



**Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster**

Institut für Pharmazeutische
und Medizinische Chemie

8. Semester

Übersicht:

Einleitung

Physikalische Grundlagen

Magnetische Kerne
Resonanz
Spektrometer

^1H -NMR Spektroskopie

Chem. Verschiebung
Integration
Spin-Spin-Kopplung
Beispiele
Signale von substituierten
Benzolstrukturen

^{13}C -NMR Spektroskopie

**Auswertung eines
Beispielspektrums**

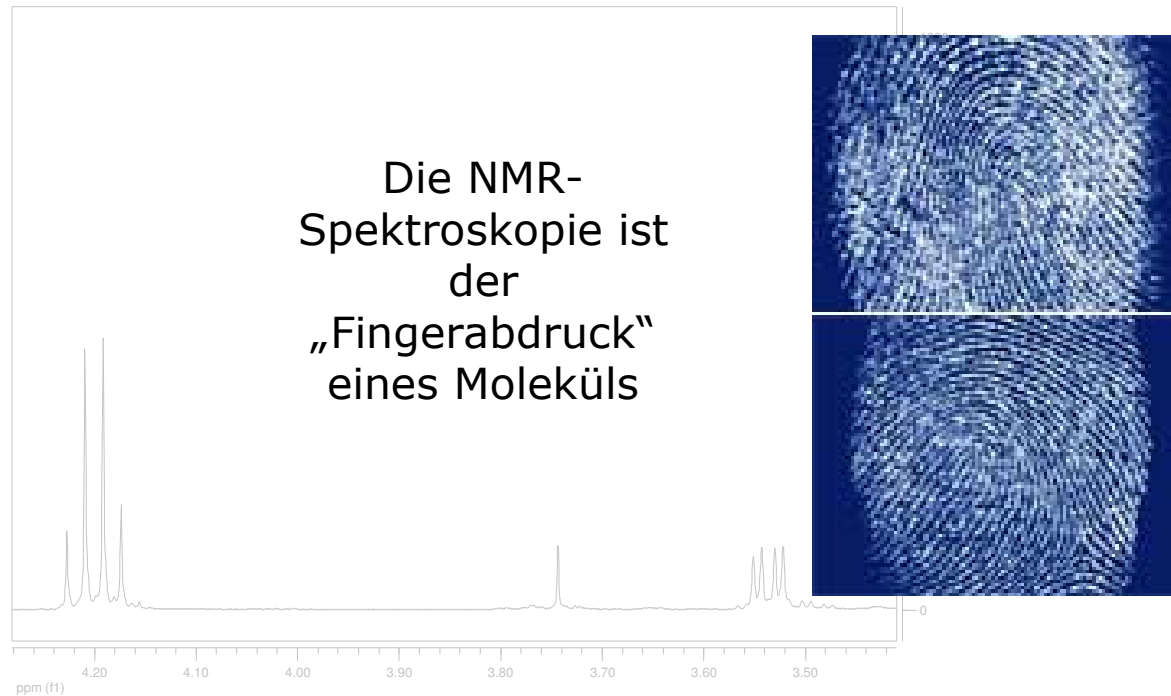
Grundlagen der NMR-Spektroskopie

Torsten Schläger

Wozu brauchen wir die NMR-Spektroskopie?

- Um sicherzustellen, dass es sich bei der dargestellten Verbindung tatsächlich um die gewünschte Substanz handelt
- Ist neben der IR-Spektroskopie, der Massenspektroskopie und der Elementaranalytik eine der wichtigsten analytischen Methoden der organischen Chemie

Einleitung



Definition NMR-Spektroskopie:

Beobachtung magnetisch aktiver Kerne
in einem äußeren Magnetfeld

Physikalische Grundlagen

Magnetische Kerne

Welche Kerne sind magnetisch aktiv?

Kern	NMR-Aktivität	Natürl. Häufigkeit in %
^1H	ja	99,985
^2H (D)	ja	0,015
^3H (T)	ja	0
^{12}C	nein	98,89
^{13}C	ja	1,11
^{16}O	nein	99,759
^{31}P	ja	100

Massenzahl
Ordnungszahl **X**

Nicht magnetisch aktiv sind Kerne mit:

Massenzahl = gerade

Ordnungszahl = gerade

Was heisst magnetisch aktiv?

- Atomkerne verhalten sich so, als würden sie sich um ihre eigene Achse drehen

⇒ sie haben einen **Kernspin (Drehimpuls)**

$$P = h/2\pi \cdot \sqrt{I(I+1)}$$

h: Plancksche Konstante

I: Kernspinquantenzahl

für ^1H und ^{13}C : $I = 1/2$

- der Atomkern des Isotops ^1H ist positiv geladen, so dass durch die Rotation ein **magnetisches Moment (μ)** entsteht

$$\mu = \gamma \cdot P$$

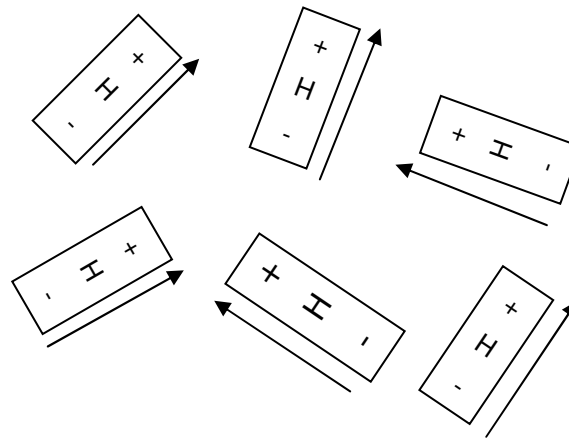
γ : Gyromagnetisches Verhältnis

(charakteristisch für eine Kernsorte)

Physikalische Grundlagen

Magnetische Kerne

- Durch dieses magnetische Moment kann man sich die Kerne vereinfacht als kleine Stabmagneten vorstellen

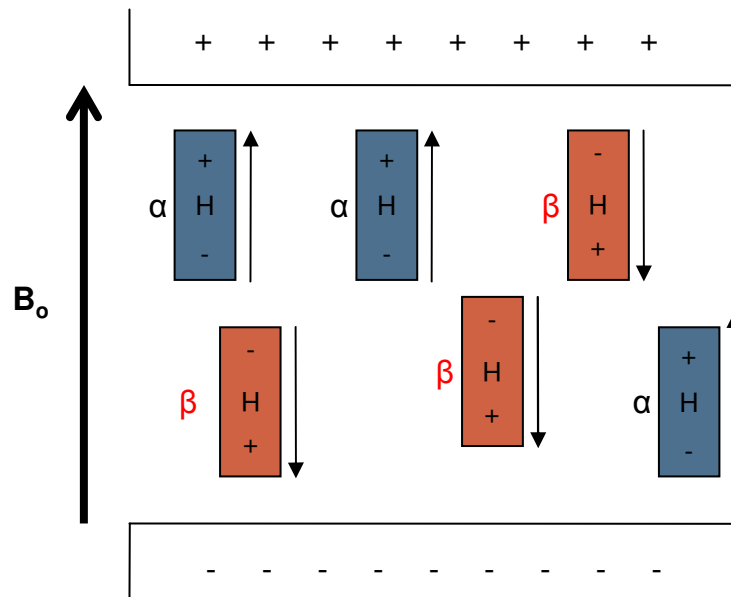


in Lösung

Physikalische Grundlagen

Magnetische Kerne

- Durch Anlegen eines äusseren Magnetfeldes können die Kerne **2 Orientierungen** einnehmen



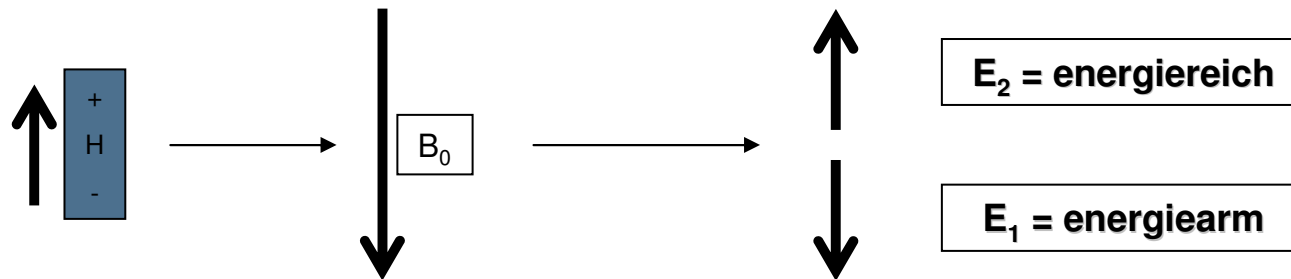
α = parallel zum Magnetfeld
 β = antiparallel zum Magnetfeld

Physikalische Grundlagen

Magnetische Kerne

- Diese beiden unterschiedlichen Orientierungen haben auch energetisch unterschiedliche Zustände

⇒ zwei verschiedene Energieniveaus: **E1 und E2**



→ In einem homogenen Magnetfeld können magnetische Kerne genau $2I + 1$ Orientierungen (Niveaus) einnehmen

⇒ für ^1H und ^{13}C ($I = 1/2$): **2 Niveaus**

- **E1 und E2 = Kern-Zeeman Energie Niveaus**

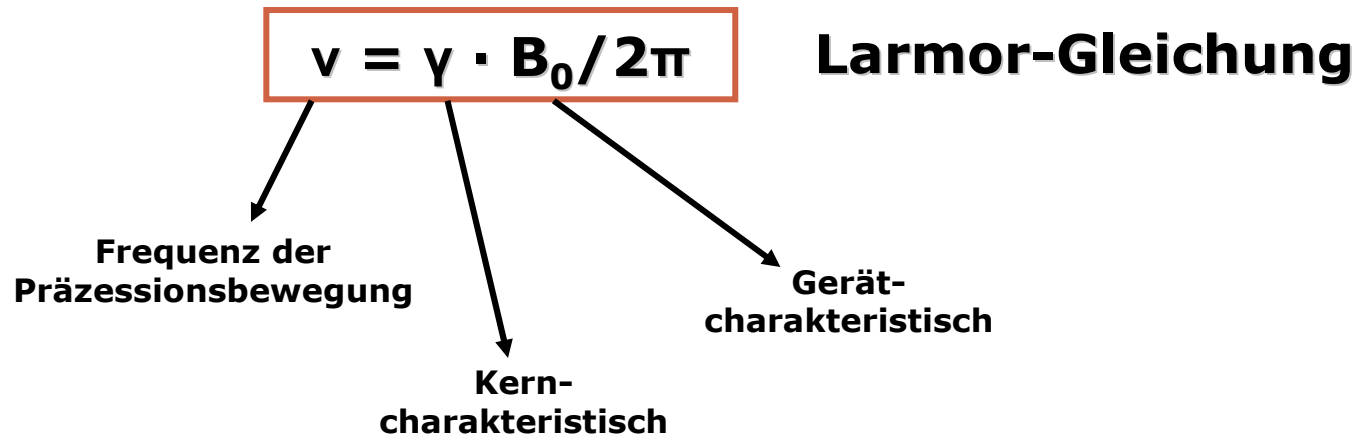
Physikalische Grundlagen

Resonanz

- Um vom energieärmeren in den energiereicheren Zustand überzugehen, muss dem Kern exakt die Energiedifferenz zwischen den Energiezuständen zugeführt werden

d.h. der Kern muss mit Strahlung einer ganz bestimmten Frequenz bestrahlt werden

- Diese Frequenz wird **Präzessionsfrequenz** genannt und kann mit Hilfe der **Larmor-Gleichung** berechnet werden



Physikalische Grundlagen

Resonanz

- Wird mit der entsprechenden Frequenz eingestrahlt, kommt es zur **Resonanz (Spinumkehr)**
 - Der entsprechende Energiebetrag wird absorbiert und die Absorption wird gemessen
- Nach der Anregung fallen die Kerne wieder in den energieärmeren Zustand zurück und geben die absorbierte Energie als Wärme an die Umgebung ab.

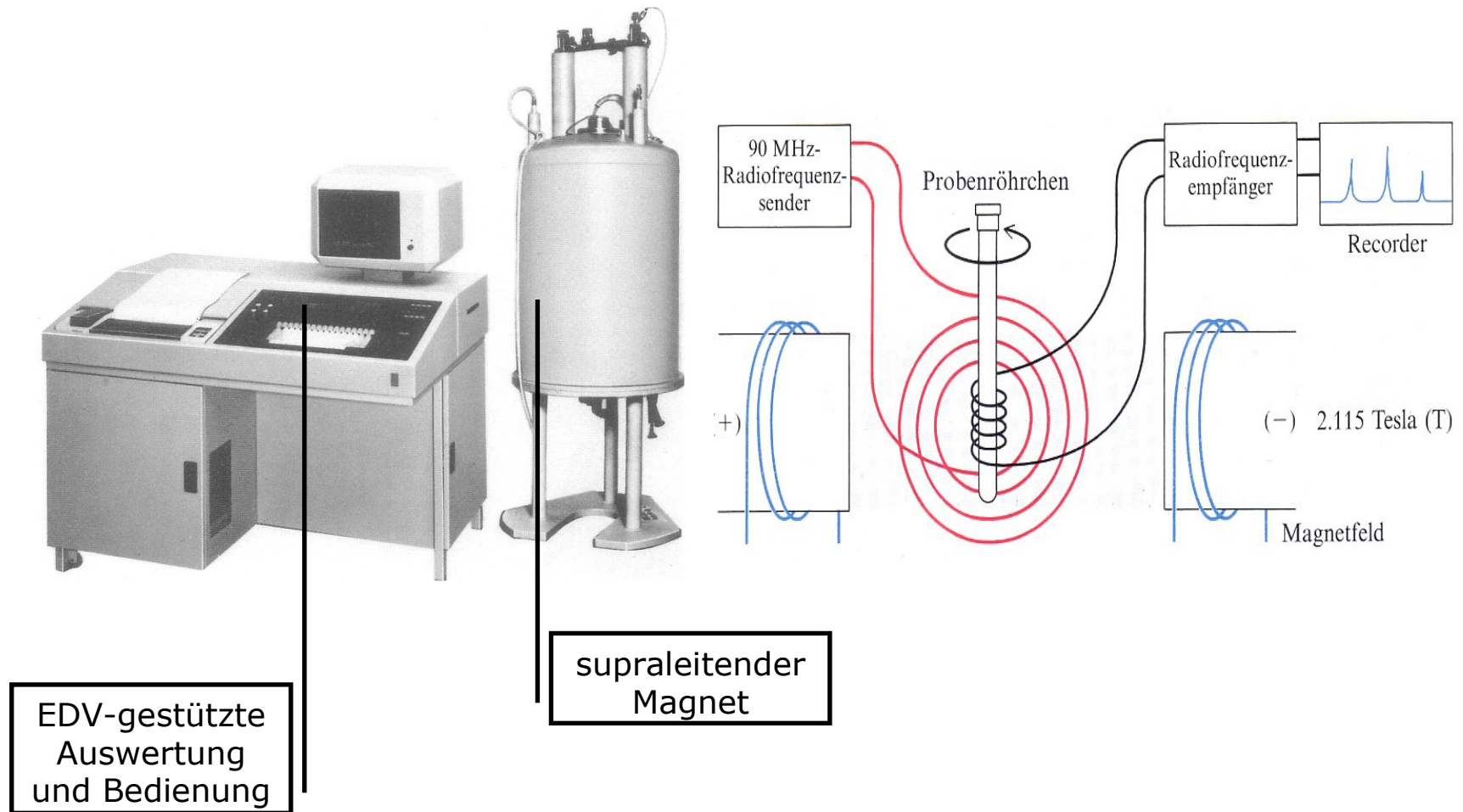
Diese Rückkehr in den energieärmeren Zustand wird als **Relaxation** bezeichnet

