

补充讲义 4:

实验 8 核磁共振法定量测定酚氨咖敏药片中各组分

一、目的

掌握核磁共振波谱法（NMR）进行定性、定量分析的原理及基本方法，了解核磁共振波谱仪的工作原理及基本操作。

二、内容提要

原子核具有磁矩，如置于磁场中，则与磁场相互作用而产生核自旋能量分裂，形成不同的核自旋能级。在射频辐射的作用下，可使特定结构环境中的原子核实现共振跃迁。将共振跃迁时吸收信号的频率和强度记录下来就得到核磁共振波谱图。

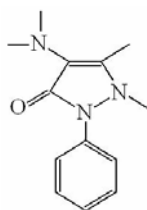
核磁共振波谱图上的吸收峰频率，即化学位移 δ ，是NMR谱图的最重要参数之一。

对于 ^1H 谱图来说，由于氢原子核的外面有电子云，因此其周围的电子起了屏蔽效应。核周围的电子云密度越大，屏蔽效应就越大，要相应增加磁场强度才能使之发生共振。核周围的电子云密度是受所连基团的影响，故不同化学环境的核，它们所受的屏蔽作用各不相同，它们的核磁共振信号亦就出现在不同的地方。这种由于化学环境不同而导致的位移就称为化学位移。但屏蔽作用所造成的核感应磁场强度的变化量很小，难以精确地测出其绝对值，因而需要一个参考标准来对比，常用的标准物质是四甲基硅烷 $[(\text{CH}_3)_4\text{Si}]$ ，简写TMS，它只有一个峰，而且屏蔽作用很强，一般质子的吸收峰都出现在它的左边——低场方向。其他峰与四甲基硅烷之间的距离就是他们的化学位移值，用“ δ ”表示。

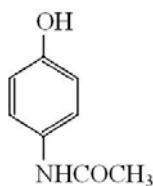
由于分子中各种基团都具有各自特定的化学位移范围，因此利用 δ 的大小可以判定谱峰所属的基团，又因为 ^1H -NMR谱峰的面积是与样品各组分所含氢核数目成正比，因此各谱峰面积之比就是氢的摩尔数之比，因此即可进行定量分析。

酚氨咖敏片是用于医治感冒、发热、头痛、神经痛及风湿痛等的常见药品，其主要成分有以下三种。

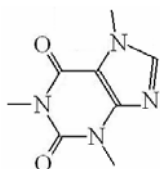
1) 氨基比林（aminopyrine）。白色或几乎白色结晶性粉末；无臭，味微苦；遇光可变质；水溶液显碱性反应。本品在乙醇或氯仿中易溶，在水或乙醚中溶解。分子量为231.30。



2) 对乙酰氨基酚（paracetamol）。白色结晶性粉末，无臭，味微苦；易溶于热水或乙醇，溶于丙酮，微溶于水；有解热镇痛作用，用于感冒发烧、关节痛、神经痛、偏头痛、癌痛及手术后止痛等。分子量为151.16。



3) 咖啡因(caffeine)。咖啡因是从茶叶、咖啡果中提炼出来的一种生物碱，白色或带极微黄绿色、有丝光的针状结晶，无臭、味苦；在热水或氯仿中易溶，略溶于水、乙醇、丙酮，微溶于石油醚。适度地使用有祛除疲劳、兴奋神经的作用，临床上用于治疗神经衰弱和昏迷复苏。分子量为194.19。



这三种组分在核磁共振谱中分别有其特征峰，其中

组分	化学位移	特征峰
氨基比林	δ 2.2~ δ 3.1	氨基比林中的-CH ₃
对乙酰氨基酚	δ 2.1	对乙酰氨基酚中-CH ₃
咖啡因	δ 3.2~ δ 3.8	咖啡因中的-CH ₃

内标法为NMR定量分析中常用的方法之一。在样品溶液中，直接加入一定量内标物质后，进行NMR光谱测定，将样品指定基团上的质子引起的共振峰（即吸收峰）面积与由内标物质指定基团上的质子引起的共振峰面积进行比较，即可算得样品的含量，样品中各组分的质量比分别等于其物质的量比。

