

高等医药院校教材

药物的波谱解析

主编：彭师奇



北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

药物的波谱解析

主 编 彭师奇

参 编

赵明 王超 于亭
徐友宣 李重华

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

(京)新登字 147 号

YAO WU DE BO PU JIE XI

图书在版编目(CIP)数据

药物的波谱解析/彭师奇主编. —北京:北京医科大学、
中国协和医科大学联合出版社,1998.3

ISBN 7-81034-804-3

I. 药… II. 彭… III. 药物-波谱分析 IV. R914.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 00973 号

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学联合出版社出版发行
(100083 北京学院路 38 号北京医科大学院内)

责任编辑:暴海燕

责任印制:郭桂兰

山东莱芜市印刷厂印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本:787×1092 1/16 印张:20.5 字数:517千字

1998年6月第1版 1998年6月山东第1次印刷 印数:1—3000册

定价:34.80元

药物的波谱解析
——一代插正

前言

新药研究和新药开发是竞争最激烈的领域之一,由新药引发的经济效益和社会效益不是简单的文字或语言能阐明的论题。如果说,经济萧条从不波及医药市场,如果说,地球上的生物无一可能离开药物,绝非耸人听闻。西方发达国家一贯把制药工业作为支柱产业扶持,在 21 世纪的世界经济竞争主战场上,新药研究和开发无疑是一条重要战线。

改革开放以来,一方面国外新药象潮水一样涌入我国市场,一方面对知识产权实行保护措施堵塞了新药仿制的渠道。民族制药工业背着沉重的包袱开始调整产业结构。按照国家经济发展的需要,药学教育已经开始进行相应的改革。建设合乎新药研究与开发要求的学科群,被视为教学安排的基点。化学学科,药学学科,医学学科及生物学科四大学科群体在药学教学中的权重正在变化。今后的学时分配将进一步向药学学科和医学学科及生物学科倾斜。在学制限定的时间里,向学生输送学科覆盖面如此广阔的知识,单纯的课堂教学必定束手无策。改革现有的教材,使学生获得自我发展的能力,是出路之一。

“药物的波谱解析”这本教材的基本目标就是为学生提供药物结构测定的现代知识与技能。紫外、红外、核磁和质谱习惯叫四大光谱。新药的四大光谱数据是新药申报的必要文件之一。药学研究人员若不懂四大光谱,后果不堪设想。“药物的波谱解析”由药物化学教研室的药物化学教员讲授,并非偶然。该事实充分反映了本课程的知识对于药学工作者的重要性,学生应从中得到一些启迪。

在过去的教学中,我们既熟悉了新药研究对波谱的最基本的要求,又熟悉了学生的普遍难点。编写本教材时,为满足这两个方面的要求,在选材、阐述和表达上着力进行斟酌。为了培养学生的自我开拓能力,与药物有关的图谱数量比普通的波谱教材多些,尤其在图题下对图谱作了必要的讲述。为了使學生把握各章的重点,每章都加了摘要,这些显示了与一般教材的差别。为了满足学生学习天然药物化学课程需要,比较扼要介绍了 ^{13}C 核磁共振光谱。

在本科教育中,教材占有重要地位。与专著不一样,教材不仅要考虑授课对象,还要考虑它自身在整个课程设置中的地位,与其它课程的关系,以及核定的教学时数等。不论社会如何发展,学科如何发展,本科教育如何发展,培养学生的基本技能、给学生讲授基础理论、为学生提供基础知识应当是编写教材的基本出发点。本教材在编写过程中力求体现这种认识。我们坚信,虽然每时每刻都有新知识和新素材问世,一本教材不可能面面俱到地介绍庞杂的内容,但只要把握住基本概念,掌握了基本技能,就具备了自我发展的能力,未来便可以自如地接受新知识,掌握新技能。

彭师奇

一九九七年三月

序

论结构测定及在药物研究中的地位

摘要:结构测定依据的实验数据随着科学技术的进步不断完善,早期依赖的某些理化性质,例如熔点、沸点、折光率等等,已不能满足结构测定的要求。与光谱相联系的方法,已经成为确定结构的有力手段。新化学单体,若没有完备的光谱数据及元素分析结果,则难以被同行认可。新药申报文件对光谱提出了详尽要求,这些要求具有权威性。

