



波谱学在结构鉴定中的应用

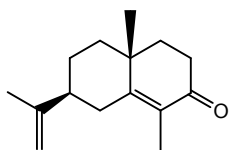
史清文 教授

QQ 46897262

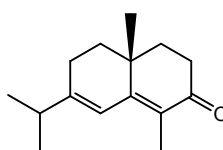
<http://202.206.48.73/tryw1/default.asp>



如何区别下列两个化合物



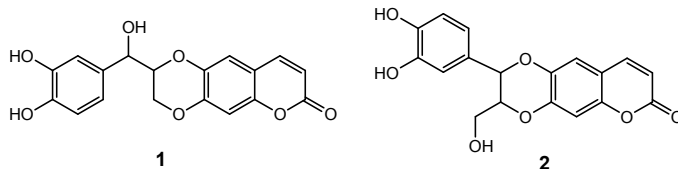
1



2

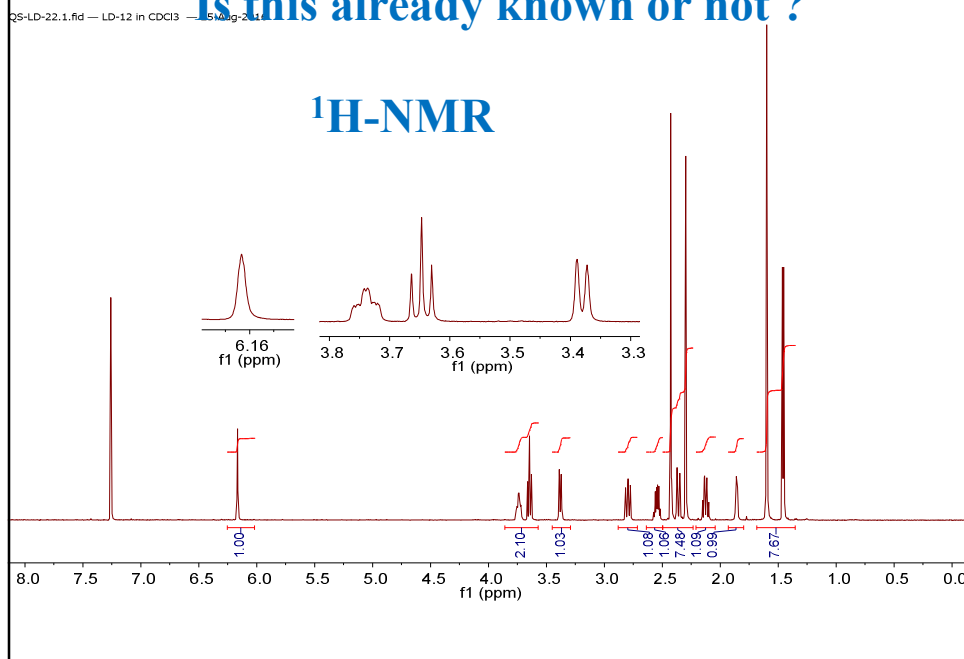
如何区别下列两个化合物

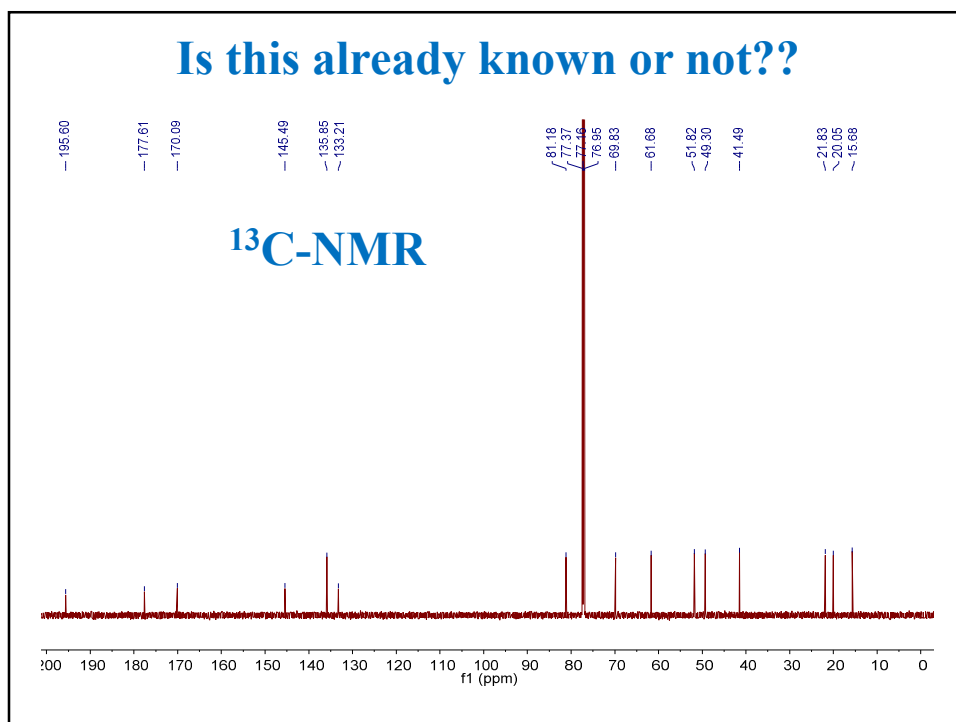
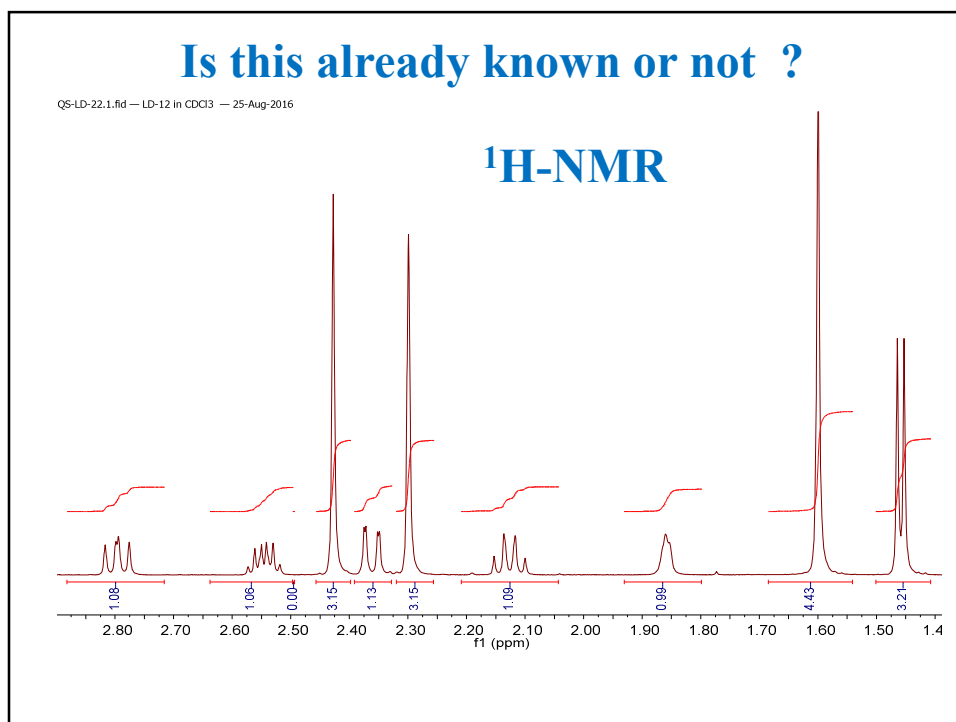
猫眼草素

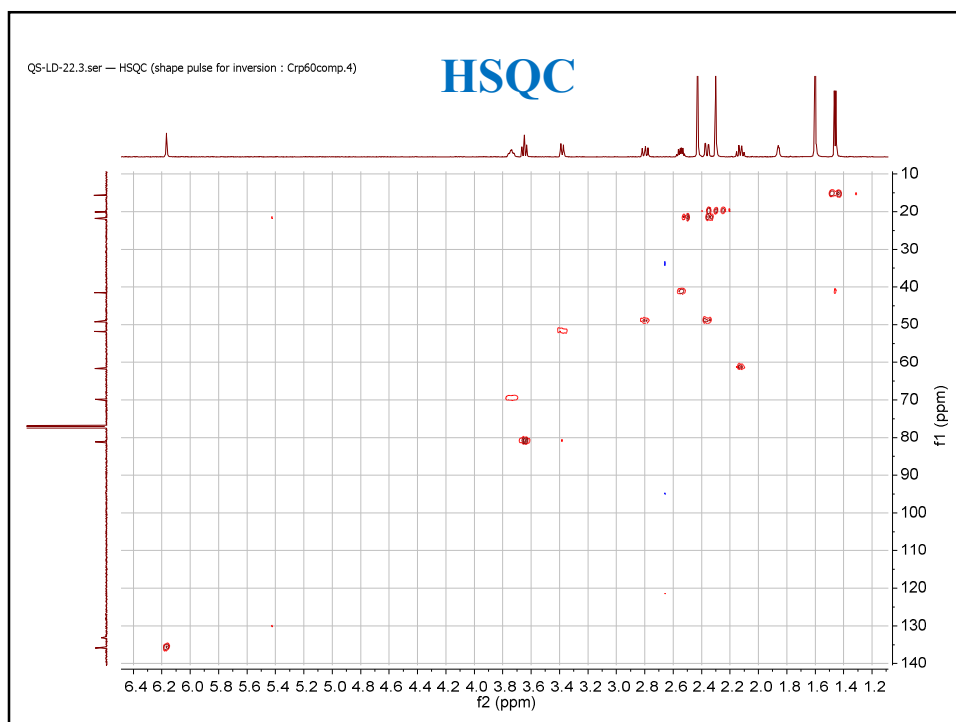
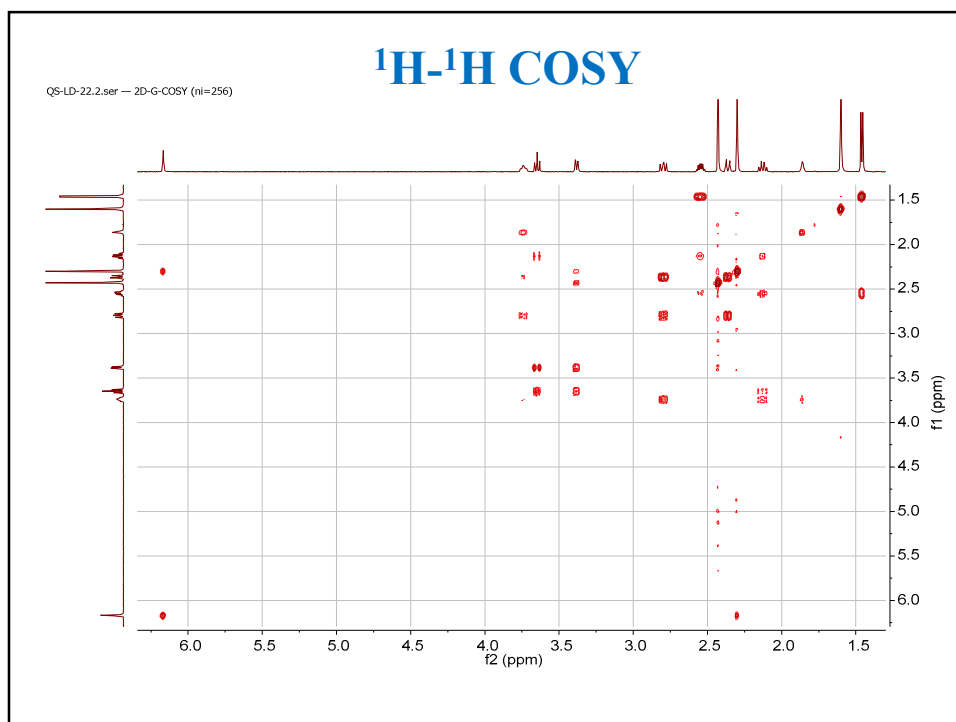