➡ **Die Größe der zur Kernresonanz benötigten Energie ist abhängig von der elektronischen Umgebung der Kerne und spiegelt sich in der chemischen Verschiebung wieder.**

Physikalische Grundlagen

Spektrometer

- Aufbau eines NMR-Spektrometers**



Physikalische Grundlagen

Spektrometer

- **Durchführung von Kernresonanzmessungen**

- es gibt 2 Methoden:

**1. Continuous-Wave-Verfahren
(CW-Verfahren)**

Konstante Feldstärke
(Frequenz-sweep-Methode)

Konstante Frequenz
(Feld-sweep-Methode)

2. Impulsspektroskopie (FT-NMR-Spektroskopie)

- **Messbedingungen**

- Flüssige Proben
- Feststoffe müssen in geeigneten Lösungsmitteln gelöst werden

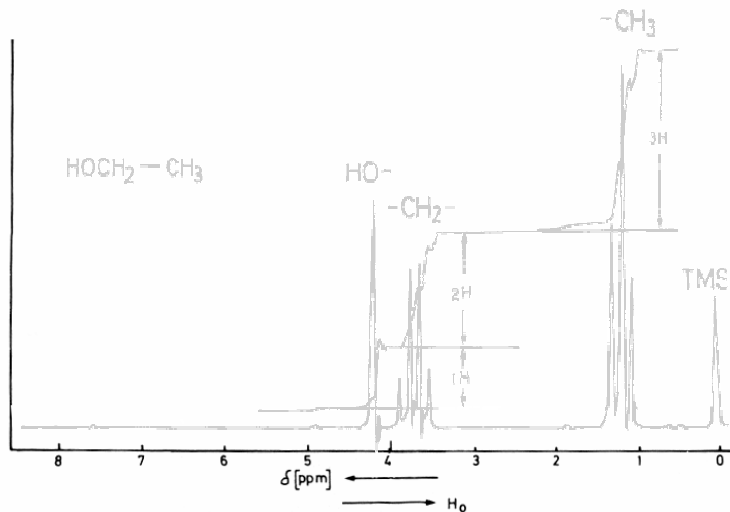
- **Lösungsmittel:**

Flüssigkeiten die keine Wasserstoffatome enthalten, oder bei denen die Wasserstoffatome durch Deuteriumatome ausgetauscht sind

z.B. Dimethylsulfoxid (DMSO- D_6), Deuterochloroform ($CDCl_3$),
deuteriertes Methanol (CD_3OD)

^1H -NMR Spektroskopie

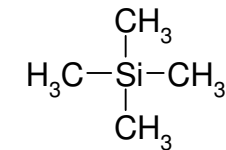
- Wie sieht ein NMR-Spektrum aus?



Abszisse: Stärke des äußeren Magnetfeldes

Ordinate: die der Resonanzenergie entsprechende Spannung der Empfängerspule

- Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS)

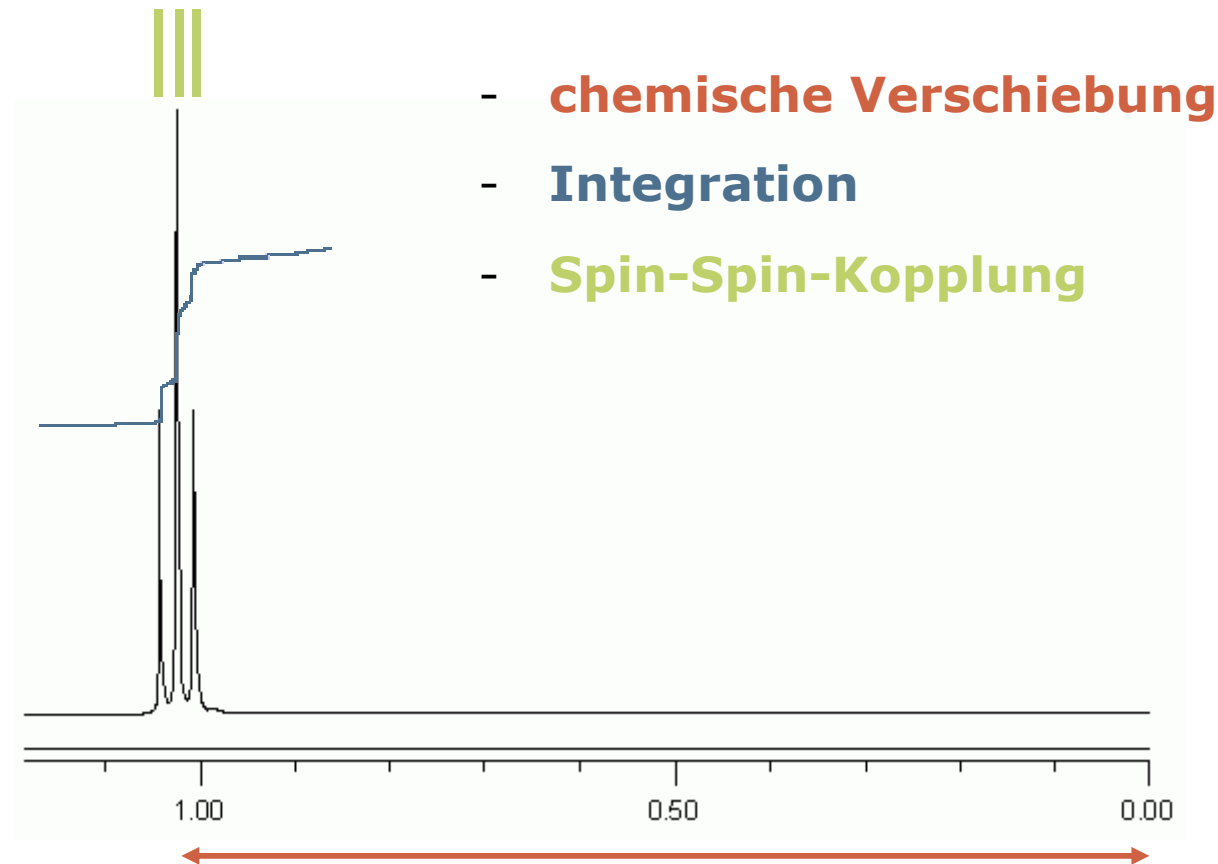


- 12 magnetisch äquivalente H-Atome sind sehr stark abgeschirmt durch Si
→ starke Hochfeldverschiebung
- man ordnet diesem Signal die chemische Verschiebung $\delta = 0$ zu
- auf der Abszisse wird die Änderung der Feldstärke ausgehend vom Grundwert für TMS in Millionstel (ppm) aufgetragen

Größer werdende δ -Werte zeigen, dass das äußere Magnetfeld zur Herbeiführung von Resonanz verkleinert wurde

^1H -NMR Spektroskopie

- **Wie wertet man NMR-Spektren aus?**



^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung

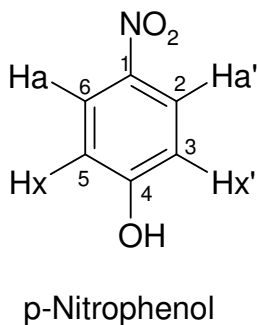
- Nicht alle H-Kerne haben die gleiche Resonanzfrequenz
 - ⇒ die Lage des Signals ist abhängig von der Art der chemischen Bindung und der chemischen Umgebung des betrachteten Kerns
- es gibt 3 verschiedene Arten von Kernen:
 - **isochrone Kerne:**
Kerne, die zufällig oder durch chemische Äquivalenz dieselbe chemische Verschiebung haben
 - **chemisch äquivalente Kerne:**
Kerne, die durch eine Symmetrieoperation ineinander überführt werden können oder die durch eine schnelle Bewegung identisch werden
 - **magnetisch äquivalente Kerne:**
chemisch äquivalente Kerne, die mit anderen Kernen mit derselben Kopplungskonstante koppeln

^1H -NMR Spektroskopie

Chemisch äquivalente und magnetisch äquivalente Kerne

- Chemische Äquivalenz

Bsp.

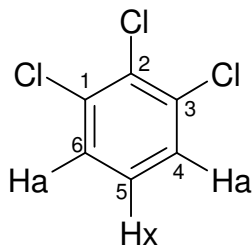


H_a und $\text{H}_{a'}$ bzw. H_x und $\text{H}_{x'}$ sind **chemisch äquivalent** und haben die gleiche chemische Verschiebung

H_a und $\text{H}_{a'}$ bzw. H_x und $\text{H}_{x'}$ sind **nicht magnetisch äquivalent**, da die Kopplungskonstante 3J (H-2, H-3) nicht gleich 5J (H-6, H-3) bzw. 3J (H-6, H-5) nicht gleich 5J (H-2, H-5) ist

- Magnetische Äquivalenz

Bsp.



1,2,3-Trichlorbenzol

Die beiden Protonen in 4- und 6- Stellung sind **chemisch und magnetisch äquivalent**, da die Kopplungskonstanten 3J (H-4, H-5) und 3J (H-6, H-5) gleich groß sind

^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung

- **Wie kommt die chemische Verschiebung zustande?**

- die chemische Verschiebung ist abhängig von der **effektiven Feldstärke** (H_{eff}) am Ort des betrachteten Wasserstoffatoms
- H_{eff} kann gegenüber H_0 abgeschwächt oder verstärkt sein

Abschwächung = Abschirmung → Hochfeld-Shift

Verstärkung = Entschirmung → Tieffeld-Shift

^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung

- **Abschirmung des äußeren Feldes**

- wird durch benachbarte Atome oder Atomgruppen, deren bindende und nicht-bindende Elektronen selbst Magnetfelder besitzen, hervorgerufen
- Stärke der Abschirmung hängt ab von der Elektronendichte in der Umgebung der betreffenden Wasserstoffatome
- um Kernresonanz herbeizuführen muss die Abschirmung durch Verstärkung des äußeren Feldes kompensiert werden

Abschirmung → Signale im „höheren Feld“ → bei kleineren δ -Werten

- **Entschirmung des äußeren Feldes**

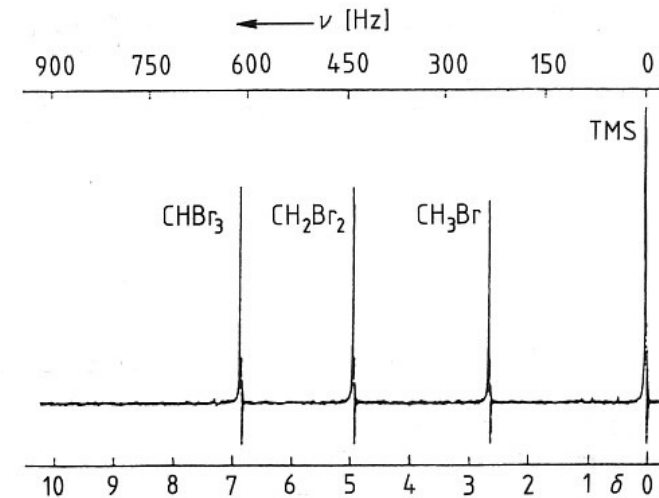
- durch Effekte, Atome oder Atomgruppen, welche die Elektronendichte verringern; z.B. Heteroatome
- um Kernresonanz herbeizuführen muss die äußere Feldstärke verringert werden

Entschirmung → Signale im „tieferen Feld“ → bei größeren δ -Werten

^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung

- **Einflüsse der chemischen Umgebung auf die chemische Verschiebung von Wasserstoffatomen:**
- **Elektronische Effekte (Substitution)**
 - **Elektronenziehende Substituenten**
(-I, -M-Effekte) in der Nähe des betrachteten Kerns vermindern die Elektronendichte am Kern und führen zu einer **Entschirmung** und damit zu einer höheren Resonanzfrequenz (**Tieffeldverschiebung**)
 - **Elektronenschiebende Substituenten**
(+I, +M-Effekte) erhöhen die Elektronendichte am Kern und führen zu einer erhöhten **Abschirmung** und damit zu einer niedrigeren Resonanzfrequenz (**Hochfeldverschiebung**)
- **Wasserstoffbrücken**
 - Die Beteiligung eines Protons an einer Wasserstoffbrücke führt zu einer schwächeren Abschirmung
- **Anisotropieeffekte**



^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung

- **Anisotropieeffekte**

- Die chemische Verschiebung wird durch chemische Bindungen (v.a. Mehrfachbindungen) in ihrer Umgebung beeinflusst
- Dieser Einfluss kann durch sog. „Anisotropiekegel“ veranschaulicht werden

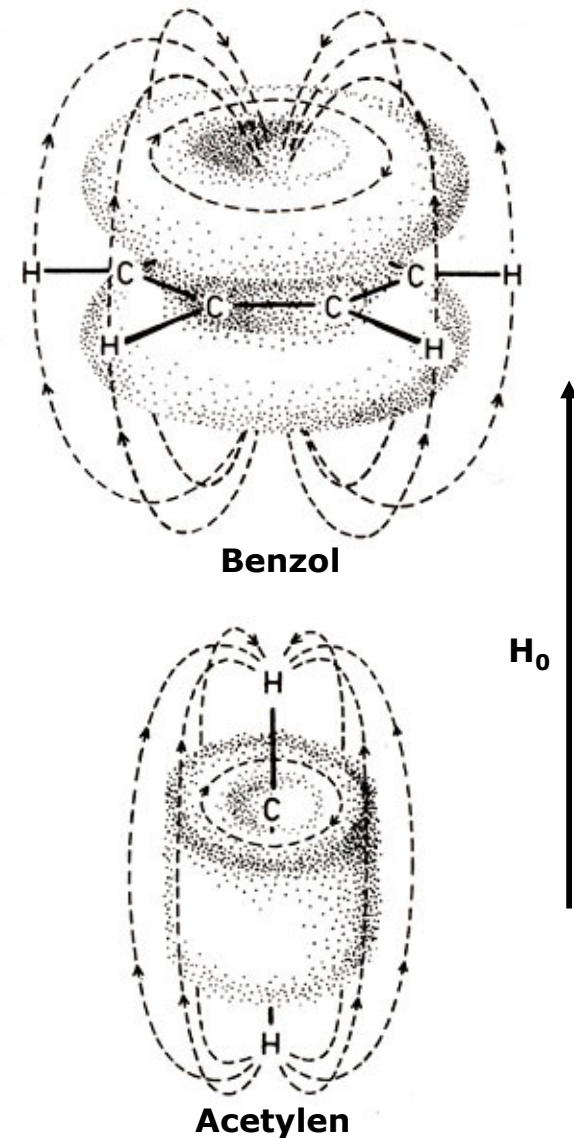


man kann z.B. die chemische Verschiebung der Signale aromatischer Ringe erklären

- Bringt man aromatische Ringe in ein Magnetfeld, wird ein Ringstrom der π -Elektronen in der Ebene des Benzolrings induziert $\rightarrow$ es entsteht ein Sekundärfeld
- Dieses Sekundärfeld ist oberhalb und unterhalb der Ebene des Benzolrings dem äusseren Feld entgegengesetzt. Es entstehen sog. Abschirmungskegel.