药物结构的含义是什么?在不同的层次上,药物化学家倾向于接受不同层次的含义。在最基本的意义上,结构是指原子之间键合的次序。例如(4-甲基环己-1-基)甲酸、(3-甲基环己-1-基)甲酸和(3-羟基-4-甲基环己-1-基)甲酸的分子式虽然都是 $C_8H_{14}O_2$,但它们具有明显不同的结构(见图 0.1)。其中第一个化合物和第二个化合物互为位置异构体。第三个化合物是前两个化合物的功能基异构体。这三个化合物具有不同的原子键合模式,因而具有不同的分子结构。由于它们的分子式相同而结构不同,所以称为结构异构体。应当说这是最基本水平的结构含义。这样,从某种意义上说,结构测定的目标是确定分子中的原子及功能基的连接次序与方式。

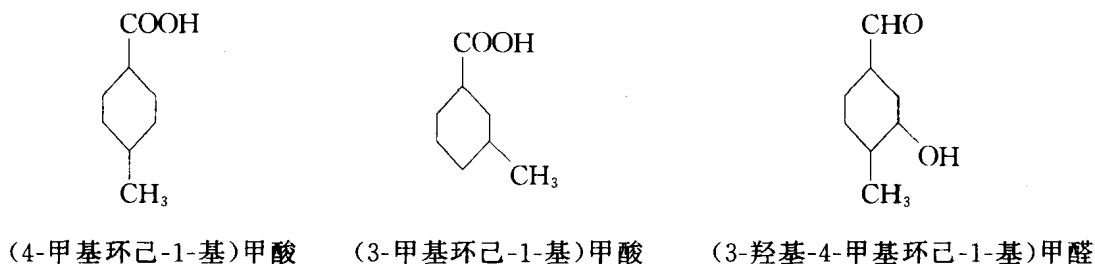


图 0.1 $C_8H_{14}O_2$ 的三种同分异构体

(4-甲基环己-1-基)甲酸中的两个取代基可以位于六元环的同侧或异侧,得到顺式和反式两种结构(见图 0.2)。这两个分子中原子的连接次序相同,仅基团的空间排布不一样,称为立体异构体。顺式(4-甲基环己-1-基)甲酸和反式(4-甲基环己-1-基)甲酸作为立体异构体可使用更专门化的名称,叫几何异构体中的非对映异构体。应当说,这是第二个层次的结构含义。

对映异构体是另一类重要的立体异构体。一对对映异构体互为不能重叠的镜影关系。(3-甲基环己-1-基)甲酸的反式体和顺式体都存在对映异构体。从这种意义上讲,结构测定的第二个目标是确定分子中原子的空间排布。

(4-甲基环己-1-基)甲酸的顺、反两种异构体都可以取椅式构象。例如它的顺式异构体分子中的甲基处于 e 键位和 a 键位可以造成两种异构体, e-甲基-a-羧基环己烷和 a-甲基-e-羧基环己烷。这两种异构体是绕单键旋转造成的,更确切地说是环翻转造成的,应称构象异构体(见图 0.3)。从这种意义上说,结构测定的第三个目标是确定分子中原子绕单键旋转的空间排布。

一、分子量和分子式

很多场合下,结构测定的首要任务是确定药物的分子量和分子式。有多种方法可以用来测定药物的分子量,例如凝固点或熔点降低法,沸点升高法,以及蒸汽压测定等。这些方法的特点是不需要贵重仪器和设备,物理化学的实验教材中对这些方法有详细的描述。不过,用质谱测定药物的分子量更可靠、更方便、更容易。高分辨质谱仪提供的分子量可以达到6位或7位有效数字。由于碳、氢、氧、氮的原子量不是整数,小数点后的数字是确定原子的可靠特征。这样一来,精细的分子量几乎对应于原子组合的唯一方式。从表或计算机的分子量数据库中得到的精细分子量应对应于分子式。

药物化学家测定分子量的更经典的方法是通过定量元素分析求出经验式(元素的最小整数比),该经验式通过一个公共因子与分子式相关联。元素分析对于提供结构证据是不可缺少的背景,报道新化合物时,几乎所有的杂志都要求提供元素分析。原子的百分数(x)被原子量(M)除,得到分子中该元素的相对原子当量($E=x/M$)。如果按所述的方法计算,即可求出分子中所有元素的相对原子当量。所得的相对原子当量 $E, E', E'' \dots$ 被最小的相对原子当量(例如 E'')除,使转化为 $E/E'', E'/E'', 1.0$ 。然后这些数值被最小的整数 n 乘,得到所有数值的整数值: $nE/E'', nE'/E'', n$ 。过程表示如下:

