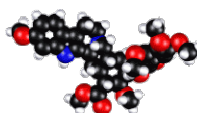




立体构型的测定方法

Determination of Organic Stereoisomers



河北医科大学药学院
天然药物化学教研室

李力更教授

2021-3-10

说 明

此课件为本人参考有关教材、文献及在个人学习、理解和实践基础上编排完成。

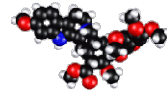
由于本人水平有限，疏漏和不妥之处在所难免，请随时不吝赐教和指正。





没有理论上的总结和提高，
几乎所有的研究工作都是低水平
上的模仿或者简单的重复。

目 录



- 第一节 化 学 法
- 第二节 测定旋光度法
- 第三节 紫外光谱法
- 第四节 红外光谱法
- 第五节 NMR 波谱法
- 第六节 旋光光谱和圆二色散光谱（另）
- 第七节 X-射线衍射法（略）

第一节 化学法

Determination of Configurations by Chemical Methods



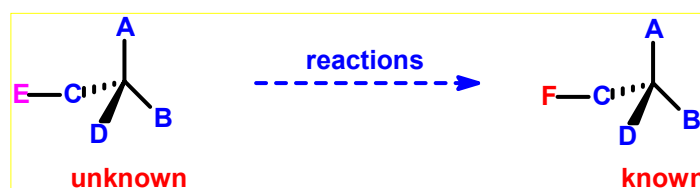
一、转化成已知构型的化合物

Determination of Configurations by Changing to Known-Compounds



(一) 待测分子与已知分子手性中心4个相对应的原子为相同时的化学关联

原理：通过发生不断裂连接手性中心化学键的反应，使待测分子转变成已知构型分子。



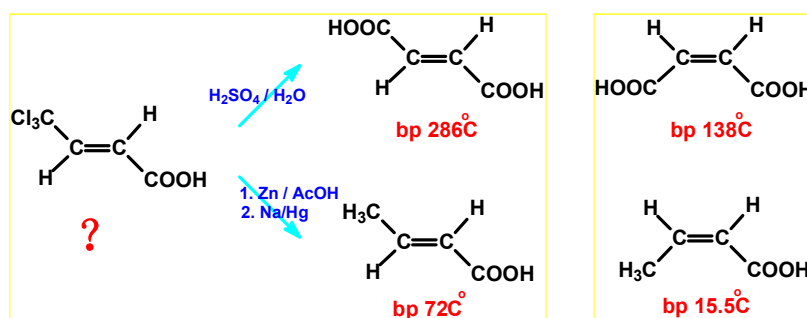
对几何异构体的构型也可按相同原理测定。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

7

例：熔点114°C的4,4,4-三氯代丁-2-烯-1-酸，其顺反构型未知。



- ▶ 水解后得到熔点286°C的反-丁烯二酸。
- ▶ 被还原时得到熔点72°C的反-2-丁烯-1-酸。

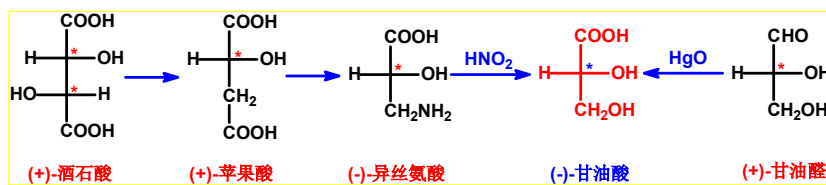
★ 最终确定未知化合物为反式构型。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

8

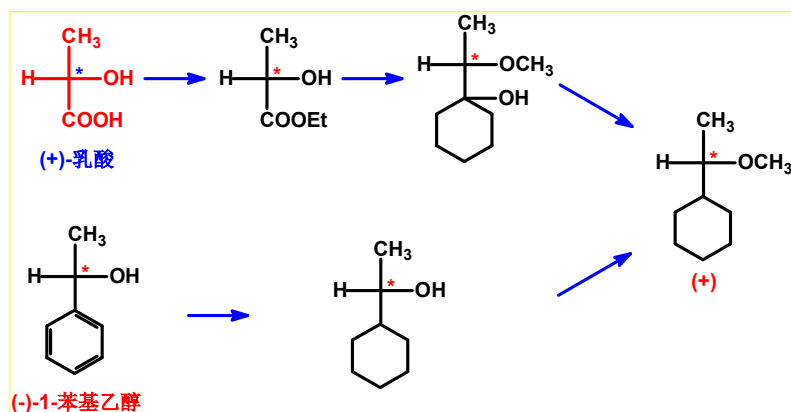
例：若 (+)-甘油醛构型已知，则可通过下列化学过程测知 (+)-酒石酸的构型。



?

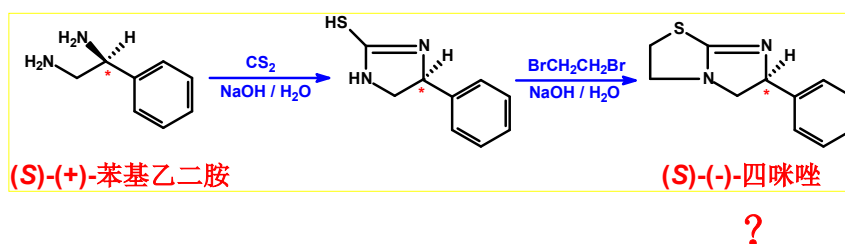
没有断裂手性碳上共价键，(+)-酒石酸与 (+)-甘油醛具有相对应的手性碳构型。

例：已知 (+)-乳酸构型，用化学转化方法测定 (-)-1-苯基乙醇的构型。



?

例：(S)-(-)-四咪唑的构型就是通过已知 (S)-(+)-苯基乙二胺构型后，通过下列过程确定的。



👉 产物分子构型与待测分子构型一致！

化学转化法的局限：

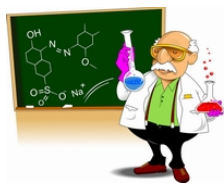
必须要建立相互关联的两个化合物，其直接连在手性碳上相对应的原子应是相同的。



- ▶ 或：通过很多化学转化步骤
- ▶ 或：通过断裂手性碳上共价键达到化学关联
- ▶ 或：找到复杂构型的关联化合物



★ 并不是所有的待测分子
都能找到具有关联关系的已
知构型的分子！



(二) 通过非对映体的化学关联

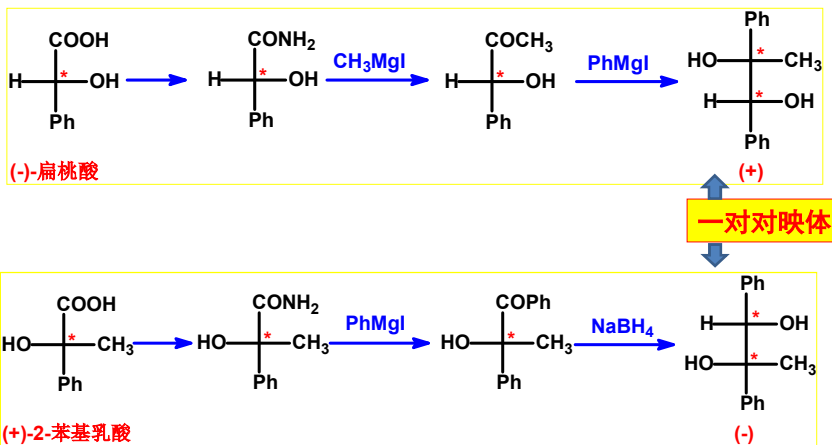
两个转化后的最终产物之间彼此为已知对映体构型，因而建立了关联关系。



见下页例



例：利用已知(-)-扁桃酸构型确定(+)-2-苯基乳酸的构型。



?

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

15

(三) 通过断裂手性碳上共价键的化学关联

通过使手性碳上化学键的断裂，可以引起构型的保留或转变。

★ 只有动态立体化学清楚的化学反应，才能用于此类方法进行构型的测定。



见下页例



河北医科大学药学院

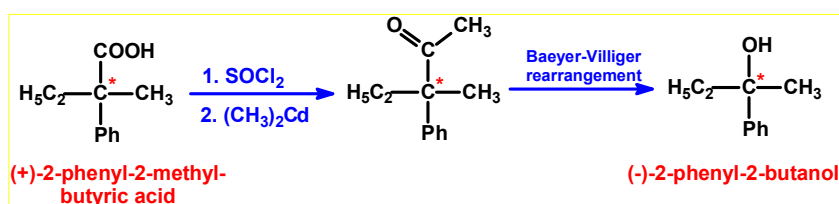
天然药物化学教研室 李力更 教授

16

1. 利用 Baeyer-Villiger 重排 —— 重排基团构型保持

用过氧酸氧化后生成酯再水解，分子内重排，构型保持。

例：使(+)-2-苯基-2-甲基丁酸与(-)-2-苯基-2-丁醇建立关联。



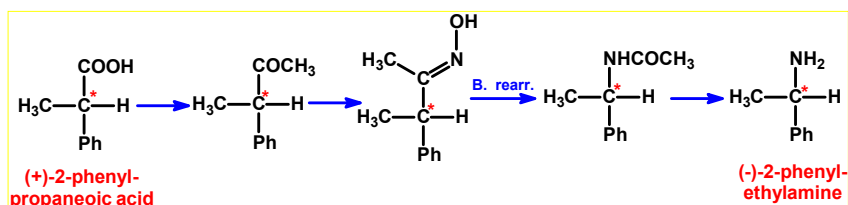
河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

17

2. 利用 Beckmann 重排 —— 重排基团构型保持不变

例：(+)-2-苯基-丙酸与(-)-1-苯基乙胺建立关联。



河北医科大学药学院

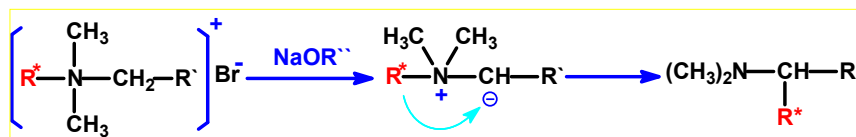
天然药物化学教研室 李力更 教授

18

3. 利用 Stevens 重排

—— 重排基团构型保持不变

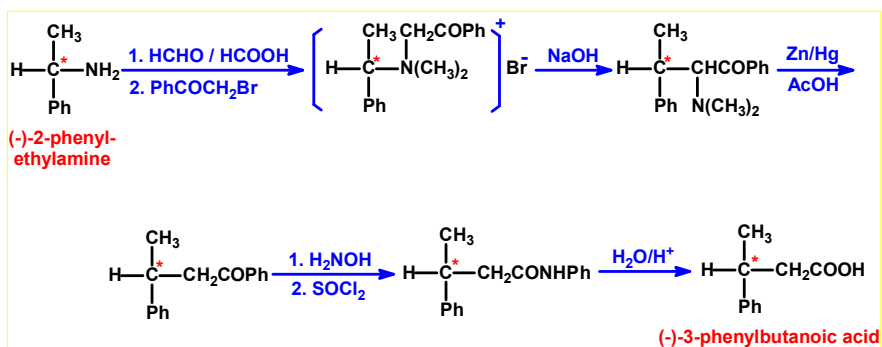
反应历程：



R^* ：在重排过程中构型保持。

见下页例 

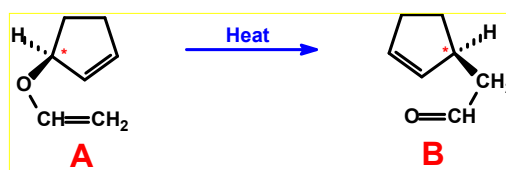
例：(-)-1-苯基乙胺与(-)-3-苯基丁酸建立关联。



4. 利用 Claisen 重排 —— 基团同面迁移

Claisen重排动态立体化学历程清楚，
为基团的同面迁移。

例：若已知A的构型，则B的构型也可确定。



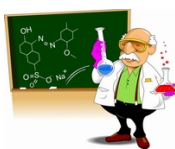
二、赤/苏式、顺/反等相对构型的测定

Determining to *erythro/threo* or *cis/trans* Configurations





在天然产物如甾体、糖、萜、生物碱等化合物的结构研究中，*erythro-threo*（赤式-苏式）、*cis-trans*（顺式-反式）等相对构型的测定是非常重要的。

