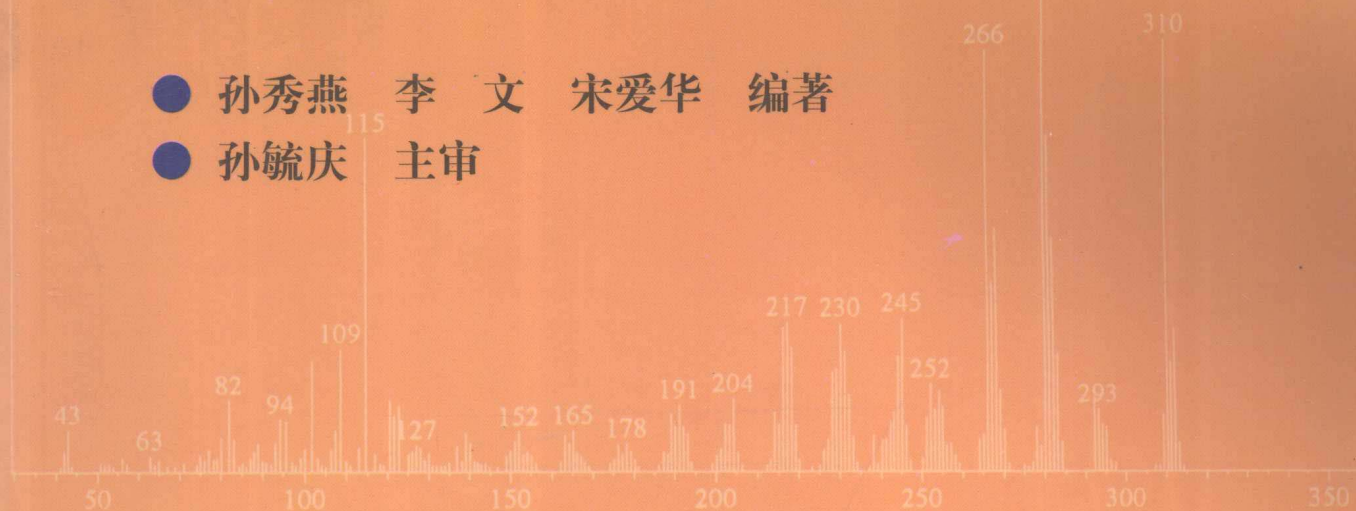


● 孙秀燕 李文 宋爱华 编著  
● 孙毓庆 主审



# 有机波谱

## 在新药结构确证中的应用



辽宁科学技术出版社  
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

图书在版编目(CIP)数据

有机波谱在新药结构确证中的应用/孙秀燕等编著. —沈阳:辽宁科学技术出版社, 2003. 7

ISBN 7-5381-3864-1

I. 有… II. 孙… III. 有机分析:波谱分析—应用—药物分析  
IV. R914.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 110894 号

---

出 版 者:辽宁科学技术出版社

(地址:沈阳市和平区十一纬路 25 号 邮编:110003)

印 刷 者:中共沈阳市委机关印刷厂

发 行 者:各地新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

字 数:531 千字

印 张:23.75

印 数:1~1500

出版时间:2003 年 7 月第 1 版

印刷时间:2003 年 7 月第 1 次印刷

责任编辑:寿亚荷

封面设计:庄庆芳

版式设计:于 浪

责任校对:张丽萍 朱雨虹

---

定 价:26.00 元

联系电话:024-23284370

邮购咨询电话:024-23843711-3448

E-mail:lkzsb@mail.lnpgc.com.cn

<http://www.lnkj.com.cn>

# 序

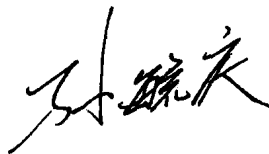
近十年来,我国的合成新药有了突飞猛进的发展,其结构确证是新药审批中必不可少的一项重要内容。很高兴我的学生孙秀燕和她的同事们多年来应用现代的科学技术、先进的仪器设备和检测手段完成了大量的合成新药的结构确证工作,从中选出31个化合物结构分析的实例编写此书。

该书针对31个新药的不同结构类型和特征,有侧重、有选择性地进行分析波谱、质谱测试分析。提供了充分的实验谱图和数据,解释了各个化学单体在紫外吸收光谱(UV)、红外吸收光谱(IR)、核磁共振波谱(NMR)、质谱(MS)等谱图中的特征吸收峰、共振峰及特征离子等的归属。

该书深入浅出,通俗易懂地将UV、IR、NMR及MS各自的功能和特点,通过合成新药的结构确证实例来加深感性认识,掌握解析规律。有机波谱的综合应用,不仅相互补充了信息,而且也增加了解析的总体有效性。

作者通过单晶X-射线衍射(SXRD)实验确认单一光学活性异构体,该法是测定手性药物分子构型的首选方法,也是我国1999年版新药审批办法的指导原则中新增加确证新药的绝对构型的检测项目。

该书内容翔实、实用,是一本新药研发、申报中化学结构确证的很有参考价值的综合波谱解析书籍。因此,我乐于推荐。



# 前 言

在我国合成新药的研发中,其结构确证是新药审批必不可少的一项重要内容。有机波谱解析应用于结构确证是当今最主要和最普遍使用的方法,特别是近二三十年来,随着超导核磁共振波谱(NMR)与质谱(MS)等有机波谱技术突飞猛进的发展,使得在结构确证中起到了不可替代的决定性作用。

作者多年来应用有机波谱分析完成了大量的合成新药的结构确证工作。书中选出的31个新药的谱图和数据,除单晶和粉末的X-射线衍射图谱外,都是在沈阳药科大学的仪器上测得的。