	碳	氢	氧
元素分析(x)	48.57	8.19	43.24
相对原子($E=x/M$)	$48.57/12.01=4.04$	$8.19/1.008=8.12$	$43.24/16.00=2.70$
最简比例(E/E'')	$4.04/2.70=1.5$	$8.12/2.70=3.01$	$2.70/2.70=1.00$
(nE/E'')	$2 \times 1.5=3$	$2 \times 3.01=6$	$2 \times 1.00=2$
经验式	C_3	H_6	O_2

这样算得的结果为经验式。分子式可以是这个式子的倍数,所以是不确切的结果。这种方法不可以区别碳或氢差别很小的分子,受实验误差百分数的影响,对样品的纯度很敏感。由于这些原因,应优先使用高分辨质谱仪测定分子量。不过元素分析在测定化合物的纯度方面仍然非常重要。

分子式本身提供的结构信息超出元素个体这一简单事实。往烷烃中引入一双键或环,氢原子数减少。这样直链烷烃的通式为 C_nH_{2n+2} ,烯烃为 C_nH_{2n} 。仔细检查分子式可以提供不饱和和位点数。一个环为一个不饱和和位点,一个双键为一个不饱和和位点,一个三键为两个不饱和和位点。

分子的不饱和数(U)可由下式求出:

$$U = C + 1 - \frac{1}{2}(X - N)$$

式中 C 为4价元素(C, Si 等)的原子数, X 为1价元素(H , 卤素等)的原子数, N 为3价元素(N, P 等)的原子数。烷烃的通式最全,因它的不饱和数为零。二价元素(例如 O 和 S)只增加键长,不影响饱和数,所以不出现在通式中。三价元素加氢,一价元素减氢。(4-甲基环己-1-基)甲酸、(3-甲基环己-1-基)甲酸和(3-羟基-4-甲基环己-1-基)甲醛的通式为 $C_8H_{14}O_2$,它们的不饱和数均为 $8+1-0.5 \times 14=2$,一个不饱和数在环上,一个不饱和数在羰基的 π 键上。

未知物是如何生成的常常可以提供与分子结构相关的重要信息。一步药物合成反应的结果通常都可以预测,或者至少可以限定在一定的范围内,所以在完成元素分析和光谱测定之

前,药物合成反应可以提供可观的信息。例如氢化还原含环己烷的分子应当不涉及环;不含氮和卤素的酯进行格氏加成反应,应当不改变氮和卤素的含量;消除反应生成的分子应含新的双键而不含离去基。虽然这些推演可以不言自明,但它们通常提供了用光谱建构的分子的剩余部分的基础。

二、结构测定中的光谱方法

1. 核磁共振光谱(NMR)

NMR 可以提供与磁核的类型及数量相关的信息,例如可以提供 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中含两类碳,比例为 1:1,含三类氢,比例为 3:2:1。NMR 实验包括改变磁活泼核的自旋状态。检测的最普遍核是 ^1H 和 ^{13}C 。NMR 实验中可以提供各个核上的化学位移值。通过对化学位移的分析可以推导出药物分子的部分结构乃至全部碳的连接方式。碳核的相互作用通过测定耦合常数反映出来,进一步提供分子的亚结构信息。由于耦合常数还依赖于分子中相互作用的碳核距离,所以可进一步获得立体化学信息。此外,通过药物合成反应可以使核在分子内移动或在分子间移动,所以 NMR 被用来跟踪许多药物合成反应类型。虽然 NMR 实验适用于任何物态的药物分子,但常规实验是使用溶液。NMR 的样品用量为近毫克量,样品要求很纯。实际上,NMR 是药物结构解析的最一般手段。当然,无机分子和生物有机分子的结构也可用 NMR 进行测定。

2. 红外光谱(IR)

分子的红外光谱源于分子内的基团振动。红外光谱可以提供与药物分子结构及对称性相关的大量信息。红外光谱由于样品容易制备,仪器操作比较简单,因而使用非常广泛。小型的棱镜红外光谱价格便宜、简便、容易操作。