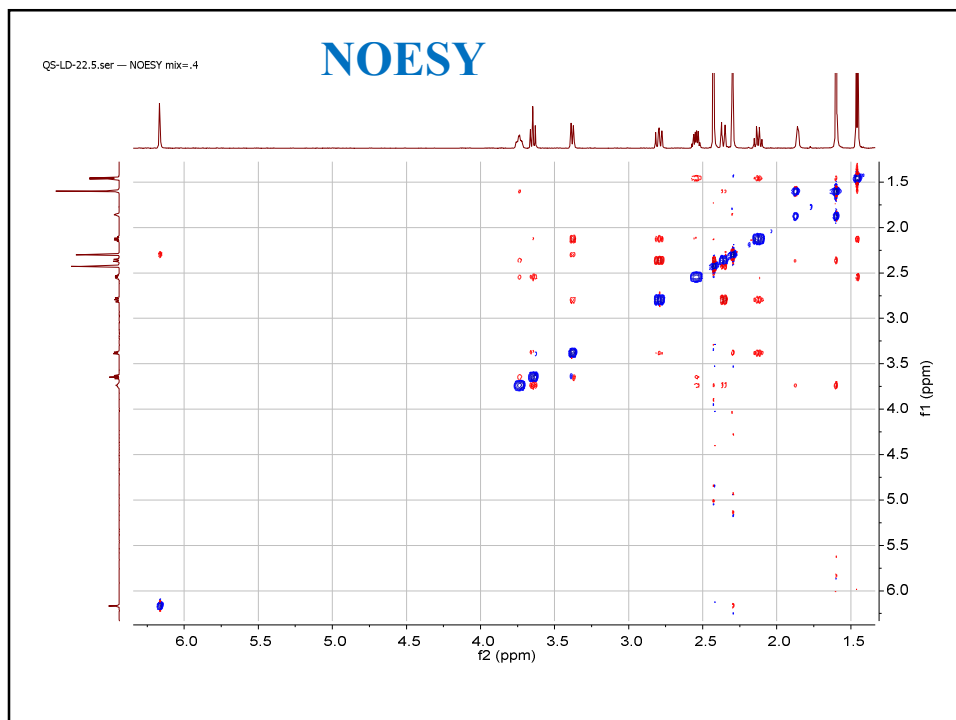
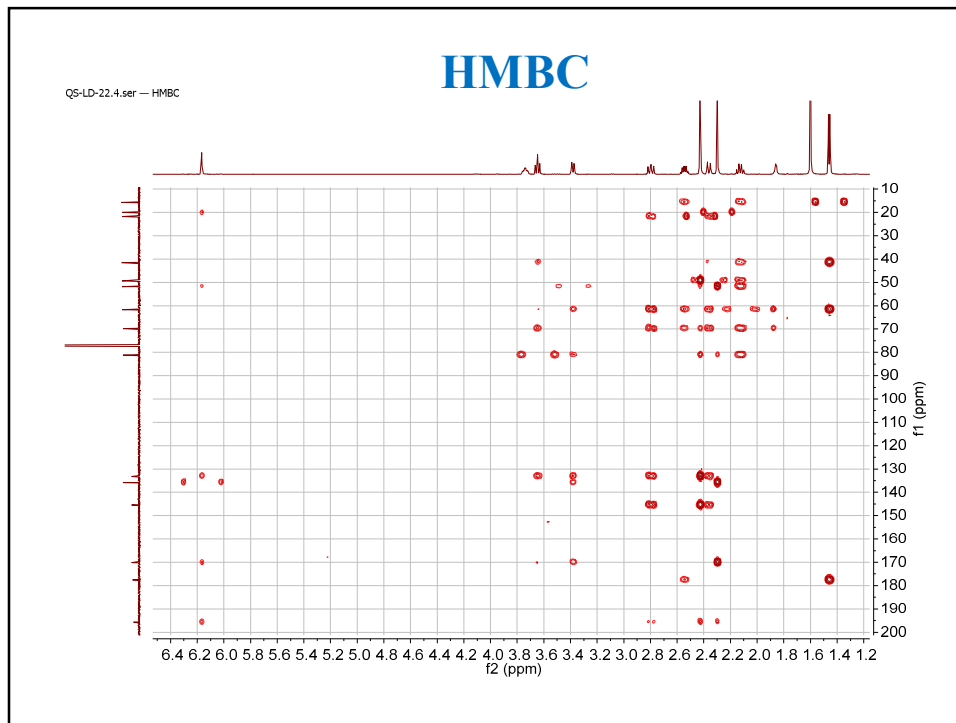
猫眼大戟
Euphorbia lunulata

Is this already known or not ?

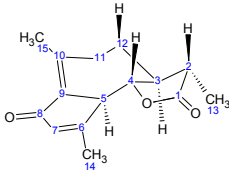




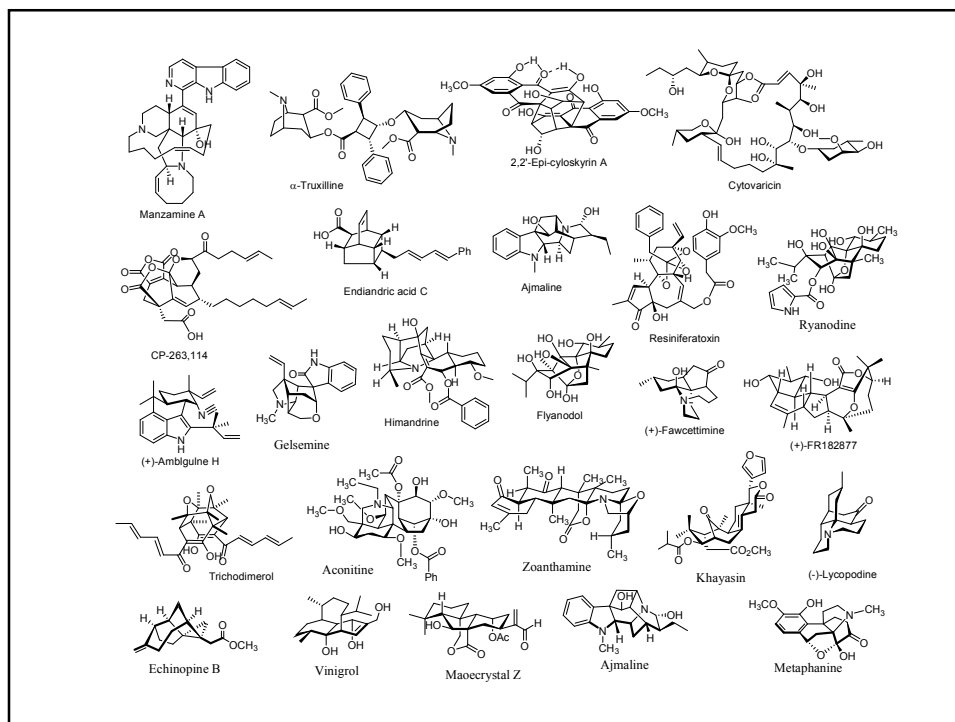


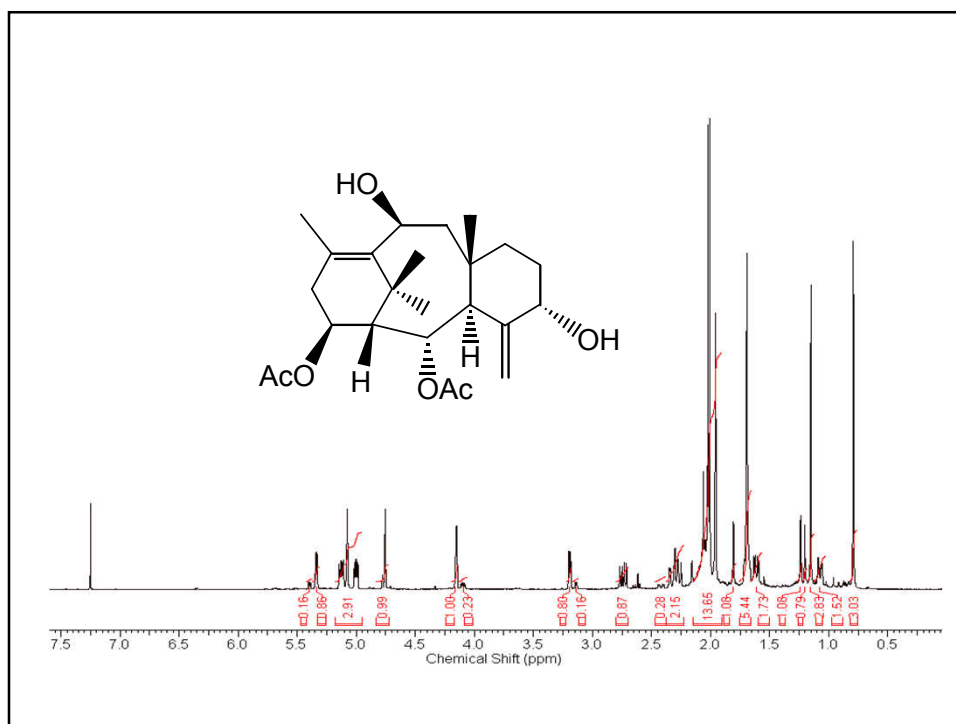
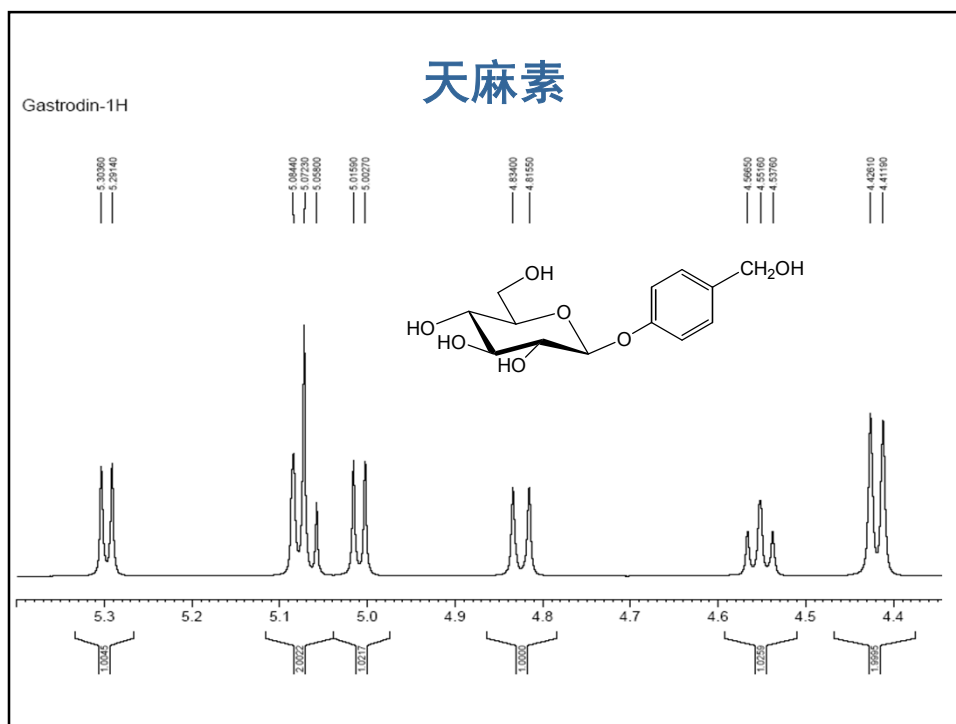


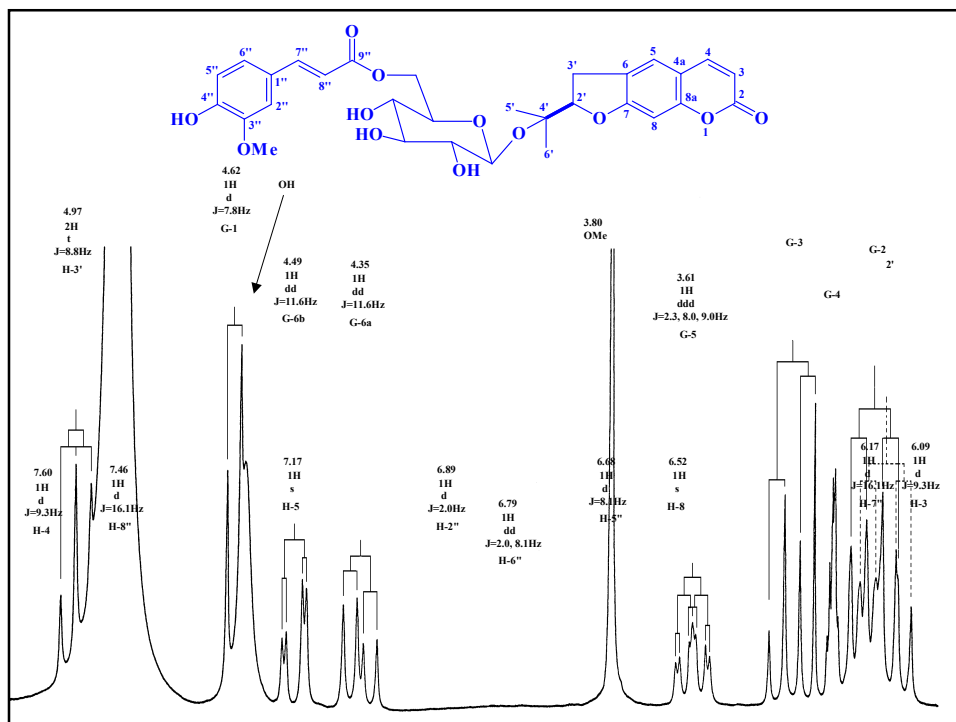
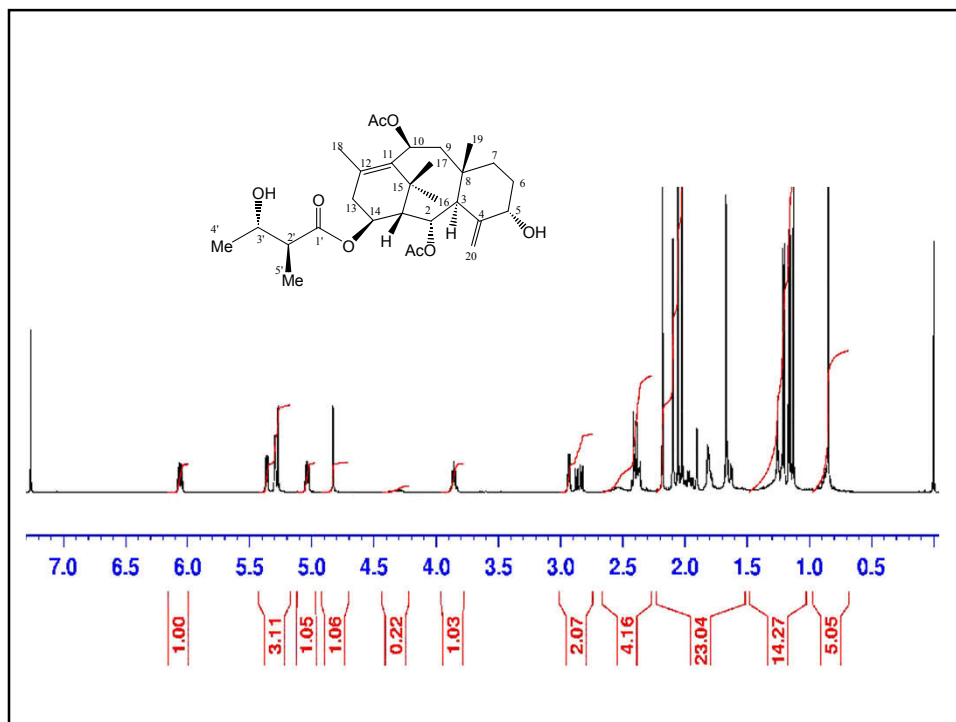
Ref : CDCl₃ 7.26 ppm for ¹H-NMR, 77.16 ppm for ¹³C-NMR