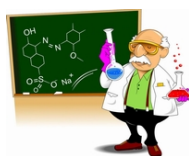


若分子中的一些手性因素已知其相对构型（*erythro/threo*，*cis/trans*），则只要测知其中一个手性碳原子的绝对构型，其它所有的手性碳原子的绝对构型即可被推知。



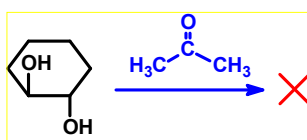
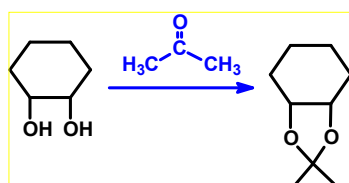
(一) 应用不影响相对构型的反应

如：邻二醇化合物可用生成硼酸酯、碳酸酯等二元酸的环状酯，或与丙酮反应生成环状缩酮的方法，测定相对构型。



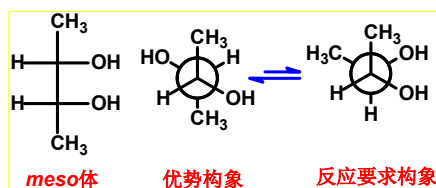
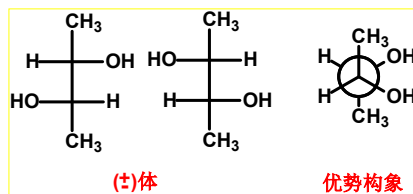
见下页例 

例：顺-1,2-环己二醇易与丙酮形成环状缩酮。



反-1,2-环己二醇不易形成环状缩酮。

例：(±)-2,3-丁二醇生成硼酸酯的速度比meso体要快。



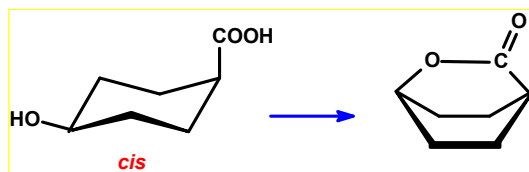
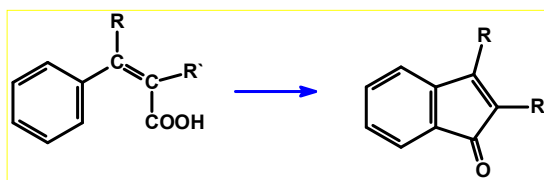
两个羟基处于相邻侧有利于生成环状的硼酸酯。(±)体生成环状的硼酸酯后两个甲基处于部分重叠式，较稳定。


meso体成环状酯后两个甲基呈全重叠式，稳定性较差。²⁷

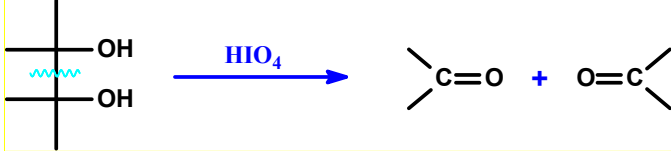


利用环的形成也是测定一些几何异构体构型的常用方法。

例：顺式易反应成环。



 用 HIO_4 氧化法也可确定邻二醇的相对构型。



反应特点：

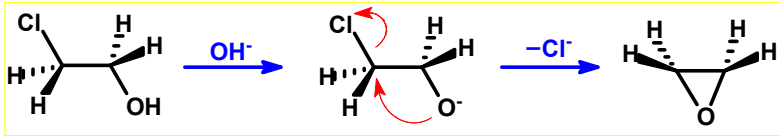
- ① 反应定量进行（试剂与反应物基本是 1:1）。
- ② 在水溶液中进行或有水溶液（否则不反应）。
- ③ 反应速度：顺式 > 反式（顺式易形成环式中间体）。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 29

（二）利用反应历程已明确的反应

如：双键的加成、消除反应及其它反应历程已清楚的化学反应，可用来确定顺/反、erythro/threo等立体构型。

例：形成环氧化物氧环形成的立体化学。



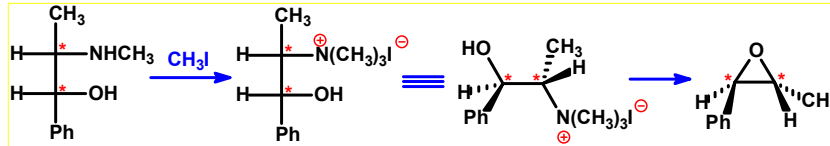
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 30



麻黄碱的相对构型就是通过形成环氧化合物测定的。



例：麻黄碱相对构型的测定。

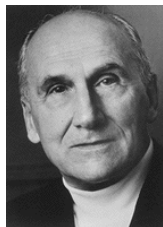


★ 再经光谱测定生成的环氧化合物，其具有反式构型，推测麻黄碱为 $erythro$ -构型（赤式）。

三、基于不对称合成的构型分配 Determination of Configurations by Asymmetry Reactions



不对称合成中的 **Prelog's 规则** 对于推定某些羧酸和醇的构型是比较满意的。



Vladimir Prelog
(1906-1998, Switzerland)

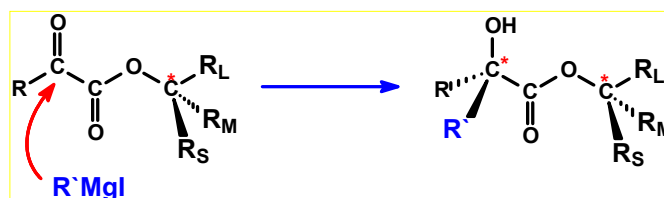


Winner of Nobel Prize for chemistry in 1975.
“For his research into the stereochemistry of organic molecules and reactions”.

Prelog's 规则



当 α -酮酸酯中的羰基与格氏试剂等发生加成反应时，其加成产物的构型受酮酸酯基上的烷氧基构型的影响。

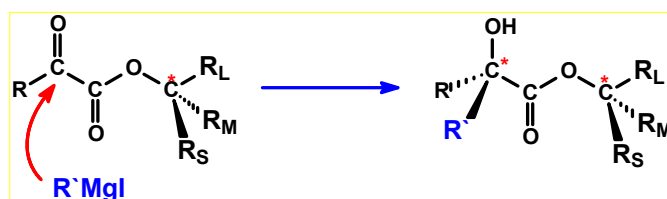


★ 加成基团 -R' 往往从最小基团 R_S 面进攻羰基！

Prelog's规则主要有两个应用：

1. 当酯基上烷氧基构型已知时，可测定产物羟基酸的构型。

2. 当产物羟基酸构型已知时，可测定酯基上烷氧基构型。



见下页例

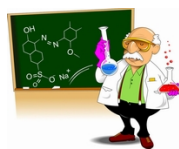
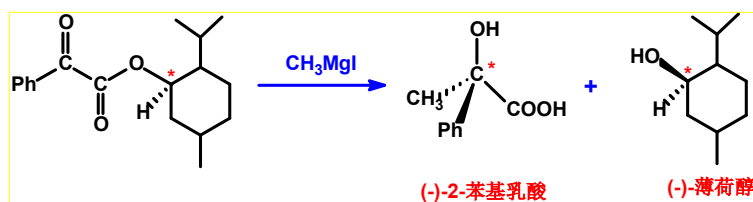


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

35

例：已知(-)-薄荷醇构型，可根据Prelog's规则可知产物(-)-2-苯基乳酸的构型。

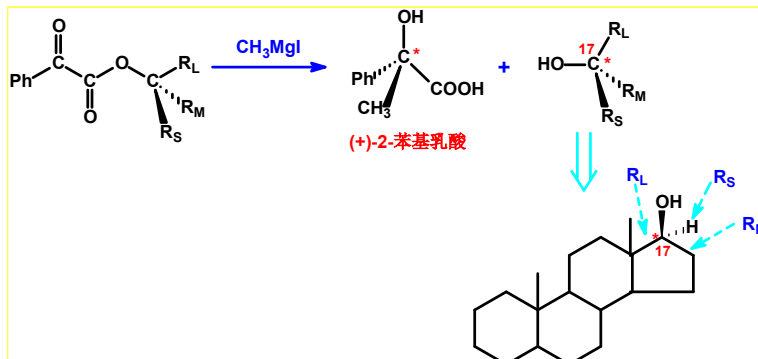


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

36

例：确定雄甾醇中 17-OH 的构型。



当雄甾17-醇的苯甲酰甲酸酯与格氏试剂反应后，得到(+)-2-苯基乳酸。

要生成(+)-2-苯基乳酸， $\text{R}_L \rightarrow \text{R}_M \rightarrow \text{R}_S$ 必须是顺时针排列！

所以雄甾17-醇C-17手性碳上羟基一定是 β -构型（S-构型）！

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

37

四、基于动力学拆分原理 Determination of Configurations by Dynamic Solutions



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

38



在外消旋体中，一对对映异构体分别与同一手性试剂反应时，产生的非对映中间体过渡态的活化能不同，因此有不同的反应速率。

据此可进行动力学拆分。



基于动力学拆分原理，Horeau发现了一个测定仲醇构型的方法，即所谓“Horeau 经验规则”。

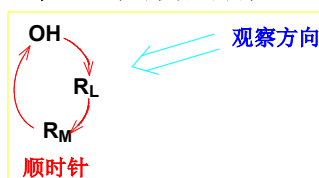
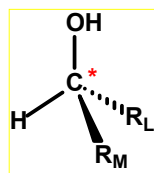
河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

39

Horeau 经验规则

当一个光学活性仲醇具有下列构型 (*R*-) 时，其与外消旋的 (\pm)-2-苯基丁酸酐反应时，未反应的是 (*S*)-(+)-2-苯基丁酸的酐。



☞ 反应后可将未反应的酸酐水解后测旋光。

☞ 见下页例

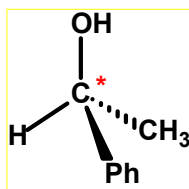


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

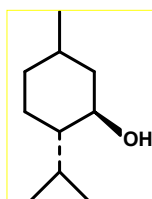
40

例：(±)-2-苯基丁酸酐与(-)-1-苯基乙醇
反应后，可得到(-)-2-苯基丁酸。



☞ 所以(-)-1-苯基乙醇具有(S)-构型。

例：(±)-2-苯基丁酸酐与(-)-薄荷醇反应
后，可得到(+)-2-苯基丁酸。



☞ 所以(-)-薄荷醇具有(R)-构型。

五、基于部分外消旋化合物的方法 Determination of Configurations by Racemic Compounds



某些化学行为类似而构型相反的一些化合物，在形成固态时可以形成分子化合物（外消旋化合物），而构型类似的只能形成混合物或固体溶液（外消旋混合物）。

外消旋化合物和外消旋混合物具有不同的熔点曲线图。





如：在烯类的几何异构体中，反式异构体的空间形状与相应的饱和物类似，所以反式异构体可与相应的饱和化合物形成固体溶液；顺式的则不能。

利用此原理可以测定一些化合物的构型，此方法称为：**部分外消旋化合物法或半外消旋化合物法。**

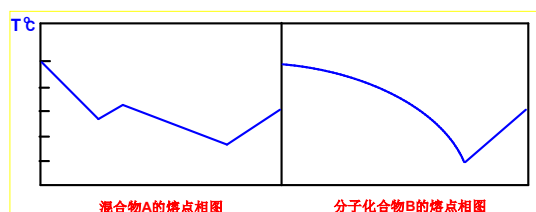


解 释

若A与B形成外消旋化合物，A与B的对映体形成混合物或固体溶液，则A与B具有相反的构型。

I、II为手性化合物

示意图

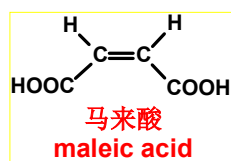
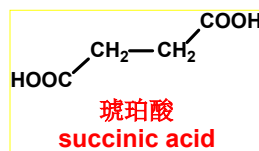
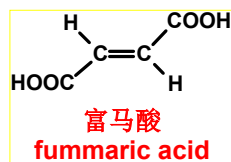


