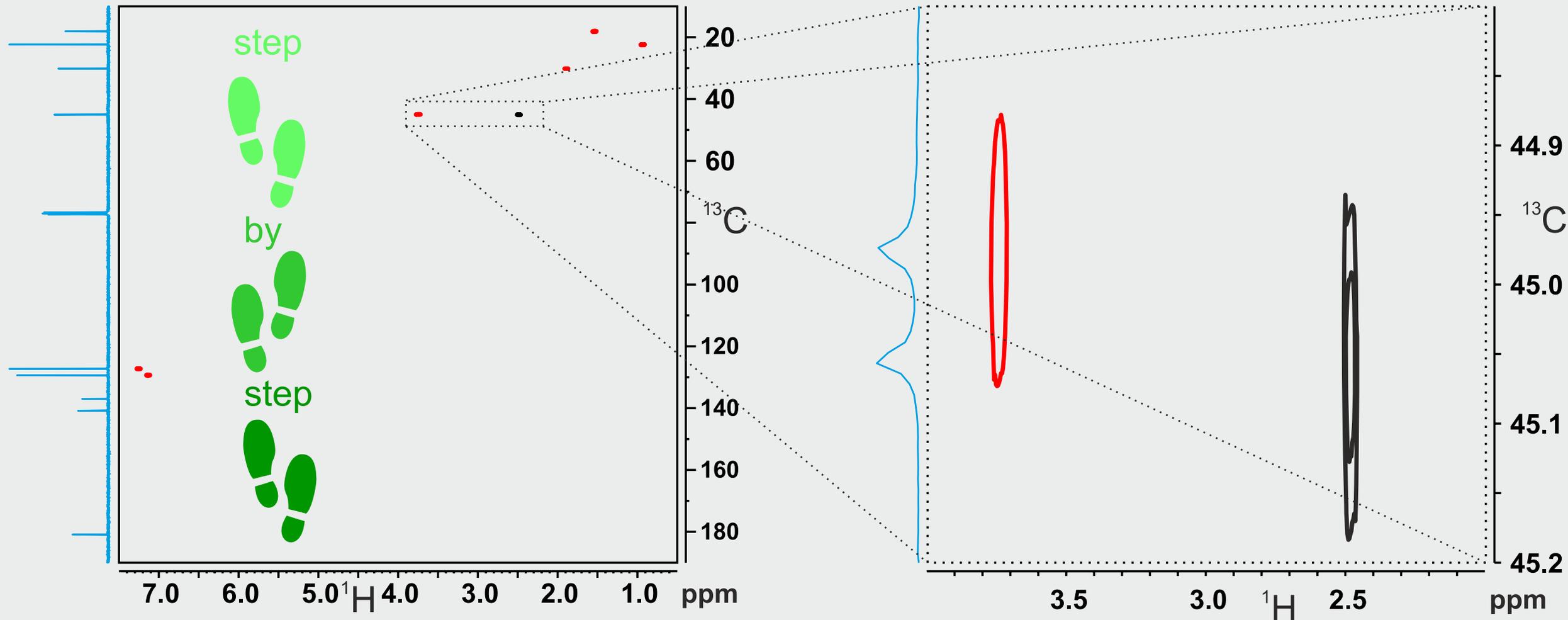


Übung plus Lösung – PDF-Schnellüberblick

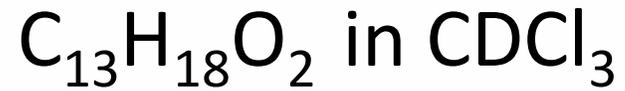
Diese PDF-Version soll nur dem schnellen Überblick über die Fragestellung dienen. Sämtliche PowerPoint-Animationen fehlen, in einigen Fällen könnte die Umsetzung von PowerPoint auf PDF merkwürdig aussehen.

Die qualitativ hochwertigen PowerPoint-Originale stehen jederzeit zum freien Download zur Verfügung.



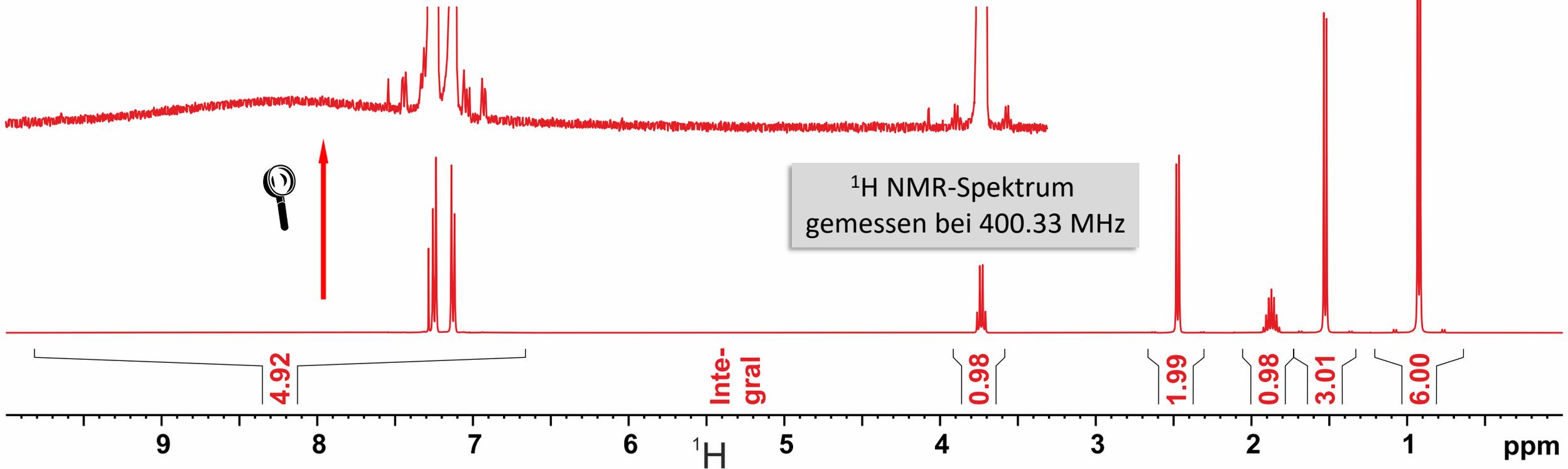
Herausforderung des Monats

Mai 2022



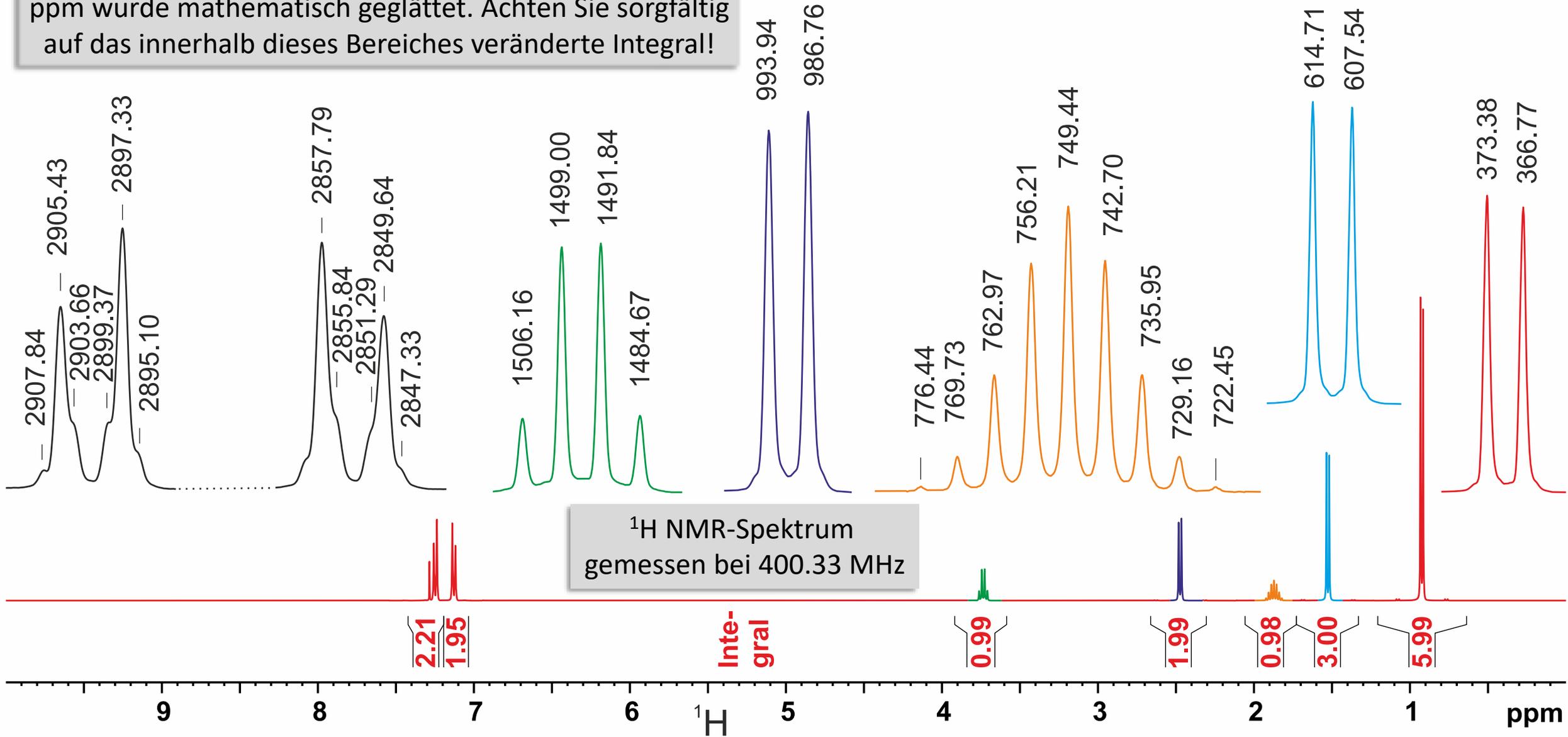
Ermitteln Sie die Struktur dieser pharmazeutisch oft verwendeten Verbindung!