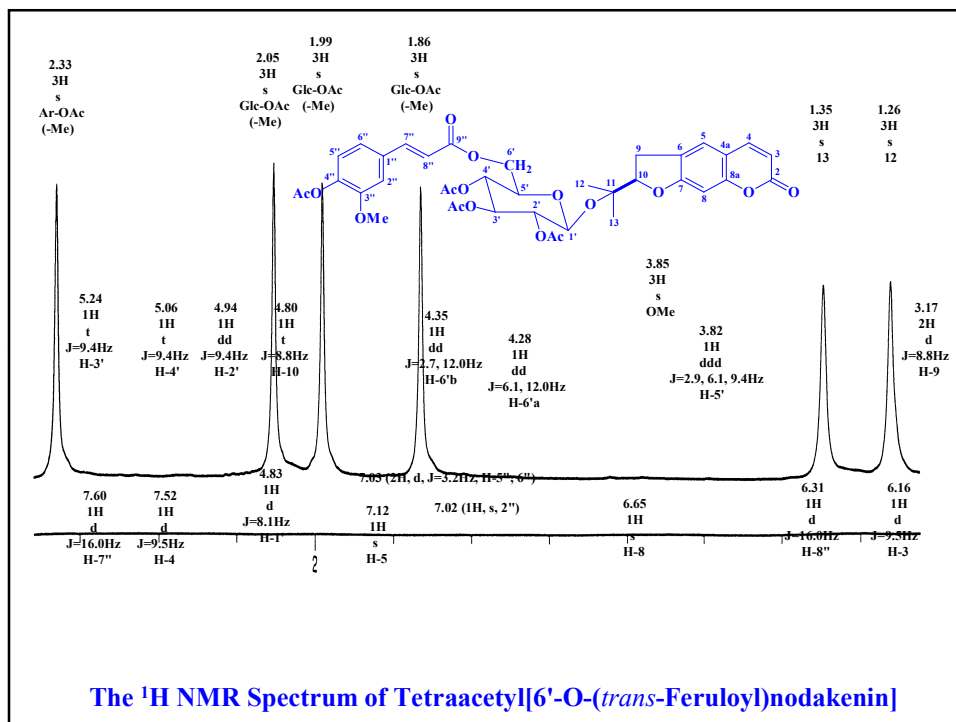
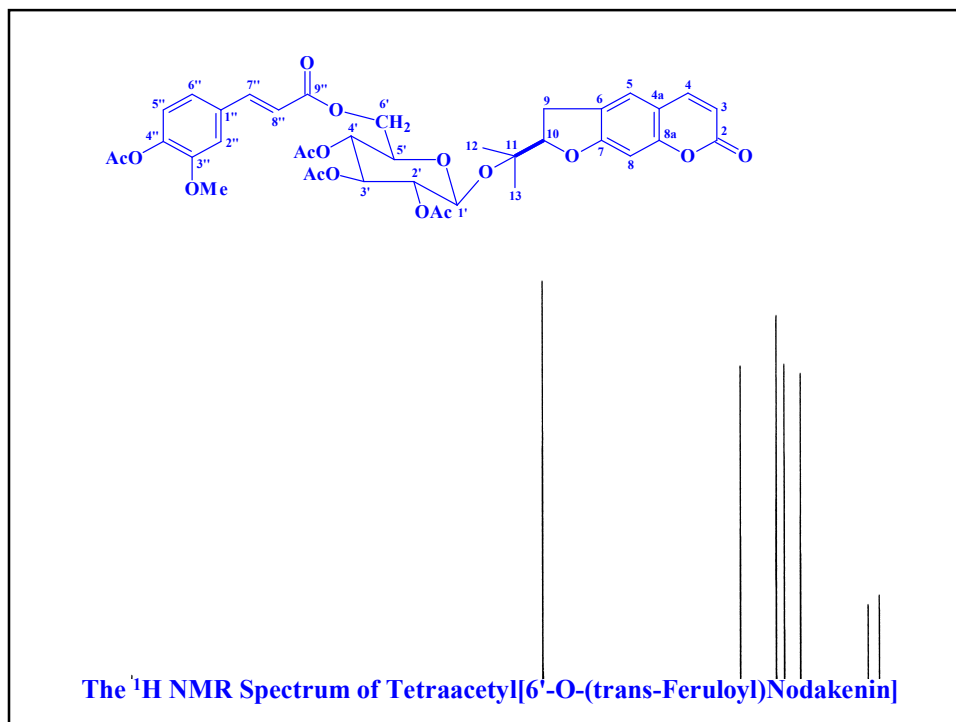


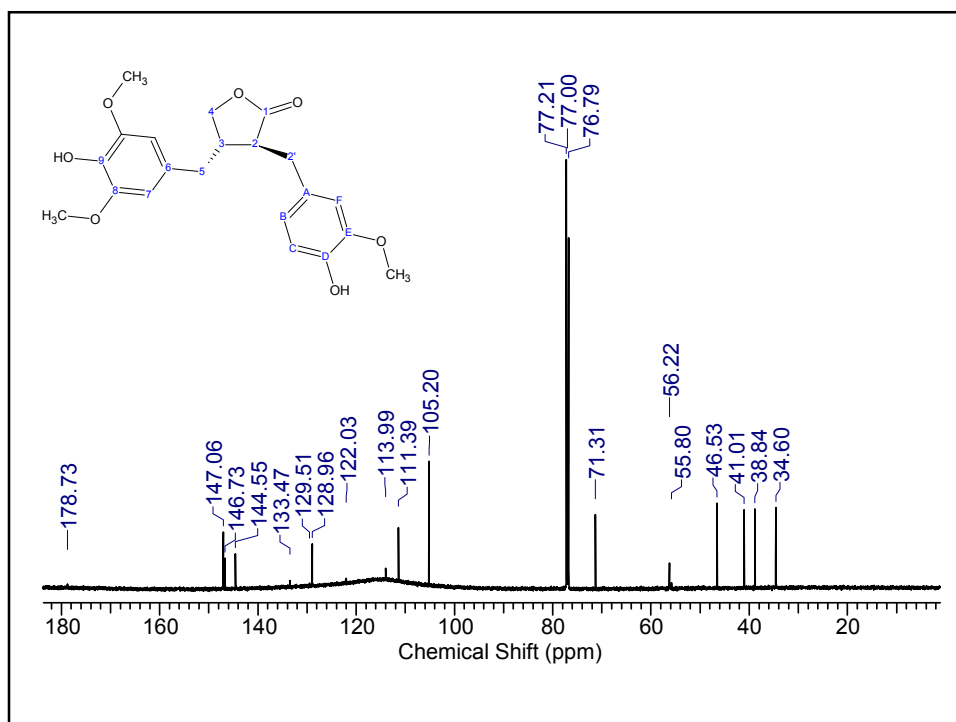
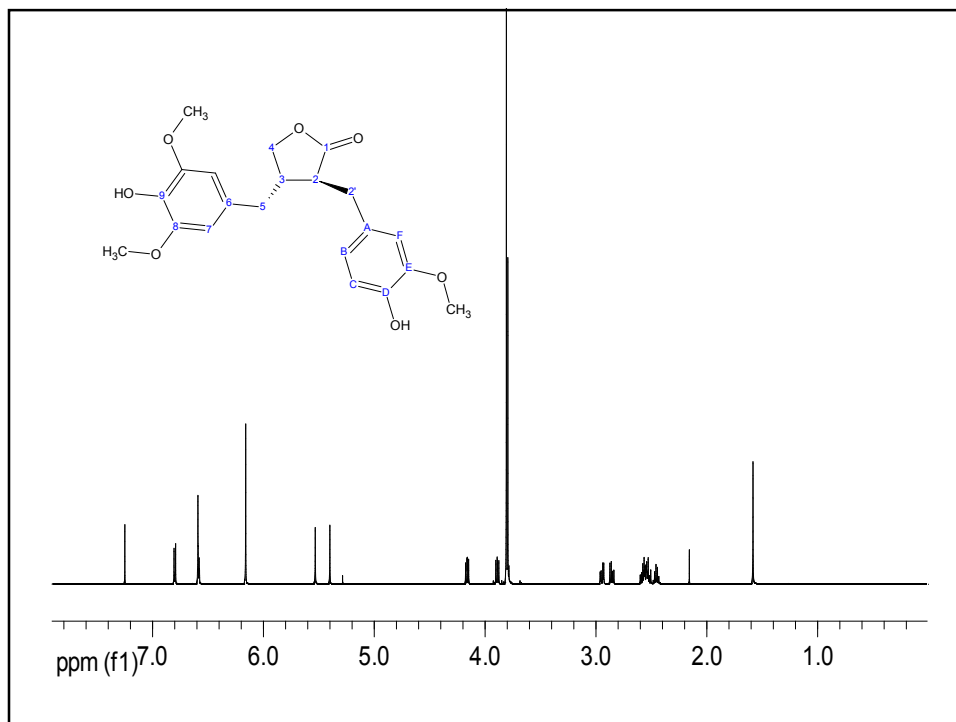
| Position | d (H) -mult | J (Hz) | d (C) | HMBC | NOESY |
|----------|-------------|------------------|--------|---------------------|----------------------|
| 1 C=O | — | | 177.61 | | |
| 2 | 2.55 (dq) | 11.8, 6.9 | 41.49 | 1, 3, 12, 13 | 4, 12, Me13 |
| 3 | 2.14 (dt) | 11.5(d), 10.1(t) | 61.68 | 2, 4, 5, 11, 12, 13 | 4, 5, 12, Me13 |
| 4 | 3.65 (t) | 10.1 | 81.18 | 2, 9, 12 | 2, 3, 12ax |
| 5 | 3.38 (br.d) | 9.9 | 51.82 | 3, 4, 6, 7, 9 | 3, 11ax |
| 6 | — | | 170.09 | | |
| 7 | 6.17 (br.s) | | 135.85 | 5, 8, 14 | |
| 8 | — | | 195.60 | | |
| 9 | — | | 133.21 | | |
| 10 | — | | 145.49 | | |
| 11ax | 2.80 (dd) | 13.8, 10.9 | 49.30 | 3, 9, 10, 12, 15 | 3, 5, 11eq |
| 11eq | 2.36 (dd) | 13.8, 2.1 | | 3, 9, 10, 12, 15 | 11ax, 12 |
| 12 | 3.74 (m) | | 69.83 | | 2, 3, 4, 11eq, OH-12 |
| 13 Me | 1.46 (d) | 6.9 | 15.68 | 1, 2, 3 | 2, 3 |
| 14 Me | 2.30 (s) | | 20.05 | 5, 6, 7, 8(w), 4(w) | 5 |
| 15 Me | 2.43 (s) | | 21.83 | 9, 10, 11, 8(w) | 11eq |
| OH-12 | 1.86 (br) | | — | 3, 12 | |