1: (+)-I与(+)-II形成的混合物

2: (+)-I与(-)-II形成的化合物

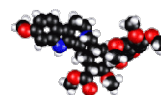
若A与B形成固体溶液或混合物，A与B的对映体形成化合物，则A与B具有相同的构型。

例：富马酸可与琥珀酸形成固体溶液，
而马来酸则不行。



可知富马酸为反式构型，马来酸为顺式构型。

目 录



- 第一节 化学法
- 第二节 测定旋光度法
- 第三节 紫外光谱法
- 第四节 红外光谱法
- 第五节 NMR 波谱法
- 第六节 旋光光谱和圆二色散光谱（另）
- 第七节 X-射线衍射法（略）

第二节 测定旋光度法

Determination of Configurations by Optical Rotation



一、比较摩尔旋光度法

Comparing to specific rotation





手性分子的构型与旋光性的关系，
至今尚不完全清楚。

随着研究资料积累，
已发现一些经验规则。

此类经验规则，都是
以摩尔旋光进行对比的方法。



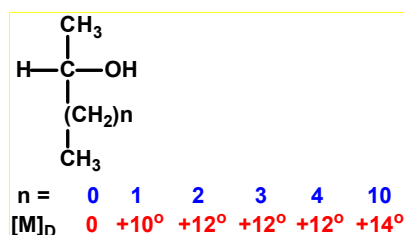
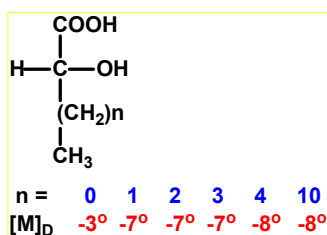
👉 以下简要介绍几种规则 →

(一) 同系物摩尔旋光趋于恒定规则

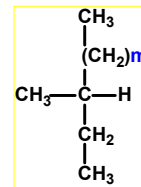
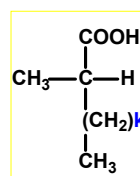
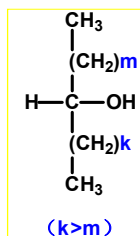
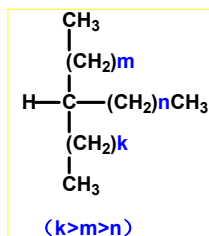
具有同样构型的同系物，随着碳原子数目的
增加，其摩尔旋光逐渐趋于一恒定值。

👉 此规则仅适用于含一个手性碳的同系物。

例：



★ 现已知下列构型的化合物均为右旋：



例：已知(+)-*n*-烷基琥珀酸的构型均为(*R*)-构型，当测定出*n*-庚基琥珀酸为右旋性质时，可推知其为(*R*)-构型。

(注：琥珀酸即丁二酸)

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

53

(二) Freudenberg's 位移规则

▶ 两个类似结构的手性化合物，首先各被制成相同的衍生物。

▶ 若两个相同的衍生物在相同方向发生旋光改变，则此两个手性化合物可能具有相同的构型。



应用此规则时常常需要考察较多数量的衍生物，否则有可能出现错误。

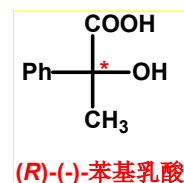
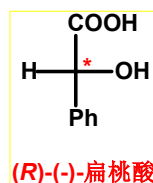


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

54

例：(-)-扁桃酸和(-)-苯基乳酸的一些衍生物的摩尔旋光数据。



衍生物	衍生物的旋光度		位移方向
	(-)-扁桃酸	(-)-苯基乳酸	
	-240°	-86°	
乙酯	-210°	-59°	+
酰胺	-137°	+9°	++
酰胺, 丙酮衍生物	-181°	+103°	+, ++
甲醚, 甲酯	-197°	+110°	+, ++
甲醚, 二甲基酰胺	+290°	+395°	++

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

55

(三) Hudson糖酸内酯规则

构成糖酸 γ -内酯或 δ -内酯的羟基，若在右侧（指用 Fischer 投影式表示构型时），则酯将比糖酸较为右旋。

反之，若在左侧则酯将比糖酸较为左旋。

☞ 此规则为 Freudenberg's 位移规则在糖类化合物中的延伸。

☞ 见下页例

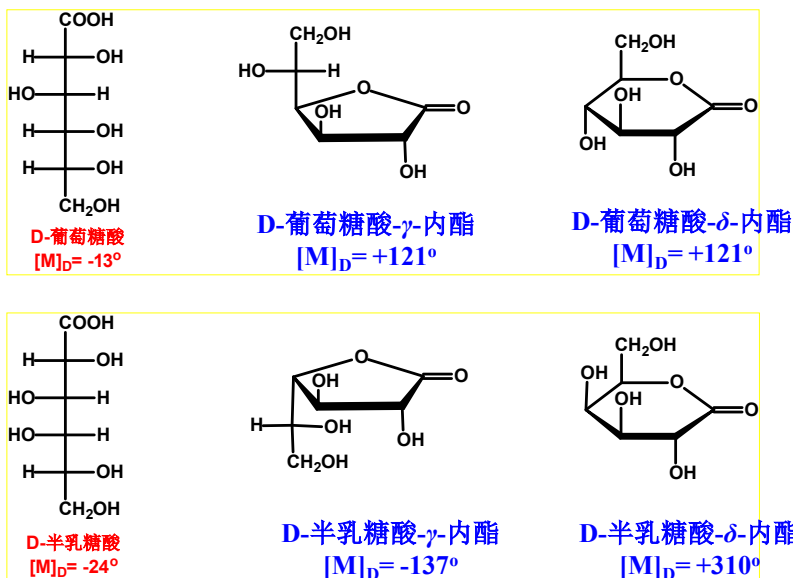


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

56

例:



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

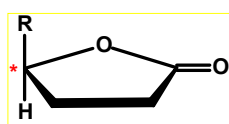
57



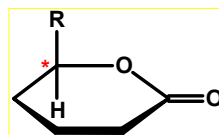
Klyne将Hudson的糖酸内酯经验扩大应用于其它内酯化合物。

Hudson-Klyne 规则

在内酯环如下式表示法中，若环上最后一个手性碳上的氢原子位于内酯环平面下方（取代基在上方），则此内酯比母体羟基酸较为右旋；反之，氢在环上边则较为左旋。



γ-内酯



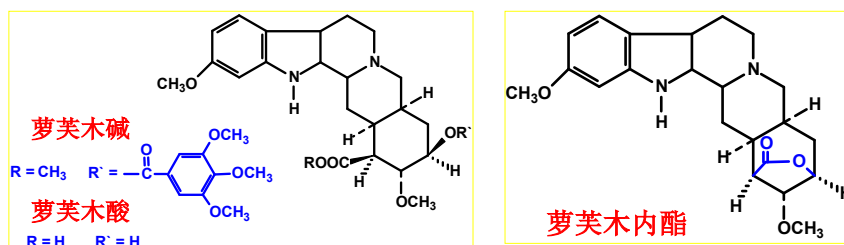
δ-内酯

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

58

例：萝芙木碱结构中有关羧基和羟基的构型就是应用Hudson-Klyne规则确定的。



☞ 萝芙木酸的 $[\text{M}]_D = -692^\circ$ （吡啶），相应萝芙木内酯 $[\text{M}]_D = +300^\circ$ （吡啶）。内酯比母体羧酸较为右旋，具有上式构型，从而确定了萝芙木碱结构中羧基和羟基的构型。

（四）Van't Hoff 旋光叠加规则

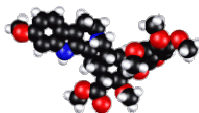
一个手性分子的比旋光度由该分子所含各手性碳原子所分担。

即：一个手性分子的比旋光度是其所含各手性碳原子的比旋光度的代数和。





一个手性碳所负担的比旋光度受其邻近手性碳构型影响较大，所以**旋光叠加规则**只有在“邻近作用”比较固定，或者分子内各手性碳原子的距离较远（影响较小）时，对测定构型才有价值。



1. Hudson-O-糖苷端基异构体的等旋规则

第一：不同糖的具有相同苷元的O-糖苷，不管苷元在糖上C1的位向如何，只要其与邻近的C2-OH位向相同（如同为 α 型或 β 型），那么这些糖苷的C1手性中心所分担的比旋光度（a）绝对值接近于一个常数。

▲一般来说，D-葡萄糖吡喃型糖的 α 值平均为 88° ，D-甘露吡喃型糖的 α 值平均为 43° 。

▲ α -糖苷的C1旋光分担 α 值一般为(+), β -糖苷的C1旋光分担 α 值一般为(-)。

第二：同一种糖的不同苷元的 *O*-糖苷，不管苷元的组成和位向如何，对分子其余部分的旋光性 (**b**) 影响不大，但不同糖的**b**值有明显差别。

如：**D-葡萄糖吡喃糖苷的**b**值平均为 $+120^\circ \pm 8^\circ$ ，D-甘露吡喃糖苷的**b**值平均为 $+10^\circ \pm 1^\circ$ 。**

☞ 具体例子及数据略。

☞ 可根据本规则及已知数据来推断某糖的 **C1** 甚至 **C2** 的构型。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

63

2. 摩尔旋光差异法

设**X**是甾体分子中特定手性中心对摩尔旋光的贡献，**Y**是分子其余部分对摩尔旋光的贡献，它们的值可以从已知构型的其它甾体中获知。


将观察到的未知构型甾体的摩尔旋光与 **$Y+X$** 、 **$Y-X$** 比较，就可得知未知**X**的构型。



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

64




旋光叠加规则中的摩尔旋光差异法在甾体化合物构测定中应用较满意。

现已积累相当多的有关甾体化合物的旋光数据，可用来推测甾体化合物的构型。

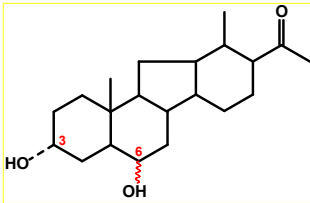
详见有关文献。




见下页例 

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 65

例：已知**异孕甾-3 α -醇-20-酮**的摩尔旋光为+309°，**异孕甾-3 α -6?-二醇-20-酮**的摩尔旋光为+351°，因此C6-OH对摩尔旋光的贡献为：



$(+351^\circ) - (+309^\circ) = 42^\circ$

从大量已知构型的异系甾体分子得到6 α -OH对旋光的贡献是+55°，6 β -OH对旋光的贡献是-50°。

★ 确定异孕甾-3 α -6?-二醇-20-酮的结构为：异孕甾-3 α ,6 α -二醇-20-酮。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 66