Wie kommt das Multiplett bei ca. 19 ppm zustande?

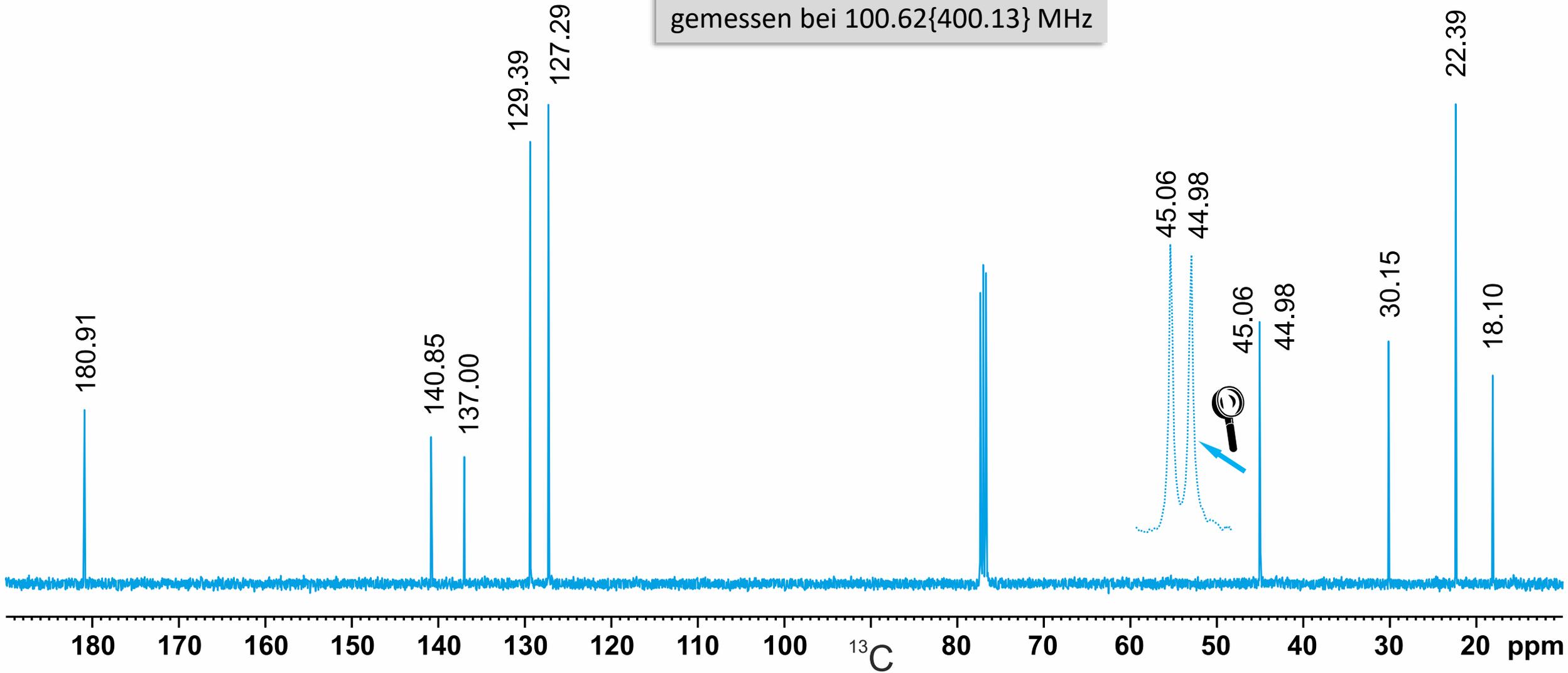


Vergrößerte Protonenmultipletts.

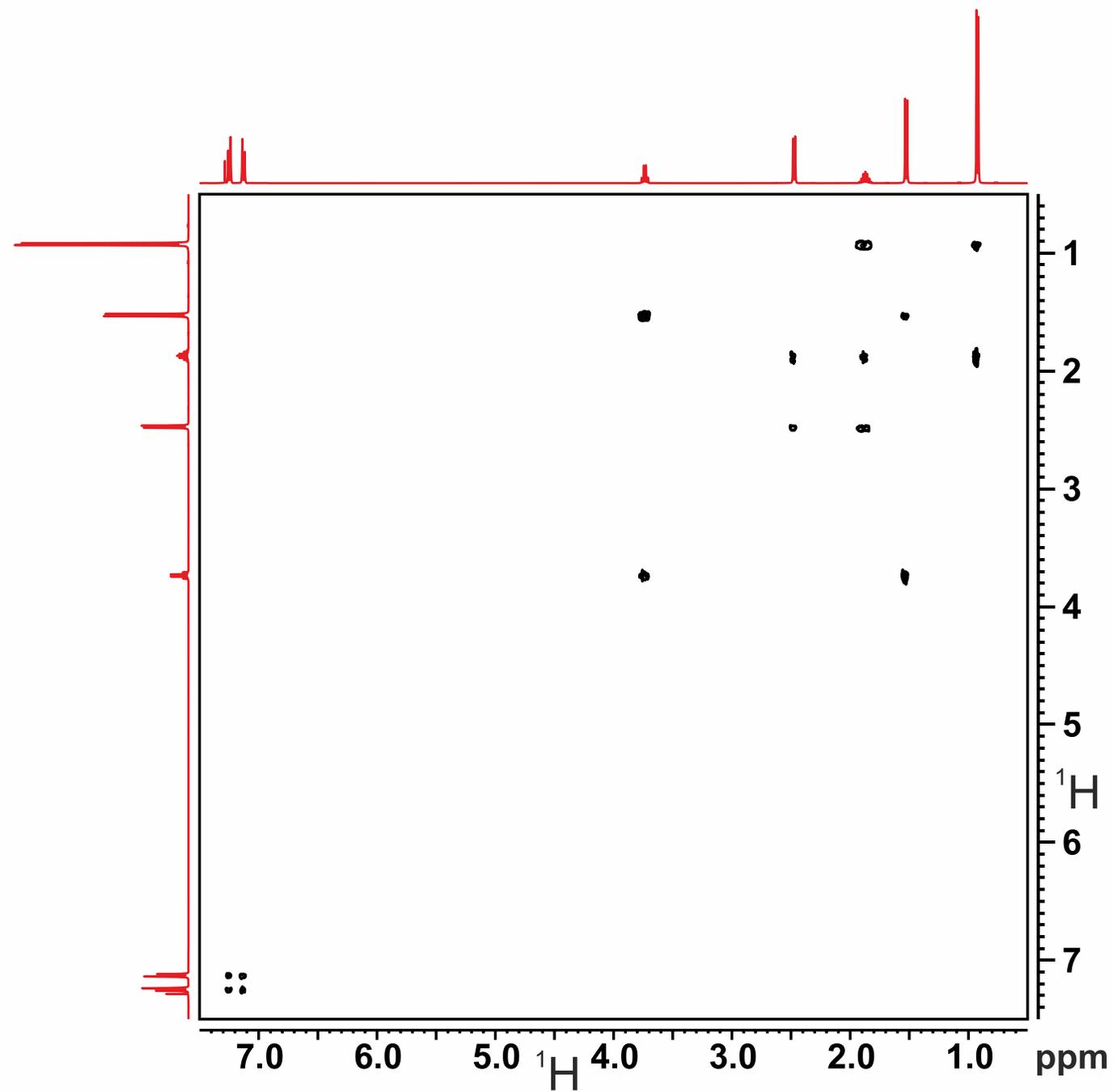
Der "Hügel" in der Basislinie etwa zwischen 6 und 10 ppm wurde mathematisch geglättet. Achten Sie sorgfältig auf das innerhalb dieses Bereiches veränderte Integral!