本实验选取3-三甲基硅烷-1-丙磺酸钠作为内标物质，用核磁共振内标法测定酚氨咖敏片中各组分的含量。称取一定量药品(W_S)与内标(W_R)一同测量，其中各组分的含量计算式如下：

$$\text{氨基比林 (12H):} \quad W_A = \frac{A_{S(2.2-3.1)} M_A}{12} \cdot \frac{9}{M_R A_R} \cdot W_R$$

$$\text{对乙酰氨基酚 (3H):} \quad W_B = \frac{A_{S(2.1)} M_B}{3} \cdot \frac{9}{M_R A_R} \cdot W_R$$

$$\text{咖啡因 (9H):} \quad W_C = \frac{A_{S(3.2-3.8)} M_C}{9} \cdot \frac{9}{M_R A_R} \cdot W_R$$

其中， M_A 、 M_B 、 M_C 、 M_R 分别为氨基比林、对乙酰氨基酚、咖啡因和内标物的分子量。 A_S 为样品峰面积， A_R 为内标物峰面积。

三、仪器和试剂

仪器：核磁共振仪，电子天平（感量为 0.1 mg），离心机（ ≥ 4000 r/min），移液枪（0.5 mL、1 mL），容量瓶（10 mL）。

试剂：氨基比林，对乙酰氨基酚，咖啡因，3-三甲基硅烷-1-丙磺酸钠，重水、酚氨

咖敏药片。

四、实验步骤

1、样品溶液的配制及测定

用重水配制氨基比林、对乙酰氨基酚、咖啡因的标准溶液，分别测定其 ^1H NMR 谱。

2、混合标准样品的配制

准确称取氨基比林 100.0 mg，对乙酰氨基酚 100.0 mg，咖啡因 25.0 mg，内标（3-三甲基硅烷-1-丙磺酸钠）50.0 mg 于 10 mL 容量瓶内，用重水定容，振荡溶解后备用。

3、方法回收率的测定

取上述混合标准样品溶液 0.5 mL 于 NMR 样品管中，预热数分钟后，按照仪器使用步骤进行测定。

4、样品预处理及测定

取一片酚氨咖敏药片准确称重，在研钵中将药片研成细粉状。

准确称取研细的药片 40.0 mg (W_S) 左右，置于 5 mL 离心管，加入重水 0.5 mL，加入 3-三甲基硅烷-1-丙磺酸钠重水溶液（20.0 mg/mL）0.2 mL。振荡摇匀，40 °C 水浴加热 5 分钟，离心分离。取其上层清液于 NMR 样品管内，测定其 ^1H NMR 谱。

五、数据处理

1、标出三个化合物的 ^1H NMR 谱中主要峰的化学位移，进行结构解析并归属。

2、对混合标准溶液和酚氨咖敏片谱图中的内标峰及样品 $\delta 2.2\sim 3.1$ 、 $\delta 2.1$ 、 $\delta 3.2\sim 3.8$ 的共振峰进行积分，记录峰面积，计算方法回收率及酚氨咖敏片各组分的含量。

六、附录

见教材154页。

参考文献

- [1] 范康年 主编. 谱学导论(第二版). 北京: 高等教育出版社, 2011
- [2] 于小波, 沈文斌, 相兼任. 药学进展, 2010, 34(1): 17
- [3] 张焯, 刘小鹏, 张友杰. 波谱学杂志, 2011, 28(3): 357
- [4] 北京大学化学与分子工程学院分析化学教学组 编著. 基础分析化学实验(第三版). 北京: 北京大学出版社, 2010
- [5] 陈培裕, 李景虹, 邓勃 主编. 现代仪器分析实验与技术(第二版). 北京: 清华大学出版社, 2006
- [6] 日本 JEOL 公司. JUM-MY60FT NMR 核磁共振仪使用说明