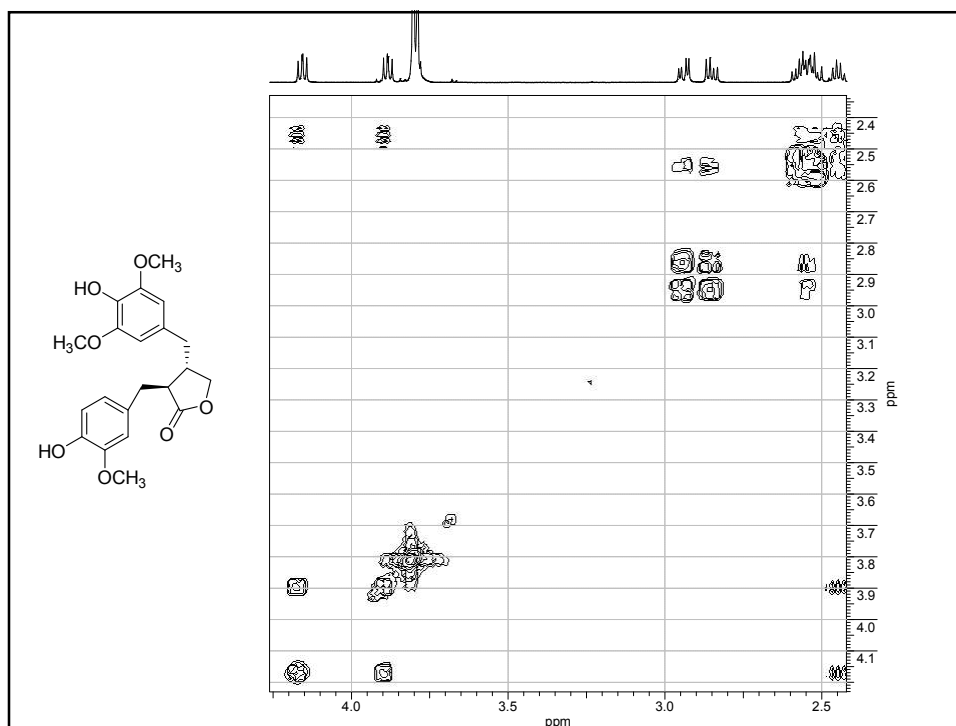
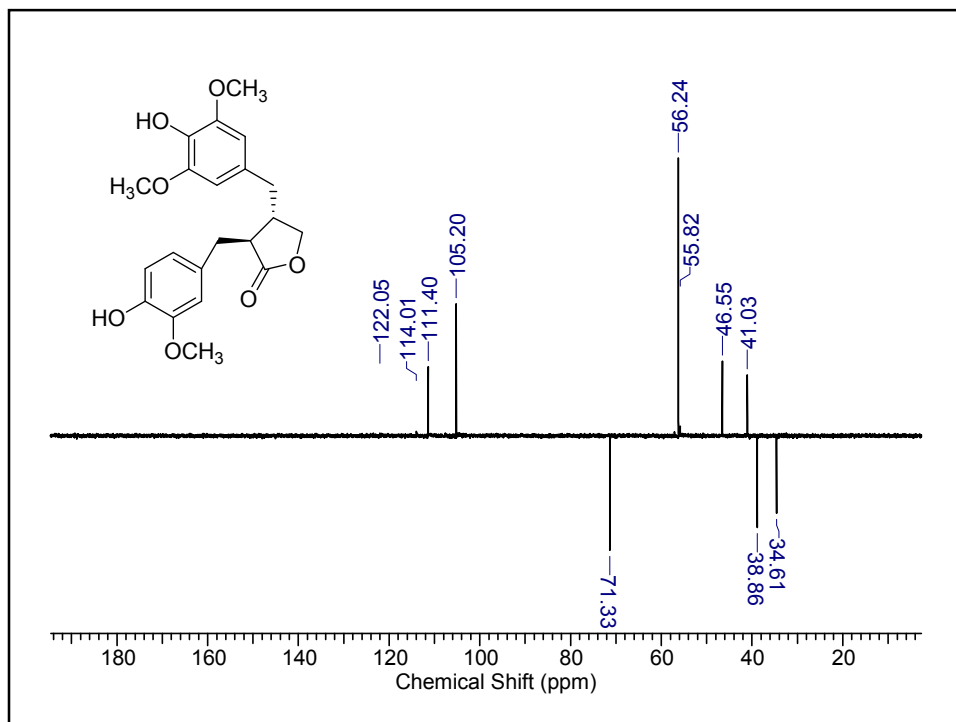


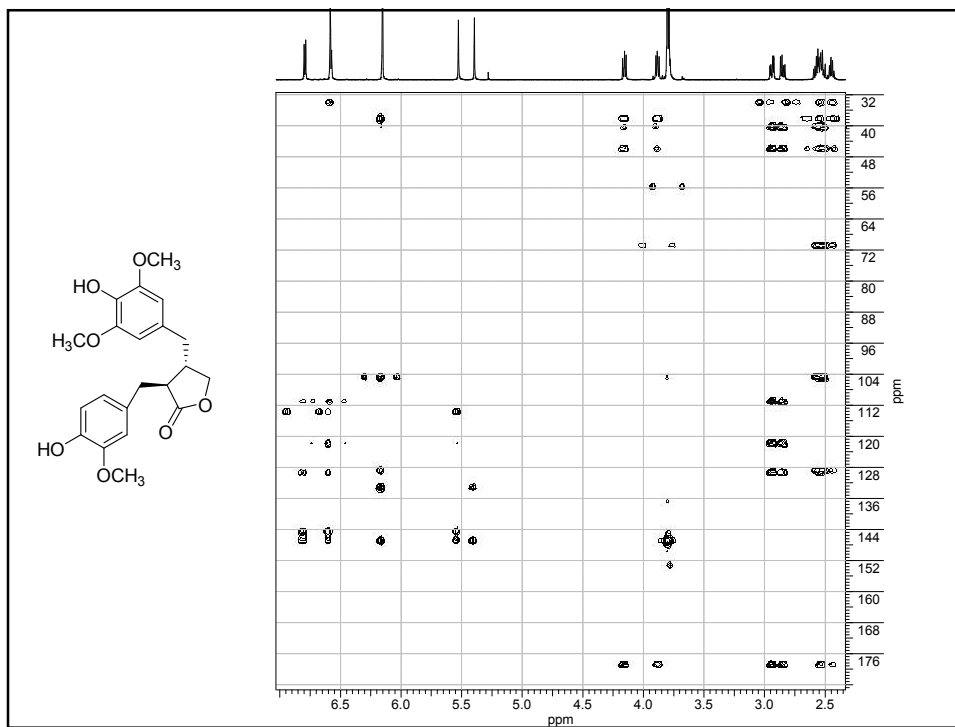
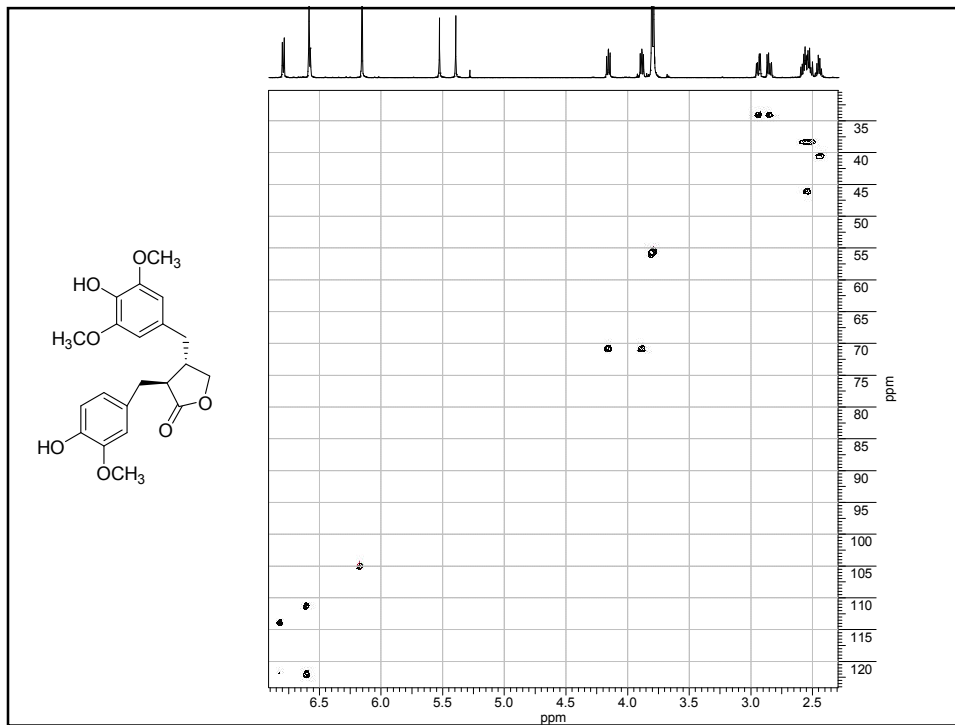


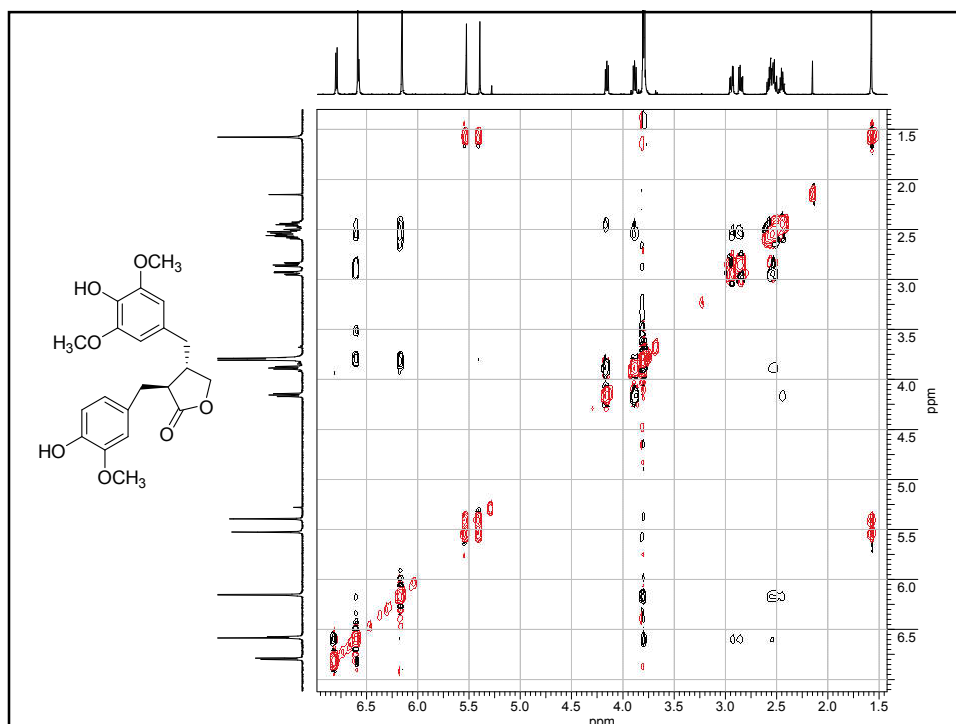












医大网页—组织机构—药学院—天然药物


河北医科大学
 HEBEI MEDICAL UNIVERSITY

中文 / English

[首页](#)
[医大新闻](#)
[学校概况](#)
[院系之窗](#)
[师资队伍](#)
[教育教学](#)
[科学研究](#)
[招生就业](#)
[校友网](#)
[医大好消息](#)



明德博学 行方智圆

热烈庆祝我校成为省部共建高校
 2016-07-16
 近日，河北省人民政府、国家卫生计生委、教育部联合印发《关于共建河北医科大学的意见》

我校第二医院李春岩团队、第四医...
 2016-07-14

我校入选河北省十大新闻人物 (...)
 2016-01-05

校园要闻 > **通知公告** >

> 我校在河北省高校“形势与政策”课教学展示活动中荣... 2016-12-07 > 关于举办“教师政治理论学习班”杜文龙专场报告会的... 2016-12-07
 > 我校教师发展中心举办第十期“北大系列”讲座 2016-12-06 > 河北医科大学国密16-040号、16-041号公... 2016-12-06

<http://202.206.48.73/tryw1/default.asp>

26

河北医科大学天然药物化学教研室
Department of Medicinal Natural Product Chemistry, College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University

首页 新闻通知 本室概况 本科生教育 **研究生教育** 学习园地 科研成果 学术交流 文献阅览 专家论坛 休闲娱乐 百科知识 留言板

站内搜索

标题搜索 搜索

友情链接

- 河北医科大学
- 河北医药学院
- 河北医大图书馆
- 河北医大教务处
- 河北医大人事处
- 河北医大科技处
- 河北医大财务处
- 河北医大国资处
- 中国知网

生活中的天然药物

图示：生活中的天然药物（本室编）

》 本科生教育

- ◎ 第十一章天然药物研究与开发阅读文献（史清文教授推荐）
- ◎ 第九章生物碱复习题《简版-2018》（李力史教授编辑整理）
- ◎ 第十一章天然药物的研究开发复习题（史清文教授编辑整理）
- ◎ 第十章海洋天然产物学习指导和思考题（史清文教授编辑整理）
- ◎ 我室进行本科生毕业专题论文答辩
- ◎ 第十章海洋天然产物阅读文献（史清文教授推荐）
- ◎ 【转】大学生应该了解的能够提升个人学习能力的网站
- ◎ 【转】写学术论文需要学会的WORD技巧
- ◎ 【转】世界名校的百年校训
- ◎ 【转】英文面试常见问题+回答汇总

》 新闻通知

- ◎ 我室史清文教授荣获河北省中医药学会科技之星称号
- ◎ 【转】河北医科大学2018年国庆节放假通知
- ◎ 【转】河北医科大学2018年中秋节放假通知
- ◎ 我室又获一项校级教学研究成果一等奖
- ◎ 【转】2018-2019学年第1学期校历
- ◎ 美国休斯顿大学邵嵩博士来访
- ◎ 我室教师为学生进行考前答疑
- ◎ 【转】河北医科大学2018年端午节放假通知

》 学习园地

- ◎ 课件：《有机分析》（李力史教授，2017版）
- ◎ 课件：《NMR、MS、X-ray》（史清文教授，2018）
- ◎ 《天然药物化学史话：天然产物的生物合成》（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第9章生物碱（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第8章甾体及其衍生物（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第7章三萜及其衍生物（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第6章萜类和挥发油（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第5章黄酮类（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第4章醌类（本室编）
- ◎ 天然药物化学思维导图：第3章苯丙素类（本室编）

<http://202.206.48.73/tryw1/default.asp> 27

Structure Elucidation

How many methods (means)?