(五) Clough-Lutz-Jirgensons 规则

氨基酸的摩尔旋光是在中性中测定的，当加入酸或碱可引起摩尔旋光的改变：

▶ 当向正方向（向右）改变时，此氨基酸是L（即S）构型。

▶ 当向负方向（向左）改变时，此氨基酸是D（即R）构型。

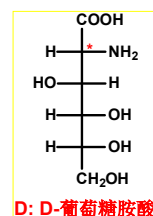
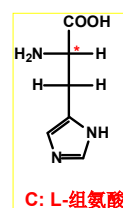
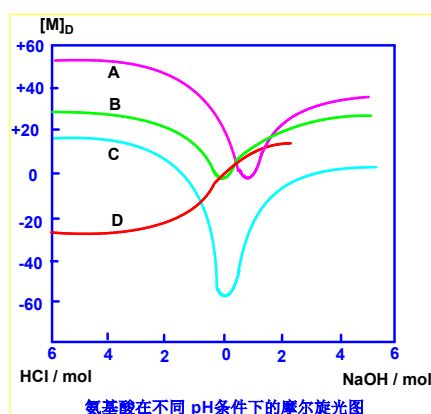
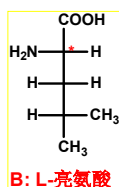
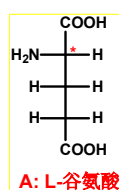
★此规则是确定 α -氨基酸构型的规则。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

67

例：氨基酸在不同 pH 条件下的摩尔旋光图。

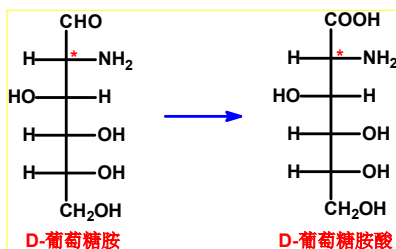


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

68

例：D-葡萄糖胺中 C2-NH₂ 的构型就是采用此规则测定的。



将D-葡萄糖胺转化成D-葡萄糖胺酸，在中性和酸性条件下测定其摩尔旋光，发现D-葡萄糖胺酸在酸性条件下的摩尔旋光向负方向改变，说明其为D-氨基酸，即D-葡萄糖胺酸中的C2-NH₂的构型为R构型，也说明D-葡萄糖胺中的C2-NH₂构型为R。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

69

二、原子不对称和构象不对称规则

Atomic Asymmetry Rule & Conformational Asymmetry Rule



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

70

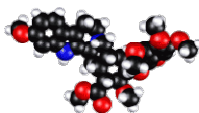


Brewster的研究工作及其总结的规则，就是试图从分子的构型推测旋光方向，或者从旋光方向推测分子的构型。

从某种意义上讲这可以被认为是对分子构型与旋光性之间关系的初步阐明。



Brewster`s原子不对称规则和构象不对称规则 (Atomic asymmetry Rule & Conformational asymmetry Rule) 对比较简单分子的构型确定很有帮助的。



(一) 原子不对称规则 Atomic asymmetry rule

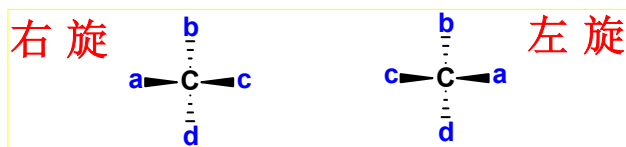
分子的旋光性与极化度不对称密切相关。

极化度不对称主要是由连在手性碳上基团的不同极化而引起的，此现象称为原子不对称 (atomic asymmetry)。




原子不对称规则：

在含手性碳原子不对称的分子中，若分子中基团 $C^* - a - b - c - d$ 的基团极化度顺序为 $a > b > c > d$ ，则构型与旋光有以下关系：



见下页基团极化度数据



基团极化度大小次序

<p>-I (13.954)</p> <p>-Br (8.741)</p> <p>-SH (7.729)</p> <p>-Cl (5.844)</p> <p>-C≡C (3.580, 基团值 7.159)</p> <p>-CN (3.580, 基团值 5.459)</p> <p>-C=C (3.379, 基团值 6.755)</p> <p>-Ph (3.379, 基团值 6.755)</p> <p>-COOH (3.379, 基团值 4.680)</p>	<p>-CH₃ (2.591)</p> <p>-NH₂ (2.382)</p> <p>-OH (1.518)</p> <p>-H (1.028)</p> <p>-D (1.004)</p> <p>-F (0.81)</p>
--	---

河北医科大学药学院
天然药物化学教研室 李力更 教授
75

例：

右旋

$$\begin{array}{c}
 \text{COOH} \\
 \vdots \\
 \text{Ph} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \\
 \vdots \\
 \text{H}
 \end{array}$$

(S)-2-苯基丙酸

左旋

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \\
 \vdots \\
 \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{Cl} \\
 \vdots \\
 \text{Ph}
 \end{array}$$

(S)-1-氯-1-苯基乙烷

右旋

$$\begin{array}{c}
 \text{b} \\
 \vdots \\
 \text{a} \text{---} \text{C} \text{---} \text{c} \\
 \vdots \\
 \text{d}
 \end{array}$$

左旋

$$\begin{array}{c}
 \text{b} \\
 \vdots \\
 \text{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{a} \\
 \vdots \\
 \text{d}
 \end{array}$$

河北医科大学药学院
天然药物化学教研室 李力更 教授
76



有关注意事项

当分子中各基团不存在相互作用（如：形成氢键等）和不存在环状结构，或连在手性碳原子上的基团不存在多变构象时，分子的构型与旋光方向符合原子不对称规则。

☞ 若分子中各基团存在氢键相互作用或存在环状结构，有可能出现例外。

☞ 若连在手性碳上的基团存在多变构象时，该分子不适用原子不对称规则，但可用构象不对称原则解释该分子的旋光性。

(二) 构象不对称规则

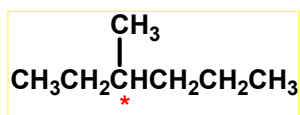
Conformational asymmetry rule

手性碳上连有可形成多变构象基团的分子，其极化度是不对称的。

分子中除原子的极化度外，主要还有由分子中非键合原子或基团在空间排列情况所引起的极化度，称为构象不对称。



例：3-甲基己烷中其手性碳所连原子都是碳，但分别为甲基、乙基、丙基，不存在原子的不对称。

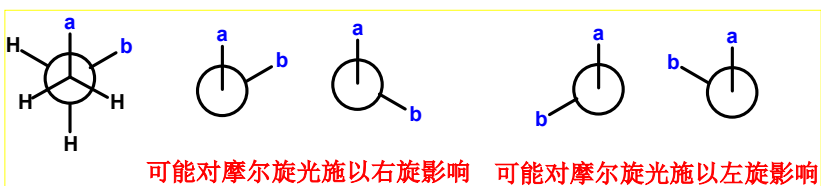


但是，乙基和丙基可存在多变构象，实验测定其摩尔旋光 $[\text{M}]_{\text{D}} = 9.9^\circ$ 。

▶ 由于构象不对称引起的！



如下构型/构象的分子：




其摩尔旋光可用公式表示：

$$[\text{M}] = 160 (\sqrt{R_a} - \sqrt{R_H})(\sqrt{R_b} - \sqrt{R_H})$$

$[\text{M}]$ ：摩尔旋光


R_a 、 R_b 、 R_H ：分别为基团或原子的折射率


👉 可查阅有关文献得到数据。



用上述公式及数据推断分子的摩尔旋光性质或构型时，应考虑整个分子的全部构象。

但 **Brewster** 认为：只有相应最低能量的非对称构象才可能有足够的优势产生有影响的旋光性。

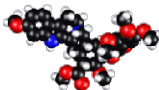
 此方面知识内容较复杂，实际应用不多。若涉及可参考有关文献详细学习。



河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 教授

81

目 录



- 第一节 化 学 法
- 第二节 测定旋光度法
- 第三节 **紫外光谱法**
- 第四节 红外光谱法
- 第五节 NMR 波谱法
- 第六节 旋光光谱和圆二色散光谱（另）
- 第七节 X-射线衍射法（略）

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 82

第三节 紫外光谱测定构型

Determination of Configuration by UV Spectra



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

83



UV光谱是非手性技术，不能用来区别对映异构分子。


UV光谱在立体化学上的应用主要是在构型非对映异构方面，特别是在共轭体系中非对映异构体的研究方面，有一定的意义。





河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

84



有关UV光谱测定构型的内容有详细的专著，可参考有关专著学习。

👉 以下举几个特点示例 ➡

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 85

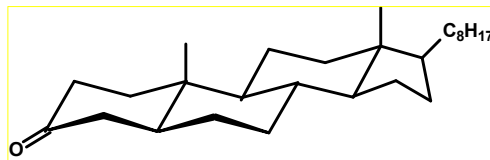
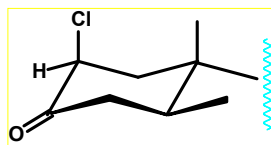
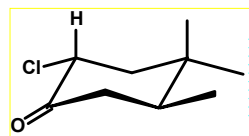
一、 α -取代环己酮中构型的推测

α -取代环己酮中， a 键取代的环己酮的 λ_{\max} 都比环己酮本身大，而 e 键取代的环己酮的 λ_{\max} 都比环己酮本身小。

例：取代环己酮的最大吸收波长变化。

取代基	波长的移动变化 (nm)	
	e 键	a 键
-Cl	-7	+22
-Br	-5	+28
-OH	-12	+17
-OAc	-5	+10

例:

 $\lambda_{\max} = 286\text{nm}$ ($\log \epsilon = 1.36$) $\lambda_{\max} = 299.5\text{nm}$
($\log \epsilon = 1.53$) $\lambda_{\max} = 279\text{nm}$
($\log \epsilon = 1.60$)

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

87

二、*cis-trans* 异构体构型的推测

在 $abC=Cbc$ 型分子中，若取代基 a 和 c 与双键共轭，则顺式异构体比反式异构体的 λ_{\max} 短且小。

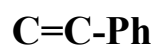
由此可判断其 *cis/trans* 构型。

$abC=Cbc$ 型化合物如:

多烯型



苯乙烯型

 $\alpha\beta$ -不饱和酮型

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

88

例：一些顺反异构体的最大吸收波长。



化合物	<i>cis</i>		<i>trans</i>	
	λ_{\max}/nm	ϵ_{\max}	λ_{\max}/nm	ϵ_{\max}
均二苯代乙烯	280	10500	295	29000
α -甲基均二苯代乙烯	260	11900	270	20100
苯基丁二烯	265	14000	280	28300
肉桂酸	280	13500	295	27000
丁烯二酸	198	26000	214	24000

三、*cis* 构型和 *trans* 构型的推测



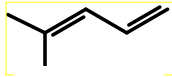
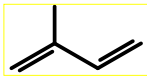

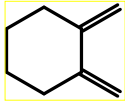
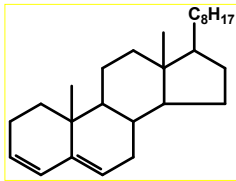
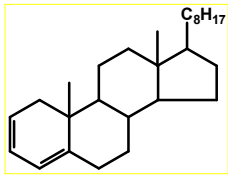
一般来说 *trans* 型共轭烯烃比 *cis* 型稳定。