本书共分两个部分。第一部分:引论,给出了绘制各种谱图相应仪器的测试条件并简介了各种波谱技术所给出的结构信息。第二部分:各论,是31个新药的谱图、数据和解析。

本书有目的地选择了有不同特征基团结构的31个新药,有侧重、有选择性地进行了紫外吸收光谱、红外吸收光谱、核磁共振波谱及质谱分析,一些典型的谱图进行了放大,提供了充分的谱图和数据。选用不同的方法和思路来解析各个化学单体在UV谱图中的吸收带类型、吸收系数的大小以推断结构中是否含有发色团、助色团、多烯、芳环、 $\alpha$ 、 $\beta$ 不饱和羰基或杂环等共轭体系;在IR谱图的特征区、指纹区表现出的谱带位置、峰的强度以及峰形所给出的官能团信息;在NMR谱解析中,根据取代基的化学位移规律、偶合裂分规律、积分值等,并结合COSY、HMOC、HMBC等二维核磁共振技术,对 $^1\text{H}$ NMR谱给出的所有质子峰和 $^{13}\text{C}$ NMR谱给出的所有碳信号与结构一一对应地进行了全归属。利用有机质谱可确定分子量、分子式,分子离子、碎片离子(特征离子)、系列指纹离子,揭示了分子离子的裂解方式及定向裂解基团的规律性,从而推测化合物的结构。实例说明了每个化合物的UV、IR、NMR和MS等谱图和数据均与其分子结构息息相关,对它们解释的过程就是为了把谱图信息转变为对分子结构尽可能全面而可靠的确认。所以在解析内容叙述上,力求图文紧密配合、简明扼要、通俗易懂。书中涉及到的化合物晶型、手性药物分子构型及含有结晶水的药物,作者有选择性地做了粉末X-射线衍射测定、单晶X-射线衍射(SXRD)实验、差热分析(DTA),热重分析(TG)等。每个实例分析后又都做了综合解析,目的是使结构确证的内容更为完整。解析的内容是作者工作中的经验和体会,以说明和探讨解析结构的不同方法,并以不同方式给出分析结果、陈述和注释,供读者在相应的结构分析中参考。作者认为就结构确证而言,有机波谱只要有可能就组合起来应用,使这些现代方法获得最有效的使用,因为化合物的各种图谱、数据和信息是相互支持、相互补充的,从而增加了它们的总有效性。

本书的紫外、红外吸收光谱的谱图绘制及解析内容由宋爱华工程师完成;核磁共振波谱测试和谱图绘制由李文高级工程师和沙沂高级工程师共同完成,解

析内容由李文高级工程师编写；质谱的谱图绘制及解析内容由孙秀燕高级工程师完成。全书由孙秀燕统稿,孙毓庆教授主审。

在本书的编写过程中,高光恩教授在紫外和红外图谱解析方面给与了热情指导和帮助,吴立军教授在核磁共振谱图解析方面给与了热情指导和帮助,刘连元高级工程师在质谱谱图解析方面给与了热情指导和帮助;并得到了裴月湖教授、胡春教授及沈阳药科大学分析测试中心全体同仁的鼓励和支持,使我们得以完成此书,在此表示深切的感谢和敬意。

由于作者水平有限,书中难免有错误和不当之处,敬请读者指正。

作 者

沈阳药科大学分析测试中心

2002年12月19日

# 目 录

## 第一部分 引 论

|                   |   |
|-------------------|---|
| 一 图谱的绘制 .....     | 1 |
| 二 有机波谱的信息特征 ..... | 4 |
| 三 辅助的谱图和数据 .....  | 7 |

## 第二部分 各 论

|                   |    |
|-------------------|----|
| 一 阿德福韦酯 .....     | 9  |
| (一)简述 .....       | 9  |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 9  |
| (三)粉末X-射线衍射 ..... | 13 |
| (四)综合解析 .....     | 15 |
| 二 阿雷地平 .....      | 21 |
| (一)简述 .....       | 21 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 21 |
| (三)综合解析 .....     | 25 |
| 三 阿莫西林钠 .....     | 32 |
| (一)简述 .....       | 32 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 32 |
| (三)综合解析 .....     | 36 |
| 四 氨来咕诺 .....      | 43 |
| (一)简述 .....       | 43 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 43 |
| (三)综合解析 .....     | 47 |
| 五 奥扎格雷 .....      | 53 |
| (一)简述 .....       | 53 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 53 |
| (三)综合解析 .....     | 57 |
| 六 巴柳氮钠 .....      | 61 |
| (一)简述 .....       | 61 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 61 |
| (三)综合解析 .....     | 65 |
| 七 比卡鲁胺 .....      | 72 |
| (一)简述 .....       | 72 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 72 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| (三)综合解析 .....          | 77  |
| 八 滨蒿素 .....            | 83  |
| (一)简述 .....            | 83  |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 83  |
| (三)综合解析 .....          | 87  |
| 九 地洛他定 .....           | 92  |
| (一)简述 .....            | 92  |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 92  |
| (三)综合解析 .....          | 97  |
| 十 黄豆苷元 .....           | 106 |
| (一)简述 .....            | 106 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 106 |
| (三)综合解析 .....          | 110 |
| 十一 甲磺酸罗哌卡因 .....       | 116 |
| (一)简述 .....            | 116 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 116 |
| (三)单晶X-射线衍射 .....      | 120 |
| (四)综合解析 .....          | 122 |
| 十二 甲磺酸帕珠沙星 .....       | 129 |
| (一)简述 .....            | 129 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 129 |
| (三)综合解析 .....          | 135 |
| 十三 2-甲氧基雌二醇 .....      | 142 |
| (一)简述 .....            | 142 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 142 |
| (三)综合解析 .....          | 148 |
| 十四 酒石酸溴莫尼定 .....       | 156 |
| (一)简述 .....            | 156 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 156 |
| (三)综合解析 .....          | 161 |
| 十五 卡立普多 .....          | 166 |
| (一)简述 .....            | 166 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 166 |
| (三)综合解析 .....          | 170 |
| 十六 $\alpha$ -硫辛酸 ..... | 176 |
| (一)简述 .....            | 176 |
| (二)谱图、数据及解析 .....      | 176 |
| (三)综合解析 .....          | 180 |
| 十七 氯雷他定 .....          | 184 |

