目。波数单位常用 cm^{-1} ,称为卡瑟(kayser),可简写为 k,波数与波长的关系为

$$\bar{\nu} = \frac{10^4}{\lambda(\mu\text{m})} (\text{cm}^{-1}) \quad (\text{式 0-2})$$



(4) 振幅

电磁波中电场强度或磁场强度的最大值称为振幅。电磁辐射(如光)的强度与振幅的平方成正比。

(5) 能量 E

不同频率(或波长、波数)的电磁波具有不同的能量。电磁辐射的能量与频率成正比,与波长成反比。它们由著名的 Planck 方程相联系:

$$E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} \quad (\text{式 0-3})$$

上式中 h 为 Planck 常数, $h = 6.626 \times 10^{-34} \text{ J} \cdot \text{s}$ (焦耳·秒)。以上物理量及其基本概念在后续的学习中会经常用到。

3. 有机化合物的不饱和度及其计算

在进行波谱解析时,一般先根据化合物的分子式进行不饱和度的计算,以获取分子式中双键、叁键和环多少的信息,并验证化合物结构,缩小化合物结构探测的范围。

化合物的不饱和度(degree of unsaturation)又称缺氢指数(index of hydrogen deficiency),其定义是化合物的分子式与其同碳饱和开链烃比较,每缺少 2 个氢为 1 个不饱和度。即一个双键或一个环(不论大小)的不饱和度为 1,一个叁键的不饱和度为 2,一个苯环的不饱和度为 4。一个化合物的不饱和度是指该化合物中双键、叁键和环的不饱和度之总和。在多环并合的化合物中,应注意组成环的成员至少有一个不是重复的。

对于仅含碳、氢的化合物,其不饱和度可以与其同碳的饱和烃进行比较,将其分子中缺少的氢原子个数除以 2 即可。

若化合物分子中还含有氮、氧、硫、磷等元素,其不饱和度可以用以下公式计算:

$$U = 1 + n_4 + 2n_6 + \frac{1}{2}(n_3 + 3n_5 - n_1) \quad (\text{式 0-4})$$

上式中 U 为不饱和度, n_4 、 n_6 、 n_3 、 n_5 和 n_1 分别为 IV 价、VI 价、III 价、V 价和 I 价元素原子的个数。如果化合物分子中不含 V 价以上的元素,上式可简化为:

$$U = 1 + n_4 + \frac{1}{2}(n_3 - n_1) \quad (\text{式 0-5})$$

在应用以上公式时应注意以下几点:

(1) 元素的化合价不分正负,也不论是何种元素,只按价态分类计算。因此, I 价的元素不仅包括氢,还包括碱金属和卤素。

(2) 对于含有变价元素如氮、硫、磷的化合物,应按其在化合物中实际提供的成键电子数计算。例如一个化合物中含有 4 个氮,其中 2 个为 III 价,另外 2 个为 V



价,则应分别计入 n_3 和 n_5 之中。

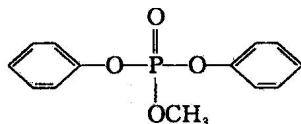
(3) 对于含有变价元素如氮、硫、磷等的化合物,不妨对每种可能的化合价都作一次不饱和度的计算,然后再根据波谱证据取舍之。

例如,一个化合物的分子式为 $C_{13}H_{13}O_4P$,磷的化合价有Ⅲ价和Ⅴ价,该化合物的不饱和度:

$$\text{按Ⅲ价计算: } U = 1 + 13 + \frac{1}{2} \times (1 - 13) = 8$$

$$\text{按Ⅴ价计算: } U = 1 + 13 + \frac{1}{2} \times (3 - 13) = 9$$

该化合物波谱分析数据显示有甲氧基,两个等价的苯环与氧相连,并无 $P-O-O-C$ 结构信息。所以该化合物符合 $U=9$ 的结构式,其中磷为Ⅴ价:



4. 波谱分析的学习方法

我们学习波谱分析的目的是识谱。所谓识谱就是从四大谱中获取有机化合物或药物结构的波谱信息,从而获得它们的正确结构。

尽快掌握波谱解析方法的途径应该是:首先要理解和掌握波谱分析的基本原理。因为不同的谱学有解决不同结构问题的优势,所以必须了解每一种谱学可以解决哪些结构问题。例如,质谱学优势在于其可以解决相对分子质量和分子式问题,这是结构分析的基础,当然它还可以解决一些原子团及其连接问题。核磁共振的优势在于可以提供各类基团的信息并解决它们相互位置及连接关系,甚至可以解决构型和构象问题。再者,尽快掌握波谱分析的重要途径是必须多做习题。在解题过程中,熟悉各种结构的波谱信息,积累波谱解析经验,掌握解析结构的一些技巧,提高解题速度和解题的正确性。

当然,在条件允许的情况下,做一些波谱实验,了解一些波谱参数对谱图的影响,掌握一些获得高质量谱图的实验知识更有助于深化理论的理解,巩固学习效果,为进一步深入学习打下更加坚实的基础。

5. 波谱分析的展望

半个多世纪以来,波谱学方法对化合物结构解析所取得的成就是空前的、伟大的。但是,波谱分析还在不断完善、不断进步。从其发展趋势来看,波谱分析发展方向有如下几个方面:



(1) 向解决生物大分子结构方向发展

20 世纪 80 年代以后,由于二维甚至多维核磁共振波谱学的发展,已成功地解决了一些低聚核苷酸(DNA 或 RNA)在溶液中的构象问题,解决了许多蛋白质(相对分子质量达数万个质量单位)的一级和二级结构问题。近些年来,由于应用了基质辅助激光解析电离源(MALDI)和飞行时间质谱仪(TOFMS),解决了 10 万计相对分子质量的蛋白质的结构问题。

(2) 向智能解析方向发展

在解决复杂分子,特别是生物大分子,如核酸、多肽、蛋白质和多糖等结构时,人工解析非常繁琐,耗时也很长,有时还容易出现差错。为解决这个问题,已有不少科学家致力于结构解析的专家系统或智能系统的建立,以按照某些类别化合物制定出规范分析程序和解析程序,由计算机自动完成。

(3) 向复杂成分样品的分析方向发展

由于天然产物、环境污染物、工业废弃物和废水等的成分十分复杂,这些样品的分析也对波谱分析提出了挑战。分析这些物质的方法必须具备两大能力:一是超级分离能力;二是超微量的检测和鉴定能力。这就是当前许多联用仪器应运而生的原因所在。例如气-质联用仪、液-质联用仪、质谱-质谱联用仪、气-红联用仪、液相色谱-核磁共振联用仪等都是些复杂样品分析的有力武器。

我们可以预测,波谱分析在人类对未知世界的探测中将发挥出更大作用!