▶ 能垒：~20.5 kJ/mol


☞ 1,3-丁二烯和大多数无环二烯类主要以 *trans* 型存在，具有较大的吸光值 ($\epsilon > 10000$)。

☞ 一些1,3-环己二烯类化合物，其可能有 *cis* 型，具有较小的吸光值 ($\epsilon < 10000$)。

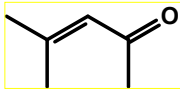
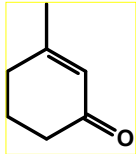
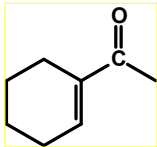
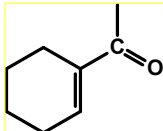
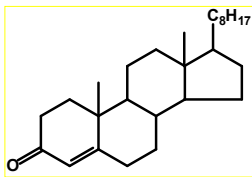
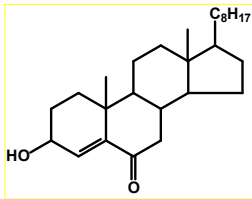
例:

		
$\epsilon=21000$	$\epsilon=23000$	$\epsilon=24000$
		
$\epsilon=23000$	$\epsilon=34000?$	$\epsilon=10000$
		
$\epsilon=23000$		$\epsilon=6500$

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 91

 $\alpha\beta$ -不饱和酮也存在类似的情况。

例:

			
$\epsilon=14000$	$\epsilon=12950$	$\epsilon=12400$	$\epsilon=6890$
			
$\epsilon=19950$		$\epsilon=6300$	

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 92

目 录




- 第一节 化 学 法
- 第二节 测定旋光度法
- 第三节 紫外光谱法
- 第四节 红外光谱法
- 第五节 NMR 波谱法
- 第六节 旋光光谱和圆二色散光谱 (另)
- 第七节 X-射线衍射法 (略)


第四节 红外光谱测定构型

Determination of Configuration by IR spectra






红外光谱也是一种非手性的方法，与紫外光谱相比，其可提供较多的结构信息，因而在非对映异构体研究中有较大的价值。




河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 95



应用红外光谱测定构型和构象，主要在下列两个方面：

1. 双键和环系的 *cis/trans* 异构；
2. 环系中的 *a/e* 异构。

▶更多关UV、IR、NMR等测定构型的知识有详细的专著，可参考有关专著学习。

▶在后仅举几个有特点例子介绍。 

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 96

一、*cis* / *trans* 构型的推测



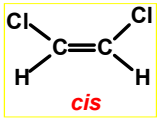
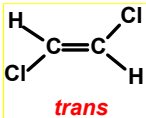
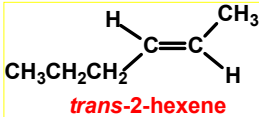
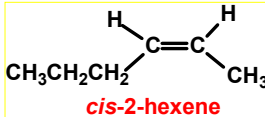
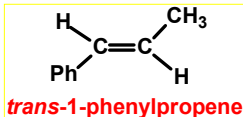
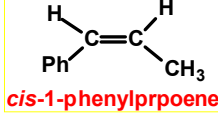
(一) $\text{RHC}=\text{CHR}'$ 型化合物吸收带

▶ 当 $\text{R}=\text{R}'$ 时，*trans*-异构体的偶极矩为零，其面内伸展振动在红外光谱中没有吸收带（在Raman光谱中可显示吸收带）；而*cis*-异构体在红外光谱中则有吸收带。


▶ 当 $\text{R}\neq\text{R}'$ 时，*trans*-异构体在红外光谱也有吸收，但吸收强度比*cis*-异构体要弱，而且吸收带的位置一般要高 10cm^{-1} 左右。

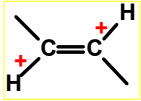
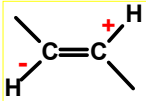
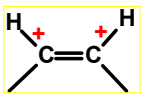
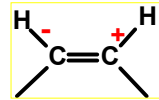


例:

 <i>cis</i> 1590 cm⁻¹ 较强吸收	 <i>trans</i> 无吸收
 <i>trans-2-hexene</i> 1670 cm⁻¹ 较强吸收	 <i>cis-2-hexene</i> 1656 cm⁻¹ 较弱吸收
 <i>trans-1-phenylpropene</i> 1667 cm⁻¹ 较强吸收	 <i>cis-1-phenylpropene</i> 1653 cm⁻¹ 较强吸收

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 99

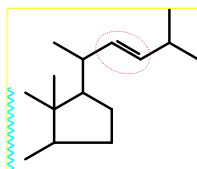
 **C=C-H 的面外弯曲振动可能有四种情况:**

<p><i>trans:</i></p>  IR 中有吸收谱线 ~965 cm⁻¹	 IR 中无吸收谱线
<p><i>cis:</i></p>  IR 中无吸收谱线	 IR 中有吸收谱线 740~690 cm⁻¹

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 100

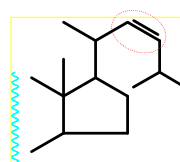
例： 在下列两个甾体化合物中，*trans*-体与*cis*-体的 IR 吸收有明显的区别。

trans:



有一个吸收带
980~965 cm^{-1}

cis:



有二个吸收带770~750、
750~725 cm^{-1}

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

101



表：R¹CH=CHR²的红外光谱

R ¹	R ²	C=C 面内伸展		=C-H 面外弯曲	
		<i>trans</i>	<i>cis</i>	<i>trans</i>	<i>cis</i>
-CH ₃	-CH ₃	1676	1661	964	675
-CH ₃	-C ₂ H ₅	1673	1658	964	696
-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	1671	1653	965	714
-C ₂ H ₅	-C ₃ H ₇	1668	1656	968	710
-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	1675	1653	971	707
-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₃	-	1631	978	728
-C ₂ H ₅	-OAc	1675	1671	930	750
-CH ₃	-OC ₂ H ₅	-	-	933	724

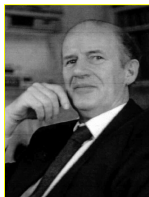
河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

102

(二) 含氮杂环的 Bohlmann 吸收带

1957年，德国化学家F. Bohlmann发现了一个特异的IR现象，称为Bohlmann-bands。




Ferdinand Bohlmann
(1921-1991)

河北医科大学药学院

**Zur Konfigurationsbestimmung
von Chinolizin-Derivaten**
Von Doz. Dr. F. BOHLMANN
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der T. H. Braunschweig

Die IR-Spektren der Sparteine und ihrer Monolactame zeigen eine charakteristische Absorption¹⁾ bei 2800–2700 cm^{-1} nur dann, wenn ein trans-Chinolizin-Ring ohne Lactam-Gruppe vorhanden ist (vgl. Abb. 1). Die Untersuchung der IR-Spektren von etwa 50 tert. Stickstoffbasen mit Chinolizin-Ring ergab, daß offenbar eine zum Elektronenraum des einsamen Elektronenpaares am Stickstoff in Nachbarstellung befindliche trans-ständige C–H-Bindung für diese Banden verantwortlich ist.



Den Lactamen fehlen diese Banden, da das Elektronenpaar durch Mesomerie beansprucht wird. Ebenso verschwindet die Absorption in den N-Oxyden. Der Elektronenraum am N-Atom und

Angew. Chem. | 69, Jahrg. 1957 | Nr. 20

天然药物化学教研室 李力更 教授

103

Bohlmann-Bands

在某些叔胺中，当N的 α -C上至少有2个H与N上孤对电子处于反式直立（且N上孤对电子不参与共轭）时，在2800~2700 cm^{-1} 处有2个以上明显 C-H 吸收带。

而且，此区域吸收带强度与N上未共用电子对处在反位同平面 α -C上H的数目成正比。

而顺式异构体则在此区域无峰或极弱。


河北医科大学药学院

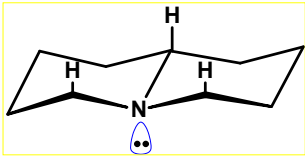
天然药物化学教研室 李力更 教授

见下图示



104

 1、在含喹啉里西丁（quinolizidine）结构分子中，若两环处于反式：




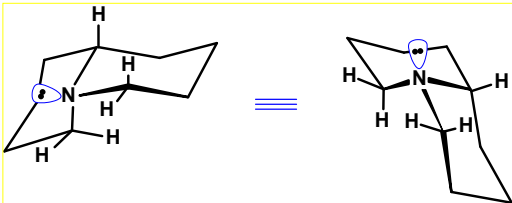
A/B trans

N的邻-C上有3个直立H与N孤对电子处于反式。

▲ 在2800~2700cm⁻¹区域有2个以上明显C-H吸收峰（2800±5强吸收，2675±15中等或弱吸收）！

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授

 2、在含喹啉里西丁（quinolizidine）结构分子中，若两环处于顺式：



A/B cis

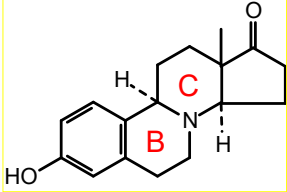
N的邻-C上有1个直立H与N孤对电子处于反式！

▲ 在2800~2700cm⁻¹区域无峰或极弱！

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 106

利用 **Bohlmann-Bands** 可测定含喹啉里西丁结构单元生物碱的 *cis/trans* 构型!

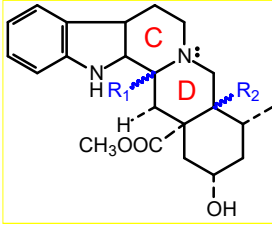
例: **8-氮杂雌酮 (8-(N)-estrone)** 的红外光谱中, 于 $2809\sim 2747\text{cm}^{-1}$ 有两个 C-H 吸收带。



表明 B/C 环为反式环合。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 107


例: 从茜草科柯楠 *Corynanthe yohimbe* 树皮中得到的生物碱。



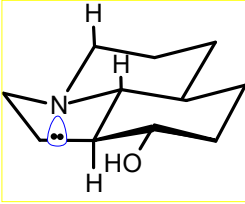
➤ 育享宾 (yohimbine): $R_1=R_2=\alpha\text{-H}$, C/D 环互为反式, 有3个反式 H, 有 Bohlmann 带。

➤ 表育享宾 (epi-yohimbine): $R_1=R_2=\beta\text{-H}$, C/D 环互为顺式, 有1个反式 H, 无 Bohlmann 带。

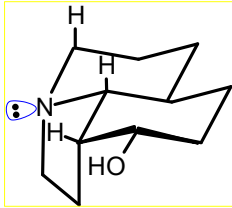
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 108

 某些差向异构体的立体构型，也可以通过观察 Bohlmann 带是否存在而被确定。

例：




☞ 有 Bohlmann 带

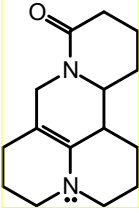


☞ 无 Bohlmann 带

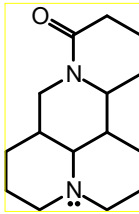
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 109

 若N上孤对电子参与共轭，无Bohlmann吸收带。

例：槐果碱（苦参烯碱，sophocarpine）和苦参碱（matrine）。




☞ 无 Bohlmann 带



☞ 有 Bohlmann 带

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 110

 在含N-甲基的分子中，因为N-甲基在同区域中有吸收，不能用 Bohlmann 方法。

例：不能用 Bohlmann 法判断两环的相对构型。


CN1CC2CCCCC2C1=O




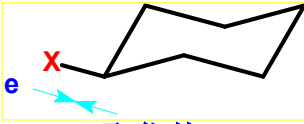
河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 111