|                   |     |
|-------------------|-----|
| (一)简述 .....       | 184 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 184 |
| (三)综合解析 .....     | 189 |
| 十八 马来酸氯苯那敏 .....  | 199 |
| (一)简述 .....       | 199 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 199 |
| (三)综合解析 .....     | 205 |
| 十九 米氮平 .....      | 211 |
| (一)简述 .....       | 211 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 211 |
| (三)综合解析 .....     | 216 |
| 二十 沙利度胺 .....     | 225 |
| (一)简述 .....       | 225 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 225 |
| (三)综合解析 .....     | 229 |
| 二十一 替米沙坦 .....    | 235 |
| (一)简述 .....       | 235 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 235 |
| (三)综合解析 .....     | 240 |
| 二十二 头孢哌酮钠 .....   | 248 |
| (一)简述 .....       | 248 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 248 |
| (三)综合解析 .....     | 253 |
| 二十三 头孢曲松钠 .....   | 263 |
| (一)简述 .....       | 263 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 263 |
| (三)综合解析 .....     | 268 |
| 二十四 头孢噻肟钠 .....   | 276 |
| (一)简述 .....       | 276 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 276 |
| (三)综合解析 .....     | 281 |
| 二十五 盐酸比生群 .....   | 288 |
| (一)简述 .....       | 288 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 288 |
| (三)综合解析 .....     | 292 |
| 二十六 盐酸非索非那定 ..... | 297 |
| (一)简述 .....       | 297 |
| (二)谱图、数据及解析 ..... | 297 |
| (三)综合解析 .....     | 301 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 二十七 盐酸洛美利嗪 .....    | 308 |
| (一)简述 .....         | 308 |
| (二)谱图、数据及解析 .....   | 308 |
| (三)综合解析 .....       | 313 |
| 二十八 盐酸头孢吡肟 .....    | 321 |
| (一)简述 .....         | 321 |
| (二)谱图、数据及解析 .....   | 321 |
| (三)热分析 .....        | 325 |
| (四)综合解析 .....       | 326 |
| 二十九 依达拉奉 .....      | 334 |
| (一)简述 .....         | 334 |
| (二)谱图、数据及解析 .....   | 334 |
| (三)单晶X-射线衍射分析 ..... | 338 |
| (四)综合解析 .....       | 340 |
| 三十 吲达帕胺 .....       | 344 |
| (一)简述 .....         | 344 |
| (二)谱图、数据及解析 .....   | 344 |
| (三)综合解析 .....       | 348 |
| 三十一 佐匹克隆 .....      | 357 |
| (一)简述 .....         | 357 |
| (二)谱图、数据及解析 .....   | 357 |
| (三)综合解析 .....       | 361 |
| 主要参考文献 .....        | 367 |

# 第一部分 引 论

## 一 图谱的绘制

本书中给出的紫外吸收光谱、红外吸收光谱、核磁共振波谱、质谱等谱图,均是在横坐标记录有关分子结构的数值,纵坐标上表示它的程度,这些都是通过记录纸上的波谱图表示出来的,换句话说,是在有机波谱图上确认有机化合物的分子结构,所以,首先要识谱。

### 1 紫外吸收光谱(UV)

紫外吸收光谱图绘制于日本岛津2201型紫外可见(UV—VIS)分光光度计。仪器测样前按中国药典2000版附录IVA紫外分光光度法项下规定进行仪器校正,通常采用钦玻璃校正波长,钦玻璃的UV—VIS谱图见图1-1。该谱在279.4、287.5、333.7、360.9、418.5、460.0、484.5、536.2和637.5nm波长处有尖锐吸收峰。符合技术要求后进行样品测试。

UV—VIS谱图的横坐标用波长 $\lambda$ (nm)表示,纵坐标用吸光度A或者百分透过率T%表示,波长范围200~800nm,其中紫外区:200~400nm,可见区:400~800nm。为了清楚地表征样品的结构特征所涉及到的吸收带位置、强度和形状,应该选择合适的溶剂配成适当浓度的溶液。在选择样品溶剂时首先考虑易溶性,其次是溶剂的极限波长要小于样品所表征的吸收波长;样品溶液的浓度范围约 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ~ $10\text{mg}/\text{ml}$ ,通常含有共轭基团的化合物浓度范围约 $10\sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ ,长共轭体系的样品浓度小于 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ ,只含有生色团和助色团样品其浓度范围在 $100\sim 1000\mu\text{g}/\text{ml}$ ,合适的样品溶液的吸光度在0.3~0.7之间的误差较小,从而为样品的定性和定量及结构分析提供准确可靠的数据。

