

七、核磁共振

磁矩是由许多原子核所具有的内部角动量或自旋引起的,自 1940 年以来研究磁矩的技术已得到了发展。物理学家正在从事的核理论的基础研究为这一工作奠定了基础。1933 年,G·O·斯特恩(Stern)和 I·艾斯特曼(Esternmann)对核粒子的磁矩进行了第一次粗略测定。美国哥伦比亚的 I·I·拉比(Rabi 生于 1898 年)的实验室在这个领域的研究中获得了进展。这些研究对核理论的发展起了很大的作用。

当受到强磁场加速的原子束加以一个已知频率的弱振荡磁场时原子核就要吸收某些频率的能量,同时跃迁到较高的磁场亚层中。通过测定原子束在频率逐渐变化的磁场中的强度,就可测定原子核吸收频率的大小。这种技术起初被用于气体物质,后来通过斯坦福的 F·布洛赫(Bloch 生于 1905 年)和哈佛大学的 E·M·珀塞尔(PucceII 生于 1912 年)的工作扩大到液体和固体。布洛赫小组第一次测定了水中质子的共振吸收,而珀塞尔小组第一次测定了固态链烷烃中质子的共振吸收。自从 1946 年进行这些研究以来,这个领域已经迅速得到了发展。物理学家利用这门技术研究原子核的性质,同时化学家利用它进行化学反应过程中的鉴定和分析工作,以及研究络合物、受阻转动和固体缺陷等方面。1949 年,W·D·奈特证实,在外加磁场中某个原子核的共振频率有时由该原子的化学形式决定。比如,可看到乙醇中的质子显示三个独立的峰,分别对应于 CH_3 、 CH_2 和 OH 键中的几个质子。这种所谓化学位移是与价电子对外加磁场所起的屏蔽效应有关。

(1)70 年代以来核磁共振技术在有机物的结构,特别是天然产物结构的阐明中起着极为重要的作用。目前,利用化学位移、裂分常数、 $\text{H}-\text{HCosy}$ 谱等来获得有机物的结构信息已成为常规测试手段。近 20 年来核磁共振技术在谱仪性能和测量方法上有了巨大的进步。在谱仪硬件方面,由于超导技术的发展,磁体的磁场强度平均每 5 年提高 1.5 倍,到 80 年代末 600 兆周的谱仪已开始实用,由于各种先进而复杂的射频技术的发展,核磁共振的激励和检测技术有了很大的提高。此外,随着计算机技术的发展,不仅能对激发核磁共振的脉冲序列和数据采集作严格而精细的控制,而且能对得到的大量的数据作各种复杂的变换和处理。在谱仪的软件方面最突出的技术进步就是二维核磁共振(2D—NMR)方法的发展。它从根本上改变了 NMR 技术用于解决复杂结构问题的方式,大大提高了 NMR 技术所提供的关于分子结构信息的质和量,使 NMR 技术成为解决复杂结构问题的最重要的物理方法。

2D—NMR 技术能提供分子中各种核之间的多种多样的相关信息,如核之间通过化学键的自旋偶合相关,通过空间的偶极偶合(NOE)相关,同种核之间的偶合相关,异种核之间的偶合相关,核与核之间直接的相关和远程的相关等。根据这些相关信息,就可以把分子中的原子通过化学键或空间关系相互连接,这不仅大大简化了分子结构的解析过程,并且使之成为直接可靠的逻辑推理方法。

2D—NMR 的发展,不仅大大提高了大量共振信号的分离能力,减少了共振信号间的重叠,并且能提供许多 1D—NMR 波谱无法提供的结构信息,如互相重叠的共振信号中每一组信号的精细裂分形态,准确的耦合常数,确定耦合常数的符号和区分直接和远程耦合等。

运用 2D—NMR 技术解析分子结构的过程就是 NMR 信号的归属过程,解

析过程的完成也就同时完成了 NMR 信号的归属。完整而准确的数据归属不仅为分子结构测定的可靠性提供了依据，而且为复杂生物大分子的溶液高次构造的测定奠定了基础。

2D—NMR 的发展导致了杂核 (X—NMR)，特别是 ^{13}C —NMR 谱的广泛研究和利用。杂核大多是低丰度，低灵敏度核种，由于灵敏度低和难以信号归属，以往利用不多。但 X—NMR 谱包含大量的有用结构信息，新颖的异核相关谱 (HET—Cosy) 提供的异核之间的相关信息 (如 H—C, C—C, H—P, H—N) 不仅为这些杂核的信号归属提供了依据，而且能提供 H—NMR 所不能提供的重要结构信息。