二、环上 a/e 键（构型）的推测

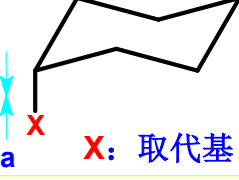


河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 112

 **C-X 键的伸展振动：**



X: 取代基



X: 取代基

▶ **X连e键时在较高波数处有吸收。**

▶ **X连a键时在较低波数处有吸收。**

★ 因为**e**向振动时有较大的变形，
而**a**向振动时变形较小。


河北医科大学药学院
天然药物化学教研室 李力更 教授
113

(一) 取代基为卤素时

卤原子的e位取代一般处于较高波数位。
但因为 ν_{C-X} 伸展振动的波数可变性较大，
所以用测定 ν_{C-X} 伸展振动的位置来直接决定卤素原子的构型不是很可靠。

但是，根据**伸展参数**计算的位置，可借以比较容易区别a或e位取代，特别是当有一些已知构型的类似化合物作比较时更为可靠。


河北医科大学药学院
天然药物化学教研室 李力更 教授
114



伸展参数 (stretching parameter) :

测定一些含有同样构象的卤化物的红外光谱，取 ν_{C-X} 的平均值，此值即是该特定构象时 ν_{C-X} 的伸展参数。

👉 更多有关知识可参考有关文献。



河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 115

(二) 取代基为羟基时

羟基在红外光谱中主要有以下3个吸收位置：

ν_{O-H}	3650~3600 cm^{-1}	} 可用于构型的测定
ν_{C-O}	1150~ 900 cm^{-1}	
δ_{C-O-H}	~1250 cm^{-1}	

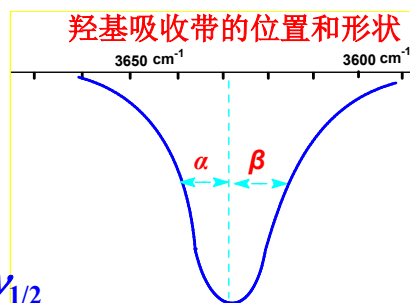


河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 116

1、 $\nu_{\text{O-H}}$ 的伸展振动：在 $\sim 3600 \text{ cm}^{-1}$ 附近的吸收带较复杂，一般归因于存在羟基的构象异构。

► 吸收带位置和形状可由下判断：

- (1) 最高吸收的波数
- (2) 半峰高时的宽度 $\Delta \nu_{1/2}$
- (3) α/β 的比例



α : 半峰高时高波数区的宽度
 β : 为半峰高时低波数区的宽度




总结出一些规律：

► a-取向的非立体阻碍的醇羟基比e-取向醇羟基的吸收约高 $2\sim 10 \text{ cm}^{-1}$ (个别例外)。

见下表例：

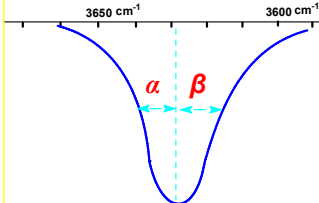
羟基类型	a 向取代	e 向取代
环己醇类	3632~3627	3623~3622
3-羟基甾体	3614~3613	3609~3608
3-羟基萜	3639~3637	3630~3629

 **总结出一些规律：**

▶ **a-OH**吸收带较尖，而**e-OH**吸收带较钝。

即： $\Delta\nu_{a1/2} < \Delta\nu_{e1/2}$ 。

羟基吸收带的位置和形状



▶ **a-OH**吸收带较对称，而**e-OH**对称性较差。

即： $\alpha/\beta = 1 \pm 0.1$ ，

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 119

2、 ν_{C-O} 的伸展振动：在1150 ~900 cm^{-1} 附近有吸收。

鉴别 ν_{C-O} 振动可用溶剂效应公式表示：

$$\frac{\Delta\nu}{\nu} = \frac{\nu_s - \nu_{CHCl_3}}{\nu_{CHCl_3}}$$

ν_s : 在所采用的溶剂中的 ν_{C-O}

ν_{CHCl_3} : 在 $CHCl_3$ 中的 ν_{C-O}

★ 溶剂效应 e-OH 大于 a-OH，可从 4-叔丁基环己醇的例子中看出，见下页数据（其它羟基化合物类似）。



表：4-*t*-butyl-cyclohexanol 的溶剂效应

化合物	<i>trans</i>		<i>cis</i>	
	e-OH		a-OH	
	V_s	$10^4 \Delta V/V$	V_s	$10^4 \Delta V/V$
CHCl ₃	1058	0	952	0
CH ₂ Cl ₂	1061	28	954	21
CS ₂	1065	66	657	52.5
CCl ₄	1067	85	958	63
Me ₂ CO	1075	160	962	105

e-OH 的 ν_{C-O} 带在 1070~1010 cm⁻¹

a-OH 的 ν_{C-O} 带在 990 ~ 925 cm⁻¹



提示

除上面介绍的卤素和羟基以外，还有氘、氰基、甲基、炔氧基、乙酰基、巯基和乙酰巯基、甲氧羰基等基团，当其在 a 键位和 e 键位时，可在红外光谱中的不同波数处出现吸收。

但因不太典型或者影响因素较多或差别太小，用于测定构型不太理想或不太可能，在此略去。

三、氢键的推测



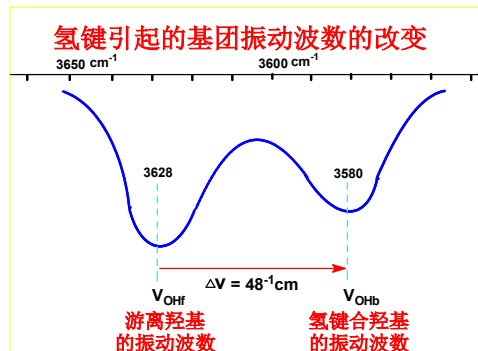
分子内是否能形成氢键，对于构型是一个重要影响因素。

★ 通过测定氢键推知构型有时也是可能的！

👉 当A-H与B形成氢键时，可引起基团吸收波数的改变，其中改变最明显的是A-H的伸展振动，会向低波数移动。

👉 受体B的吸收波数改变，也可以表明氢键的存在。

例:



由于氢键产生的吸收位移可用 ΔV 表示:

$$\Delta V = V_{\text{O-Hf}} - V_{\text{O-Hb}}$$

$V_{\text{O-Hf}}$: 游离羟基振动波数

$V_{\text{O-Hb}}$: 键合羟基振动波数

(一) *cis-trans* 异构中的氢键


对于五元、六元环状化合物，可通过氢键的测定而推知有关基团的 *cis/trans* 异构。

☞ 但对大环化合物不适用，因为大环化合物的构象有较大的变化。

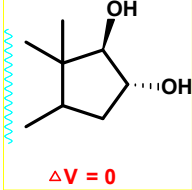


后面举例介绍

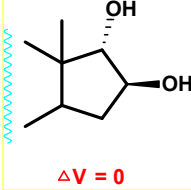


 1,2-取代环戊烷中，仅在有关取代基在顺式时能观察到氢键。

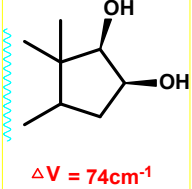
例：5 α -雄甾-16,17-二醇的异构体。



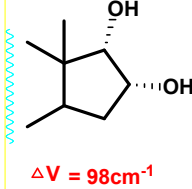
$\Delta V = 0$



$\Delta V = 0$





$\Delta V = 74\text{cm}^{-1}$

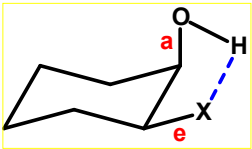
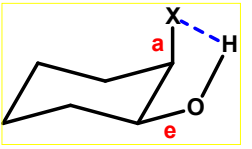
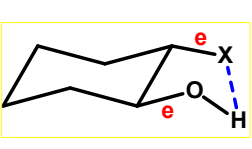


$\Delta V = 98\text{cm}^{-1}$

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 127

1,2-取代环己烷椅式构象：

-  反式双a基团间距离太大，不能形成氢键。
-  顺式a,e-或反式e,e-基团间距离几乎是相等，可以形成氢键。

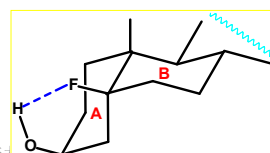
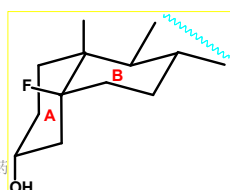
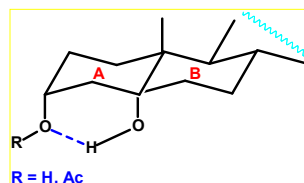
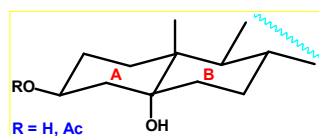
当形成氢键时要发生环的扭曲，或者说要发生一定的环的扭曲才能形成氢键。当基团均为顺式时较易发生氢键，互为反式时不易发生氢键（要引起较大的张力）。反式 e,e 键分子的 ΔV 比 a,e 键分子的要小。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 128

1,3-取代环己烷椅式构象：

☞ 仅顺式 a,a -衍生物具有形成氢键的空间，其 ΔV 比相应1,2-二取代衍生物高。

例：下列甾体分子，仅顺式异构体的红外光谱图中看到氢键。



河北医科大学药

药物化学教研室 李力

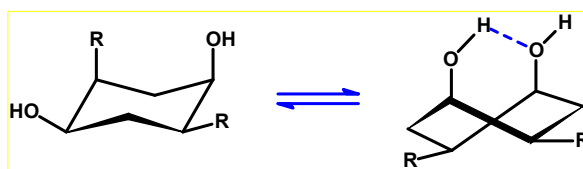
129

1,4-取代环己烷椅式构象：

☞ 不可能有氢键。

☞ 某些顺式1,4-二取代环己烷中可观察到氢键，是因为存在扭曲的船式构象。

例：



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

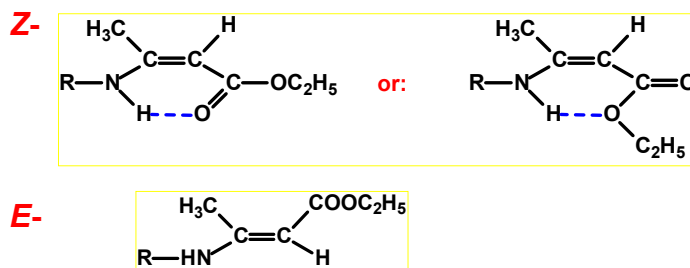
130

双键化合物：

Z-异构体可形成氢键。
E-异构体不能形成氢键。

由此可方便地测定构型。

例：3-氨基丁烯-2-酸酯。



河北医科大学药学院

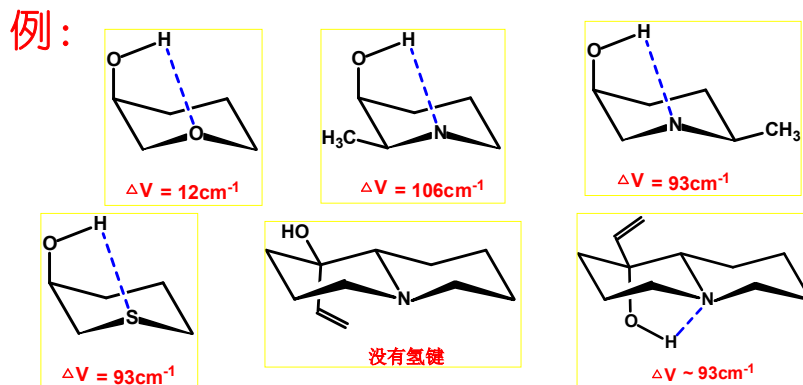
天然药物化学教研室 李力更 教授

131

(二) a/e 异构中的氢键

在六元杂环中，羟基与杂原子之间有可能形成氢键。

对于椅式构象羟基必须是 a 键。

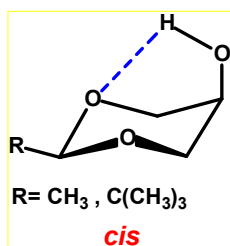


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

132

例：2-烷基-5-羟基-1,3-二氧六环，其顺式异构体有完全的氢键（ $\nu_{\text{O-H}}=3588\text{cm}^{-1}$ ）。

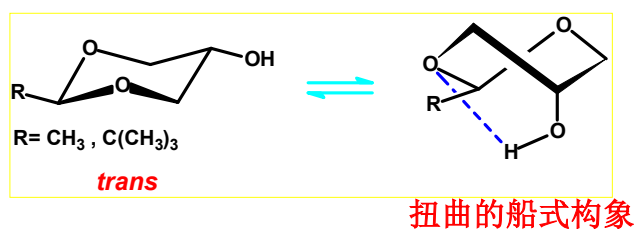


河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

133

例：



☞ 反式异构体仅在 3529cm^{-1} 处有一个弱的氢键吸收峰（游离羟基的伸展振动）。

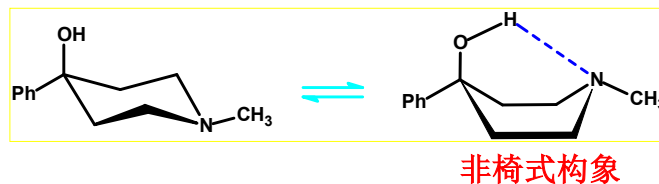
☞ 另外在 3629cm^{-1} 处还有游离羟基的伸展振动吸收。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