$\longrightarrow$ Wasserstoffatome **innerhalb** dieser **Abschirmungskegel** liegen in **höherem Feld**

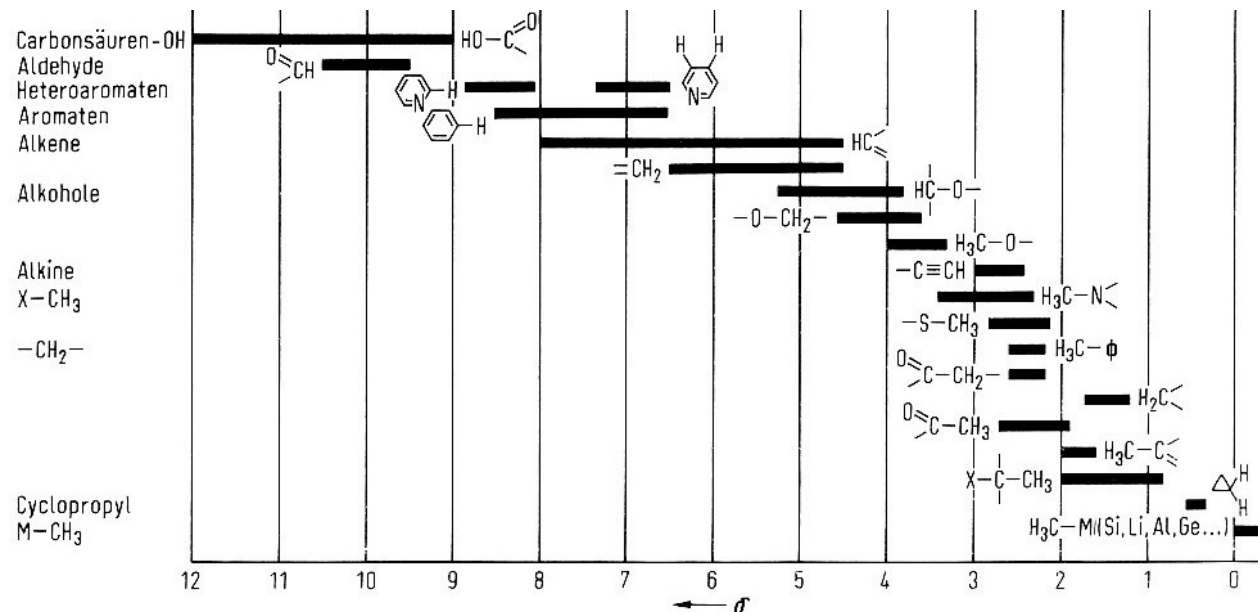
$\longrightarrow$ Wasserstoffatome **ausserhalb** der **Abschirmungskegel** liegen in **tieferem Feld**



^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung: Abschätzung über Tabellen

- **Tabellenwerke**



- **Grobe Orientierung**

- CH₃- und CH₂-Gruppen (an gesättigte KWSt gebunden): bis etwa 2.5 ppm
- Wasserstoffatome an C-Atomen mit Heteroatomen: etwa 2 – 5 ppm
- Wasserstoffatome an Doppelbindungen: etwa 5 – 6 ppm
- Wasserstoffatome an aromatischen Ringen: etwa 7 – 9 ppm
- Wasserstoffatom der Aldehyd-Gruppe: etwa 9 – 12 ppm

^1H -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung: Abschätzung über Inkremente

- Inkrementensystem:

- Beispiel:** $\text{R}_1\text{-CH}_2\text{-R}_2$

$$\delta = 1,25 + I_{\text{R}_1} + I_{\text{R}_2}$$



Grundinkrement

Substituent	Inkrement
-Alkyl	0,0
-OH	1,7
-O-C ₆ H ₅	2,3
-Cl	2,0
-NH ₂	1,0
-C=C-	0,8

- Phenylpropylether: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-C}_2\text{H}_5$

$$\delta = 1,25 + 2,3 + 0,0 = 3,55 \quad (\delta_{\text{gemessen}} = 3,86)$$

^1H -NMR Spektroskopie

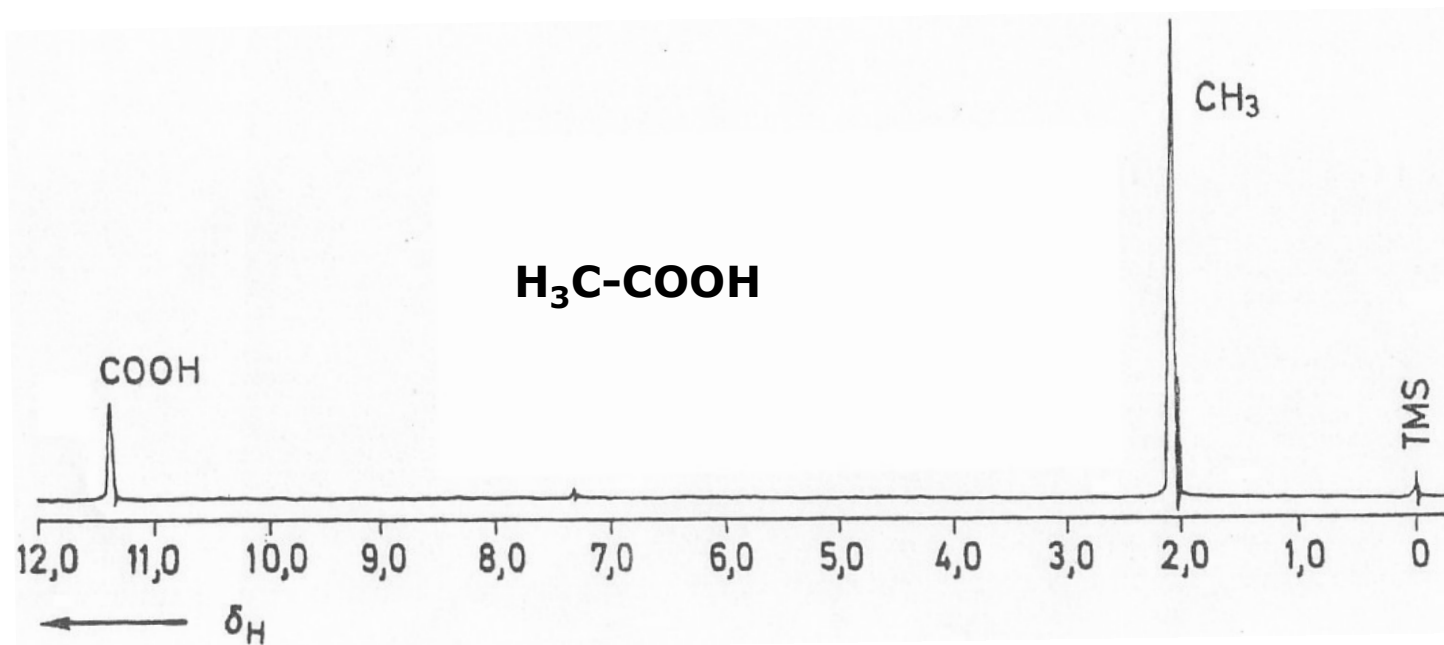
Chemische Verschiebung: Zusammenfassung

- **Links**

- **Tiefeld**
- Hohe Resonanzfrequenz
- Starke **Entschirmung**

- **Rechts**

- **Hochfeld**
- Niedrige Resonanzfrequenz
- Starke **Abschirmung**

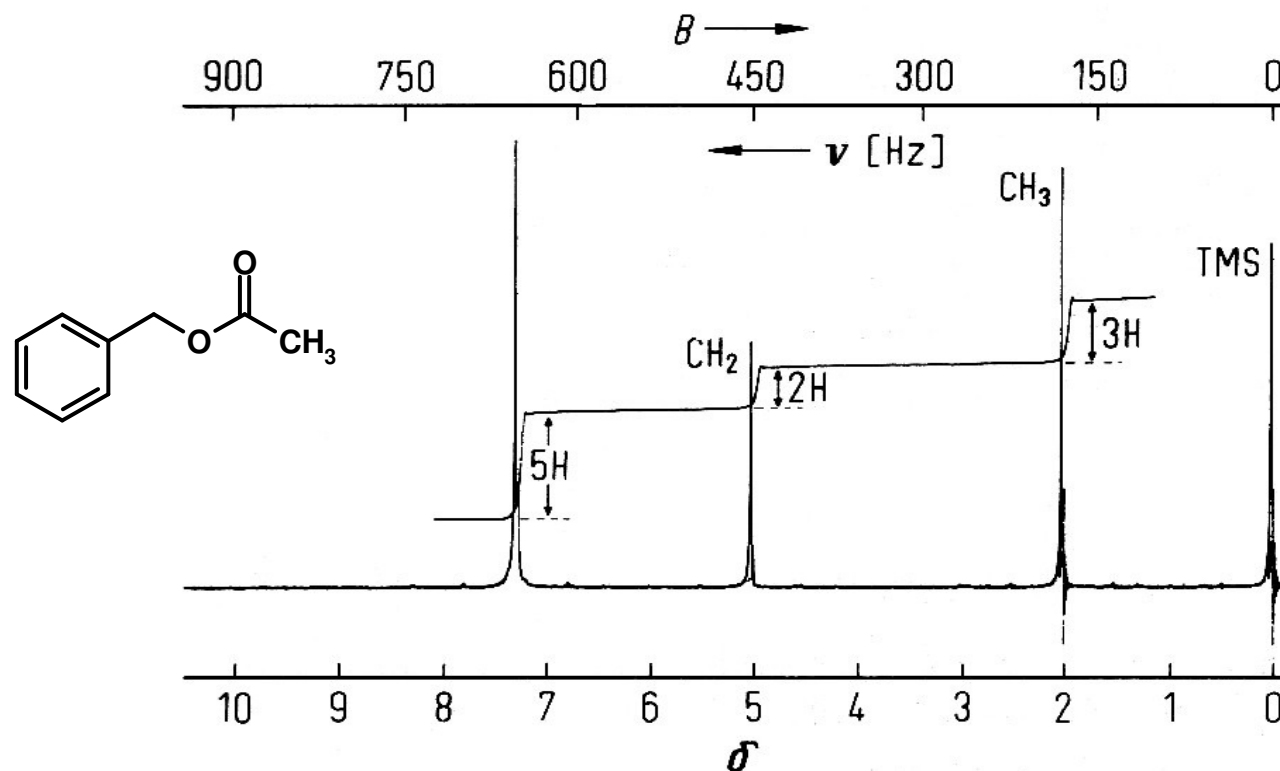


Probe wird in protonenfreien deuterierten Lösungsmitteln gelöst und gemessen. (z.B. CDCl_3 , ...)

^1H -NMR Spektroskopie

Integration

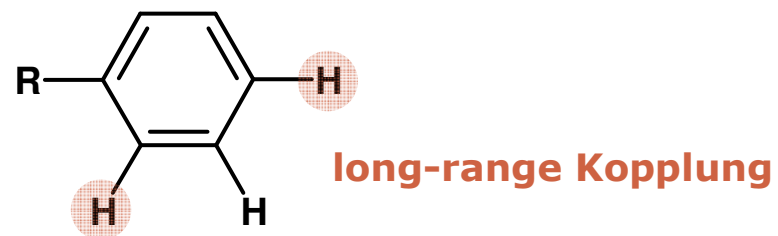
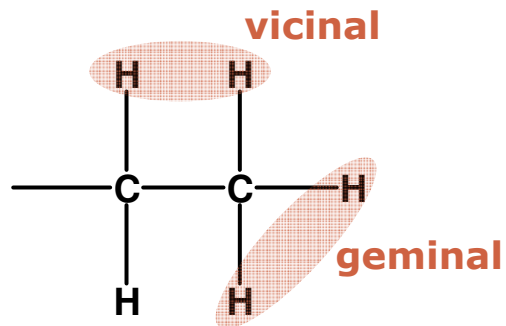
- Bei der ^1H Spektroskopie sind die Integrale unter den Signalen der zugehörigen Protonenzahl proportional.