2D—NMR 技术的发展也促进了 NOE 的研究和应用的发展。NOE 反映了核与核在空间的相互接近关系，因此它不仅提供核与核之间 (或质子自旋耦合链之间) 通过空间的连接关系，而且能用来研究核在空间的相互排布即分子的构型和构象问题。

2D—NMR 技术由于其突出的优点和巨大的潜力，在谱仪硬件能够满足 2D—NMR 实验 (即进入 80 年代) 以后的短短几年时间内，已有 1000 余篇论文和数十种评论和专著出现。

(2)NMR 中新的实验和应用几乎每天都在出现，NMR 技术本身今后将继续就如何得到更多的相关信息，简化图谱，改善和提高检测灵敏度等几方面进行发展，其中最富有发展前景的新技术有：

选择和多重选择激励技术，进一步发展多量子技术，通过采用先进的射频技术激发那些在通常情况下禁阻的，极其微弱的多量子跃迁。选择性地探测分子内核与核之间的特定相关关系。或通过特形脉冲 (shaped pulse) 和软脉冲选择性地激发某些特定的核，集中研究某些感兴趣的结构问题。

“反向”和“接力”的检测技术，在异核相关谱方面，采用反向检测 (称之为 inverse NMR，即通过 H 检测来替代以往用杂核检测的测试方法) 可大大提高异核相关谱的检测灵敏度 (约 1 个数量级)。在同核相关谱方面，通过接力相干转移 (RCT—1)，多重接力相干迁移 (RCT—2) 和各向同性混合的相干转移技术 (如 HOHAHA) 可用来解决复杂分子 (包括生物大分子) 的自旋耦合解析和信号归属问题。

发展并应用谱的编辑技术，利用 NMR 本身在激发和接收方面的多种多样的选择和压制技术，可对十分复杂的 NMR 信号进行分类编辑。

发展三维核磁共振 (3D—NMR) 技术，随着 NMR 的研究对象向生物大分子转移，NMR 技术所提供的结构信息的数量和复杂性呈几何级数增加，近来已出现 3D—NMR 技术来替代 2D—NMR 方法，用于生物大分子的结构测定。初步探索的结果表明 3D—NMR 方法不仅进一步提高了信号的分离能力，并且能提供许多 2D—NMR 方法所不能提供的结构信息，大大简化结构解析过程。3D—NMR 测定方法的广泛使用还有待于测定方法进一步改进和计算机技术的进步。

与分子力学计算相结合，发展分子模型技术。在 NMR 信号完全归属的基础上，利用 NOE 所提供的分子中质子间的距离信息、计算分子三维立体构造的技术近年来在多肽和小蛋白质分子的研究中取得了巨大的成功。以距离几何算法和分子动力学为基础的分子模型技术 (molecular modelling) 正在逐步应用于其它各种生物分子的溶液构象问题。但在大分子与小分子或小分子与小分子相互作用的体系还有许多问题有待解决，例如在运动条件不利的

体系中如何得到距离信息和距离信息的精度等。

(3)NMR 波谱技术今后最富有前景的应用领域有以下几个方面：

继续帮助有机化学家从自然界寻找具有生物活性的新颖有机化合物，今后这方面的研究重点是结构与活性的关系。即研究这些物质在参与生命过程时与生物大分子(如受体)或其它小分子相互作用的结构特征和动态特征。

更多地用于多肽和蛋白质在溶液中高次构造的解析，成为蛋白质工程和分子生物学中研究蛋白质结构与功能关系的重要工具。并朝着采用稳定同位素标记光学 CIDNP 法与 2D—NMR，3D—NMR 技术相结合的方向发展。

NMR 技术将广泛用于核酸化学，确定 DNA 的螺旋结构的类型和它的序列特异性。研究课题将集中在核酸与配体的相互作用，其中核酸与蛋白质分子、核酸与小分子药物的相互作用是最重要的方面。

NMR 技术对于糖化学的应用将显示出越来越大的潜力，采用 NMR 技术来测定寡糖的序列，连接方式和连接位置，确定糖的构型和寡糖在溶液中的立体化学以及与蛋白质相互作用的结构特征和动态特征将是重要的研究领域。

NMR 技术将更多地用于研究动态的分子结构和在快速平衡中的变化。以深层理解分子的结构，揭示结构的动态特征，了解化学反应的中间态及相互匹配时能量的变化。

NMR 技术将进一步深入生命科学和生物医学的研究领域，研究生物细胞和活组织的各种生理过程的生物化学变化。

以上都是与溶液 NMR 研究有关的领域，近年来固体 NMR 研究的 NMR 成象(imaging)技术也取得了巨大的进步，并在材料科学和生物医学研究方面继续发挥重要的作用。