134

例：



☞ 羟基必须是 a 键。

(三) *erythro* / *threo* 异构中的氢键

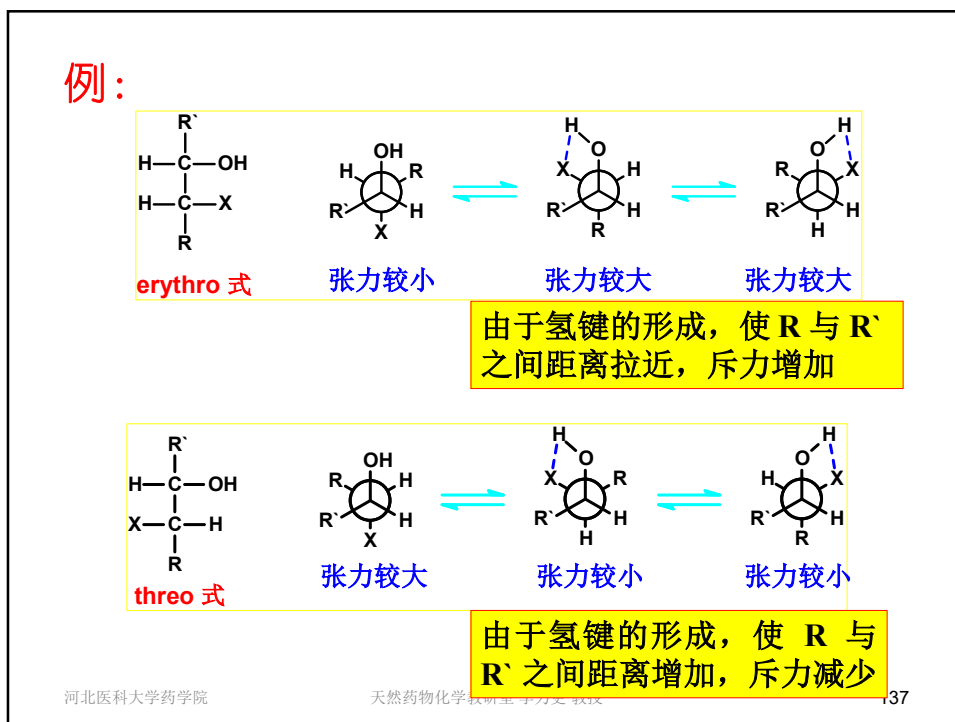
用红外光谱测定 *erythro*/*threo* 式构型，
仅在分子内存在氢键时才有可能。

☞ 主要通过 ΔV 值或 $\epsilon_{\text{OHb}}/\epsilon_{\text{OHf}}$ 值来判定：

$$\Delta V = V_{\text{O-Hf}} - V_{\text{O-Hb}}$$

$V_{\text{O-Hf}}$ 为游离羟基振动波数

$V_{\text{O-Hb}}$ 为键合羟基振动波数



从上例可以看出：赤式不利于氢键的生成，苏式有利于氢键的形成。

一般：

$$\Delta V_{threo} > \Delta V_{erythro}$$

☞ threo (苏式) 的吸收强度 (吸光值) 较大

另： $\epsilon_{OHb}/\epsilon_{OHf}$ 也可以判断构型，见下页表。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 138

例：R-CHX-CHOH-R` erythro 和 threo 体的 ΔV 值和 $\epsilon_{\text{OHb}}/\epsilon_{\text{OHf}}$ 值

R	R`	X	ΔV	
			erythro	threo
CH ₃	CH ₃	OH	42	49
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OH	38	47
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	28(0.70)	30(2.70)
CH ₃	CH ₃	CH=CH ₂	41(0.40)	41(0.90)
CH ₃	C ₂ H ₅	CH=CH ₂	48(0.45)	43(1.00)
CH ₃	C ₆ H ₅	OCOCH ₃	72.5	100
CH ₃	CH ₃	NH ₂	117	140
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	NH ₂	135	160

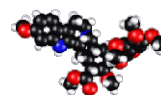
注：括号内数据为 $\epsilon_{\text{OHb}}/\epsilon_{\text{OHf}}$ 的值

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

139

目 录



- 第一节 化学法
- 第二节 测定旋光度法
- 第三节 紫外光谱法
- 第四节 红外光谱法
- 第五节 **NMR 波谱法**
- 第六节 旋光光谱和圆二色散光谱 (另)
- 第七节 X-射线衍射法 (略)

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

140

五、NMR 法测定构型

Determination of Configuration by NMR



NMR也是非手性技术，但有时也能提供立体结构的信息，近年测定分子的立体构型、构象时常被利用。

▶测定立体构型方法主要是通过化学位移和偶合常数来判断结构。

▶有关**NMR**测定构型的内容有详细的专著，可参考有关专著学习。



以下举几个特点示例



一、碳-碳双键化合物构型的推测



应用NMR测定乙烯衍生物的构型，
并且是正确率很高的方法。



Two Bruker 400 MHz DPX-400 Spectrometers

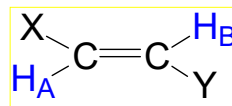
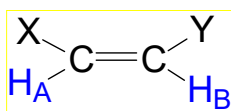
☞ 从以下三个主要数据方面举例：

1. 偶合常数
2. 化学位移
3. NOE 效应



1、偶合常数 (coupling constant)

两个乙烯氢 H_A 和 H_B 之间的偶合常数 ${}^3J_{AB}$ ，当互为 *cis* 或 *trans* 时，有不同的数值。



研究表明：

$${}^3J_{trans} > {}^3J_{cis}$$

见下表例



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

145



表： $XH_A C=CH_B Y$ 中的 ${}^3J_{AB}$

X	Y	${}^3J_{cis}$	${}^3J_{trans}$
-H	-H	11.7	19.0
-R	-R'	11.9 ± 0.2	15.5 ± 0.2
-CH ₃	-C ₆ H ₅	11.56	15.71
-CH ₃	-CN	11.0	16.0
-COOCH ₃	-COOCH ₃	11.9	15.5
-OR	-R	6.45 ± 0.25	12.3 ± 0.3
-Cl	-Cl	5.3	12.1
-Br	-Br	4.7	11.8
-CH ₃	-F	4.5	11.1
-CH ₂ Cl	-Cl	7.2	13.1

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

146



J 大小还取决于其它因素，如：对于环烯烃化合物，取代基的电负性是重要的影响因素。

经验公式：

$XCH_A=CH_BY$ 中的 ${}^3J_{AB}$

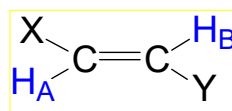
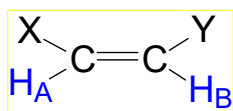
$${}^3J_{cis} = \frac{6.12}{E_X + E_Y} - 9.7$$

$${}^3J_{trans} = \frac{75.0}{E_X + E_Y} - 0.3$$

E_X 、 E_Y 分别为取代基 X、Y 的电负性值



★ 当测定两个乙烯衍生物的几何构型时，可根据 ${}^3J_{trans} > {}^3J_{cis}$ 确定其构型。



★ 仅有一个异构体时，可根据上公式得出的计算值与实验值比较而确定其构型。

2、化学位移 (chemical shift)

乙烯衍生物中烯键质子的化学位移取决于双键上的取代基和质子的位置。

经验公式： $XCH_A=CH_BY$ 中H的化学位移

$$\delta = 5.25 + Z_{cis} + Z_{trans} + Z_{gem}$$

5.25：乙烯质子化学位移的量值

Z_{cis} ：处于乙烯质子 *cis* 位的取代基屏蔽增量值

Z_{trans} ：处于乙烯质子 *trans* 位的取代基屏蔽增量值

Z_{gem} ：处于乙烯质子同一个碳上的取代基屏蔽增量值

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

149

表1： $XCH_A=CH_BR$ 中乙烯质子化学位移屏蔽增量值

R	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
H	0	0	0
alkyl	0.45	-0.22	-0.28
alkyl ring	0.69	-0.25	-0.28
-CH ₂ OR'	0.64	-0.01	-0.02
-CH ₂ X (X=F,Cl,Br)	0.70	0.11	-0.04
-CH ₂ NR'R''	0.58	-0.10	-0.08
C=C (lone)	1.00	-0.09	-0.23
C=C (conjugated)	1.24	0.02	-0.05

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

150

表2: $XCH_A=CH_B R$ 中乙烯质子化学位移屏蔽增量值

R	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
$C\equiv N$	0.27	0.75	0.55
$C\equiv C-R'$	0.47	0.38	0.12
-C=O (lone)	1.10	1.12	0.87
-C=O (conjugated)	1.06	0.91	0.74
-COOH (lone)	0.97	1.41	0.71
-COOH (conjugated)	0.80	0.98	0.32
-CHO	1.02	0.95	1.17

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

151

表3: $XCH_A=CH_B R$ 中乙烯质子化学位移屏蔽增量值

R	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
-COOR' (lone)	0.80	1.18	0.55
-COOR' (conjugated)	0.78	1.01	0.46
-CONR'R''	1.37	0.98	0.46
-COCl	1.11	0.46	1.01
-OR' (R'=unconjugated alkyl)	1.22	-1.07	-1.21
-OR' (R'=conjugated alkyl)	1.21	0.68	-1.00
-OCOR'	2.11	0.30	-0.84

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

152

表4: $XCH_A=CH_B R$ 中乙烯质子化学位移屏蔽增量值

R	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
$-CH_2COR'$	0.69	0.08	-0.06
$-CH_2CN$	0.69	0.08	-0.06
$-CH_2Ar$	1.05	0.29	-0.82
Cl	1.08	0.08	0.13
Br	1.07	0.45	0.55
I	1.14	0.81	0.88
$-NR'$ (R' =unconjugated alkyl)	0.80	-1.26	-1.21
$-NR'$ (R' =conjugated alkyl)	1.17	-0.53	-0.99
$-NCO$	2.08	-0.57	-0.72