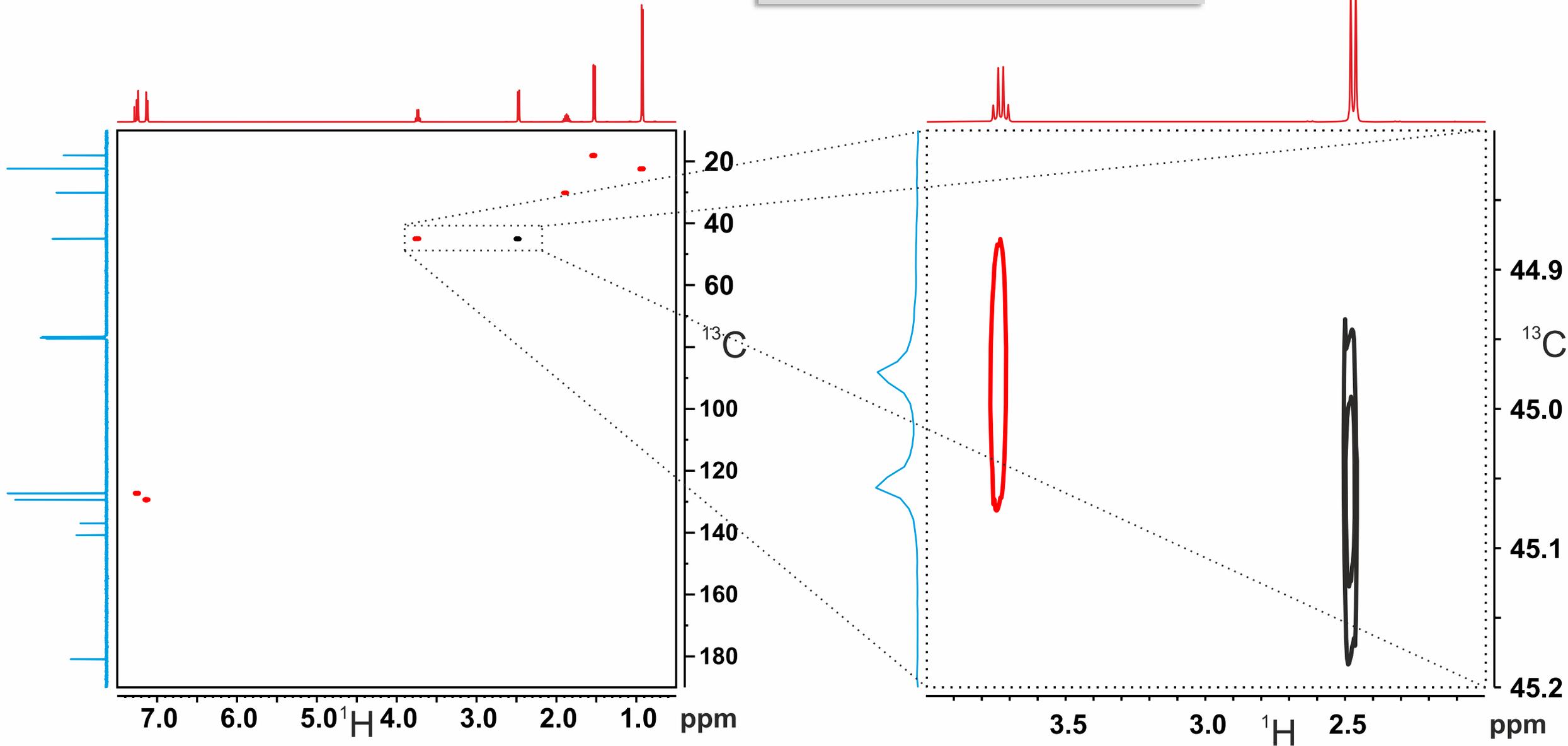
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR-Spektrum
gemessen bei 100.62{400.13} MHz



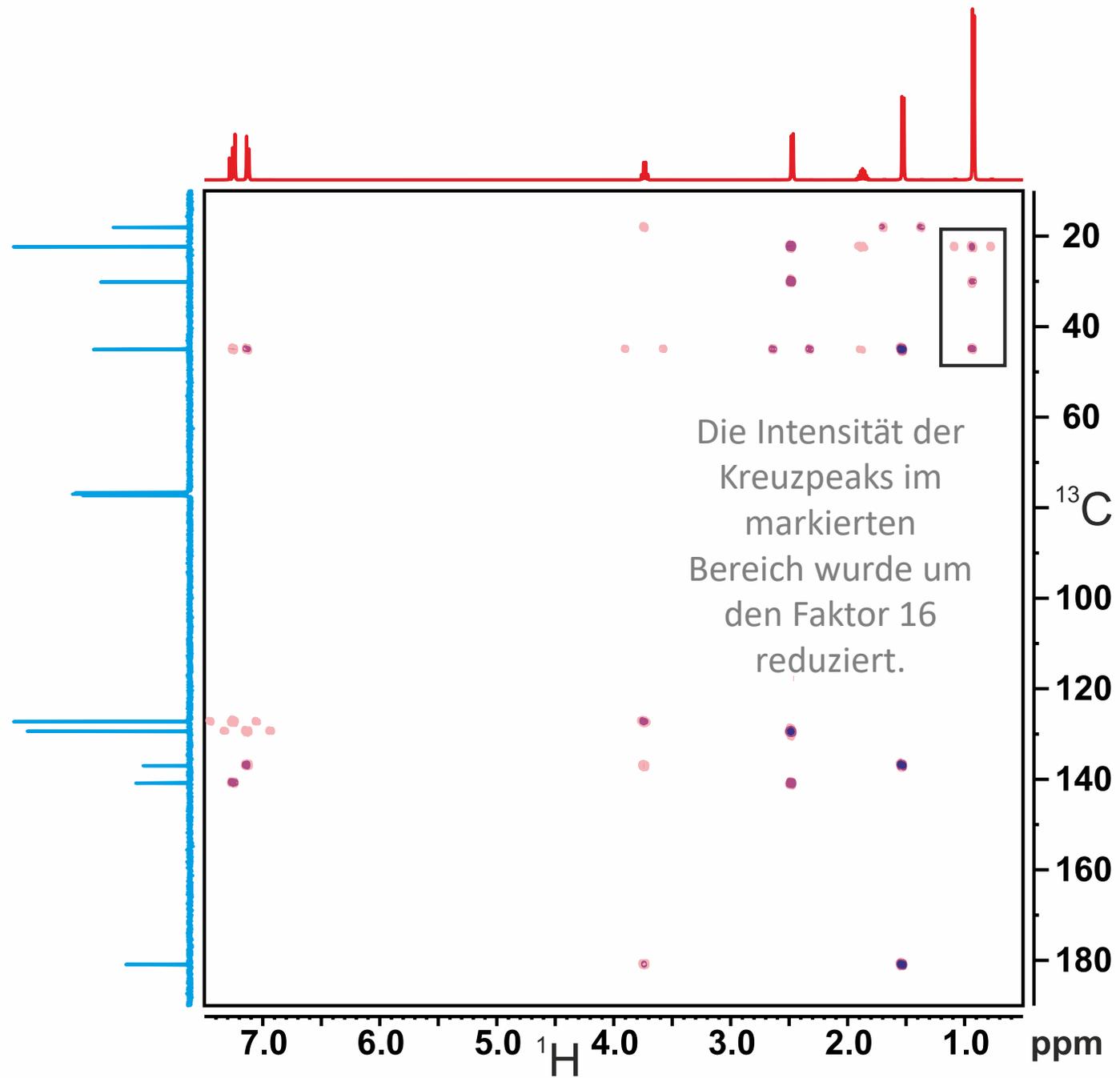
$^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY
gemessen bei 400.13 MHz