任何药物分子的红外光谱都具有唯一性,可以象指纹一样用于鉴别目标。一些功能基的振动总能在确定的波数区间出现特征吸收,该特征吸收并不会因为含该功能基的分子而变化。正因为如此,红外光谱特别适用于鉴别分子中的功能基,例如羰基和硝基。NMR 提供分子骨架的碳和氢的信息,红外光谱则提供重要的亚结构信息。近年来由于微机技术发展使得付里叶变换红外光谱的理论优势可以实用化。可是,不论获得药物分子红外光谱的手段先进到什么程度,解谱过程总不可避免。

3. 紫外光谱(UV)和圆二色散(CD)

电子吸收光谱用于测定分子从电子的基态向电子的激发态跃迁的能量和概率。跃迁包括电子从占用轨道向未占用的轨道跃迁。由于药物分子典型地都包括大量的占用轨道和未占用轨道,因而可以有多种不同的从基态开始的跃迁。在紫外和电磁谱的可见区可以找到相关的跃迁能量。药物化学中最重要的电子跃迁是最低能量的跃迁,也就是从最高占用轨道或非键轨道向最低未占用轨道的跃迁。与这些状态有关的信息或者通过紫外光谱获得,或者通过圆二色散获得,圆二色散仅对手性药物敏感。紫外光谱和圆二色散都来自于相同的光物理过程,即使药物分子从电子的基态向激发态跃迁。这样,紫外光谱,圆二色散与相关的旋光色散(ORD)都用于提供精确接近并相关的结构信息是不足为奇的。

紫外光谱、圆二色散以定性的方式用于一些功能基的测定,即测定一些生色团,从吸收峰的位置和强度来判定功能基。此外,它们可用于测定相邻生色团的相互作用,例如通过谱的位移测定共轭酮的相互作用,用于跟踪使生色团发生变换的化学反应和光化学反应。圆二色散实际上可以根据手性规则确定药物分子的绝对构型或构象。这些方法亦可用于定量分析,例如用于测定溶液的浓度,以便跟踪反应动力学,测定平衡常数。这类测定有极高的灵敏度,甚至可测

定低至 10^{-9} mol/L 的溶液。

4. 质谱(MS)

质谱用于检测气相离子,这种气相离子是分子在电子撞击下产生的。质谱提供的分子量包括近似分子量(最接近的整数)和精细分子量(5位以上有效数字)两类。除完整的分子离子外,常常生成碎片离子,通过碎片离子可以拼凑分子结构。质谱实验包括气相下生成离子,测定离子的质荷比和相对丰度。一系列以电场或磁场性质为基础的技术中的任何一种技术都可以完成这些测定。同位素由于质量不同,可以被质谱仪识别,从而可以对含稳定同位素的药物分子进行定性或定量分析。

任何物态的药物分子都可以用质谱进行检测,包括固态下易变和热不稳定的样品。混合物通常都用质谱进行检测,特别是与气相色谱、液相色谱联机的质谱仪用于混合物分析。质谱的最大长处是它的灵敏度高,样品用量小,甚至 10^{-12} mol/L 也可检出,常规质谱的样品量可低至 10^{-6} g。

质谱实验中永恒地发生化学反应,有时可以跟踪动力学过程,进行热力学测定,或者在质谱仪中制备新化合物。

三、新药药学指导原则对光谱的要求

按照新药药学指导原则,凡合成、半合成药物或由天然产物中提取的单体或组分中的主要组分,都应确证其化学结构。确证结构的方法,除延用经典的理化分析和元素分析(若使用高分辨质谱,可免做元素分析)方法外,应采用目前国内外普遍使用的红外、紫外、核磁共振和质谱,必要时还应增加其它方法,如圆二色散、X光衍射、热分析等。确证结构均应附图谱。附图应为原图的复印件或照片,不得使用手工描绘的图谱。图谱及图谱上的标记与数据应清晰,并详细注明检测仪器的型号及测试的具体条件。各波谱分析检测的数据应分别列表说明,注明归宿,质谱还应附裂解图。

新药药学指导原则对光谱测定有详尽的规定可供参考。

张礼和

一九九八年五月

目 录

序 论结构测定及在药物研究中的地位

一、分子量和分子式	(III)
二、结构测定中的光谱方法	(IV)
1. 核磁共振光谱(NMR)	(IV)
2. 红外光谱(IR)	(IV)
3. 紫外光谱(UV)和圆二色散(CD)	(IV)
4. 质谱(MS)	(V)
三、新药药学指导原则对光谱的要求	(V)

第一章 紫外光谱

第一节 基本原理及基本概念 (1)