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

153

表5: $XCH_A=CH_B R$ 中乙烯质子化学位移屏蔽增量值

R	Z_{gem}	Z_{cis}	Z_{trans}
-Ar	1.38	0.36	-0.07
-Ar-R'	1.65	0.19	0.09
$-CH_2SR'$	0.71	-0.13	-0.22
$-SR'$	1.11	-0.29	-0.13
$-SO_2R'$	1.55	1.16	0.93

注：由经验公式计算得到的值与实测基本一致，误差超过0.30以上的不超过化合物总数的5%。

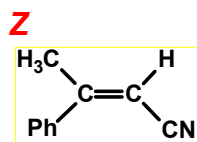


河北医科大学药学院

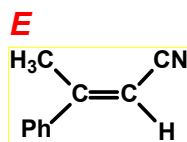
天然药物化学教研室 李力更 教授

154

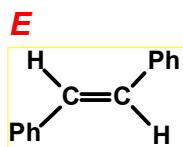
例：



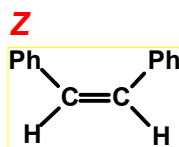
δ_{H} (计算) : 5.23
 δ_{H} (实测) : 5.28



δ_{H} (计算) : 5.60
 δ_{H} (实测) : 5.50



δ_{H} (计算) : 6.99
 δ_{H} (实测) : 7.10



δ_{H} (计算) : 6.56
 δ_{H} (实测) : 6.55

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

155

**注意：**

连在双键上的烃基（如：甲基）的化学位移类似于乙烯质子，取决于连在双键上的其他取代基的性质和位置。

例：当烯丙位的甲基和羰基处在 *cis* 时，于较低场共振；

处于 *trans* 时，在较高场共振；其化学位移相差约 0.2 ppm（在测定不饱和羰基化合物中双键构型时较准确）。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

156

 **注意：**

▲ 乙烯质子、烯丙位甲基质子的化学位移在不同溶剂中略有不同。



Two Bruker 400 MHz DPX-400 Spectrometers

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 157

3、NOE 效应 (nuclear Overhauser effect)



此效应由美国 **Berekely University** 的 **A.W. Overhauser** 教授于 1950 年发现，称 **Nuclear Overhauser Effect**，简称 **NOE**。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 158

NOE 效应:

空间上相互距离比较近但不键合于同一原子上的两个质子，当照射其中一个质子时，另一个质子的信号强度会增强。

★ NOE 可用于测定化合物的构型。

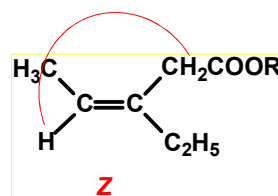
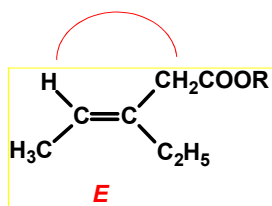


Two Bruker 400 MHz DPX-400 Spectrometers

👉 后面举例介绍

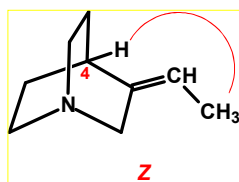


例：3-乙基戊烯-3-酸酯的两个异构体。

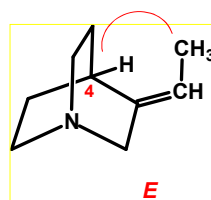


👉 当用相当于2-H (-CH₂-) 的频率照射时，*E*-构型体的乙烯氢信号强度增加21%，而*Z*-构型体的乙烯氢信号强度没有影响。

例：两个异构的喹核碱（quinuclidine）。



☞ 当 *Z* 构型体用相当于甲基的信号频率照射时，H-4 信号强度没有改变。



☞ 当 *E* 构型体用相当于甲基的信号频率照射时，H-4 信号强度增加 31%。

二、六元环化合物相对构型的推测





Two Bruker 400 MHz DPX-400 Spectrometers

NMR 也被广泛应用于测定环己烷衍生物的立体构型。

👉 从以下两个主要数据方面举例介绍：

- 1. 偶合常数
- 2. 化学位移



1、连（邻）位的偶合常数


邻位偶合常数被广泛应用于测定环上H的方向（a或e）。




Two Bruker 400 MHz DPX-400 Spectrometers




由此也就可以知道与此氢连在同一碳上取代基的空间方向。

 若六元环以椅式存在，则相邻碳上氢的偶合常数的范围：

${}^3J_{a,a}$	8~13 Hz
${}^3J_{a,e}$	2~6 Hz
${}^3J_{e,e}$	1~4 Hz

 若邻位上有 a-H, 则由邻-偶合常数容易辨别。

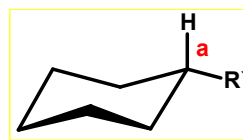
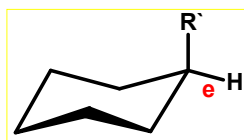
 若邻位上无 a-H, 则因 ${}^3J_{a,e}$ 和 ${}^3J_{e,e}$ 相差很小, 辨别 a-H 或 e-H 是很难的。

河北医科大学药学院 天然药物化学教研室 李力更 教授 165

2、环上氢的化学位移

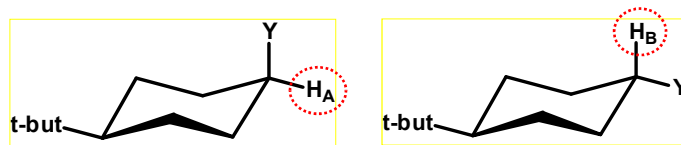
环己烷衍生物和甾体化合物的 NMR 谱中，环上 a-H 受到较大屏蔽，e-H 受到较小屏蔽，其化学位移相差：

$$\Delta\delta = \delta e - \delta a \approx 0.7 \text{ ppm}$$



 见下页例 

例：



表：环上氢化学位移的差值

Y	Cl	Br	OH	OAc	NH ₂	NO ₂
H _A (e)	4.34	4.62	3.93	4.98	3.15	4.43
H _B (a)	3.63	3.81	3.37	4.46	2.52	4.23

河北医科大学药学院

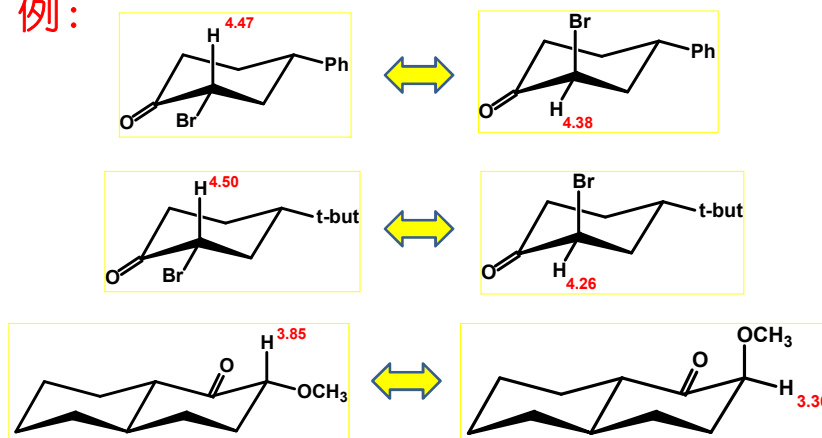
天然药物化学教研室 李力更 教授

167



某些羰基化合物的邻位氢例外，其 a-H 的化学位移值要大于 e-H 的值。

例：



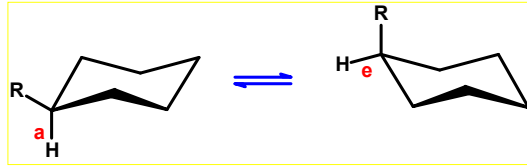
河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

168



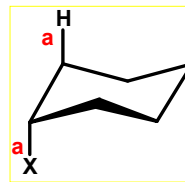
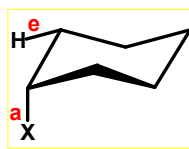
在**挠性化合物**中，因为存在着不同的构象平衡体。



测知的是处于 **a-H** 和 **e-H** 之间的化学位移值，所以，其 $\Delta\delta = \delta_e - \delta_a$ 值很小。



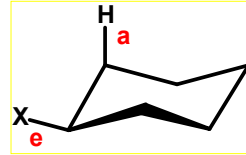
在**刚性化合物**中，存在以下规律-1：



a-向取代基（如：**-OH**、**-OAc**、**-SH**、**-SAc** 等）要对邻位碳上的 **e-H** 有屏蔽效应约 **0.1~0.35 ppm**，而对 **a-H** 有去屏蔽效应约 **0.25~0.30 ppm**。



在刚性化合物中，存在以下规律-2：



👉 e 向取代基（如：-SH 等）对邻位碳上的 a-H 或 e-H 有屏蔽效应，使其化学位移向高场移动约 0.3 ~ 0.4 ppm。

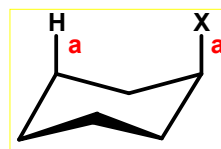
河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

171



在刚性化合物中，存在以下规律-3：



👉 a 向取代基（如：-OH、-OAc、-SH、-Cl -SAc、-CN、等）对连在 γ -碳上的 a-H（1,3-双a关系）有屏蔽效应，约使其化学位移向高场移 0.25~0.75 ppm。

河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

172



环上烃基对环质子化学位移影响经验规律：

① e-CH可屏蔽邻近碳上的 e-H和 a-H（0.2~0.4 ppm），其他烃基也有类似效应。

* 叔丁基例外，它对邻近碳上两个H都有去屏蔽效应。

② a-CH₃对邻近碳上的 e-H有屏蔽效应（0.4 ppm），而对 a-H 有去屏蔽效应（~0.2 ppm）。

③ a-CH₃对 γ -碳上的 a-H（1,3-双a关系）有去屏蔽效应（0.2 ppm）。

河北医科大学药学院

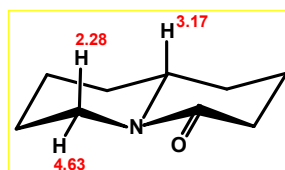
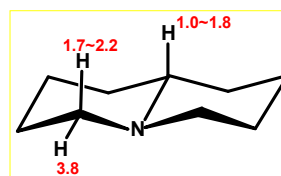
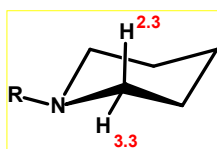
天然药物化学教研室 李力更 教授

173



在含氮杂环中，一些处在氮原子未共用电子对反式同平面的 a-H 受到较大的屏蔽效应，而 e-H 受到的屏蔽效应较小。

例：



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

174

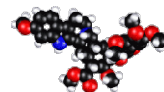


核磁共振波谱的研究及应用越来越成熟、深入及广泛。

★ 此方面的知识要求大家更多地学习和参考有关文献及专著。



目 录



- 第一节 化学法
- 第二节 测定旋光度法
- 第三节 紫外光谱法
- 第四节 红外光谱法
- 第五节 NMR 波谱法
- 第六节 旋光光谱和圆二色散光谱 (另)
- 第七节 X-射线衍射法 (略)



具体工作中要根据待处理样品以及实际条件选择最可靠、最合适的测定方法。



177

References

- Carey F. A., Sundberg R. J. : **Advanced Organic Chemistry** 2nd ED.. New York Plenum Press, 1984
- 华维一: **药物立体化学** 化学工业出版社, 2005
- E. L. Eliel 等著, 邓并 主译: **基础有机立体化学** 科学出版社, 2005



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

178

References

- 王积涛：**高等有机化学** 高等教育出版社，1980
- 邢其毅：**基础有机化学** 高等教育出版社，1993
- 汪秋安：**高等有机化学** 化学工业出版社，2004
- 叶秀林：**立体化学** 北京大学出版社，1999



河北医科大学药学院

天然药物化学教研室 李力更 教授

179

谢谢!