^1H -NMR Spektroskopie

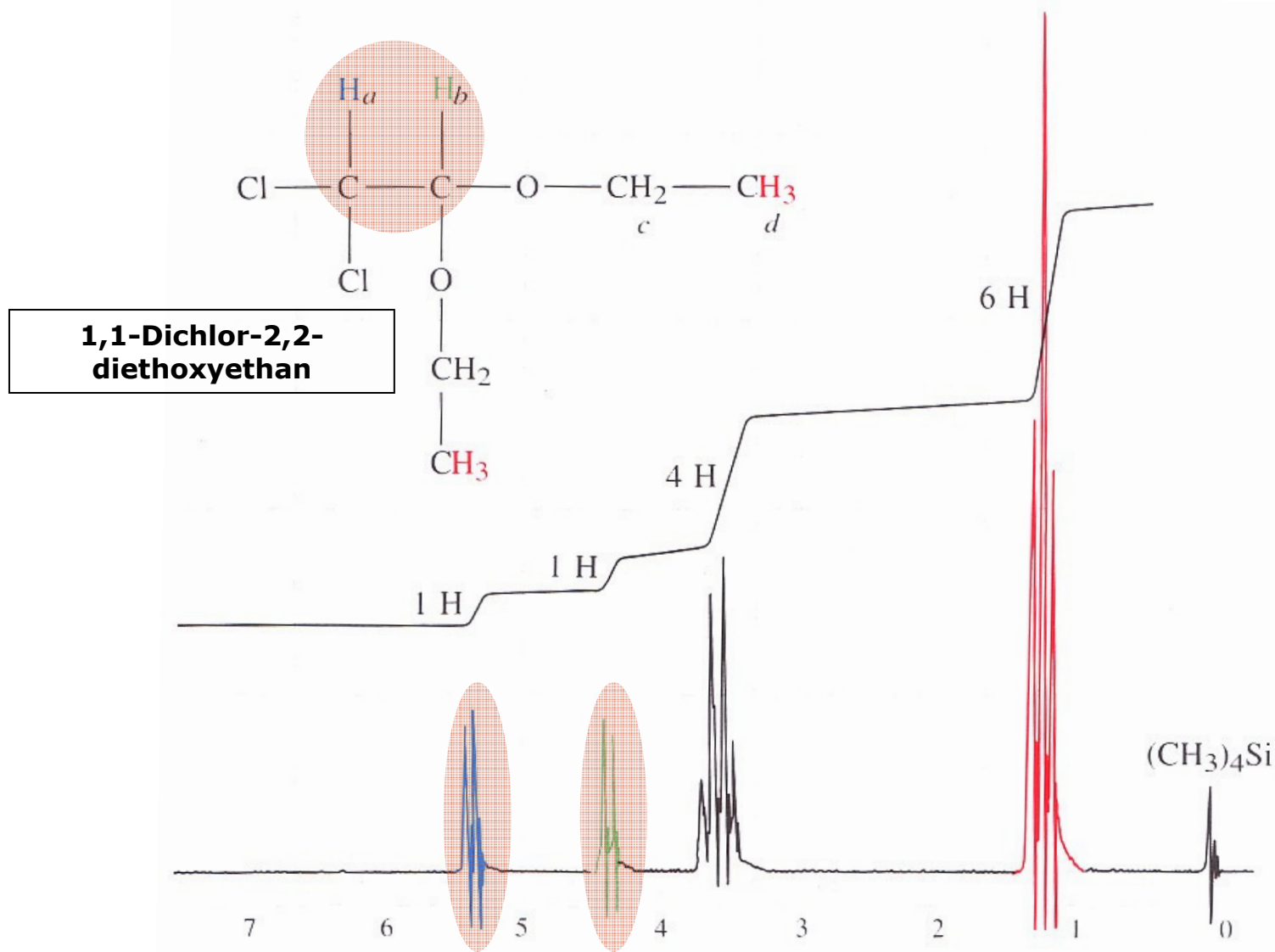
Spin/Spin-Kopplung

- Jeder magnetische Kern erzeugt selbst ein (vom Spektrometer unabhängiges) Magnetfeld und kann das lokale Magnetfeld und damit die Resonanzfrequenz nahegelegener Kerne beeinflussen.
- Durch diese Wechselwirkung (Kopplung) kommt die Feinstruktur des Spektrums (Aufspaltungsmuster) zustande.
- Die Kopplung wird über die chemische Bindung übertragen.
- Kopplungstypen:
 - direkt: über eine Bindung z.B. C–H
 - geminal: über 2 Bindungen (2J)
 - vicinal: über 3 Bindungen (3J)
 - long-range: über 3 Bindungen hinaus



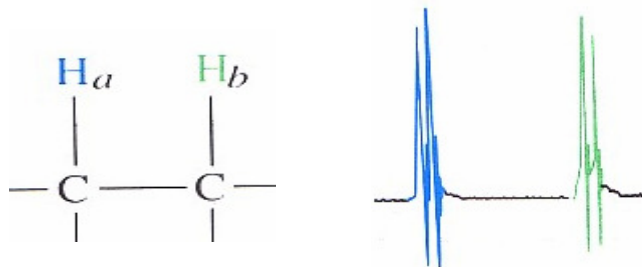
^1H -NMR Spektroskopie

Spin/Spin-Kopplung



^1H -NMR Spektroskopie

Spin/Spin-Kopplung

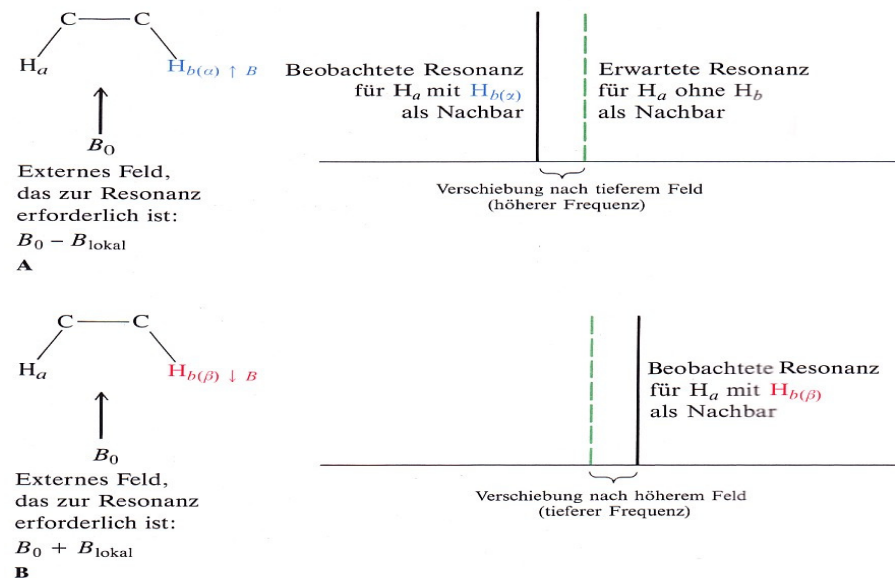
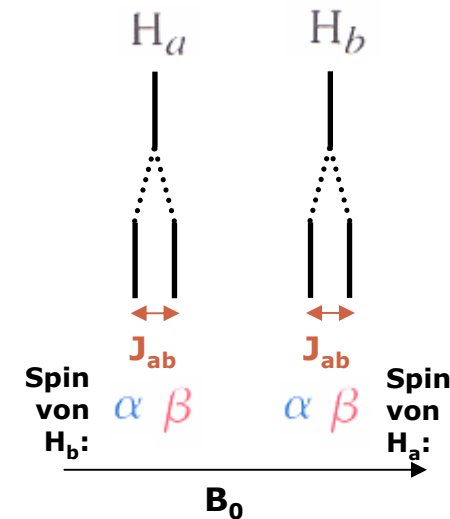


- H_a und H_b nicht äquivalent $\rightarrow$ koppeln miteinander über vicinale Kopplung

- (N + 1)- Regel** anwenden

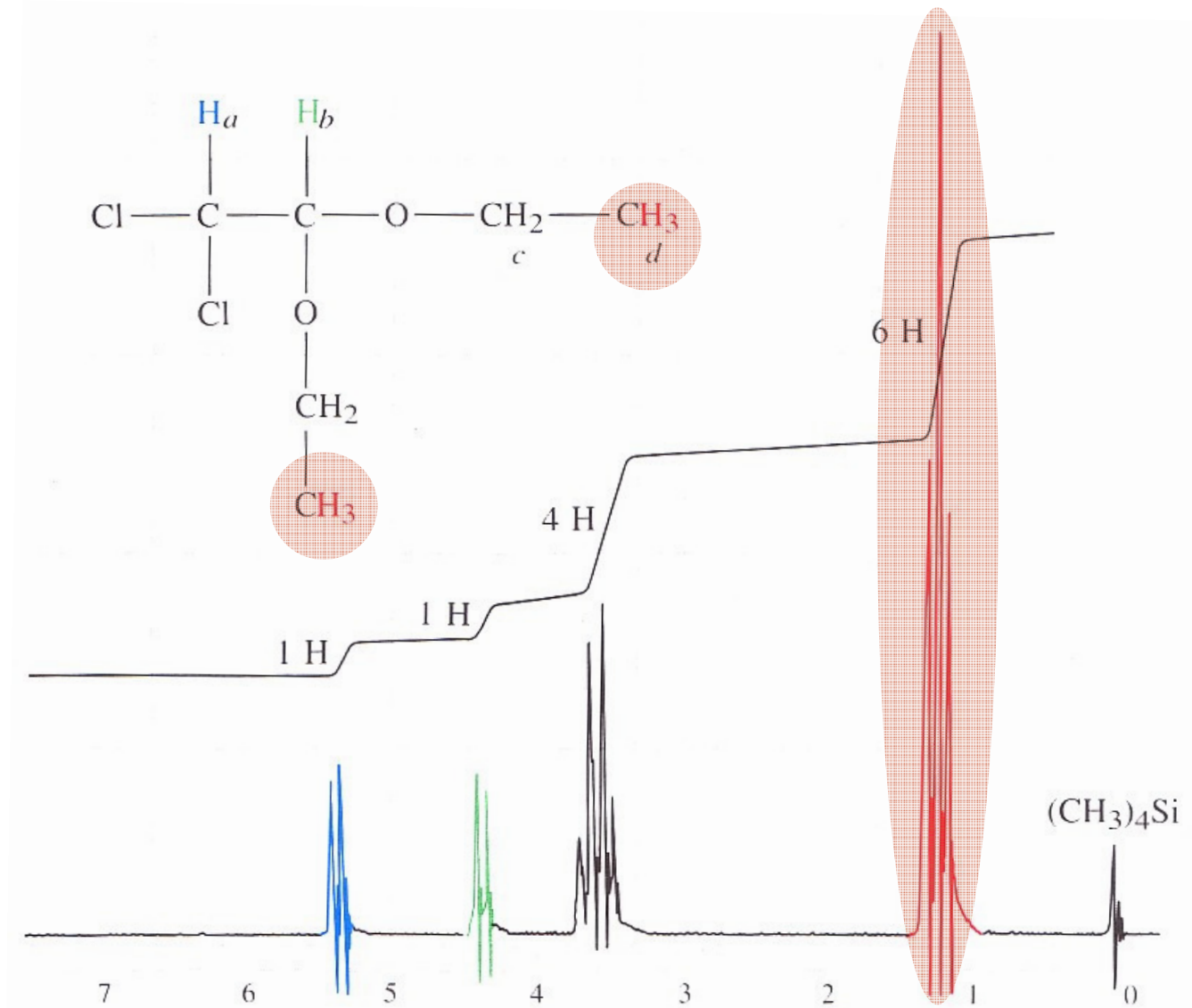
(N = Anzahl der chemisch äquivalenten Kernen mit denen der betrachtete Kern in Wechselwirkung tritt)

Dublett (d)