CH_n-editiertes ¹H/¹³C HSQC
gemessen bei 400.13/100.62 MHz



$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ HMBC
gemessen bei 400.13/100.62 MHz



Herausforderung des Monats

Mai 2022

Lösung

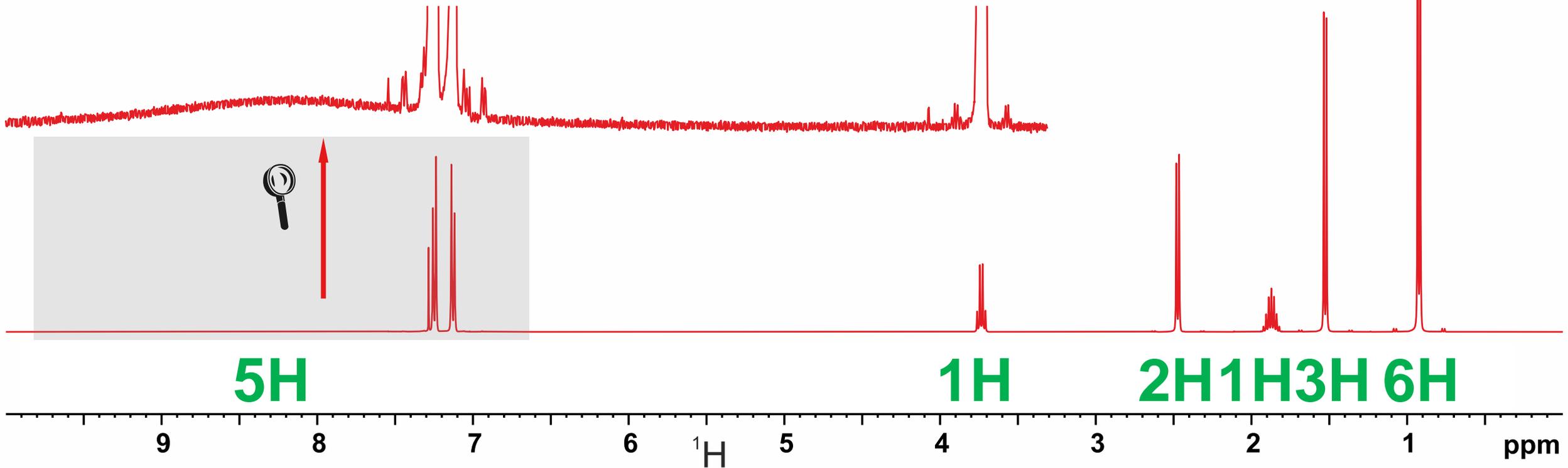
Erste Gedanken

Doppelbindungsäquivalente,
Integral



Aus der Summenformel resultieren **5 Doppelbindungsäquivalente**.

Die Summe aller Integrale ergibt **17.88**. Der Proportionalitätsfaktor beträgt fast **eins**, was die Berechnung der Zahl an Protonen pro Signalgruppe sehr einfach gestaltet.



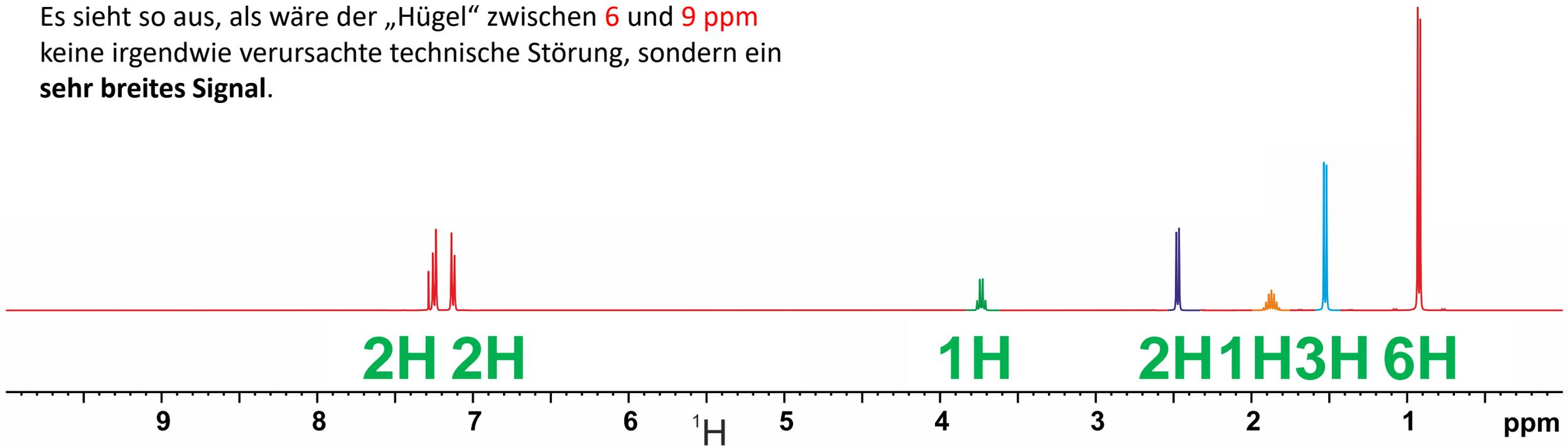
Erste Gedanken

Doppelbindungsäquivalente,
Integral

Sehen wir uns jetzt das Spektrum mit der „geglätteten“
Basislinie an, sind die Integrale zwischen **1** und **4 ppm**
praktisch unverändert.

Aber im Bereich zwischen **6** und **9 ppm** fehlt ein Proton.

Es sieht so aus, als wäre der „Hügel“ zwischen **6** und **9 ppm**
keine irgendwie verursachte technische Störung, sondern ein
sehr breites Signal.

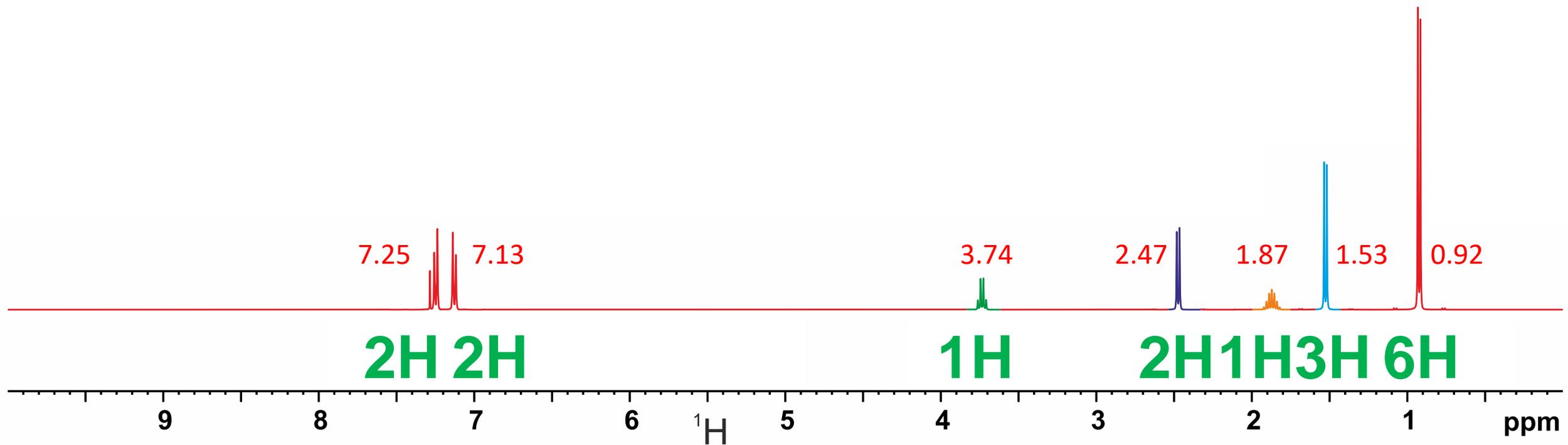


Erste Gedanken

Doppelbindungsäquivalente,
Integral

Die Ermittlung der chemischen Verschiebungen in der ppm-Skala erfordert ein wenig Mathematik. Als Beispiel kann das Multiplett mit 9 Linien dienen.