Advantages and Limitation of every method?

What is the procedure?

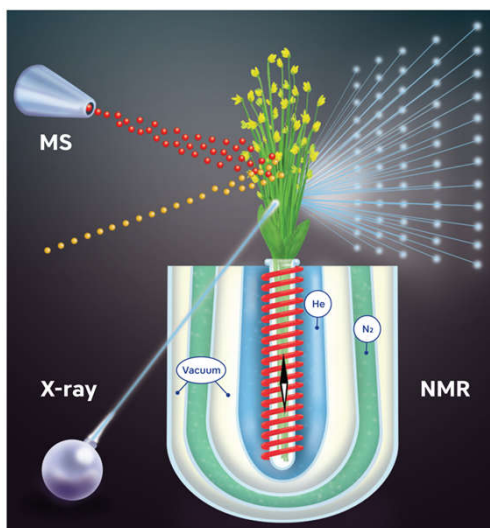


Structure Determination

What is the most complex structure ever you have solved?

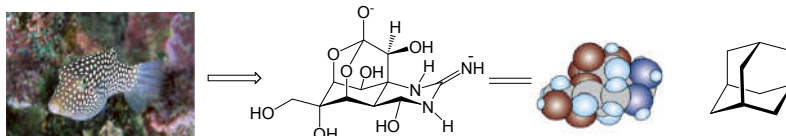
What is the most challenging problem ever solved in the field of structure elucidation?

29



Current MS, NMR, and X-ray diffraction are presented as structure elucidation tools for analytical chemistry of natural products.

X-衍射确定河豚毒素的结构



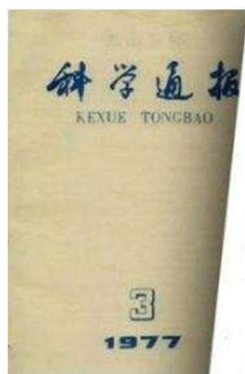
河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX) 金刚烷(adamantane)

TTX是一种结构很复杂的笼形原酸酯类生物碱，不溶于一般的溶剂。具有自然界非常罕见的三个6元环己烷组成了一个10个碳原子的笼状金刚烷结构。

青蒿素结构

一种新型的倍半萜内酯——青蒿素

青蒿素结构研究协作组



科学通报
1977, 22(3), 142

我们从菊科植物 *Artemisia annua* L. 中，分离出的一种结晶，定名为青蒿素，是无色针状结晶，熔点 156—157°C， $[\alpha]_D^{25} = +66.3^\circ$ (C = 1.64, 氯仿)，高分辨质谱 (m/e 282.1472 M⁺) 及元素分析 (C63.72%, 7.86%) 表示其分子式为 C₁₅H₂₂O₅。根据光谱数据和 X-射线分析及化学性质，证明其为一种新型的倍半萜内酯，具有左列的相对构型。

红外光谱(氯化钾)有一个六元环内酯(1745 厘米⁻¹)和过氧基团(831, 881, 1115 厘米⁻¹)，不含双键，无紫外吸收。
质子 (H) 共振谱(四氯化碳, 100MHz, 六甲基二硅醚, δ -值) 0.93 (双峰, 3H, J = 6Hz, 14-CH₃), 1.06 (双峰, 3H, J = 6Hz, 13-CH₃), 1.36 (单峰, 3H, 15-CH₃), 3.08-3.44 (多峰, 11-H), 照射此峰, 则 1.06 由双峰变为单峰, 5.68 (单峰, 7-H)。
¹³C 共振谱(氯仿, 22.63MHz, δ -值) 12, 19, 23 (三重峰, 14, 13, 15-CH₃), 25, 25.1, 37, 35.5 (三重峰, 4, 3, 10, 9-CH₂), 32.5, 33.45, 50.93 (双峰, 2, 5, 1, 11, 7-CH), 79.5, 105, 172 (单峰, 6, 8-C, 12-C = O)。

青蒿素经碘量法及三苯确定量方法测定，证明分子内存在过氧基团。用钼-磺酸钙在常温常压下催化氯化或用碱处理即失去过氧基团。内酯中的羧基，能被氢氧化钠或二异丁基铝还原成羧基，此羧基用铬酰氧化

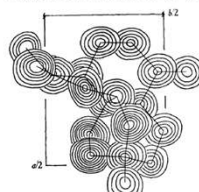
又成为原来的羧基。

青蒿素经采用 X-射线单晶衍射方法，确定了其晶体结构。

结晶学参数：空间群 D₂-P₂1₂1，晶胞参数 a = 24.093 Å, b = 9.468 Å, c = 6.399 Å, 密度：实验 d_x = 1.30 克/厘米³，计算 d_c = 1.294 克/厘米³，单胞中分子数 Z = 4。

衍射强度数据是由 Philips 四圆衍射仪收集，采用石墨单色器 (2θ₀ = 26.6°), CuKα 辐射 (λ = 1.5418 Å)，收到了 θ 小于 58° 的全部强度数据，独立的衍射点为 810 个，可观察的衍射点 619 个。

利用符号附加法得到相角，经 \log 公式修正，由此获得 E 图，应用傅里叶综合法作电子密度函数的逼近，获得了全部非氢原子的结构信息，确定了青蒿素的分子结构(图1)。



X-Ray

图1 青蒿素晶体结构三维电子密度叠合图

本文 1976 年 2 月 20 日收到。
* 250MHz 数据, 100MHz 数据, 照射较小。

Dorothy Hodgkin and Penicillin

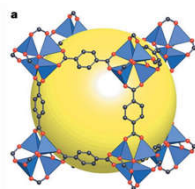
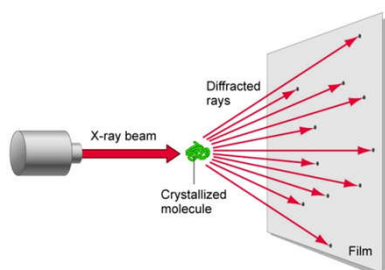


X-光衍射与诺贝尔奖



Odd Hassel (1897-1981)利用X-光衍射等方法发现了同一有机物有椅式、船式等不同结构，提出了“构象分析”的原理和方法，获得1969年诺贝尔奖。挪威第一个获诺贝尔奖的科学家。

X-ray Analysis



有机金属骨架化合物
(Metal-organic
framework, MOFs)



藤田 诚 Makoto Fujita

2018 沃尔夫化学奖

完全改变了 X-射线单晶衍射分析的样品制备方法

所需样品量极少，最少只需要一个 TLC 点的量，能从 5 ng 的样品中得到不错的单晶数据。开创了天然药物发现领域结构鉴定的新时代。

“结晶海绵” 无需结晶的晶体技术使分子可视化，辨别其结构和绝对手型

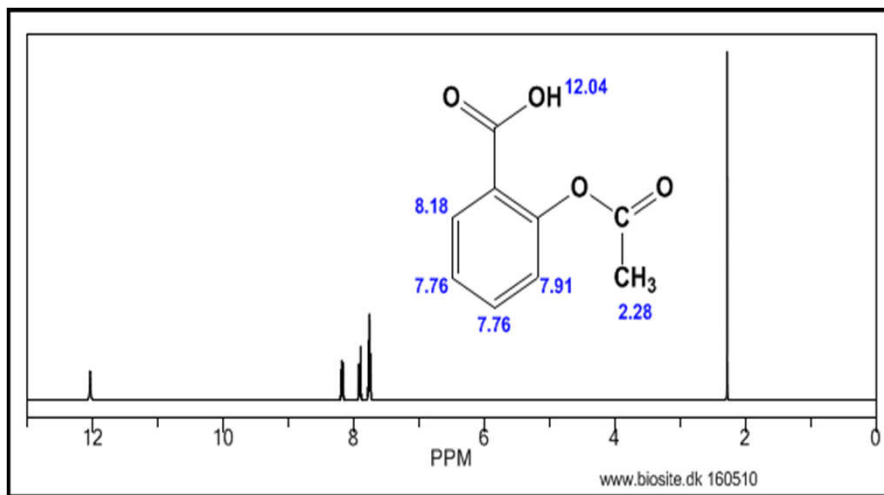
Nature, 2013, 495 (7442): 461-466.

世纪神药-阿司匹林 在分子水平上长什么样？

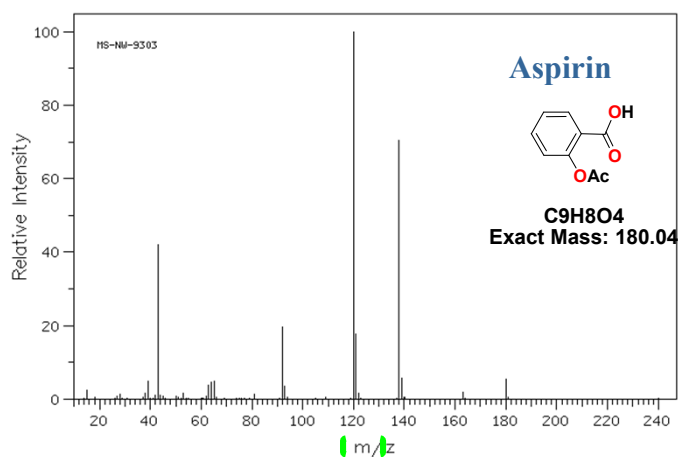


胆固醇、青霉素、青蒿素、吗啡、马钱子碱…？

$^1\text{H-NMR}$ of Aspirin-最简单小分子



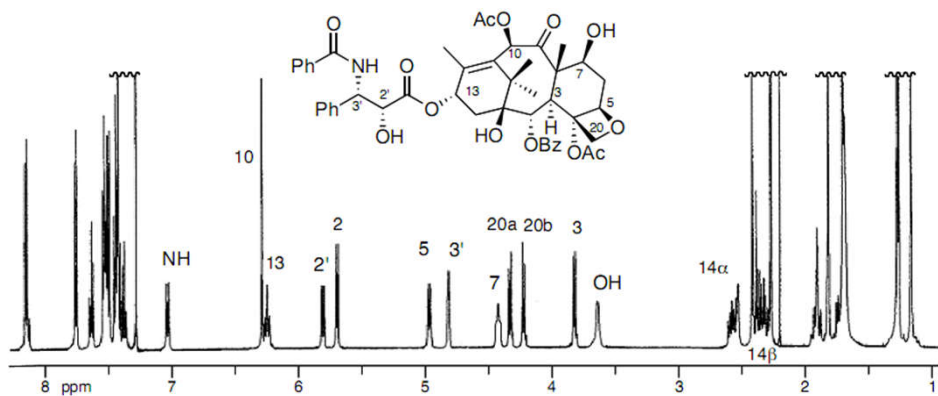
Typical Mass Spectrum



120 m/z -for singly charged ion this is the mass

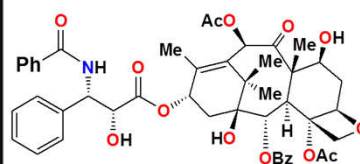
38

$^1\text{H-NMR}$ of Taxol[®] (紫杉醇[®])