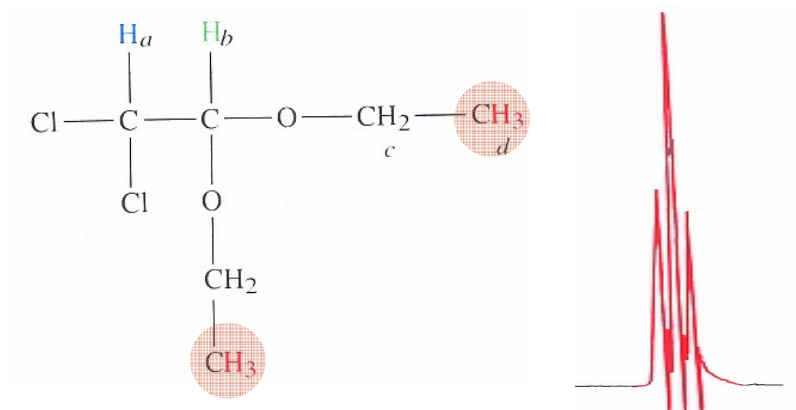
^1H -NMR Spektroskopie

Spin/Spin-Kopplung



^1H -NMR Spektroskopie

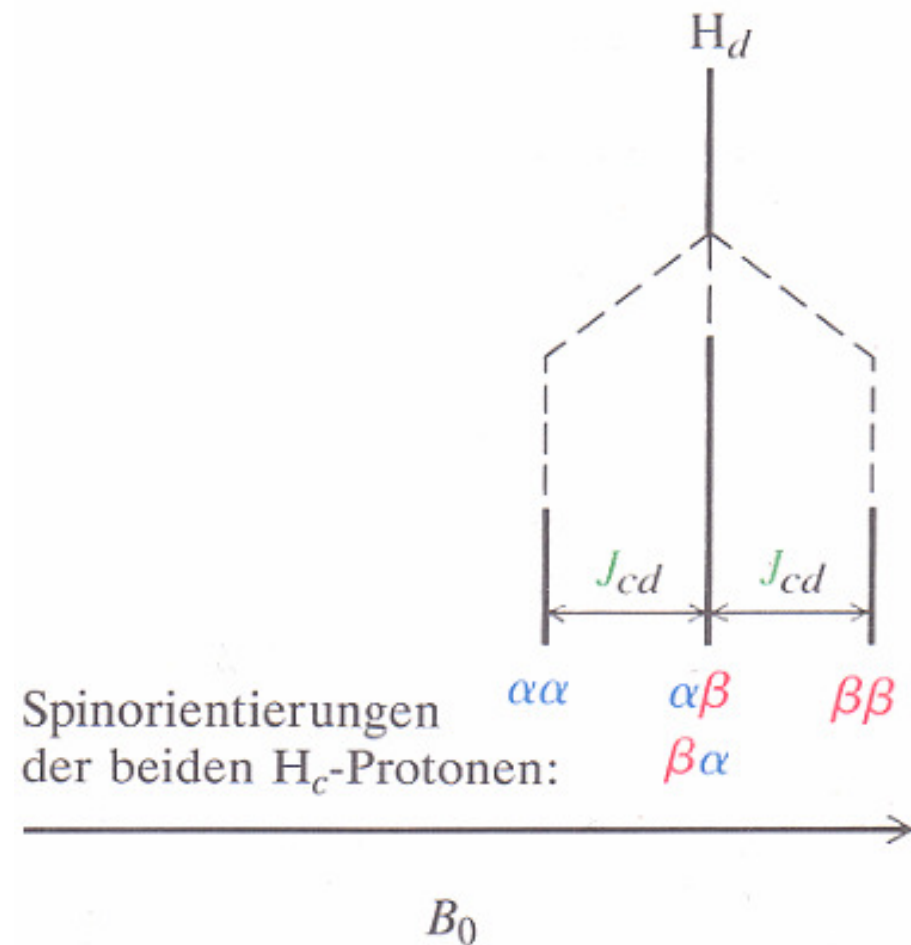
Spin/Spin-Kopplung



- Der betrachtete Kern (d) koppelt mit 2 Nachbarprotonen

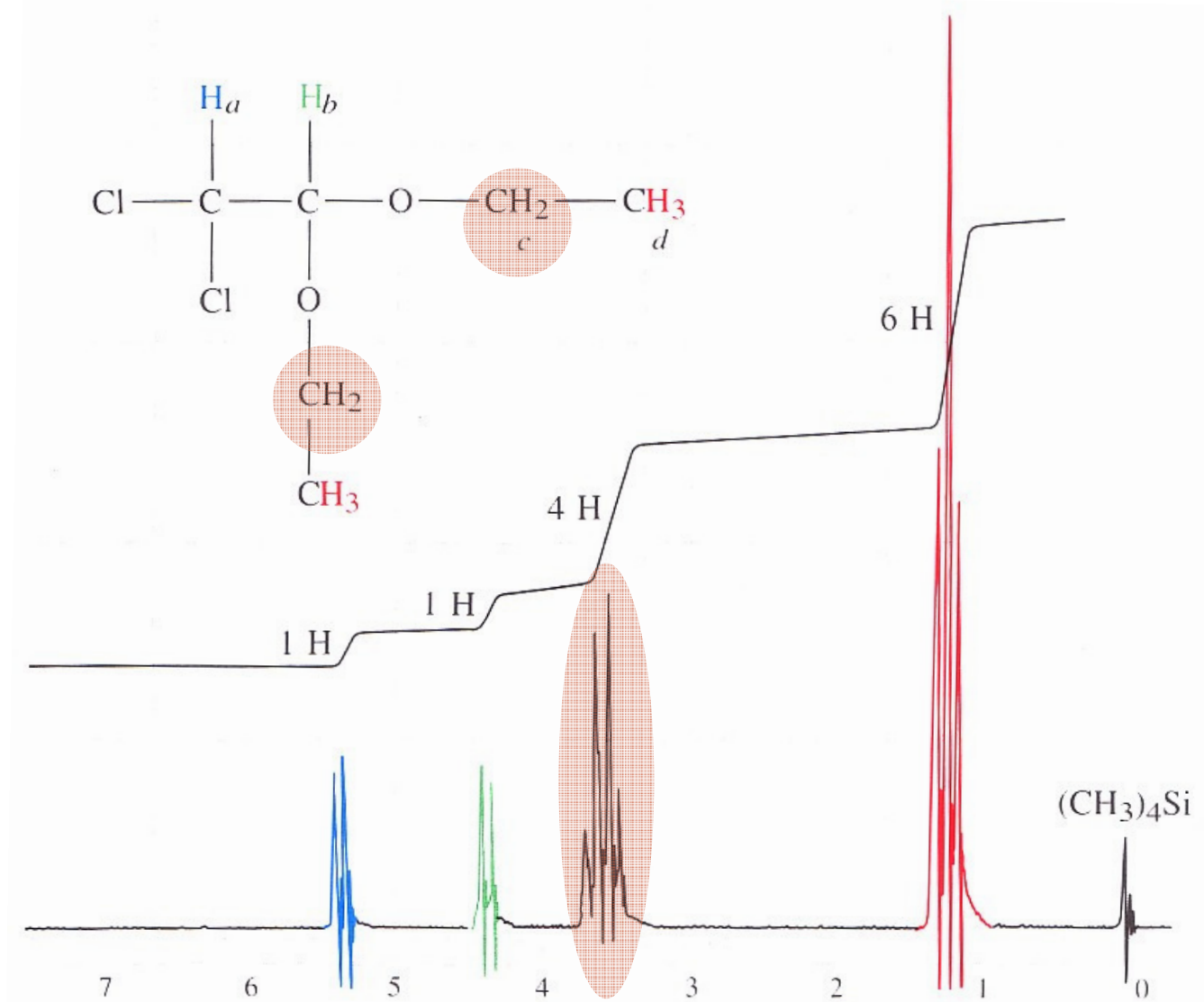
$$(N + 1) = 3 \longrightarrow \text{Triplett (t)}$$

- 4 verschiedene Spinorientierungen der beiden Protonen H_c möglich



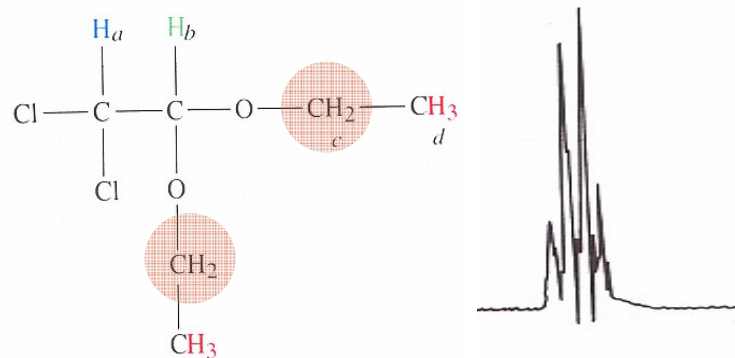
^1H -NMR Spektroskopie

Spin/Spin-Kopplung



^1H -NMR Spektroskopie

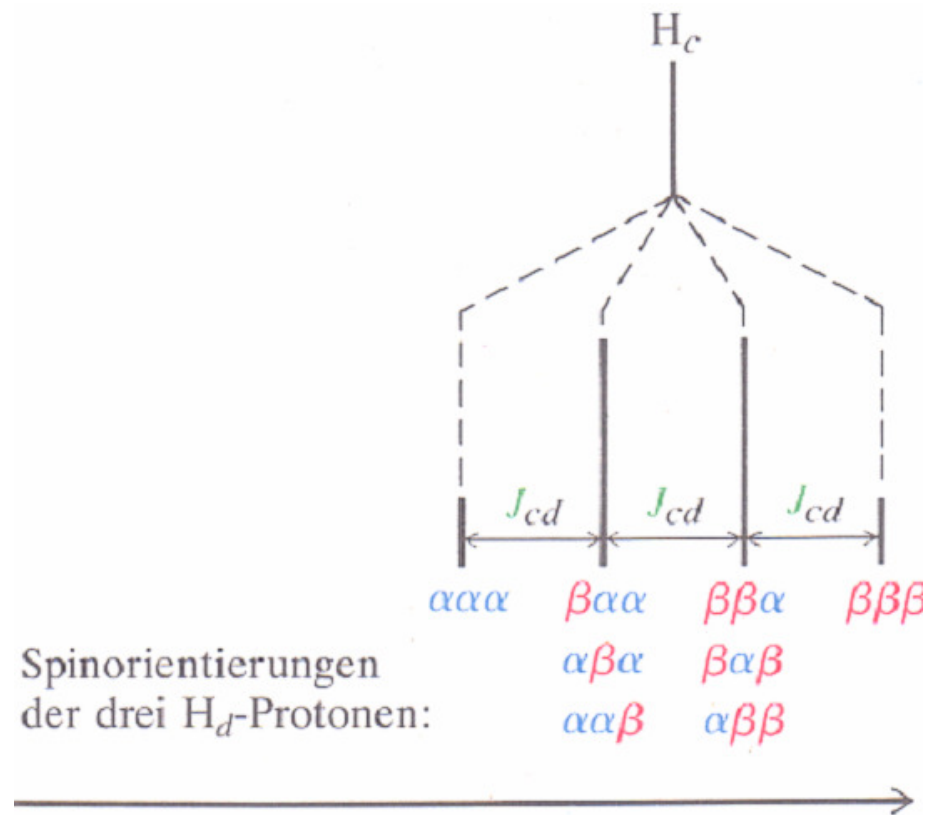
Spin/Spin-Kopplung



- Der betrachtete Kern (c) koppelt mit 3 Nachbarprotonen

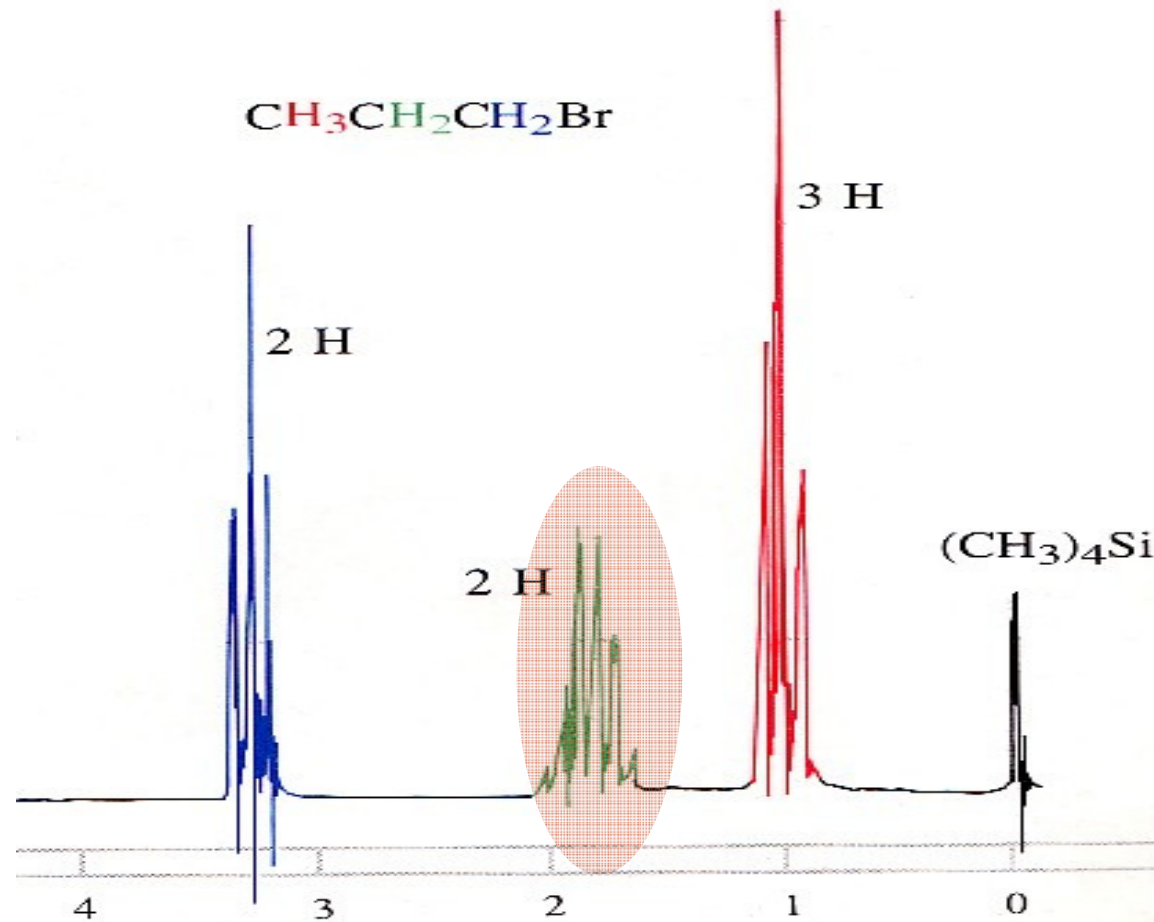
$$(N + 1) = 4 \longrightarrow \text{Quartett (q)}$$

- 8 verschiedene Spinorientierungen der beiden Protonen H_d möglich



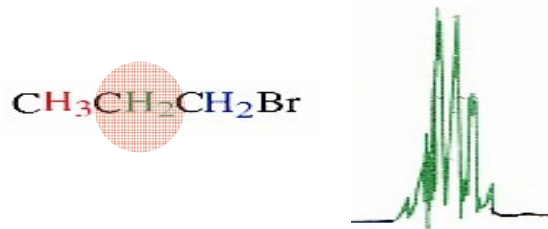
^1H -NMR Spektroskopie

Spin/Spin-Kopplung



¹H-NMR Spektroskopie

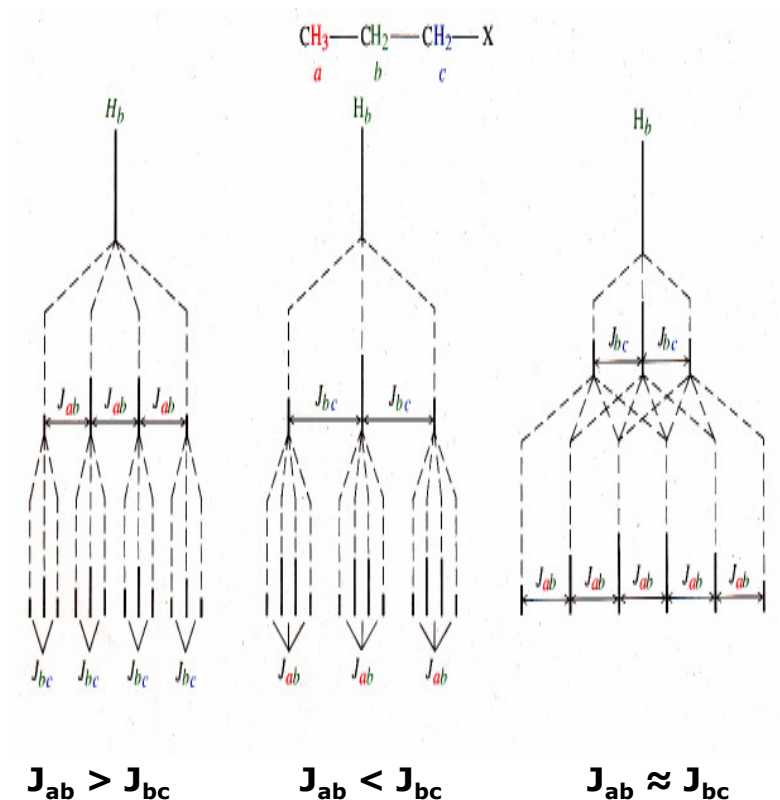
Spin/Spin-Kopplung



- Anwendung der modifizierten N + 1-Regel $(N_1 + 1) \times (N_2 + 1)$
da Kopplung zu zwei unterschiedlichen Sätzen von Protonen, die nicht äquivalent sind

→ Triplett vom Quartett (tq)
oder Quartett vom Triplett (qt)

- Eigentlich müsste man ein Signal mit 12 Linien erwarten, man sieht aber nur 6 Linien



E n d e T e i l 1

**Montag
geht`s weiter!!**



**Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster**

Institut für Pharmazeutische
und Medizinische Chemie

8. Semester

Übersicht:

Einleitung

Physikalische Grundlagen

Magnetische Kerne
Resonanz
Spektrometer

^1H -NMR Spektroskopie

Chem. Verschiebung
Integration
Spin-Spin-Kopplung
Beispiele
Signale von substituierten
Benzolstrukturen

^{13}C -NMR Spektroskopie

**Auswertung eines
Beispielspektrums**

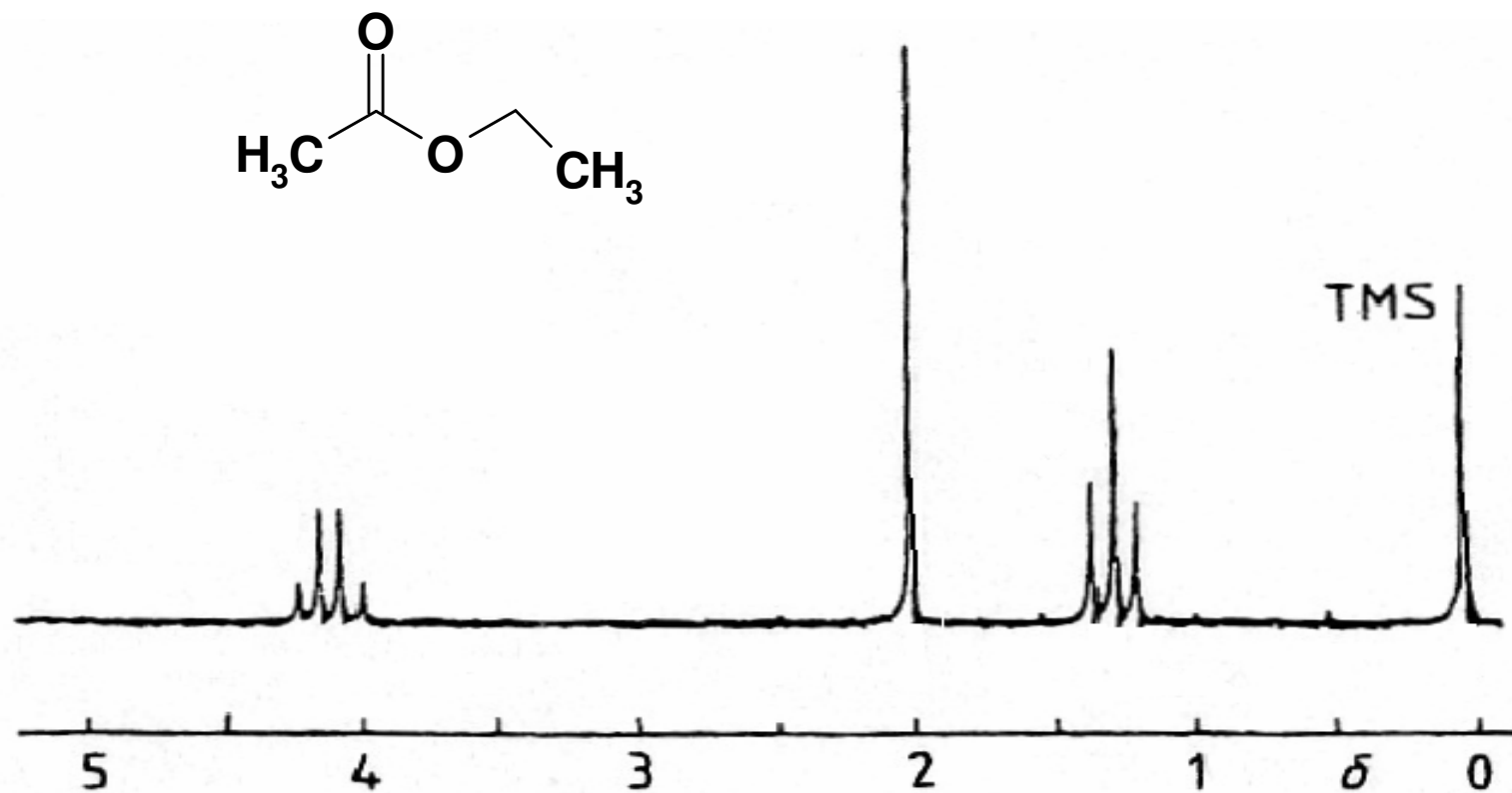
Grundlagen der NMR-Spektroskopie

Teil 2

Torsten Schläger

^1H -NMR Spektroskopie

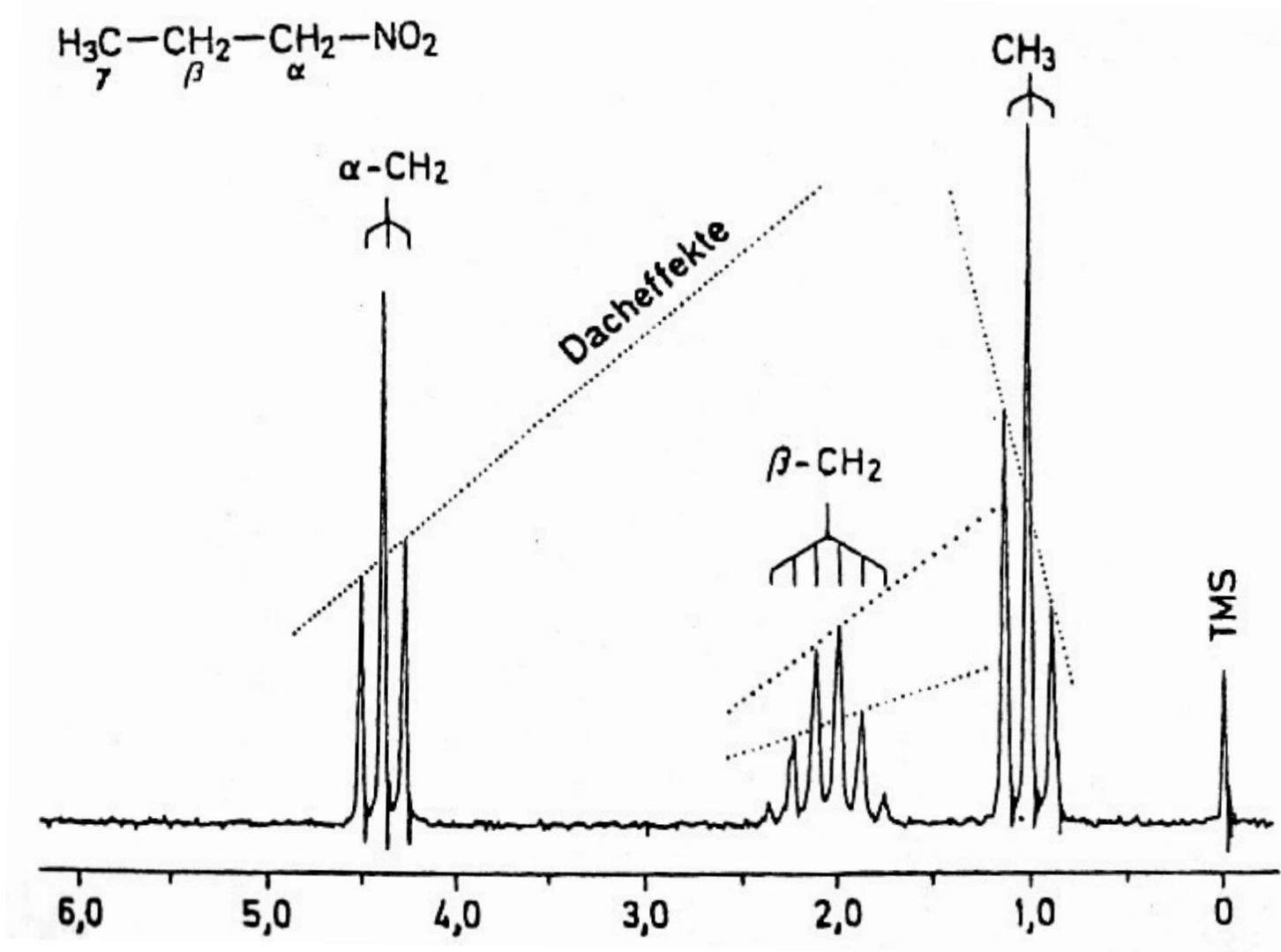
Beispiele



Ethylacetat

^1H -NMR Spektroskopie

Beispiele

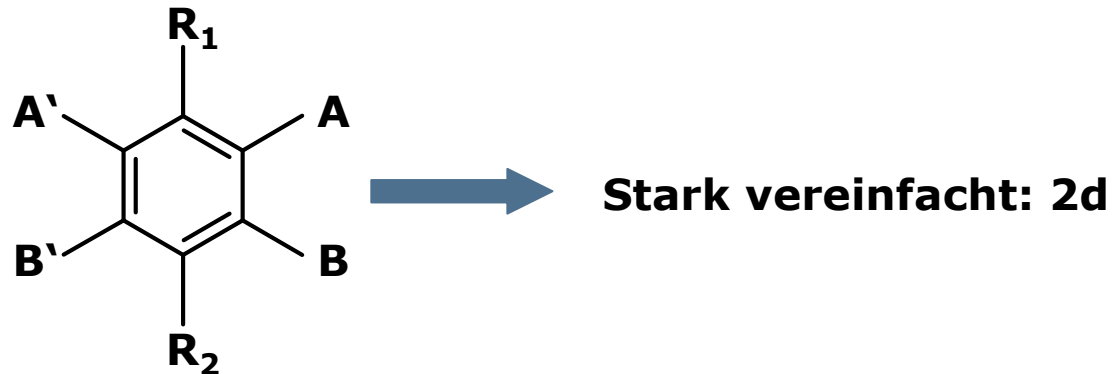


Nitropropan

^1H -NMR Spektroskopie

Signale von substituierten Benzolstrukturen

- para-Substitution



- meta-Substitution

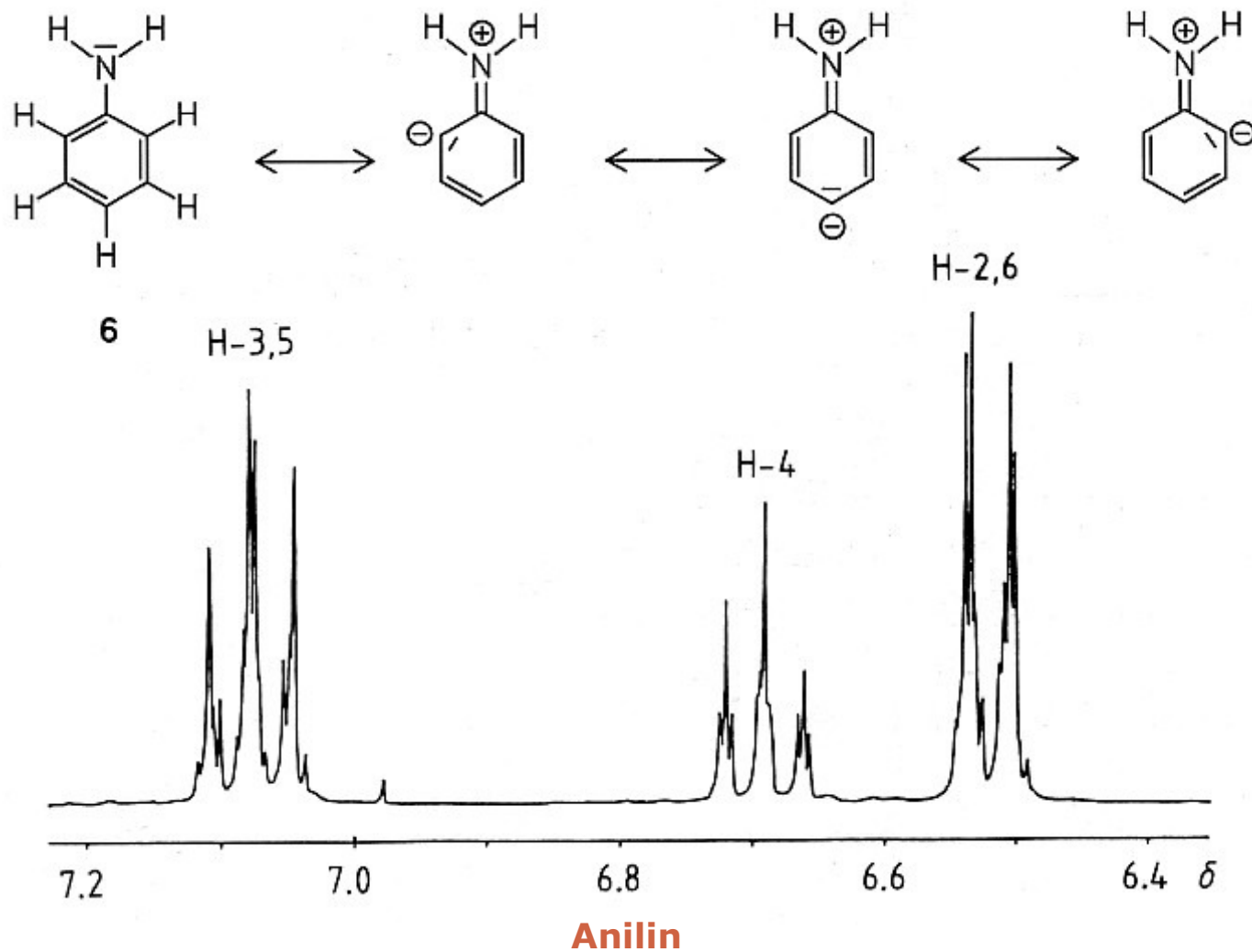


- ortho-Substitution



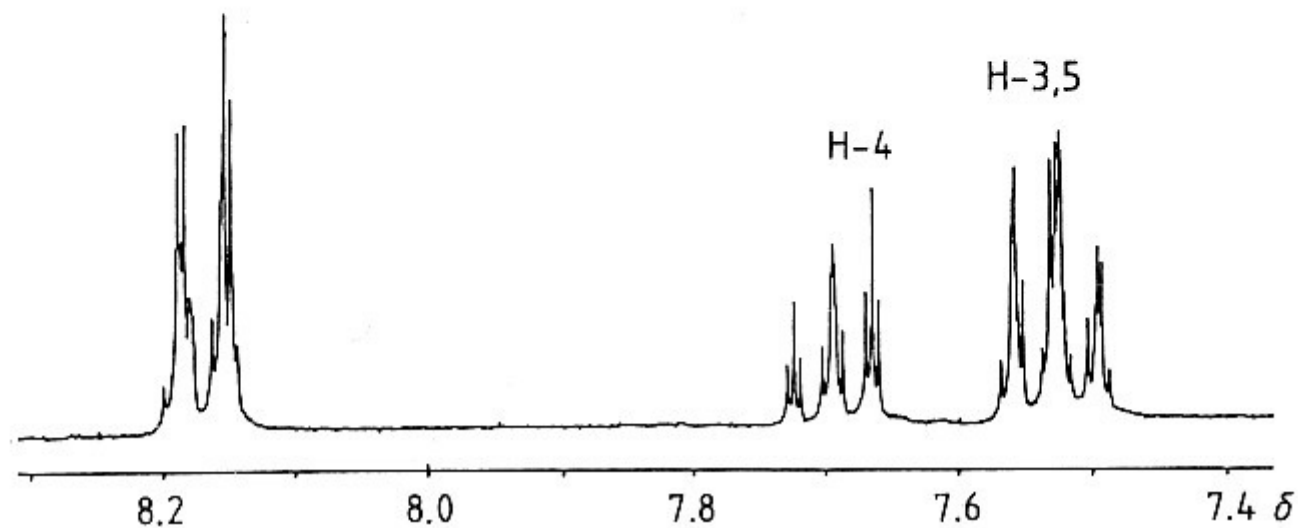
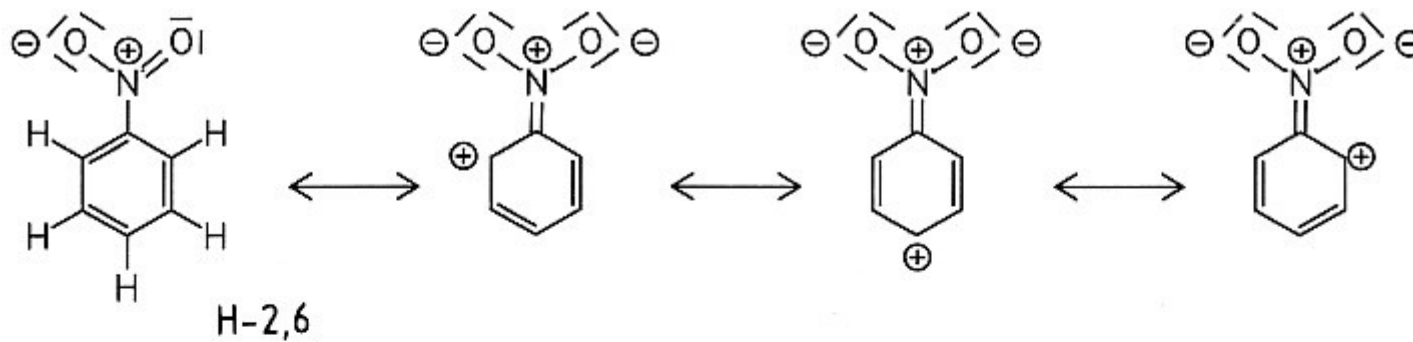
^1H -NMR Spektroskopie

substituierte Benzolstrukturen: + M-Effekt



^1H -NMR Spektroskopie

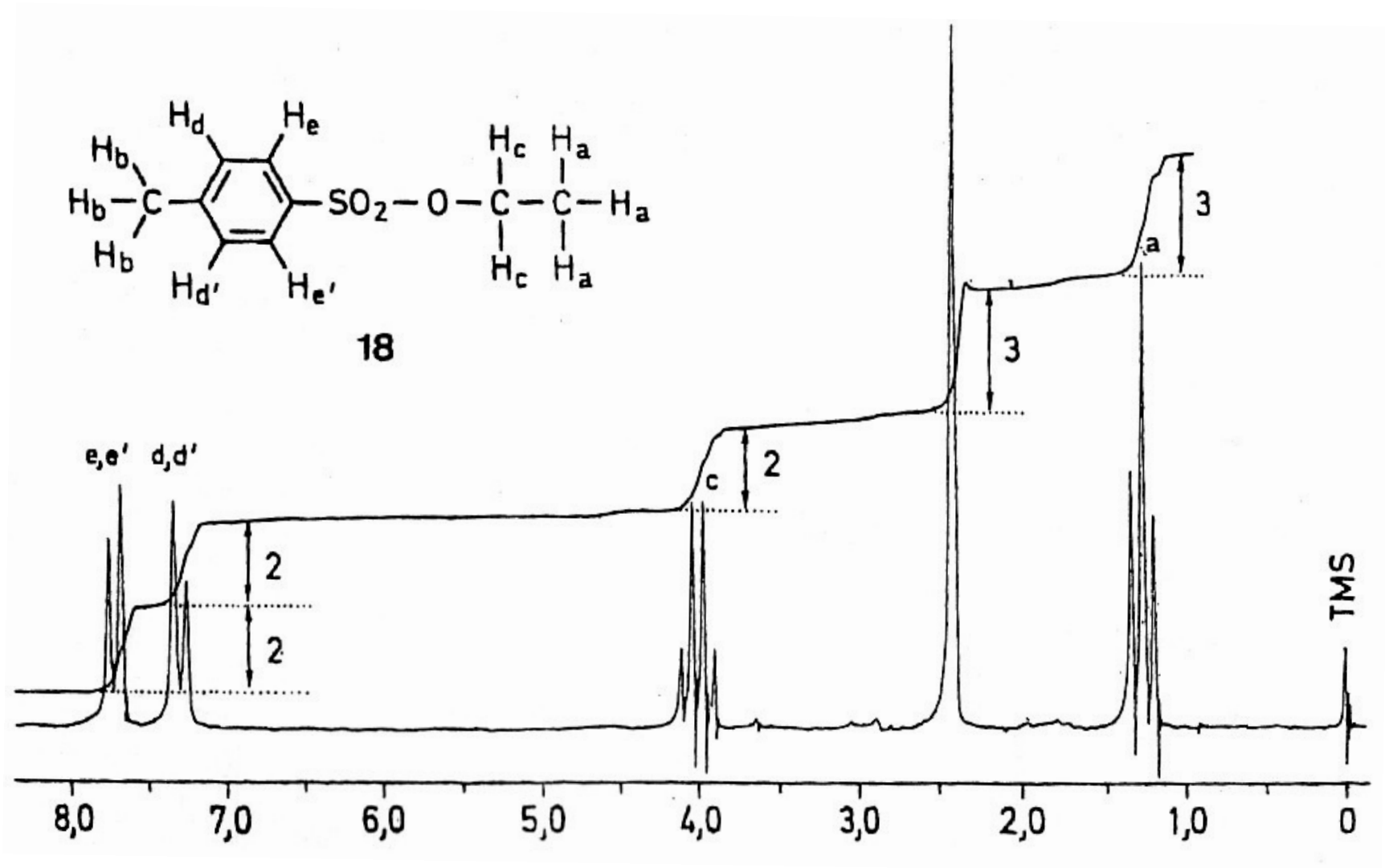
substituierte Benzolstrukturen: - M-Effekt



Nitrobenzol

^1H -NMR Spektroskopie

Beispiel



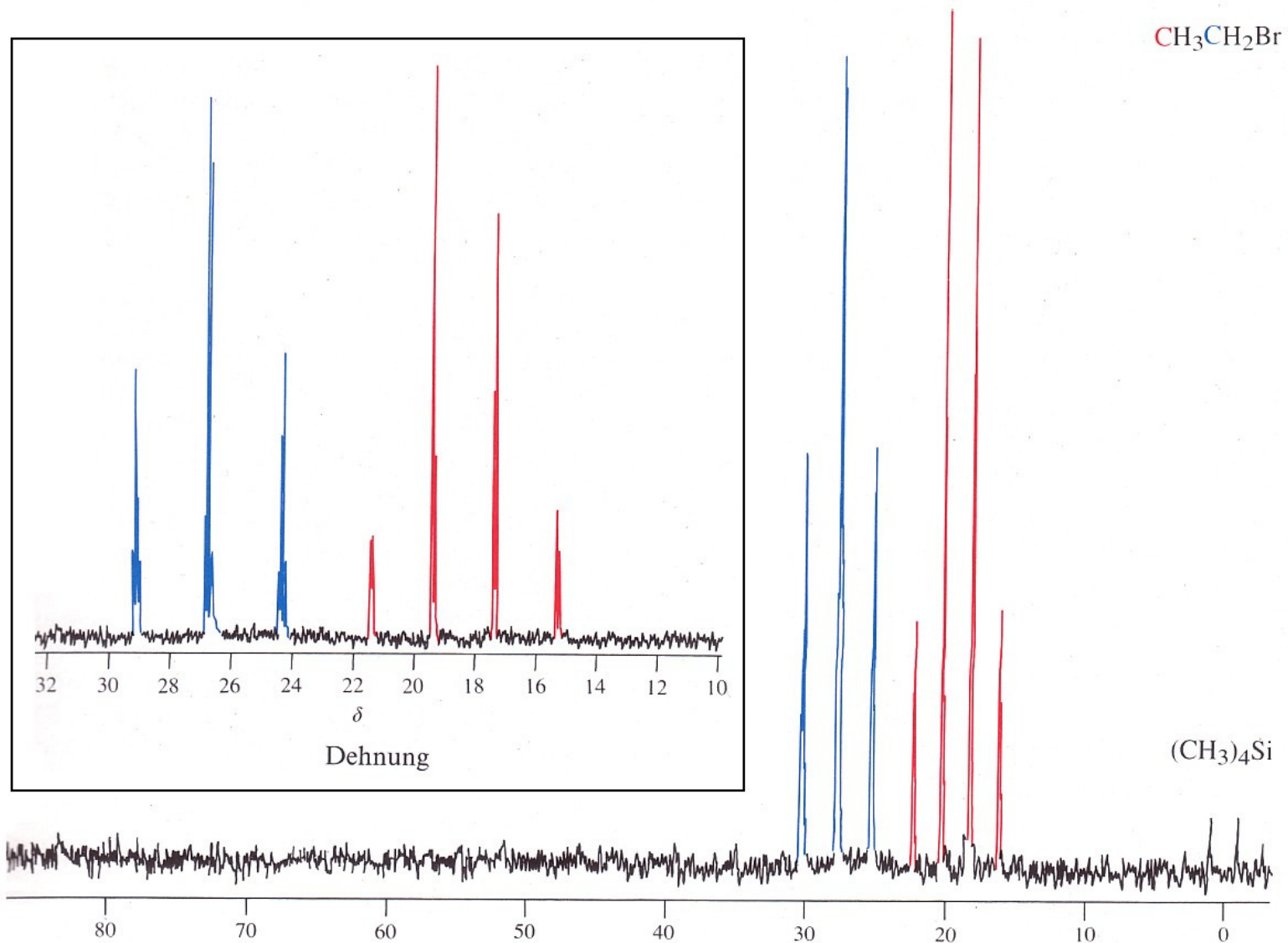
^{13}C -NMR Spektroskopie

Grundlagen

- **geringere Empfindlichkeit als bei ^1H :**
 - natürliche Häufigkeit des ^{13}C Isotops ca 1,1%
 - gyromagnetisches Verhältnis von ^{13}C ist nur ca. $\frac{1}{4}$ so groß wie das von ^1H