$$\delta = \frac{(776.44 \text{ Hz} + 722.45 \text{ Hz})}{2 * 400.33 \text{ MHz}} = 1.87 \text{ ppm}$$

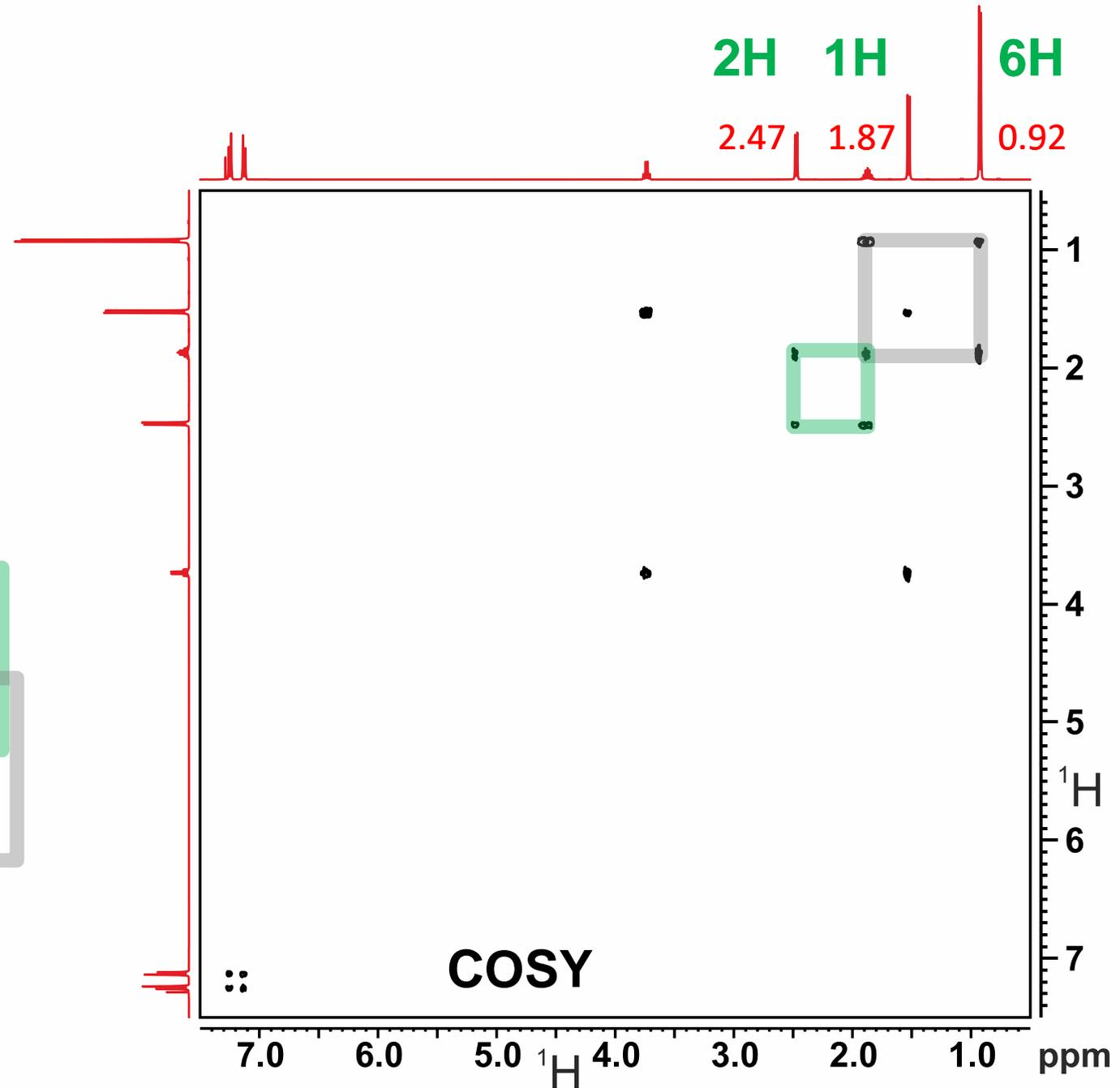


Erstes Fragment

Benachbarte Protonen

Im COSY sieht man die Verknüpfung zwischen drei der Multipletts. Die Protonen, die diese Multiplettsignale hervorrufen, gehören mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu CH_n -Gruppen.

| | |
|------|----|
| 2.47 | 2H |
| 1.87 | 1H |
| 0.92 | 6H |

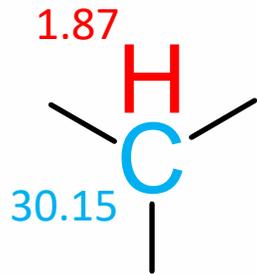


Erstes Fragment

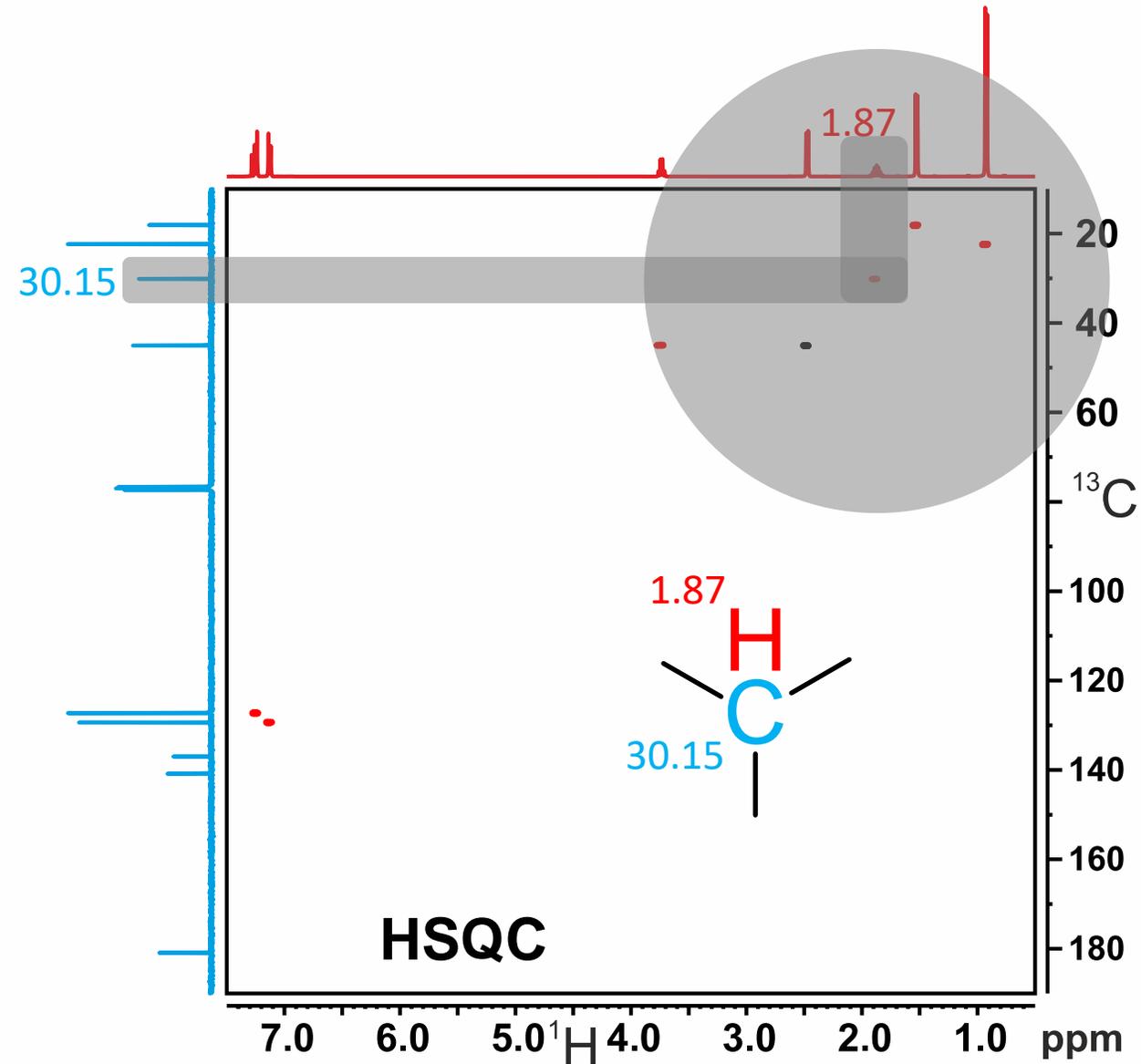
C-H-Verknüpfungen

Mit nahezu 100%iger Sicherheit gehören das Protonensignal bei 2.47 ppm zu einer CH₂-Gruppe, das Signal bei 1.87 ppm zu einer CH-Gruppe und das Dublett bei 0.92 ppm zu zwei äquivalenten Methylgruppen. Probieren wir einmal, mit diesen Annahmen ein plausibles Strukturfragment zu erstellen.