一、紫外光谱图	(1)
二、紫外光谱仪	(3)
1. 光源	(3)
2. 单色器	(3)
3. 吸收池	(3)
4. 检测器	(4)
三、实验技术	(4)
四、Beer-Lambert 定律	(4)
五、有机药物分子的电子跃迁类型	(5)
1. $\sigma \rightarrow \sigma^*$ 跃迁	(5)
2. $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁	(6)
3. $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁	(6)
4. $n \rightarrow \sigma^*$ 跃迁	(7)
六、发色团和助色团	(8)
1. 发色团	(8)
2. 助色团	(8)
七、吸收带	(8)
1. R 带	(8)
2. K 带	(8)
3. B 带	(9)
4. E 带	(9)
八、溶剂效应	(9)

第二节 药物的紫外吸收光谱 (10)

一、饱和烃	(10)
二、脂肪醇、胺和卤化物	(10)
三、不饱和烃	(11)
1. 烯烃	(11)
2. 孤立炔烃	(12)
四、羰基化合物	(12)

五、硫羰基化合物·····	(12)
六、硝基和亚硝基化合物·····	(12)
七、 α,β -不饱和羰基化合物·····	(12)
八、芳香烃·····	(13)
1. 苯的 π 轨道及紫外特征·····	(13)
2. 单取代苯的吸收带·····	(14)
3. 二取代苯的吸收带·····	(15)
九、多环芳烃的吸收带·····	(16)
1. 联苯类化合物的吸收带·····	(16)
2. 稠环芳烃·····	(16)
十、芳杂环化合物·····	(17)
1. 五元芳杂环化合物的吸收带·····	(17)
2. 六元芳杂环化合物的吸收带·····	(17)
3. 稠芳杂环化合物的吸收带·····	(18)
十一、杂类·····	(18)
1. 电荷转移复合物吸收带·····	(18)
2. 跨环效应吸收带·····	(18)
第三节 紫外光谱的应用·····	(19)
一、推测功能基·····	(19)
二、推测异构体·····	(19)
1. 酮式/烯醇式互变异构·····	(19)
2. 顺反异构体·····	(19)
三、定量分析·····	(19)
1. 单组分分析·····	(19)
2. 多组分分析·····	(21)
四、测定分子量·····	(21)
第二章 红外吸收光谱	
第一节 红外吸收光谱的基本概念·····	(26)
一、红外吸收与分子偶极矩的关系·····	(26)
二、分子振动模型·····	(27)
三、谐振子与真实分子的非谐性·····	(29)
四、简正振动分子的红外光谱·····	(30)
1. 简正振动的描述·····	(30)
2. 简正振动与红外吸收光谱·····	(31)
3. 简正振动类型·····	(33)
五、选律、基频、倍频及组频·····	(34)
1. 选律·····	(34)
2. 基频及倍频·····	(34)
3. 非谐振子的倍频·····	(34)
4. 基频、倍频与组频·····	(35)

六、双原子分子的转动	(35)
七、振-转光谱	(37)
第二节 功能基与特征频率	(40)
一、功能基、特征频率以及区间	(40)
二、影响功能基特征频率的因素	(42)
1. 分子的对称性	(42)
2. 振动耦合	(42)
3. 氢键	(44)
4. 电性效应	(46)
5. 物态	(47)
第三节 红外光谱实验技术	(48)
一、仪器与设备	(48)
二、被测样品及预处理	(49)
1. 气体样品	(49)
2. 液体样品	(49)
3. 固体样品	(51)
第四节 基团特征吸收带	(53)
一、烃类的特征吸收带	(53)
1. 烷烃的特征吸收带	(53)
2. 烯烃的特征吸收带	(59)
3. 炔烃的特征吸收带	(65)
4. 芳烃的特征吸收带	(66)
二、醇和酚的特征吸收带	(75)
1. 羟基的伸缩振动	(76)
2. 碳氧的伸缩振动	(79)
3. 羟基的面内弯曲振动	(80)
4. 糖类的吸收带	(81)
三、醚、环氧化物及过氧化物的特征吸收带	(82)
四、羰基化合物的特征吸收带	(85)
1. 醛的特征吸收带	(87)
2. 酮类的特征吸收带	(88)
3. 羧酸及羧酸盐的特征吸收带	(92)
4. 酯的特征吸收带	(95)
5. 酰卤和酸酐的特征吸收带	(97)
五、含氮化合物的特征吸收带	(99)
1. 胺和亚胺的特征吸收带	(100)
2. 酰胺的特征吸收带	(101)
3. 氨基酸和铵盐的特征吸收带	(104)
4. 硝基和亚硝基化合物的特征吸收带	(106)
5. 氰和偶氮化合物的特征吸收带	(107)