 - ⇒ **^{13}C Spektroskopie kann mit Pulsspektrometern nur durch das Aufsummieren von Einzelmessungen durchgeführt werden**
- **chemische Verschiebung liegt ca. zwischen 12 und 250 ppm und ist ebenfalls auf TMS bezogen**
- **chemische Verschiebung abhängig von**
 - Substitutionsgrad ($\delta_{\text{primär}} < \delta_{\text{sekundär}} < \delta_{\text{tertiär}} < \delta_{\text{quartär}}$)
 - Hybridisierung ($\delta_{\text{sp}^3} < \delta_{\text{sp}} < \delta_{\text{sp}^2}$)
 - elektronische Einflüsse von Substituenten
 - sterische Effekte

^{13}C -NMR Spektroskopie

Beispiel: ^{13}C Spektrum von Bromethan (nicht entkoppelt)



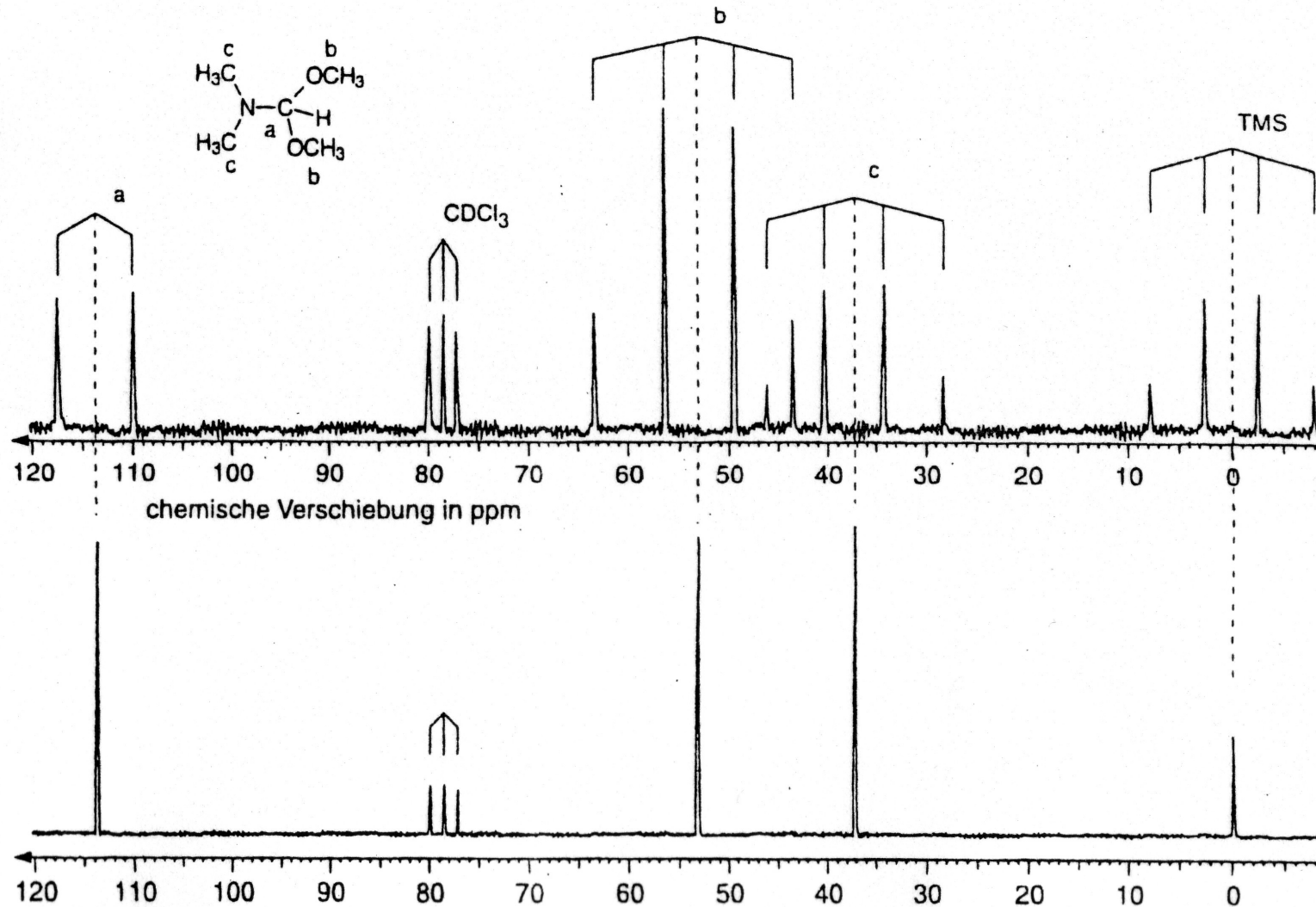
^{13}C -NMR Spektroskopie

Breitbandentkopplung

- ^{13}C -NMR Spektren werden routinemäßig **breitbandentkoppelt** aufgenommen. Dabei wird zusätzlich zur Meßstrahlung mit der Resonanzfrequenz aller ^1H -Kerne eingestrahlt, so daß diese Kerne sich ständig in Resonanz befinden. Die ^{13}C -Kerne nehmen nur noch den Mittelwert der beiden Spinzustände der ^1H -Kerne wahr. Dadurch werden die $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Kopplungen unterdrückt und man erhält dafür Singulett.
- **Signalintensität:** Die Signalintensität ist bei der Breitbandentkopplung „**nicht**“ der Anzahl der C-Atome proportional.