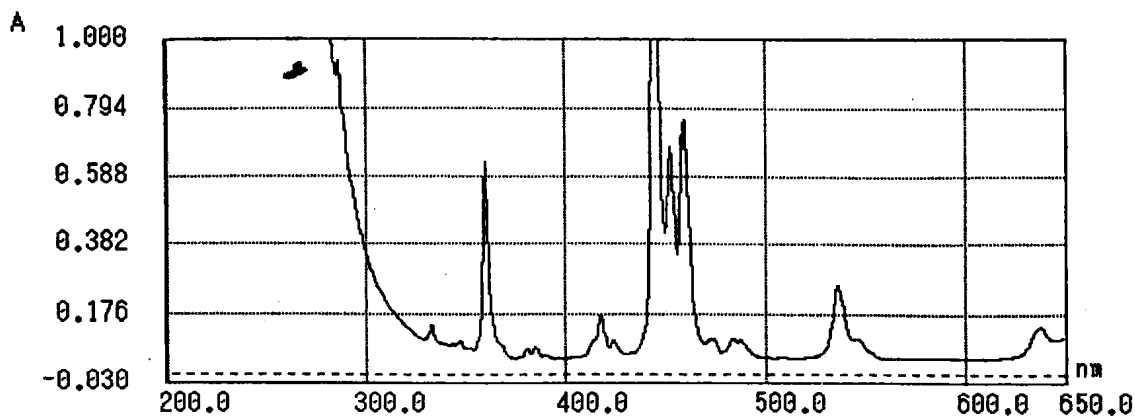


图1-1 钦玻璃的UV—VIS谱图

### 2 红外吸收光谱(IR)

红外吸收光谱图绘制于瑞士Bruker IFS55型付立叶变换红外光谱仪。图谱的横坐标为波数( $\text{cm}^{-1}$ )、纵坐标为透光率(T%)或者吸收度(A),光谱图的基线一般控制在90%以上及最

强峰小于10%透过率为最佳。仪器测试前应按照中国药典2000年版附录IVC红外分光光度法项下的规定进行操作,绘制聚苯乙烯薄膜的红外吸收光谱图对仪器进行校正和检定(聚苯乙烯薄膜的IR图谱见图1-2)。图中选用 $2851\text{cm}^{-1}$ 、 $1601\text{cm}^{-1}$ 、 $1028\text{cm}^{-1}$ 、 $907\text{cm}^{-1}$ 处的吸收峰对仪器的波数进行校正,规定在 $2000\sim 400\text{cm}^{-1}$ 区间允许相差 $\pm 4\text{cm}^{-1}$ 以内,在 $4000\sim 2000\text{cm}^{-1}$ 区间允许相差 $\pm 8\text{cm}^{-1}$ 以内。仪器的分辨率要求在 $3110\sim 2850\text{cm}^{-1}$ 范围内应能清晰地分辨出7个峰, $2924\text{cm}^{-1}$ 与 $2851\text{cm}^{-1}$ 吸收峰的分辨深度不小于18%透过率, $1601\text{cm}^{-1}$ 与 $1583\text{cm}^{-1}$ 吸收峰分辨深度不小于8%透过率,符合性能要求后进行样品测试。

固体化合物采用压片法制样,用样量为 $1\text{mg}$ 左右,压片用的分散剂通常为溴化钾(KBr),为了避免压片时可能发生的离子交换现象,对于盐酸盐类的化合物均采用氯化钾(KCl)压片。

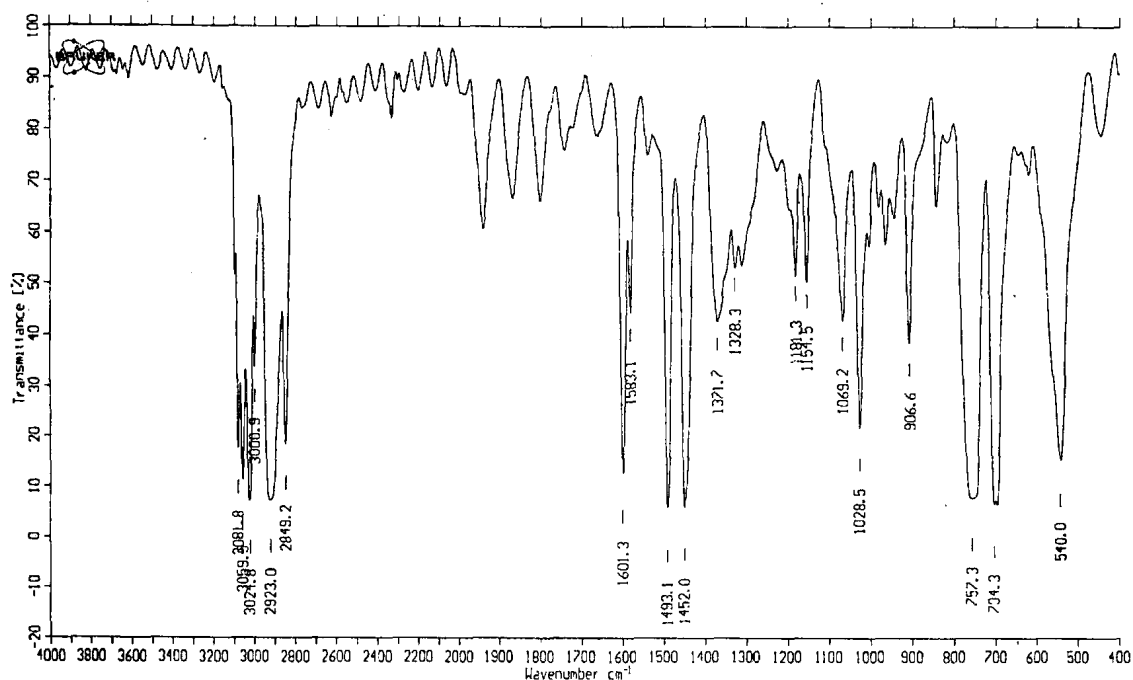


图1-2 聚苯乙烯薄膜的红外吸收光谱图

### 3 核磁共振波谱(NMR)

本书涉及到的核磁共振 $^1\text{H}$ NMR谱(包括重水交换谱)、 $^{13}\text{C}$ NMR谱、DEPT谱、COSY谱、NOESY谱、HMQC谱和HMBC谱均在瑞士Bruker公司ARX-300MHz超导核磁共振仪测得。