6. 其它含氮化合物的特征吸收带·····	(109)
7. 含氮化合物与相关化合物的特征吸收带·····	(109)
六、杂环化合物的特征吸收带·····	(110)
七、有机硫化物的特征吸收带·····	(111)
1. 砷和亚砷的特征吸收带·····	(111)
2. 巯基化合物的特征吸收带·····	(112)
3. 含硫羰基化合物的特征吸收带·····	(112)
八、含卤化物的特征吸收带·····	(112)
1. 脂肪卤化物的特征吸收带·····	(112)
2. 芳香卤化物的特征吸收带·····	(112)
九、含磷化合物的特征吸收带·····	(113)
1. 磷酸及磷酸酯化合物的特征吸收带·····	(113)
2. 芳香族磷化物的特征吸收带·····	(114)
第五节 红外光谱习题·····	(115)
一、最佳选择题·····	(115)
二、配伍选择题·····	(118)
三、结构判别题·····	(119)
四、结构指定题·····	(119)
第三章 核磁共振氢谱	
第一节 氢谱的基本概念·····	(122)
一、原子核自旋角动量和磁矩·····	(122)
二、核磁共振现象·····	(123)
三、弛豫过程·····	(124)
1. 磁场中原子核的磁能级分裂与原子核在磁能级上的分布·····	(124)
2. 弛豫过程(使低能级上磁核永远多于高能级上磁核的驱动力)·····	(125)
第二节 化学位移(确定峰位的重要参数)·····	(127)
一、核外电子的抗磁屏蔽($\sigma_{抗}$)·····	(128)
二、核外电子的顺磁屏蔽($\sigma_{顺}$)·····	(128)
三、远程屏蔽($\sigma_{远}$)·····	(129)
四、图谱中化学位移的表示方法·····	(129)
第三节 自旋耦合(确定峰型的重要参数)·····	(130)
第四节 核磁共振的信号强度(反映同类质子数量的惟一参数)·····	(135)
第五节 质子核磁共振谱·····	(136)
一、质子的化学位移与结构·····	(136)
1. 取代基电性效应·····	(136)
2. 碳原子的杂化状态·····	(138)
3. 邻近基团磁各向异性效应·····	(139)
4. 溶剂的影响·····	(141)
二、质子化学位移的计算·····	(144)
1. 饱和碳上质子化学位移的计算·····	(145)

2. 烯质子化学位移的计算.....	(146)
3. 取代苯环质子化学位移的计算.....	(147)
第六节 质子的耦合常数.....	(149)
一、邻碳耦合	(149)
1. 饱和体系的邻碳耦合.....	(150)
2. 烯键的邻碳耦合.....	(153)
二、同碳耦合	(154)
1. 键角.....	(155)
2. 取代基的电性效应.....	(155)
三、远程耦合	(156)
四、芳环及芳杂环质子间的耦合	(156)
第七节 分子中质子交换.....	(157)
一、以单键旋转受阻为参照物的质子交换	(158)
二、杂原子上活泼氢的交换	(160)
三、环的翻转	(165)
四、酮式-烯醇式互变异构	(166)
第八节 自旋系统与氢谱谱线.....	(168)
一、位移等价质子	(168)
1. 质子间有对称轴或对称面.....	(168)
2. 分子中的活泼质子通过单键自由旋转可以快速交换化学环境.....	(172)
3. 化学环境不同 δ_H 值相等的质子	(172)
二、磁等价质子	(172)
三、自旋系统的命名与图谱的级别	(174)
1. 自旋耦合系统.....	(174)
2. 一级图谱.....	(174)
3. 二旋系统.....	(177)
4. 三旋系统.....	(180)
5. ABC 及更高级的自旋系统	(185)
6. 虚假耦合导致的复杂裂分.....	(186)
7. 高级图谱的偶然简单化.....	(187)
第九节 核磁共振实验技术.....	(188)
一、仪器及实验方法	(188)
1. 仪器.....	(188)
2. 样品处理.....	(190)
3. 解析氢谱的辅助技术.....	(191)
4. 核 Overhauser 效应 (NOE)	(193)
5. 重氢交换.....	(194)
6. 位移试剂.....	(194)
7. 改变溶剂.....	(196)
第十节 核磁共振氢谱习题.....	(196)