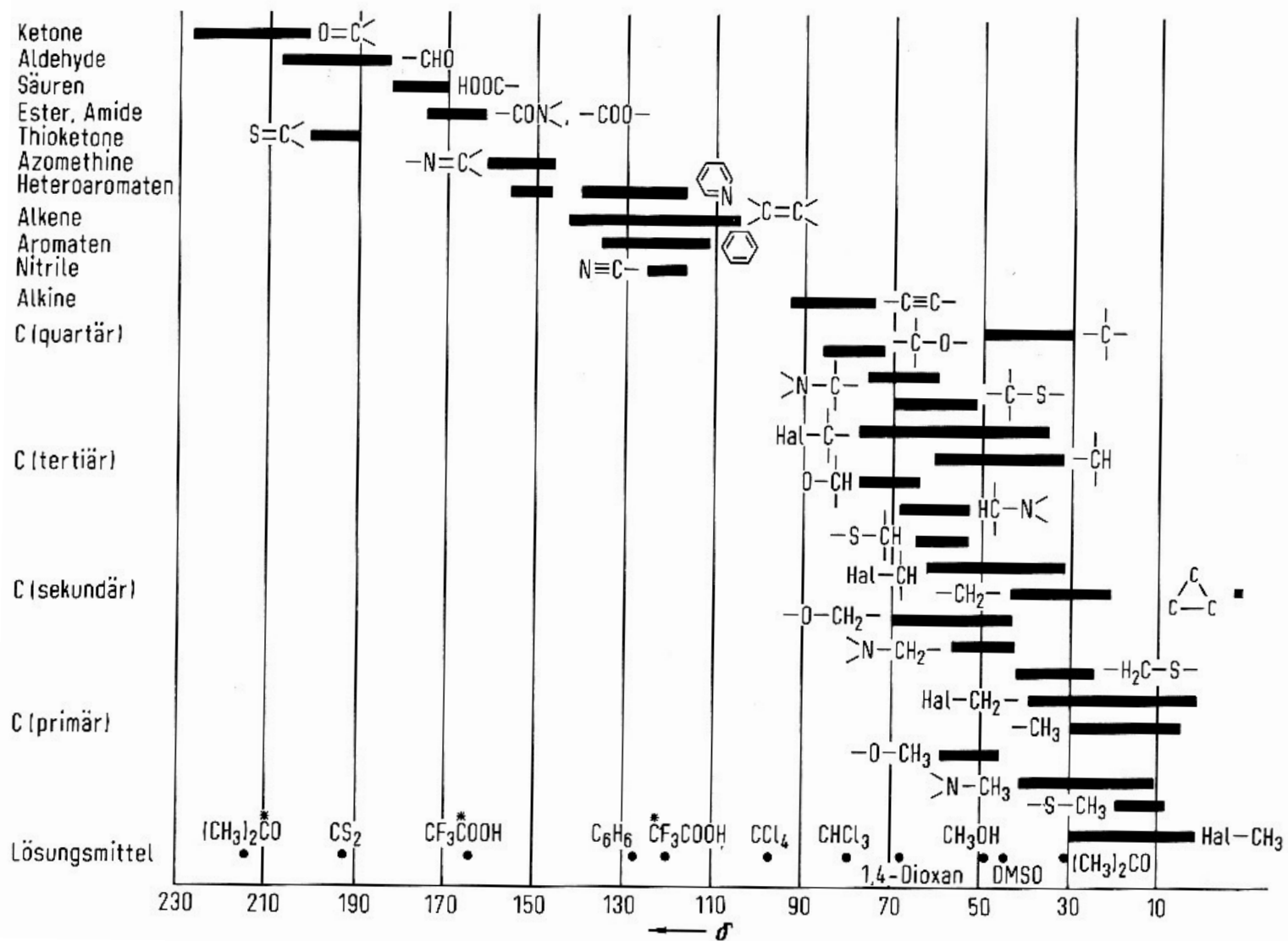
^{13}C -NMR Spektroskopie

Beispiel für Breitbandentkopplung



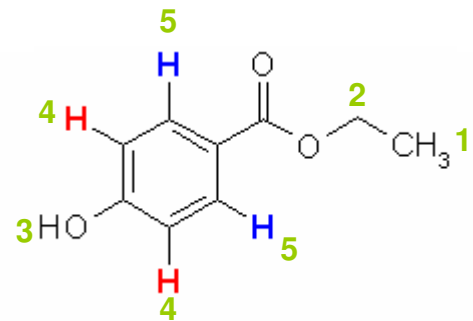
^{13}C -NMR Spektroskopie

Chemische Verschiebung: Abschätzung über Tabellen

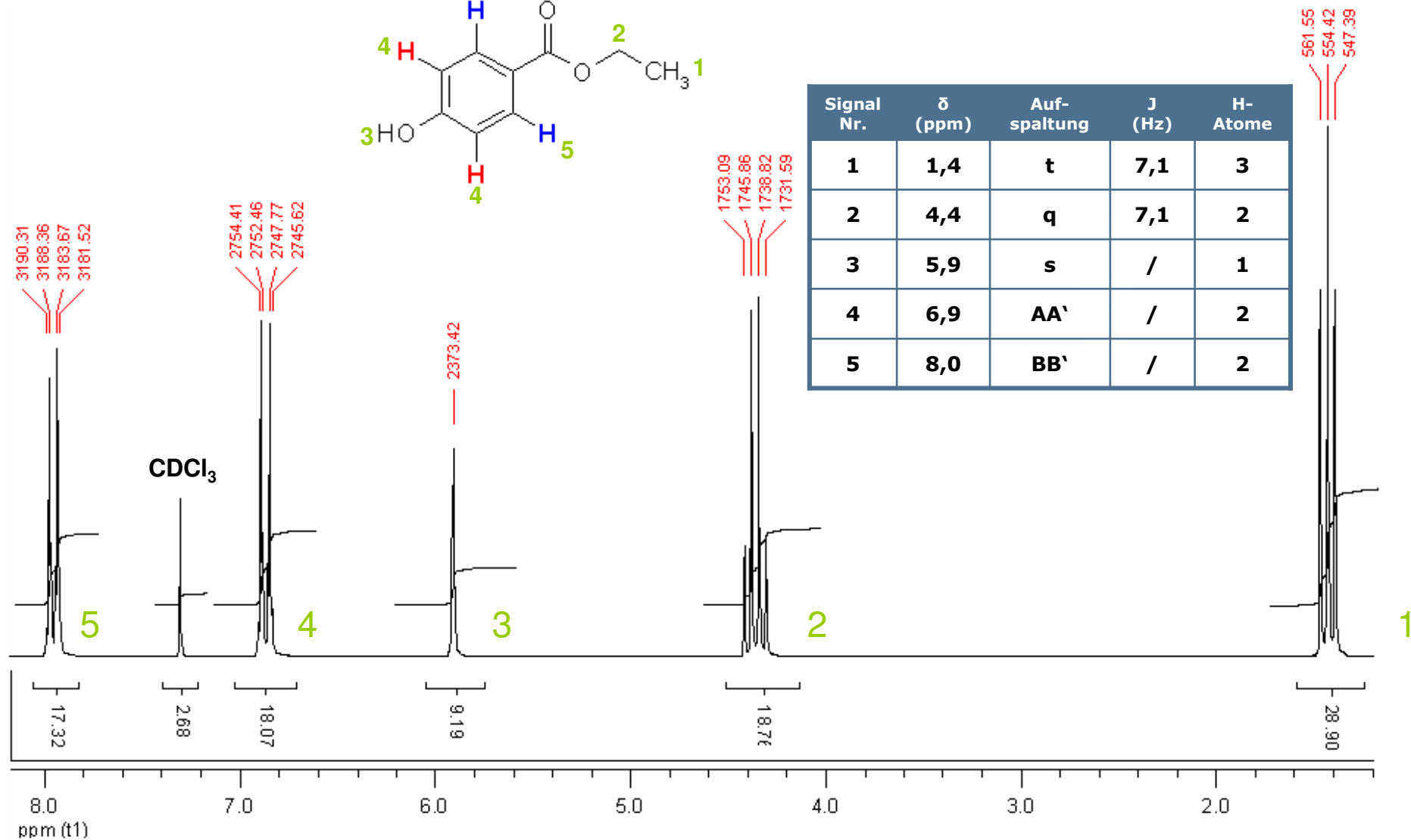


Auswertung eines Beispielspektrums

¹H-Spektrum

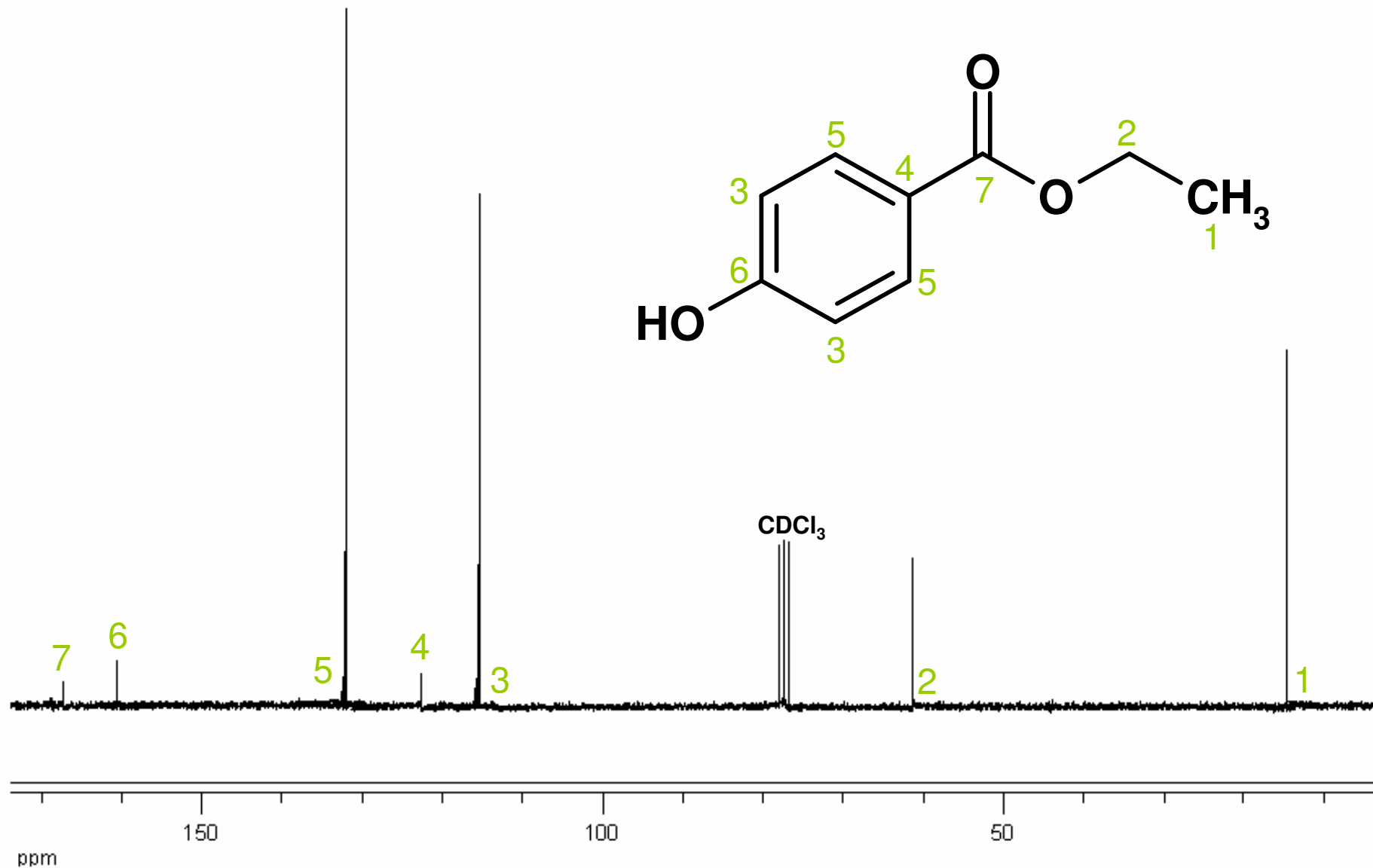


Signal Nr.	δ (ppm)	Auf-spaltung	J (Hz)	H-Atome
1	1,4	t	7,1	3
2	4,4	q	7,1	2
3	5,9	s	/	1
4	6,9	AA'	/	2
5	8,0	BB'	/	2



Auswertung eines Beispielspektrums

^{13}C -Spektrum



- **K. Peter C. Vollhardt, Neil E. Schore** **Organische Chemie**



- **Rücker Gerhard, Neugebauer Michael, Willems Günter** **Instrumentelle pharmazeutische Analytik**



- **Hesse Manfred, Meier Herbert, Zeeh Bernd** **Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie**



E n d e

Noch Fragen ??