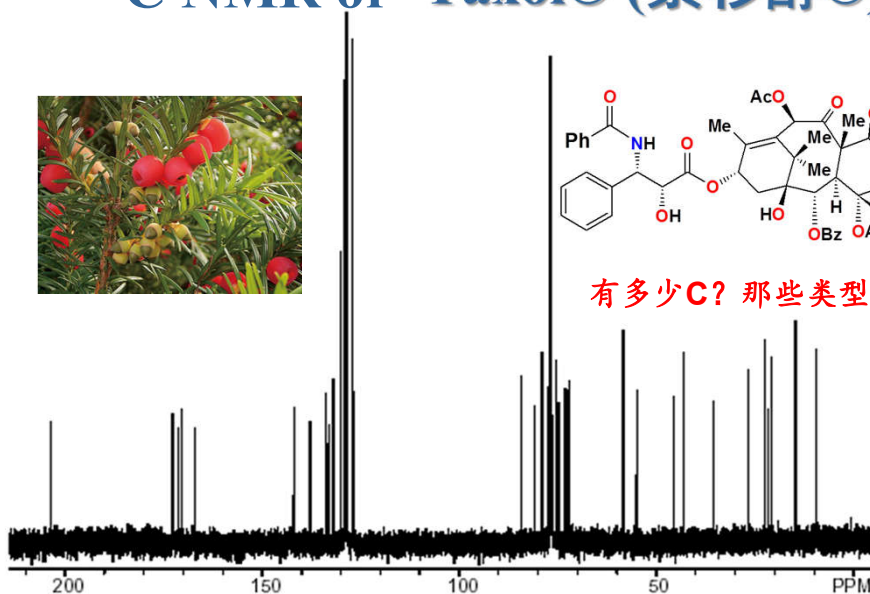


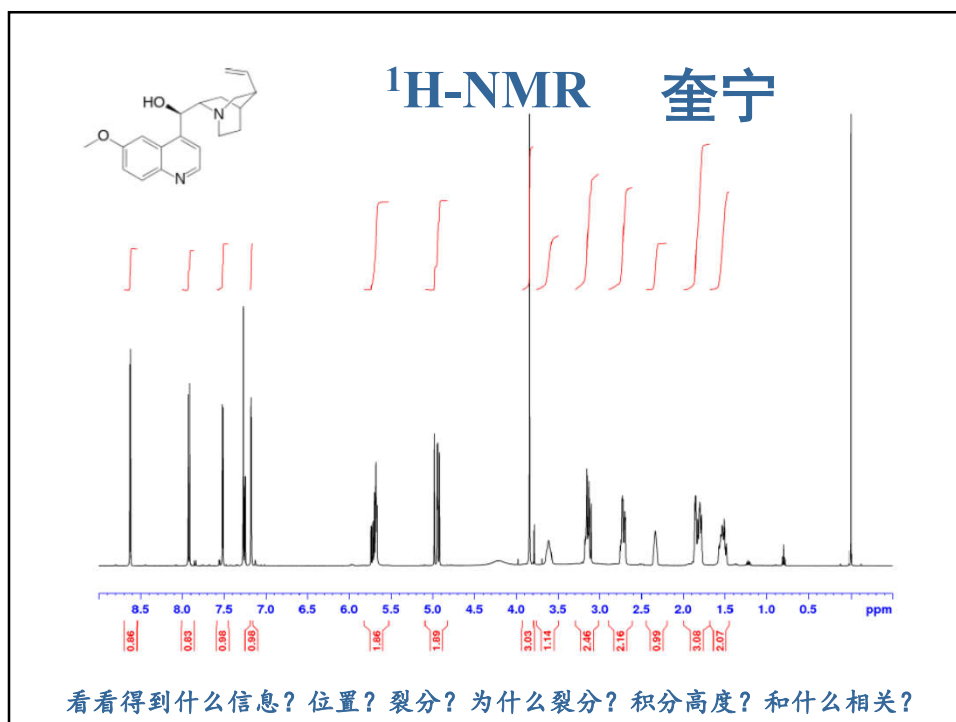
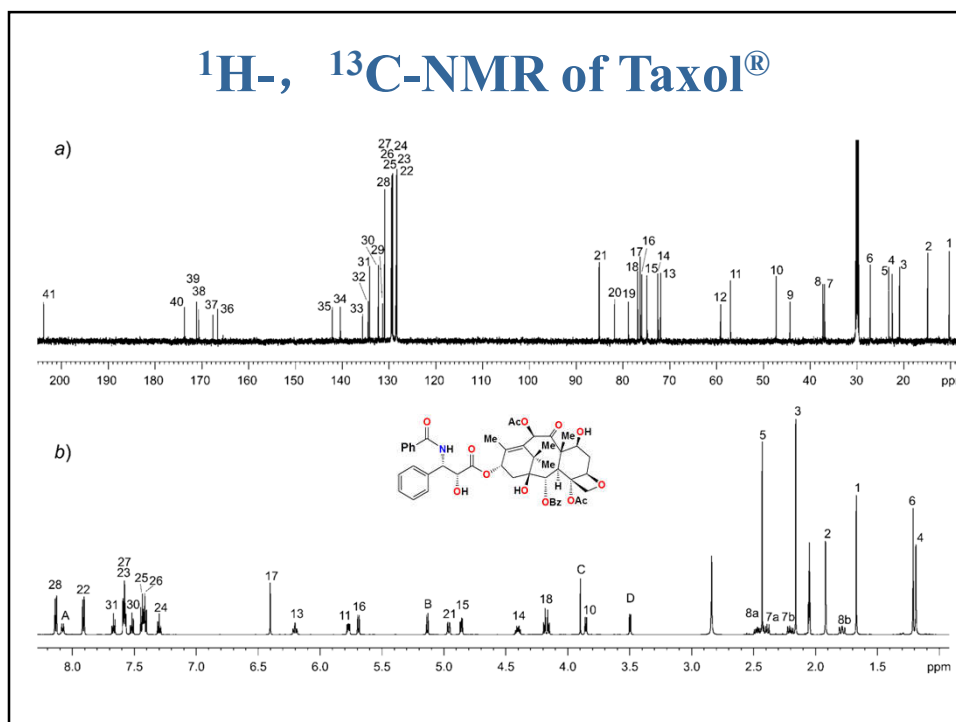
有多少H? 那些类型? 相互之间的关系?

$^{13}\text{C NMR}$ of Taxol[®] (紫杉醇[®])



有多少C? 那些类型?





Lovastatin

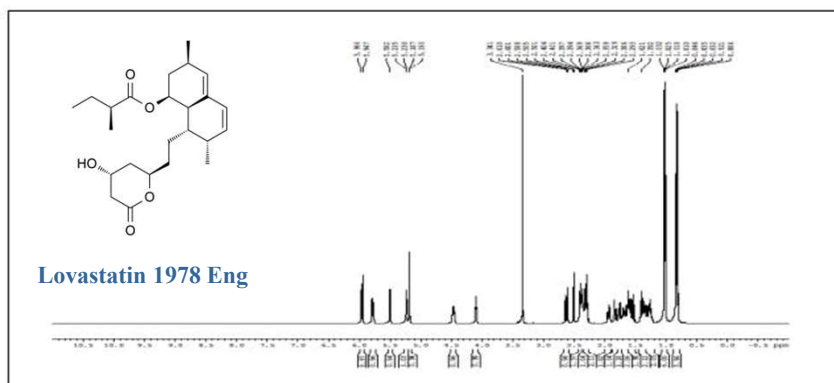


Figure 5: ¹H-NMR Spectra of lovastatin

MS, NMR, X-Ray与结构鉴定

化合物的结构鉴定重要吗？

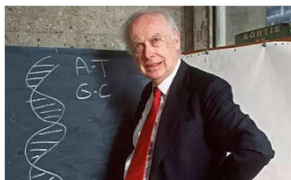
Why?

有多少科学家因结构研究获得诺贝尔奖？

Before 1950s, structure studies were **life-long Nobel Prize-winning activities**



Robert Robinson
吗啡、马钱子碱



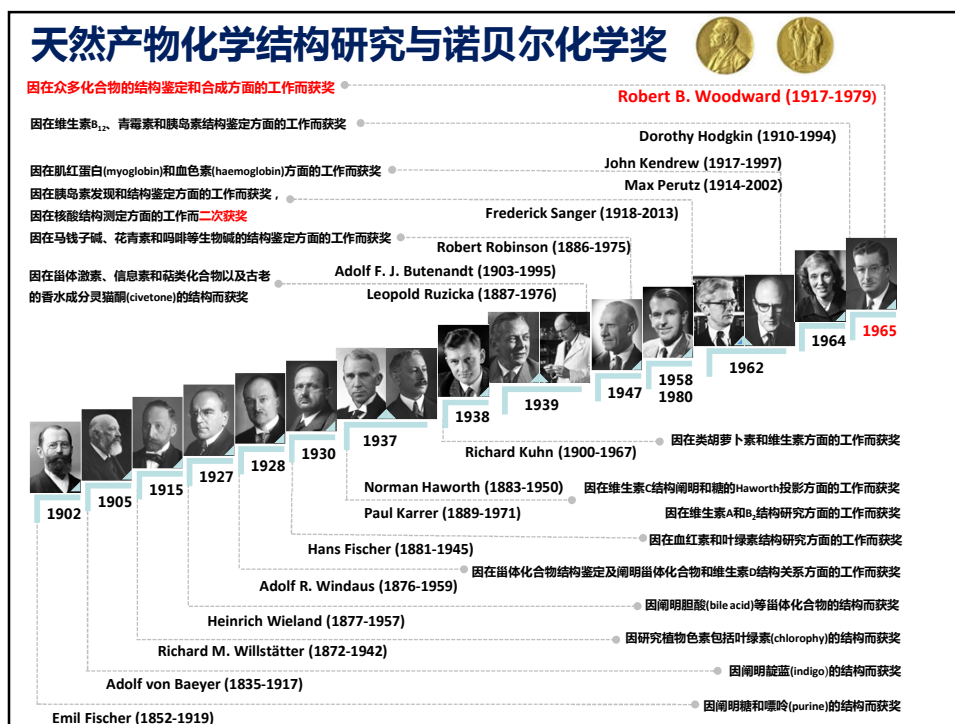
James Dewey Watson
DNA



Dorothy Hodgkin
青霉素、维生素B12



R. B. Woodward
河豚毒素、土霉素



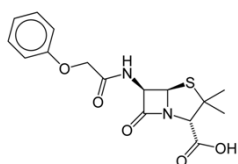
万物始于分子

没有结构，一切无从谈起

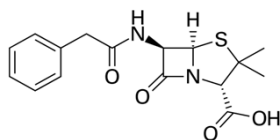
Two key issues continuously challenge this goal:

- (i) To obtain sufficient amounts of pure compounds and
- (ii) The use of the appropriate tools to elucidate their chemical structures.

Why penicillin could be inactivated in base?



penicillin V



青霉素 (penicillin)



John W. Cornforth
(1917-2013)
1975年诺贝尔化学奖

Only when Hodgkin determined the structure of penicillin V by X-ray diffraction in 1949 did the missing piece of the puzzle fall into place. The realization that the β -lactam ring possessed high chemical reactivity was a prime factor in identifying it as the pharmacophore.



Felix Hoffmann
(1868-1946)
Re-synthesized heroin in 1897

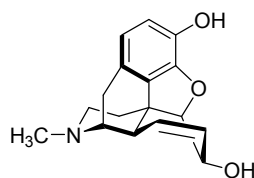
吗啡与可待因



医生，我觉得我还可以再抢救一下

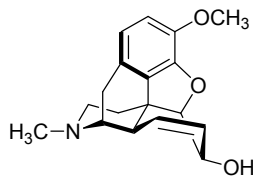


Charles Romley Alder Wright
(1844-1894)
Prepared heroin in 1874



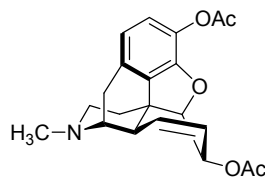
Morphine

毒品之中的大哥—吗啡
急性致死量在 250mg 左右



Codeine

止咳
镇痛作用是吗啡是 1/12



Heroin

毒品之王—海洛因
痛效力远高于吗啡4-8倍

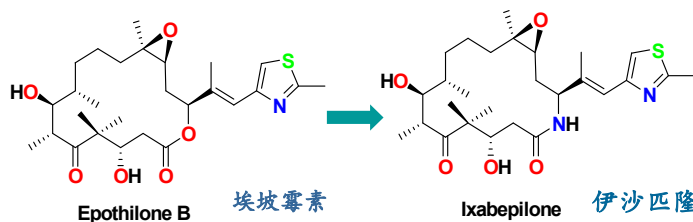
化合物的结构鉴定重要吗?

化合物的结构鉴定重要吗？

伊沙匹隆 (Ixabepilone)



Gerhard Hofle & Hans R. Braunschweig Germ.