Das Signal bei 1.87 ppm scheint ein guter Startpunkt zu sein.



| | |
|------|----|
| 2.47 | 2H |
| 1.87 | 1H |
| 0.92 | 6H |

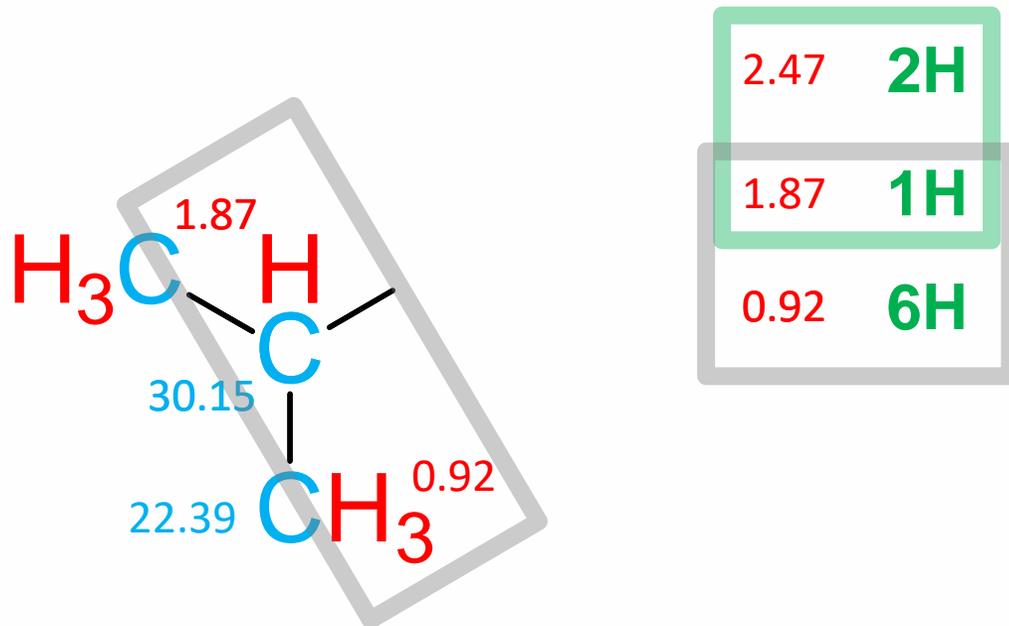


Erstes Fragment

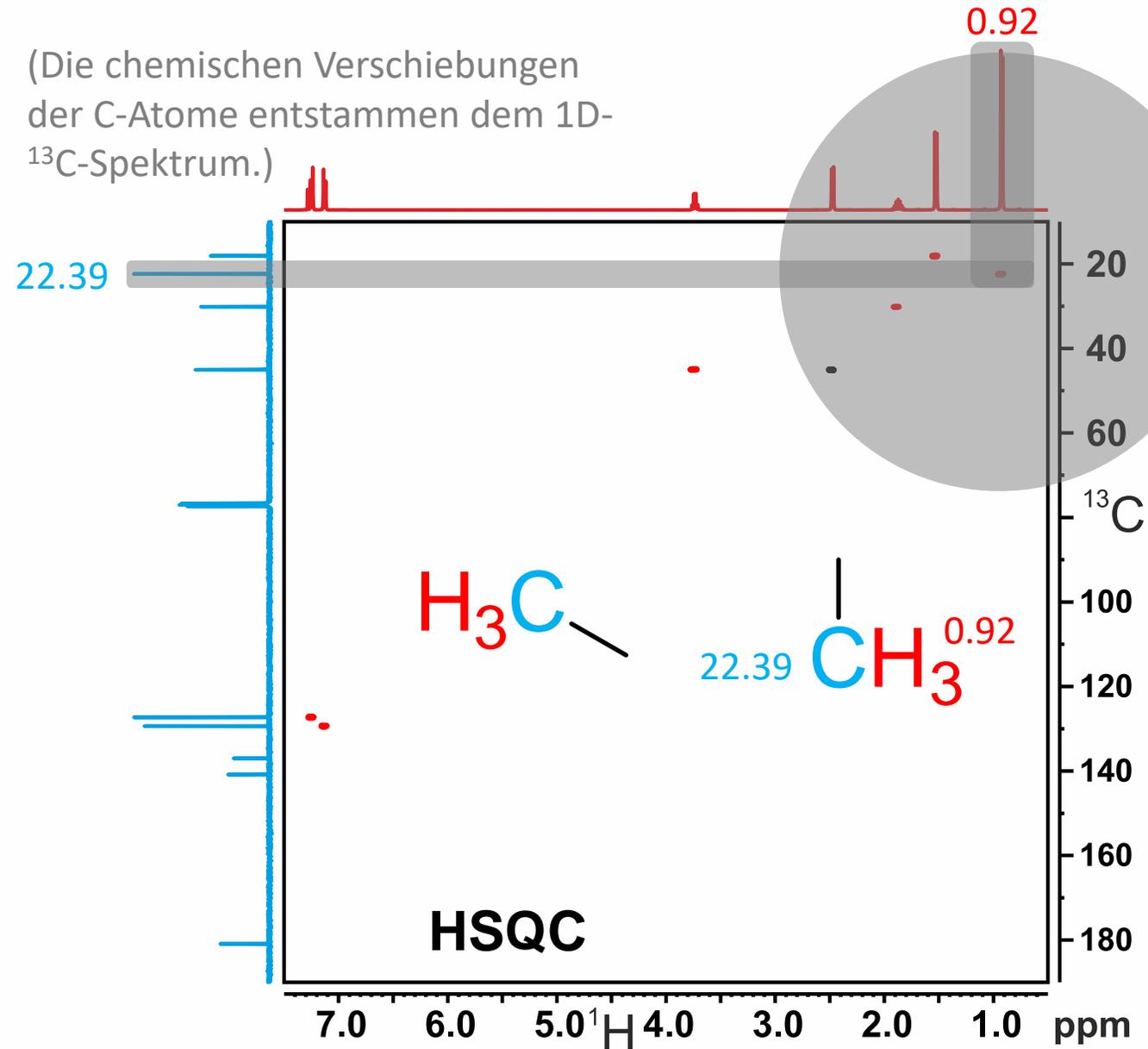
C-H-Verknüpfungen

Jetzt zu den bei **0.92 ppm** vermuteten zwei chemisch äquivalenten Methylgruppen.

Gemäß der COSY-Kreuzpeaks müssen beide Methylgruppen mit der Methingruppe verknüpft sein.



(Die chemischen Verschiebungen der C-Atome entstammen dem 1D-¹³C-Spektrum.)