其中: $^1\text{H}$ NMR谱、 $^{13}\text{C}$ NMR谱的工作频率分别为300.13MHz和75.4MHz;DEPT谱根据图解析的需要分别选用DEPT-135和DEPT-90标准脉冲程序;COSY谱采用相应的标准脉冲程序, $F_1$ 、 $F_2$ 两域谱宽为相应 $^1\text{H}$ NMR谱的谱宽,实验脉冲间隔 $D_1$ 为1s;NOESY谱采用相应的标准脉冲程序, $F_1$ 、 $F_2$ 两域谱宽为相应 $^1\text{H}$ NMR谱的谱宽,混合时间 $\tau_m$ 根据化合物结构特点进行选择;HMQC谱采用相应的标准脉冲程序, $F_1$ ( $^{13}\text{C}$ )、 $F_2$ ( $^1\text{H}$ )两域谱宽为相应 $^1\text{H}$ NMR谱和 $^{13}\text{C}$ NMR谱的谱宽,实验脉冲间隔 $D_1$ 为1s, $D_2$ ( $^1\text{J}_{\text{CH}}$ 演化时间)为3.8ms;HMBC谱采用相应的标准脉冲程序, $F_1$ ( $^{13}\text{C}$ )、 $F_2$ ( $^1\text{H}$ )两域谱宽为相应 $^1\text{H}$ NMR谱和 $^{13}\text{C}$ NMR谱的谱宽,实验脉冲间隔 $D_1$ 为

1.5s,  $D_2$ 为3.45ms或3.125ms, 选取 $D_6(^{\circ}J_{CH}$ 演化时间)50或100ms以获取 $^1H-^{13}C$ 远程相关峰。

所有二维谱采样数矩阵均为 $1024 \times 256$ , 且 $F_1$ 域零填充至1024进行FT变换, 并根据实验情况采用不同的窗函数处理谱图。所有谱图采样次数根据样品量而定。

常规NMR谱测定使用5mm外径的样品管, 根据不同核的灵敏度取不同的样品量溶解在约0.5ml氘代溶剂中, 配成适当浓度的溶液进行测定。在氘代溶剂的选择上应注意: ①因氘代溶剂的氘代不完全, 在 $^1H$ NMR谱中会出现残留质子的吸收峰; 在 $^{13}C$ NMR谱中因氘代溶剂中的碳受氘核的偶合作用也会出现相应的多重吸收峰。故在配制样品时, 除考虑溶解度外, 还要考虑尽可能的避开溶剂峰的干扰。②因氘代溶剂中含有少量水或样品干燥不好, 导致活泼质子峰被交换而检测不到时, 可选用粘度较大的氘代二甲基亚砜为溶剂, 以获得活泼质子峰。③一些含氮化合物, 由于氮四极矩的偶合作用, 使谱图变得较复杂; 一些化合物在某种氘代溶剂中存在酮式烯醇式互变或同分异构体等, 都会给谱图解析带来困难, 必要时可更换溶剂, 以消除影响因素, 简化谱图, 使其便于解析。

#### 4 质谱(MS)

(1)电子轰击电离质谱图(EIMS)记录于日本岛津GCMS-QP5050A质谱仪, 仪器测样前进行自动调谐, 用全氟三丁胺标准品(全氟三丁胺标准品的EIMS质谱图见图1-3)校正质量数, 符合技术要求后进行样品测试。测试条件: 电离方式为电子轰击离子源(EI); 电离能量70eV; 界面温度230℃; 质量范围在30~700aum。

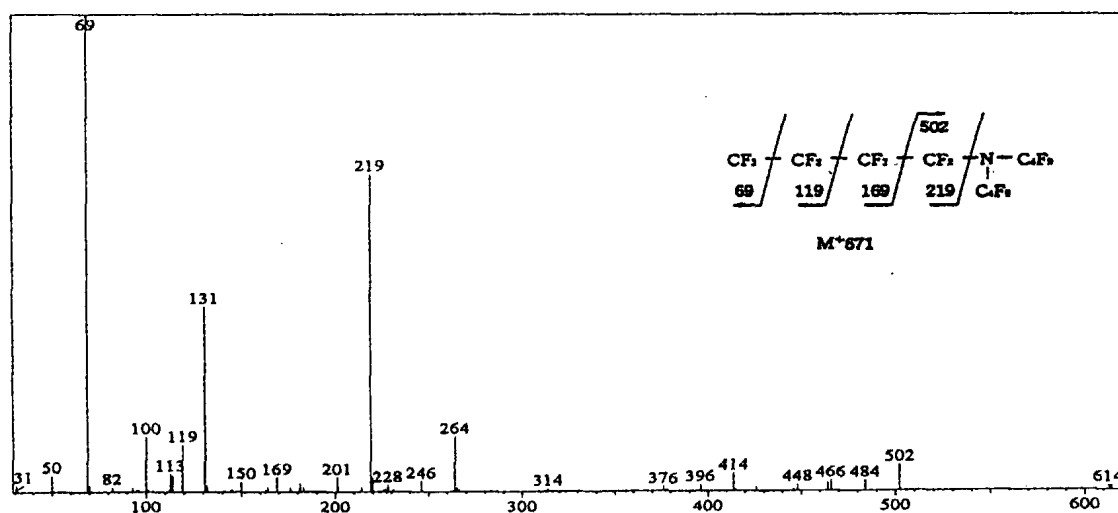


图1-3 全氟三丁胺标准品的EIMS质谱图

(2)电喷雾质谱图(ESIMS)记录于美国Finnigan LCQ型离子阱质谱计。测试条件: 电离方式为电喷雾离子化源(ESI), 正负离子检测; 离子源喷射电压4.25kV; 壳气( $N_2$ )流速: 60a.u. (约为0.90L/min); 辅助气( $N_2$ )流速: 5a.u. (约为0.075L/min); 采用一级全扫描(Full scan  $MS^1$ )、二级全扫描(Full scan  $MS^2$ )、三级全扫描质谱(Full scan  $MS^3$ )方式同时测定。