由于体内的酯解酶使大环内酯开环而导致失活。在对埃博霉素的一系列衍生物的活性测试中，发现用内酰胺键代替原来的内酯键的产物-伊沙匹隆可以很好的保留抗癌活性。

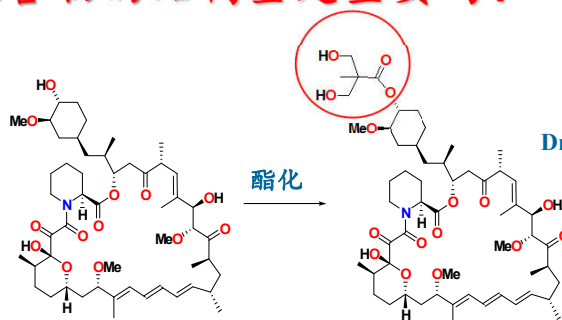
伊沙匹隆(Ixabepilone)是治疗转移性和晚期乳腺癌的药物。2007年10月16日由FDA批准上市，商品名Ixempra，由Bristol-Myers Squibb公司开发。

From Rapamycin To Temsirolimus

化合物的结构鉴定重要吗？



Dr. Suren N. Sehgal



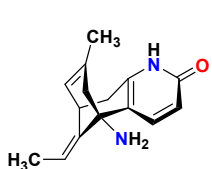
Rapamycin 雷帕霉素
比环孢素强50~500倍的
免疫抑制剂

Temsirolimus
治疗肾癌

Temsirolimus用于治疗肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC), FDA于2007年5月30日批准其上市，商品名Torisel, 开发商是惠氏 (Wyeth)。

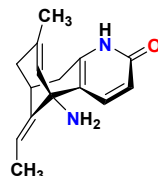
化合物的结构鉴定重要吗？

Huperzine And Selagine



1 (-)-Huperzine A

化学学报1985,44, 1035



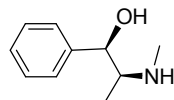
2 (-)-Selagine

Tetrahedron Lett. 1960, 1 (31): 26-33

1986年中科院上海药物所刘嘉森、俞超美等人从石松科植物千层塔 *Huperzia serrata* 的酚性部分获得的生物碱石杉碱-甲(1)。早在1960年Karel Wiesner就从小叶石杉(*Lycopodium selago* L.)得到少量的卷柏石松碱(2)。1989年Wiesner的学生Ayer与Valenta看到两个结构的差异，即惊又疑，因2的样品已经用完，千方百计又从加拿大偏远山头找到一些植物，分离出少量卷柏石松碱2，发现过去的结构有误。证实该化合物2就是石杉碱-甲1。

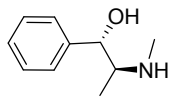
麻黄碱与伪麻黄碱

陈克恢—中药药理学一代宗师



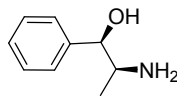
Ephedrine

发汗



Pseudoephedrine

升压、利尿



Norephedrine

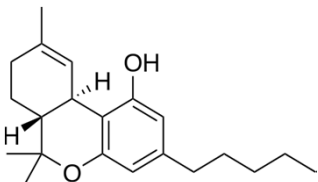
平喘

中药的有效成分-麻黄碱具有内源性肾上腺素和去甲肾上腺素的类似功能，开创了交感神经受体外源性药物，惊动了世界医药界。




陈克恢与凌淑浩

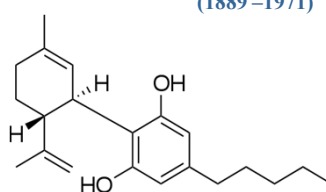
化合物的结构鉴定重要吗？ 四氢大麻醇与大麻二醇




Tetrahydrocannabinol (THC)
四氢大麻醇-温和的致幻剂



Raphael Mechoulam
(1930-) Isolated in 1964



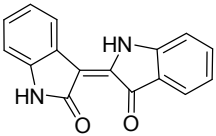
Cannabidiol (CBD)
大麻二醇
治疗癫痫药 Epidiolex



Roger Adams
(1889-1971)


四氢大麻醇(THC)和大麻二醇(CBD)都是大麻植物中的天然化合物。这两种化合物元素组成相同(isomer)，但THC是有精神活性的，而CBD则不是。

化合物的结构鉴定重要吗？ 靛玉红与靛蓝

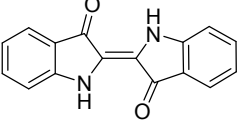


Indirubin
靛玉红
抗癌药物

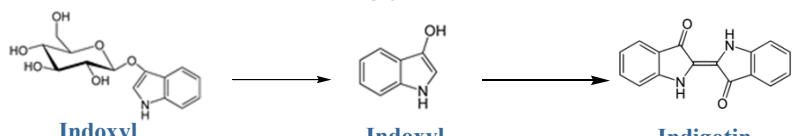
$C_{16}H_{10}N_2O_2$



青黛 *Indigofera tinctoria*



Indigotin
靛蓝-天然染料



Indoxyl → **Indoxyl** → **Indigotin**

化合物的结构鉴定重要吗？

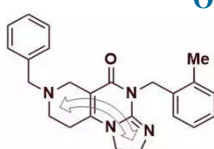
药物结构错了？可能申请了一个假专利……



Kim D. Janda教授

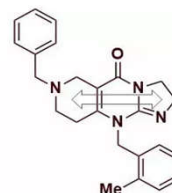
美国斯克里普斯研究所

(The Scripps Research Institute, TSRI)



Correct ONC₂₀₁ Structure

有生物活性-抗癌



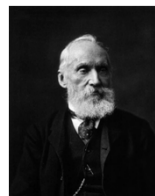
Incorrect ONC₂₀₁ Structure

无生物活性

美国宾夕法尼亚州立大学

生物技术公司Oncocetics

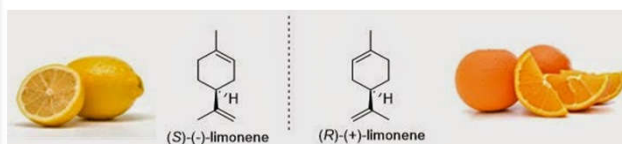
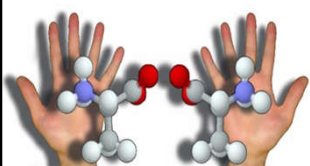
Chirality and its Importance in the Pharmaceutical Field



Lord Kelvin
Chirality 1884

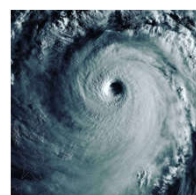
Chiral Molecules in Everyday Life

化合物的结构鉴定重要吗？



smells of lemon

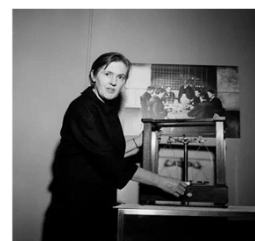
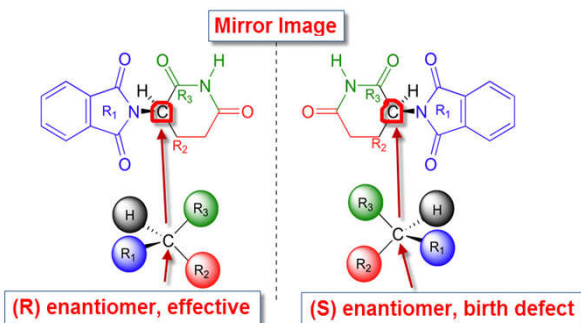
smells of oranges



氨基酸分子都是左旋的，糖分子都是右旋的
人体中的药物靶点(受体、酶、蛋白质等)由L-型氨基酸组成，本身也有手性

化合物的结构鉴定重要吗？-反应停事件

沙立度胺(Thalidomide)事件



Frances Oldham Kelsey

1953年瑞士诺华制药的前身CIBA药厂在尝试开发抗生素是，合成了沙利度胺。德国格兰泰药厂却买下了专利，1957年10月1日，沙利度胺以“反应停”的名字投放欧洲市场，迅速风靡欧洲，日本和大洋洲。



凯尔西与“杰出联邦公民服务勋章”

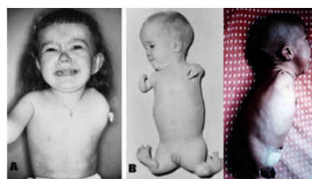


Dr. Kelsey is honored by John F. Kennedy in 1962



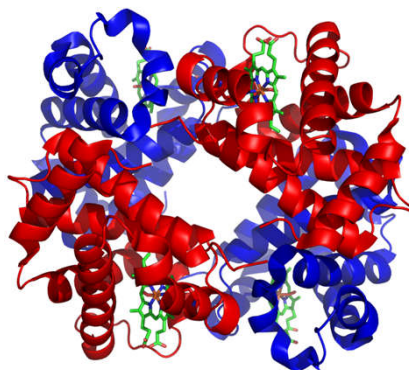
William McBride

世界英雄



德国梅瑞公司在上市7个月后申请美国FDA注册，负责审评凯尔西医生(药师)认为所申报的人为证据多于试验研究，要求提供对妊娠妇女无害证据(3代生殖毒性)。但公司未做试验而未获准。如该药在美国上市，据专家保守估计还会有10000多例“海豹胎”出现！成就了FDA。

我们能称一个分子的血红蛋白吗？



血红蛋白Hemoglobin是个大分子，但它的质量也只是10-19g，我们如何去称它的质量？如何能用显微镜去看它的结构？

屠呦呦—青蒿素—诺贝尔奖

——“呦呦鹿鸣，一鸣惊人”

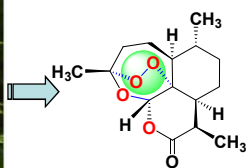


《诗经·小雅》——一个美丽的预言

呦呦鹿鸣，食野之苹。我有嘉宾，鼓瑟吹笙。
呦呦鹿鸣，食野之蒿。我有嘉宾，德音孔昭。
呦呦鹿鸣，食野之芩。我有嘉宾，鼓瑟鼓琴。

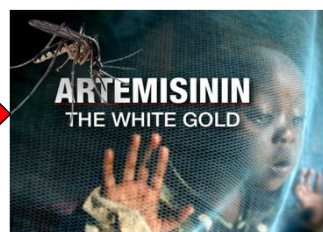
一株小草改变了世界

A Chinese Herb Changed the World



Qinghaosu

Artemisinin 诺华



Artemisia annua

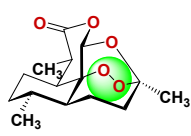
The newest class of potential anti-malarials are peroxy-bridge containing compounds. 突破了“抗疟药物必须含氮N原子”的医学观念。

《肘后备急方》Cell: 青蒿素: 源自中草药园的发现 2011

青蒿素结构研究协作组, 一种新型的倍半萜内酯——青蒿素. 科学通报, 1977, 22(3), 142.

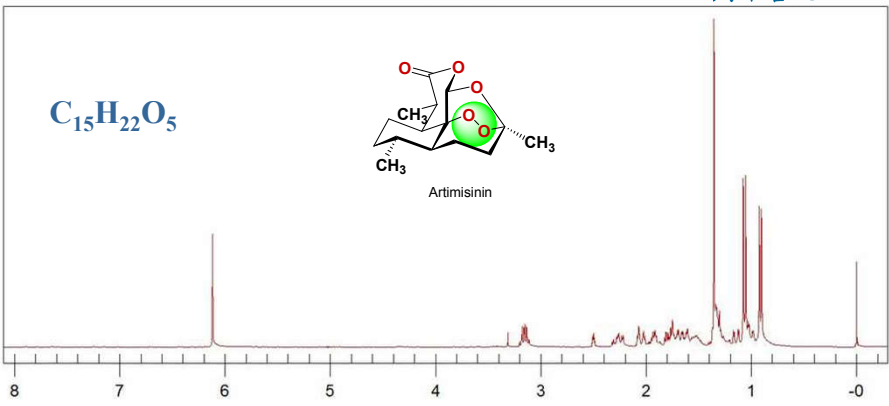
青蒿素 ¹H-NMR


C₁₅H₂₂O₅



Artemisinin

300 MHz ¹H NMR
In DMSO-d₆



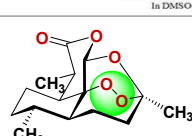


周维善院士

周维善院士讲述青蒿素结构测定经过 《科学时报》2008-12-2

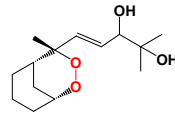
青蒿素的结构研究

300 MHz ¹H NMR
In DMSO-d₆




Artemisinin

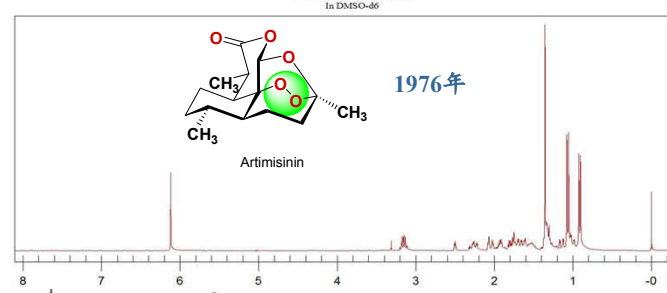
1976年

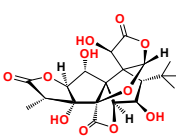


1979年鹰爪甲素



梁晓天






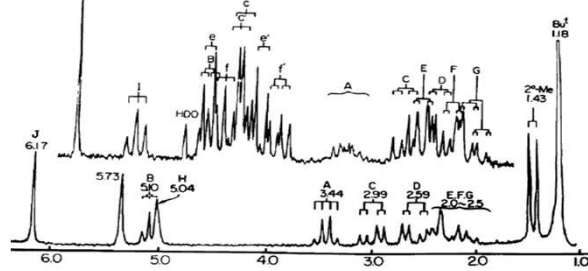
银杏叶内酯

C₂₀H₂₄O₁₁

100 MHz 1966



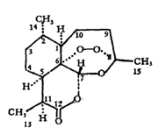
中西香尔



一种新型的倍半萜内酯——青蒿素

青蒿素结构研究协作组

我们从菊科植物 *Artemisia annua* L. 中，分离出的一种结晶。定名为青蒿素，是无色针状结晶，熔点 156—157°C, $[\alpha]_D^{25} = +66.3^\circ$ (C = 1.64, 氯仿)，高分辨质谱 (m/e 282.1472 M^+) 及元素分析 (C63.72%, 7.86%)



表示式分子式为 $C_{15}H_{22}O_5$ 。根据光谱数据和 X-射线分析以及化学反应，证明其作为一种新型的内酯，具有左列的相对构型。

红外光谱(溴化钾)具有一个六元环内酯(1745 厘米⁻¹)和过氧基团(831, 881, 1115 厘米⁻¹)。不含双键。无紫外吸收。

质子(¹H)共振谱(四氯化碳, 100M Hz, 六甲基二硅烷, δ -值) 0.93 (双峰, 3H, J = 6Hz, 14-CH₃), 1.06 (双峰, 3H, J = 6Hz, 13-CH₃), 1.36 (单峰, 3H, 15-CH₃), 3.08-3.44 (多峰, 11-H), 照射此峰, 则 1.06 由双峰变为单峰, 5.68 (单峰, 7-H)。