一、最佳选择题	(196)
二、结构指定题	(200)
第四章 ^{13}C 核磁共振谱	
第一节 脉冲傅里叶变换技术(PFT)	(202)
第二节 ^{13}C 核磁共振中的去耦及相关技术	(205)
一、质子宽带去耦	(205)
二、质子偏共振去耦	(206)
三、自旋回波技术(ATP)	(209)
四、选择性质子去耦	(211)
五、门控去耦	(211)
六、反门控去耦	(212)
七、氘代	(213)
八、位移试剂	(213)
第三节 弛豫时间	(213)
一、自旋-晶格弛豫(T_1)	(213)
1. 偶极-偶极弛豫	(213)
2. 自旋-旋转弛豫	(214)
3. 四极矩弛豫	(215)
4. 标量耦合弛豫(SC 机制)	(215)
5. 化学位移各向异性产生的弛豫(CSA 机制)	(216)
6. 顺磁弛豫(para 机制)	(216)
二、自旋-自旋弛豫(T_2)	(216)
三、分子运动速度和弛豫时间	(218)
四、弛豫时间和药物结构的关系	(218)
1. 分子的大小与 T_1 值	(218)
2. 碳的取代程度与 T_1 值	(218)
3. ^{13}C 核在分子中的化学环境与 T_1 值	(219)
五、弛豫时间的测量	(220)
第四节 ^{13}C 的化学位移	(224)
一、烷烃 ^{13}C 的化学位移	(224)
二、烯烃中 ^{13}C 的化学位移	(230)
三、炔烃中 ^{13}C 的化学位移	(233)
四、芳烃中 ^{13}C 的化学位移	(234)
五、羰基化合物 ^{13}C 的化学位移	(236)
第五节 碳谱中的耦合常数	(238)
第六节 碳谱习题	(241)
一、最佳选择题	(241)
二、结构指定题	(242)
第五章 质谱	
第一节 原理和仪器	(244)

一、原理	(244)
二、仪器	(246)
1. 高真空系统	(246)
2. 进样系统	(246)
3. 离子源	(246)
4. 质量分析器	(247)
5. 检测器	(249)
三、质谱表示法	(249)
1. 图谱	(249)
2. 表谱	(249)
四、分辨率	(250)
第二节 质谱中的主要离子类型	(251)
一、正电荷离子的表示方法	(251)
二、分子离子	(251)
1. 分子离子峰的位置	(251)
2. 分子离子的稳定性	(251)
3. 分子离子峰的裁定	(252)
三、增强分子离子峰的措施	(253)
1. 降低轰击电子流的能量	(253)
2. CI	(253)
3. FI	(254)
4. FD	(254)
5. FAB	(254)
6. ESI-MS	(255)
7. 制备衍生物	(258)
四、同位素离子	(259)
五、Beynon 表及应用	(261)
六、亚稳离子	(263)
七、重排离子	(264)
八、多电荷离子	(364)
第三节 裂解	(264)
一、共价键按三种方式裂解	(265)
1. 均裂	(265)
2. 异裂	(265)
3. 半异裂	(265)
二、裂解中按两种方式消除	(265)
1. 消除中性分子的裂解	(265)
2. 消除游离基的裂解	(265)
3. 消除过程中碎片的电子与质量	(266)
三、裂解过程对结构的依赖性	(266)

1. 断裂一根键·····	(266)
2. 断裂两根键·····	(269)
3. 环裂解加氢转移·····	(273)
第四节 药物的结构类型与质谱·····	(274)
一、烃类的质谱·····	(274)
1. 烷烃的质谱·····	(274)
2. 烯烃的质谱·····	(276)
3. 芳烃的质谱·····	(276)
二、醇和酚的质谱·····	(278)
1. 脂肪族饱和醇的质谱·····	(278)
2. 脂环醇的质谱·····	(280)
3. 不饱和醇的质谱·····	(281)
4. 苯酚和芳基烷基醇的质谱·····	(282)
三、醚的质谱·····	(283)
1. 饱和脂肪醚的质谱·····	(284)
2. 不饱和脂肪醚的质谱·····	(285)
3. 芳醚的质谱·····	(287)
4. 环醚的质谱·····	(288)
四、醛和酮类的质谱·····	(288)
1. 醛的质谱·····	(288)
2. 酮的质谱·····	(290)
五、羧酸和羧酸酯的质谱·····	(293)
1. McLafferty 重排·····	(293)
2. α 断裂·····	(293)
六、胺的质谱·····	(295)
1. 脂肪胺的质谱·····	(295)
2. 芳胺的质谱·····	(296)
3. 脂环胺的质谱·····	(297)
七、酰胺的质谱·····	(298)
八、腈的质谱·····	(299)
九、硝基化合物的质谱·····	(300)
十、卤化物的质谱·····	(301)
十一、硫化物的质谱·····	(302)
第五节 质谱习题·····	(304)
一、最佳选择题·····	(304)
二、结构指定题·····	(307)