## 二 有机波谱的信息特征

### 1 紫外吸收光谱

紫外吸收光谱是由分子中电子能级的跃迁而产生的吸光度-波长曲线, 曲线上的吸收峰的强度(摩尔吸收系数 $\epsilon$ )和它所对应的最大吸收波长( $\lambda_{\max}$ )是鉴定化合物的标志。因此, 紫外吸收光谱可以了解分子中的共轭体系和取代基团, 具体提供如下信息: 200~400nm无吸收峰, 为饱和的碳氢化合物; 200nm附近有一个较弱吸收带( $\epsilon$ 小于 $10^3$ )为含有杂原子(氧、氮、硫或卤素)的饱和化合物; 200nm附近、275~295nm处有弱的吸收带( $\epsilon$ 小于 $10^3$ )为含有杂原子双键( $C=O$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 等)的饱和化合物。需要说明的是: 上述基团若存在共轭体系中, 其吸收峰往往被掩盖。在210~250nm有一个强吸收带( $\epsilon$ 为 $10^4$ 左右)为两个共轭单位的烯烃, 再结合310~350nm附近有一个弱的吸收带( $\epsilon$ 小于100)为 $\alpha, \beta$ -不饱和酮和醛; 260~350nm有强的吸收带( $\epsilon$ 为 $10^4$ 左右)为3~5共轭单位的烯烃, 再结合280~295nm有弱的吸收带( $\epsilon$ 小于100)为 $\alpha, \beta$ -不饱和酸和酯; 250~280nm有中等强度的吸收带( $\epsilon$ 为 $10^3$ 左右)及200~230nm有强吸收带( $\epsilon$ 大于 $10^4$ )为取代苯, 在220~250nm又增加了一个强吸收带( $\epsilon$ 为 $10^4$ 左右)说明取代苯中有一个双键取代, 260~300nm有强吸收带为二个共轭单位的取代苯, 300nm以上有强吸收带为三个共轭单位取代苯或者联苯和稠环芳烃。

酸性和碱性溶液紫外吸收光谱是在和其中性溶液紫外吸收光谱比较的前提下, 用来鉴别化合物中的共轭系统是否存在酸性和碱性基团, 通过化合物的酸性和碱性溶液的紫外吸收光谱的吸收带移动来确证其存在。例如: 绘制苯酚的碱性溶液UV谱图, 目的是鉴定酚羟基( $-OH$ )的存在; 苯胺的酸性溶液UV图, 是为了鉴定胺基( $-NH_2$ )的存在。这种鉴定方法在下面的实例中被广泛地应用。

### 2 红外吸收光谱

红外吸收光谱是化合物中的分子吸收不同波长(2.5~25 $\mu m$ )的红外光而引起的分子中原子之间的振、转能级的跃迁所产生的透过率(T%)随波数( $cm^{-1}$ )变化的曲线。曲线上的吸收峰位置( $cm^{-1}$ )、吸收峰的相对强度( $\epsilon$ )及吸收峰的形状(峰宽)三个因素共同反映分子中的各种化学键及官能团的特征, 从而构成了每个分子的整体特征。因而红外吸收光谱的这种高度特征性是作为定性及结构分析最常用的和最有用的依据。

在红外吸收光谱的分析中, 4000~1300 $cm^{-1}$ 称为特征谱带区, 又叫基团区, 因为羟基、胺基、甲基、亚甲基、各类羰基、羧酸盐、苯环及双键等官能团的特征吸收峰都出现在这一区域; 1300~665 $cm^{-1}$ 称为指纹区, 不同的化合物具有不同的指纹特征, 当分子结构有细微变化时, 都会引起指纹区光谱的变化。因此在鉴定分子的官能团时, 指纹区的一些吸收峰常用来做旁证。另外, 每种分子基团或化学键的振动, 往往在特征区和指纹区产生若干个吸收峰, 这些互相依存和相互佐证的吸收峰称为相关峰。所以, 红外吸收光谱确证官能团的原则是: 先特征区, 后指纹区; 先特征峰, 后相关峰; 先否定, 后肯定。例如羧基( $-COOH$ ), 首先看特征区找羧羰( $\nu_{C=O}$ )特征峰, 在1710 $cm^{-1}$ 左右是否有最强峰来推断羧基的存在, 认定后进一步查3350~2500 $cm^{-1}$  ( $\nu_{OH}$ ) (峰宽、中等强度)、1420 $cm^{-1}$  ( $\delta_{OH}$ ) (弱)、1300~1200 $cm^{-1}$  ( $\nu_{CO}$ ) (中等强度)、920 $cm^{-1}$  ( $\delta_{OH}$ ) (面外, 中等强度宽峰)等四个相关峰来进一步证实羧基存在的可靠性。同理, 归

属 $1735\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C=O}})$ 为酯羰基时,需要核对 $1300\sim 1050\text{cm}^{-1}$ 区间的酯谱带(强而宽)作为佐证来确证酯基( $-\text{COOR}$ )的存在。