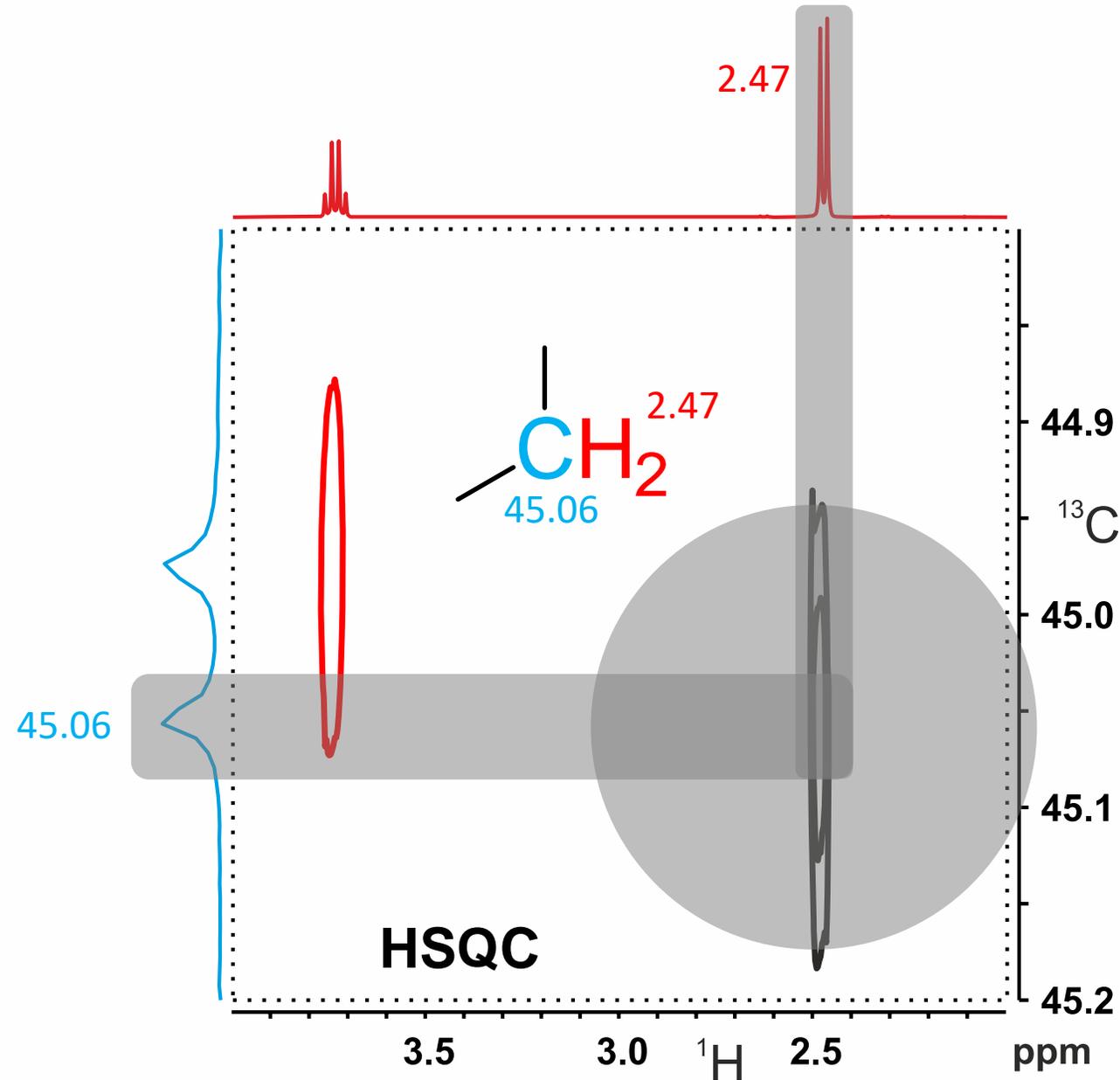
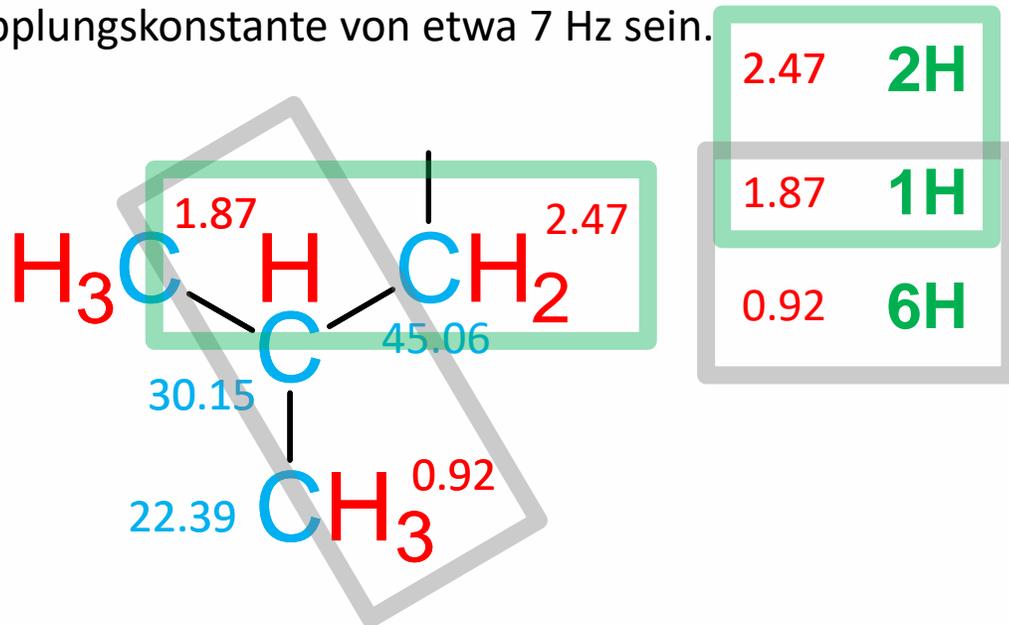
Erstes Fragment

C-H-Verknüpfungen

Im Interesse der Übersichtlichkeit, können wir einige dem COSY entnommenen Informationen löschen.

Zwei Kohlenstoffsignale sind sehr dicht benachbart. Hier hilft der stark vergrößerte HSQC-Ausschnitt weiter, um die letzte Kohlenstoffzuordnung zu erhalten.

Wenn alles stimmt, müssten die Signale sowohl bei 2.47 ppm als auch bei 0.92 ppm jeweils ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von etwa 7 Hz sein.

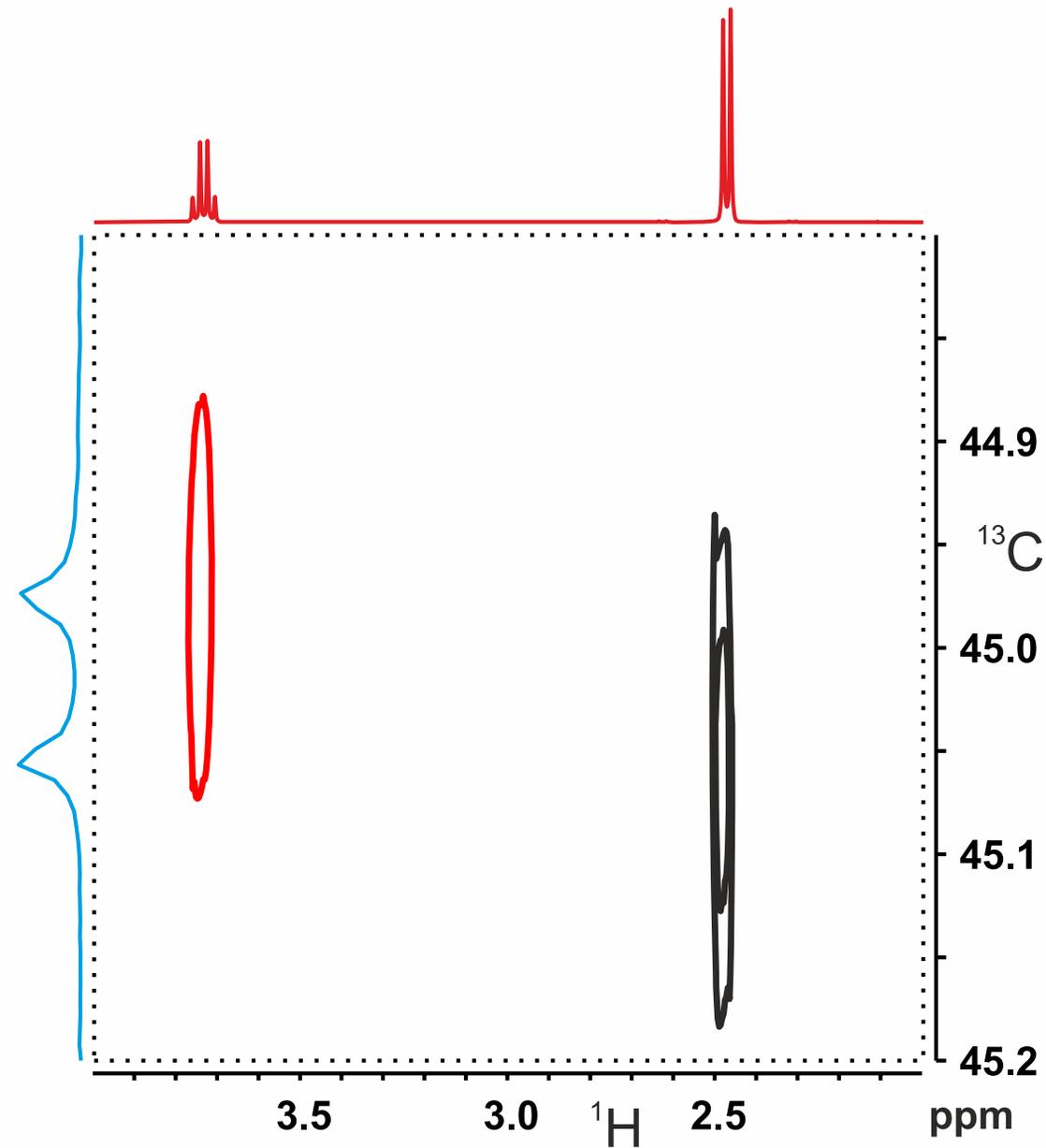
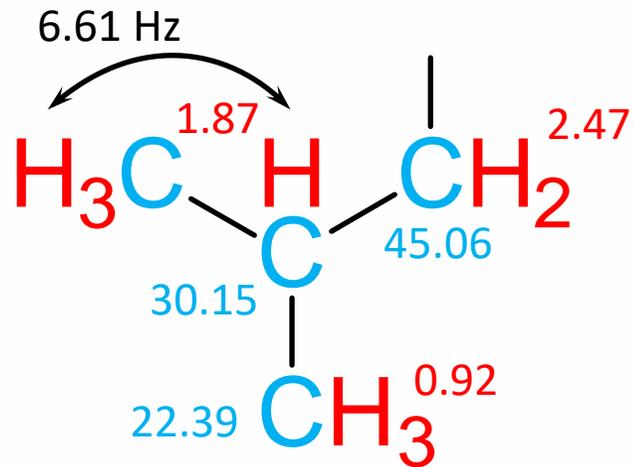