第一章 紫外光谱

摘要:紫外光谱涉及电子在分子轨道上的跃迁及各种跃迁对应的吸收带对结构的依赖关系。虽然紫外吸收带的数目少,峰宽且平,对结构的敏感性差,但作为辅助方法,在结构测定中仍很有用途。紫外光谱中总结的一些经验规律可用于推断共轭系统及发色团的存在,或用于验证用其它方法推演的结构。紫外分光光度计应用广泛,是常规测试仪器之一,操作简单,方便易行。

第一节 基本原理及基本概念

图 1.1 所示的电磁波谱中,紫外光区和可见光区夹在 X 射线与红外光区之间,对应的波长为 4~800 nm,属于电磁辐射波。

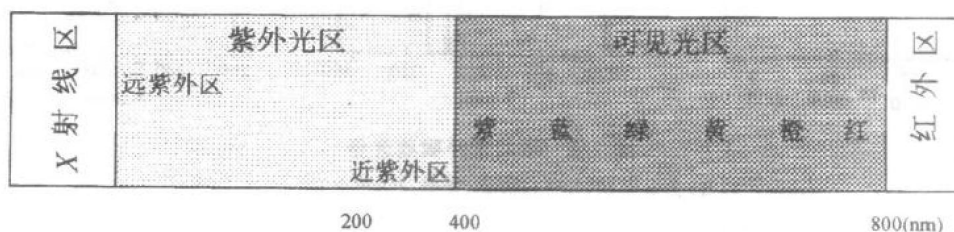


图 1.1 药物研究中的紫外光谱是指近紫外区的吸收光谱,通常用 UV 表示

紫外光区分远紫外区(4~200 nm)和近紫外区(200~400 nm)两段。许多物质包括空气中的水蒸汽、氧、氮及二氧化碳等在远紫外区都有吸收。这样,在 4~200 nm 测定样品时,必须排除光路系统中存在的这些气体,以免干扰。最简单的做法是将系统抽真空,这就是远紫外区称真空紫外区的原因。将光路系统抽真空不是一种简单操作,加上 4~200 nm 对结构测定的重要性不大,平时使用远紫外区的机会不多。玻璃在近紫外区可产生强吸收,在 200~400 nm 测定时,光学元件必须使用石英制品,这就是近紫外区又称石英区的原因。药物研究中指的紫外光谱就是 200~400 nm 的近紫外区的吸收光谱,常记作 UV。

一、紫外光谱图

紫外光谱图就是通常绘制的紫外吸收曲线。曲线的纵坐标或为吸收强度,即摩尔吸光系数 ϵ ,有机药物的 ϵ 变化很大,小则数十,大则数十万,此时表示为 $\lg \epsilon$ (或百分吸光系数 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$)、或为吸收度 (A)、或为透光率 (T)。曲线的横坐标为波长 (λ) 或波数 ($\bar{\nu}$)。纵坐标选用 ϵ 、 $\lg \epsilon$ 或 A 时,吸收带的最高点就是最大吸收;纵坐标选用 T 时,则曲线的最低点就是最大吸收(见图 1.2)。不论纵坐标选用什么单位,同一化合物的最大吸收对应的波长 ($\lambda_{\max}$) 不变。紫外吸收光谱又称紫外吸收曲线。以吸收度为纵坐标时,曲线的峰称吸收峰,峰对应的波长称最大吸收波长(或特征波长);曲线的谷对应的波长称最小吸收波长 ($\lambda_{\min}$);峰旁边的小的曲折称肩峰;短波区的吸收曲线吸收强,不形成峰,称末端吸收。有机药物由于结构复杂,既可出现数个最大吸收峰,也