### 3 核磁共振波谱

在合适频率的射频作用下,引起有磁矩的原子核发生核自旋能级跃迁的现象,称为核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)。根据核磁共振原理,在核磁共振仪上测得的图谱,称为核磁共振波谱(NMR spectrum)。利用核磁共振波谱进行结构鉴定的方法,称为核磁共振波谱法(NMR spectroscopy)。核磁共振波谱法在有机药物的结构鉴定中,起着举足轻重的作用。下面将本书涉及到的核磁共振谱所提供的有机化合物的结构信息及在结构鉴定中的作用作以简单介绍。

(1)质子核磁共振谱( $^1\text{H}$ NMR): $^1\text{H}$ NMR谱是目前研究最充分的波谱,已得到许多规律用于分子结构的研究。从常规 $^1\text{H}$ NMR谱中可以得到三方面的结构信息:1)从化学位移可判断分子中存在质子的类型(如: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}$ 、 $=\text{CH}$ 、 $\equiv\text{CH}$ 、 $\text{Ar}-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $\dots$ )及质子的化学环境和磁环境。2)从积分值可确定每种基团中质子的相对数目。3)从偶合裂分情况可判断质子与质子之间的关系。

连在杂原子上的质子(如: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{SH}$ ),被称为活泼质子,其化学位移范围较宽,一般不易识别,可采用重水交换实验确认。

(2)碳核磁共振谱( $^{13}\text{C}$ NMR):因 $^{13}\text{C}$ 核的自然丰度为1.08%,这使 $^{13}\text{C}$ 核的被检测灵敏度仅为 $^1\text{H}$ 核的 $1/5700$ ,为提高其被检测灵敏度,除在FT-NMR谱仪上通过多次累加以提高信噪比外,目前常规的 $^{13}\text{C}$ NMR谱是采用全氢去偶脉冲序列而测定的全氢去偶谱,该谱图较氢偶合谱不但被检测灵敏度大大提高,一般情况下每个碳原子对应一个谱峰,谱图相对简化便于解析。

$^{13}\text{C}$ NMR谱与 $^1\text{H}$ NMR谱相比,最大的优点是化学位移分布范围宽,一般有机化合物化学位移范围可达 $0\sim 200\text{ppm}$ ,对于不太复杂的不对称分子,常可检测到每个碳原子的吸收峰(包括季碳),从而得到丰富的碳骨架信息,对于含碳较多的有机化合物,具有很好的鉴定意义。

(3)无畸变极化转移增益技术(DEPT):DEPT技术为 $^{13}\text{C}$ NMR谱解析的一种辅助手段,可用以确定有机化合物分子中碳连接氢的数目。从而把 $^{13}\text{C}$ NMR谱中伯、仲、叔、季四种碳信号分开,便于碳谱解析。

在 $^{13}\text{C}$ NMR谱中伯、仲、叔、季四种碳信号均为正峰;在DEPT-135谱中伯碳、叔碳信号出正峰,季碳信号不出峰,仲碳信号出负峰;在DEPT-90谱中只叔碳信号出正峰,伯、仲、季碳信号均不出峰。三个谱画在一张图上进行比较,即可区别伯、仲、叔、季四种碳信号。

(4)同核化学位移相关谱(COSY):COSY实验是二维核磁共振技术之一,它可提供有相互偶合质子之间的化学位移相关信息。本书的COSY谱,采用容易解析的等高线图谱。

(5)二维核欧沃豪斯效应谱(NOESY):在核磁共振中,饱和某一自旋的核,则与其相近的另一个核的共振信号增强(两核之间不一定存在偶合作用),这种现象叫做核的欧沃豪斯(Overhauser)效应,即NOE效应。NOESY是研究测定分子中核Overhauser效应的二维谱方法。

NOESY谱的图形与COSY谱相同,且两图的分析方法也类似,只是图中的相关峰反映的不是质子之间通过化学键的相互偶合关系,而是通过空间相互作用的NOE关系。

(6)异核多量子相干谱(HMQC):HMQC技术是用以测定化合物分子中质子与碳直接相连关系的一种高灵敏度的,反向一键异核相关技术。其谱图可提供直接相连的质子与碳核之

间的化学位移相关信息。

(7)异核多键相关谱(HMBC):HMBC技术是用以测定化合物分子中远程(通常指二键、三键)质子与碳连接关系的一种高灵敏度的、反向多键异核相关技术。其谱图可提供质子同与其相隔二键、三键碳核之间的化学位移相关信息。

在利用核磁共振方法进行有机药物结构鉴定时,需要将<sup>1</sup>H NMR谱、<sup>13</sup>C NMR谱、DEPT谱、COSY谱、HMQC谱和HMBC谱等一维、二维谱联系起来,进行综合解析,最终对<sup>1</sup>H NMR和<sup>13</sup>C NMR谱中所有信号峰进行归属,以检验有机药物的结构是否正确。上述方法在31个有机新药的核磁共振谱解析中,均有不同程度的体现。

#### 4 质 谱

质谱是按照带电粒子—离子的质量 $m$ 对所带电荷 $e$ 之比值(简称质荷比,用 $m/e$ 表示)大小,依次排列所成的图谱。质谱图(见图1-3)横坐标为离子的质荷比(mass charge ratio,  $m/z$ ),纵坐标为离子的相对丰度值(即离子的强度,它可反应离子的稳定性和该化合物的特征)。分子离子的 $m/z$ 值、特征离子、离子相对丰度的分布,在一定程度上可得到如下信息,并应遵守下述裂解规律:

(1)分子离子必须符合“氮规律”。“氮规律”:即分子离子为奇数 $m/z$ 值,则含有奇数个N原子。因为在有机化合物的元素中若质量数为偶数,其化合价也是偶数;质量数为奇数,其化合价也是奇数。只有氮不符合这一规则,氮的质量数是偶数,化合价却是奇数,所以检测的分子结构中是否含有奇数氮,从分子离子峰的 $m/z$ 值就可得到确认。

(2)溴(Br)、氯(Cl)、硫(S)、硅(Si)的同位素离子的贡献:由元素的重同位素构成的离子称为同位素离子。它们在质谱图中总是出现在相应的分子离子或碎片离子的右侧(即质荷比较大的一侧)。利用同位素的丰度比可以推测杂原子的存在。有机化合物中常见的具有较高天然丰度的相差2个质量单位的重同位素的元素有Br、Cl、S、Si。其中:<sup>81</sup>Br相对于<sup>79</sup>Br的丰度为98%,<sup>37</sup>Cl相对于<sup>35</sup>Cl的丰度为32.2%,<sup>34</sup>S相对于<sup>32</sup>S的丰度为4.4%,<sup>30</sup>Si相对于<sup>28</sup>Si的丰度为3.9%。

(3)系列指纹离子:EIMS谱的低质量端系列离子的 $m/z$ 值及强度的分布反映了结构类型 and 饱和度,归纳如下:

- |          |            |                            |
|----------|------------|----------------------------|
| ①烷基系列离子: | $15+(14)n$ | $m/z$ 29、43、57、71.....     |
| ②烯基系列离子: | $13+(14)n$ | $m/z$ 27、41、55、69.....     |
| ③芳香系列离子: |            | $m/z$ 39、52±1、64±1、77..... |
| ④氧系列离子:  |            | $m/z$ 31、45、59、73.....     |
| ⑤氮系列离子:  |            | $m/z$ 30、44、58、72.....     |
| ⑥硫系列离子:  |            | $m/z$ 47、61、75、89.....     |

需要补充的一点是:一些杂原子、官能团和小分子酸的特征离子也出现在低质量区。例如盐酸洛美利嗪的EIMS谱(见图2-27-15)中出现了很强的盐酸分子离子特征峰 $m/z$ 36、38,相对丰度比值3:1,而分子离子区又没有看到氯原子的同位素离子( $M+2$ )峰,证实了盐酸(HCl)的存在。涉及到类似的特征离子的解释将在具体的实例中注释。

(4)有机质谱的基本裂解方式主要分为 $\alpha$ -裂解和 $\beta$ -裂解: $\alpha$ -裂解是C—X和C=X基团周围 $\alpha$ -键的裂解,产物是偶数电子离子。 $\beta$ -裂解又可分为苄基裂解(具有侧链的芳香化合物进行 $\beta$ -键的裂解,产物是偶数电子离子)、烯丙裂解(双键的 $\beta$ -键的裂解,产物是偶数电子离子)、麦氏重排裂解(C=X基团的 $\beta$ -键裂解,同时转移 $\gamma$ -氢原子到X原子上,产物是奇数电子

离子)和RDA裂解(具有环己烯基团的化合物进行环己烯环双键的双 $\beta$ -裂解,产物是奇数电子离子)。裂解强度顺序为:苄基裂解> $\alpha$ -裂解>麦氏重排裂解、RDA裂解,裂解方式所具有的基本结构称为“定向裂解基团”。

### 三 辅助的谱图和数据

对于已知的化合物,除应用有机波谱法解析、确认,还需要依据化合物的性质、特点给与辅助的谱图和数据,在各个化合物的综合解析中附加的谱图和数据有:

(1)比旋度 比旋度是鉴别化合物光学活性的一个物理常数。

(2)熔点 熔点是指一种化合物按照规定的方法测定,由固相熔化成液相时的温度,是该物质的一个物理常数。熔点值也是晶型确证的依据之一,例如本书中论述的替米沙坦有A、B、C三种晶型,不同的晶型有不同的熔点值。

(3)元素分析 含有卤素和金属元素的有机化合物,例如巴柳氮钠、氯雷他定, $\alpha$ -硫辛酸等新药结构中的Na、Cl、S等元素很难由紫外、红外、核磁共振、质谱等有机波谱来确证,需要元素分析数据的支持。

(4)热分析 包括差热分析(DTA)和热重分析(TG)。差热分析是在受控的温度程序下,测量待测物与参照物的温度差与温度关系的一种技术,是测量其能量变化的方法。热重分析是在受控温度程序下,测量化合物的质量变化与温度关系的一种技术,是测量其质量变化的方法。含有水合物的化合物,例如盐酸头孢吡肟含有1个结晶水,应该有相对应的DTA和TG曲线图谱(见盐酸头孢吡肟),其丢失的质量与1个结晶水的质量相符。

(5)粉末X-射线衍射 粉末X-射线衍射(X-Ray)是定性鉴别晶体化合物的方法,每一种晶体物质都有其独特的X-射线衍射图。例如阿德福韦酯是以无定形申报新药的,其粉末X-射线衍射图谱是一个有效的依据(见阿德福韦酯)。

(6)单晶X-射线衍射(SXRD) SXRD是测定手性药物分子构型的首选方法,同时对于解决测定新药结构的其他问题也是强有力的手段。例如依达拉奉的红外、紫外光谱是酮式、烯醇式互变结构的混合谱,很难将峰归属,其构型是由单晶X-射线衍射试验提供的充分的图谱数据,确定其为酮式结构(见依达拉奉)。

(7)不饱和度 饱和碳氢化合物的元素组成是 $C_nH_{2n+2}$ ,若分子中结合1个双键或环,就等于从这个分子中除去两个氢原子,一个三键相当于两个双键,由分子式来计算不饱和度,可估计结构中是否饱和,并可验证波谱解析结果的合理性。