¹³C 共振谱(氯仿, 22.63M Hz, δ -值) 12, 19, 23 (四重峰, 14, 13, 15-CH₂), 25, 25.1, 37, 35.5 (三重峰, 4, 3, 10, 9-CH₂), 32.5, 33.45, 50, 93.5 (双峰, 2, 5, 1, 11, 7-CH), 79.5, 105, 172 (单峰, 6, 8-C, 12-C = O)。

青蒿素经碘量法及三苯确定量方法测定, 证明分子内存在过氧基团。用钼-硫酸钙在常温常压下催化氢化或用碱处理即失去过氧基团。内酯中的羰基, 能被硼氢化钠或二异丁基铝还原成羟基, 此羟基用铬酸氧化

又成为原来的羰基。

青蒿素经采用 X-射线单晶衍射方法, 确定了其晶体结构。

结晶学参数: 空间群 D₂-P₂₁₂, 晶胞参数 $a = 24.098 \text{ \AA}$, $b = 9.468 \text{ \AA}$, $c = 6.399 \text{ \AA}$, 密度: 实验 $d_s = 1.30 \text{ 克/厘米}^3$, 计算 $d_c = 1.294 \text{ 克/厘米}^3$, 单胞中分子数 $Z = 4$ 。

衍射强度数据是由 philips 四圆衍射仪收集, 采用石墨单色器 ($2\theta_0 = 26.6^\circ$), CuK α 辐射 ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$), 收到了 θ 小于 58° 的全部强度数据, 独立的衍射点为 810 个, 可观察的衍射点 619 个。

利用符号相加法得到相角, 经 w 公式修正, 由此获得 E 图, 应用傅里叶综合法作电子密度函数的逼近, 获得了全部非氢原子的结构信息, 确定了青蒿素的分子结构 (图 1)。

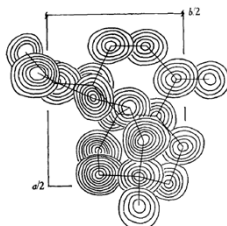
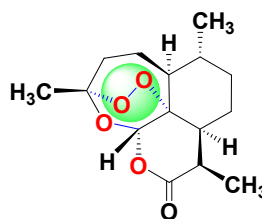


图 1 青蒿素晶体结构三维电子密度叠合图

本文 1976 年 2 月 20 日收到。
* 250MHz 数据, 100MHz 时, 裂距较小。

李鹏飞、梁丽

科学通报 1977, (3): 142



IR, NMR 只是验证结构
主要是 X-衍射确定了结构

立体结构: 中国科学 1979, (11)

中国科学院生
物物理研究所青蒿素协作组

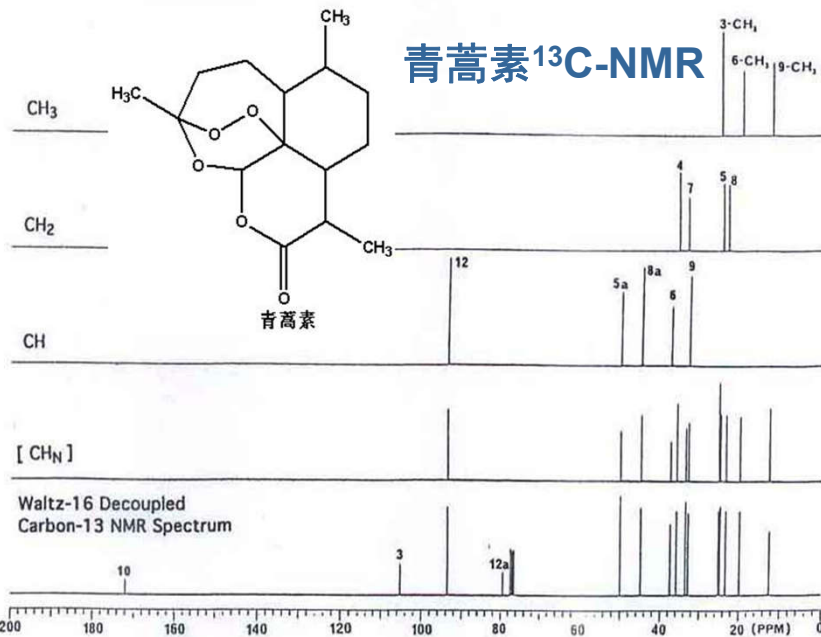
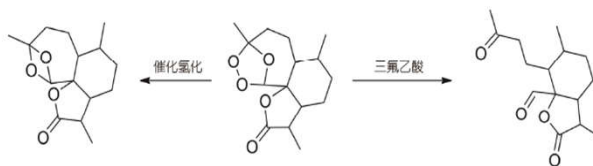
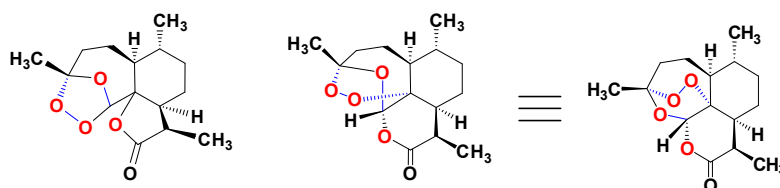


Figure 12.17. Edited DEPT ¹³C spectrum of artemisinin. (Contributed by David Lankin and Geoffrey Cordell).

青蒿素结构与诺贝尔奖



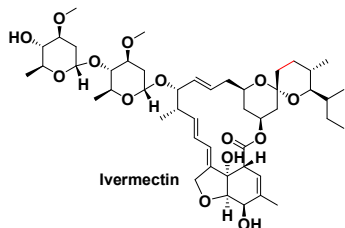
南斯拉夫研究人员提出的青蒿素结构



基于青蒿素在酸性条件下的分解产物和在催化氢化下的还原产物的结构特点，**1972年**，前南斯拉夫科学家在印度召开的第8届天然产物化学国际研讨会中，提出了一个带过氧桥单元的青蒿素结构。**1973 TL**

青蒿素结构研究协作组，一种新型的倍半萜内酯——青蒿素。科学通报，1977，22(3)，142. ⁶⁷

伊维菌素：高尔夫球场的发现



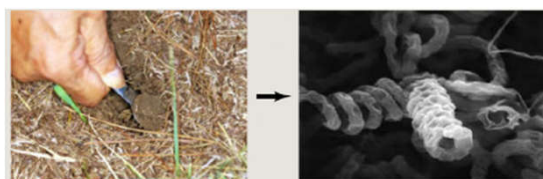
伊维菌素 1980



大村 智

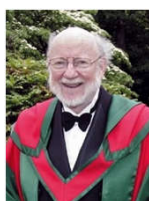
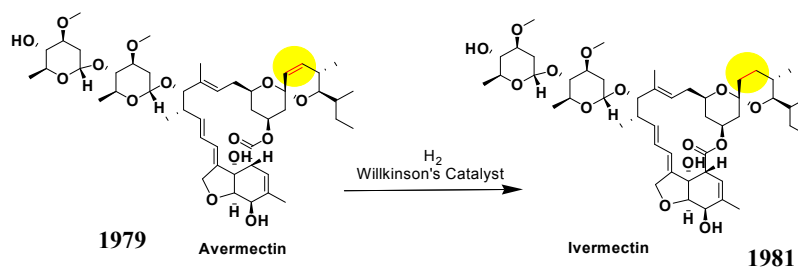


Satoshi Omura and William C. Campbell



热带感染症的克星

阿维霉素与伊维霉素



Satoshi Omura and William C. Campbell

WHO列为防治河盲症特效药，每年7000万人用

What Is Structure Elucidation?

From a chemist's standpoint, a structure is a **three dimensional array of atoms** and solving a structure is not only finding where chemical bonds are but also how they are spatially arranged in the relative as well as in the absolute mode.

Finally, molecules have mobility and therefore conformation around bonds and in rings must be defined also.

70

Structure Elucidation

During all of the 19th century and most of the early half of the 20th century, natural product structure elucidation was an **art** that depended almost entirely on the power of chemical synthesis, or, more specifically, on the effectiveness of **degradation or derivatization** processes, to reveal the architectural design of a molecule. Assuming both that **gram quantities** of the substance under investigation were available and that the chemical transformations employed proceeded along expected lines, researchers of that era might have expected to solve their molecular puzzles after a few **years** of painstaking effort.

71

History of Structure Elucidation?



Amount of the sample, time and precies

Before 1920——常量分析——大师

Between 1920-1950——微量分析——大师、诺贝尔奖

After 1950——仪器分析——专家、研究生、技术员

72

What are the tools which permit solving chemical structure?

- ◆ **Elemental analysis**
- ◆ **Mass spectrometry**
- ◆ **Ultra Violet, Infra Red, Raman, Circular Dichroism**
- ◆ **Nuclear Magnetic Resonance NMR**
proton, carbon-13, 1D-NMR, 2D-NMR
- ◆ **X-ray diffraction**
- ◆ **Chemistry**-Chemical degradation and Total Synthesis

73

Structure?

What information we have gotten from each spectrum?

How to use these information to establish a structure?

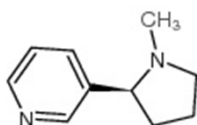
74

Structure Elucidation-Degradation

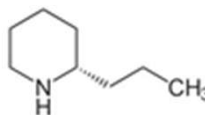


75

First Two Natural Product's Structures



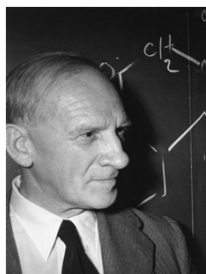
尼古丁(烟碱) Nicotine
结构确定65年(1828-1893)



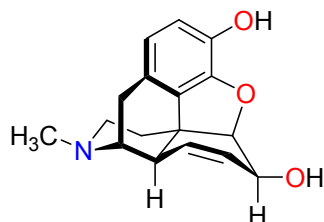
毒芹碱 Coniine
结构确定68年(1827-1895)

76

Examples of Structure Elucidation

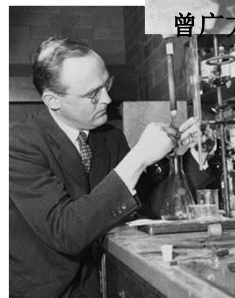


1947年Nobel Prize



Morphine

(1805-1925)



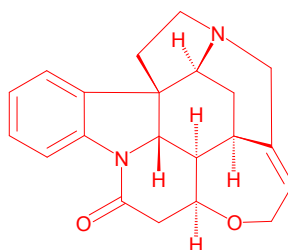
Marshall D. Gates, Jr.
(1915-2003)

吗啡的分子结构直到1925年才由牛津大学的Sir Robert Robinson (1886-1975) 通过一系列的降解实验得出。1955年X-衍射证实。吗啡的人工合成于1952年被美国罗切斯特大学的化学教授盖茨 (Marshall D. Gates) 首先实现(*JACS* 1952, 74, 1109)。

高怡生
1950



Examples of Structure Elucidation



Strychnine
127 Years!

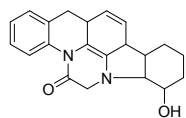


Robert Robinson

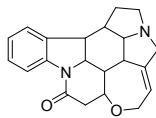
Robert Robinson published 54 paper for structure elucidation And determined it in 1946 and got Nobel Prize in 1947.
Robert B. Woodward Total Syn. In 1954.

78

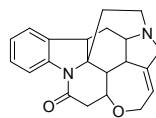
Evolution of the Strychnine Structural Formula



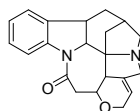
Perkin Jr. & Robinson 1910



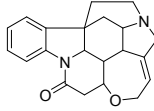
Menon & Robinson 1931



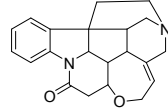
Blount & Robinson 1932



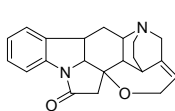
Kotake & Mitsuwa 1932



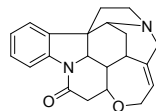
Menon & Robinson 1932
Holmes & Robinson 1939



Prelog & Szpilfogel 1945



Robinson 1947



Chakravarti & Robinson 1947
Woodward, Brehm & Nelson 1947

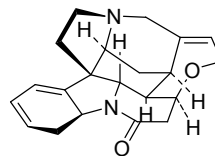
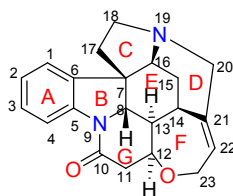
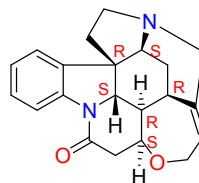
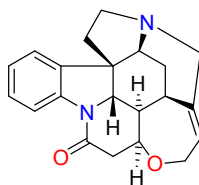


R. Robinson, *Nature* **1947**, 159, 263

Structural Formula of Strychnine



Woodward



"If we can't make it, we'll take it"

80