Erstes Fragment

Kopplungskonstanten

Fangen wir mit dem Dublett der zwei äquivalenten Protonen bei **0.92 ppm** an.

Die Kopplungskonstante beträgt **6.61 Hz**.

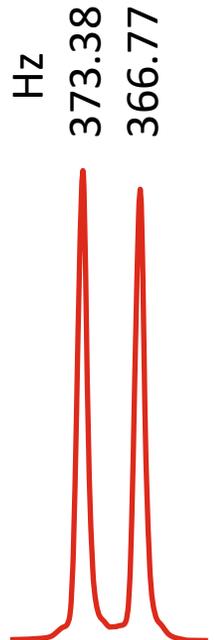
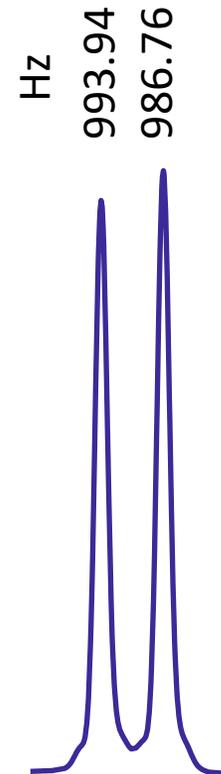
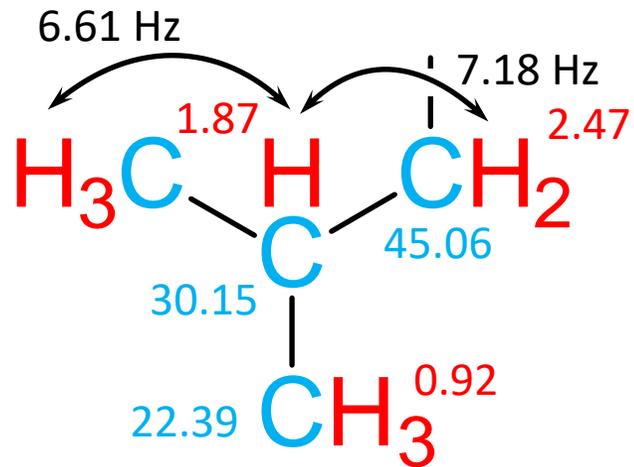


Erstes Fragment

Kopplungskonstanten

Die Methylenprotonensignale bei 2.47 ppm sollten ebenfalls ein Dublett ergeben.

Dieses Mal beträgt die Kopplungskonstante **7.18 Hz**.

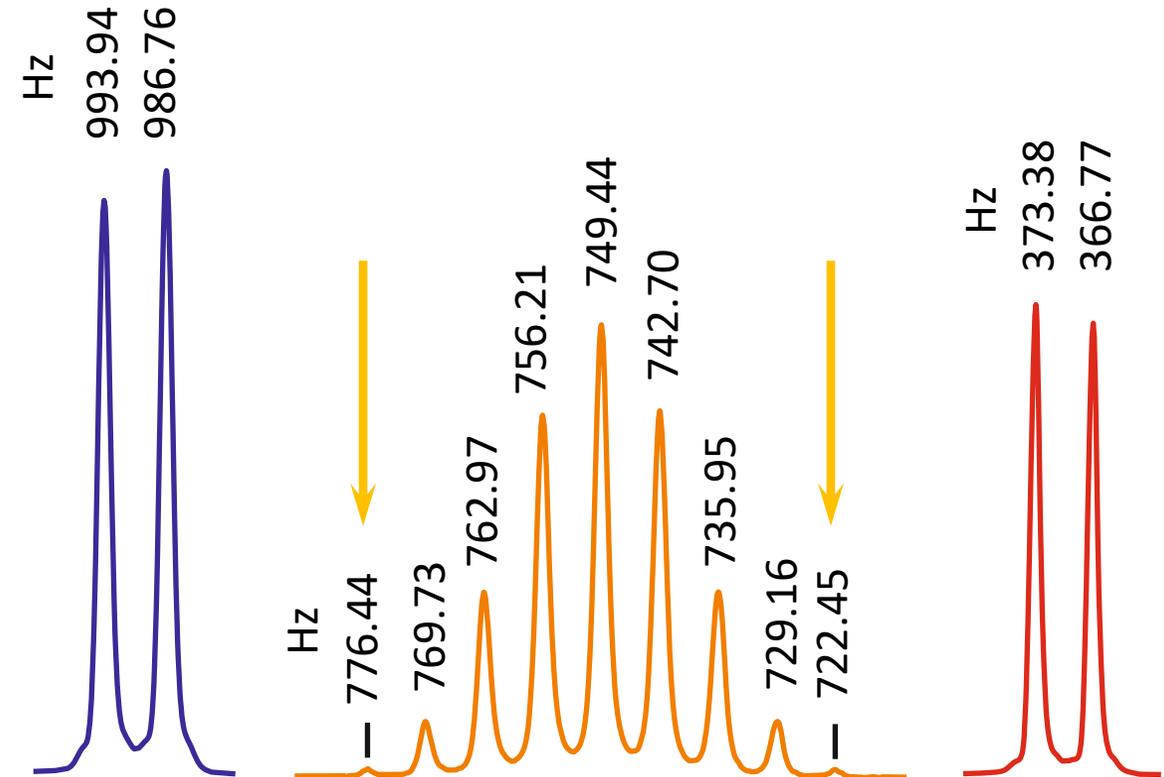
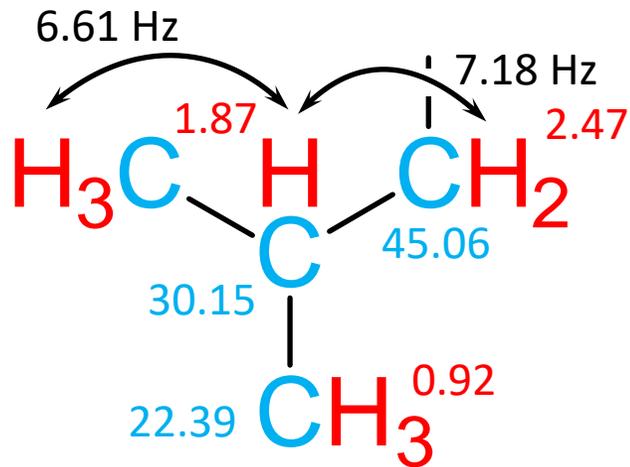


Erstes Fragment

Kopplungskonstanten

Theoretisch ist das Methinprotonensignal ein Triplett von Septetts mit insgesamt 21 Linien. Weil aber die Kopplungskonstanten von **6.61 Hz** und **7.18 Hz** sehr ähnlich sind, beobachten wir letztlich ein Pseudononett (8 sehr ähnlich koppelnde Nachbarprotonen).

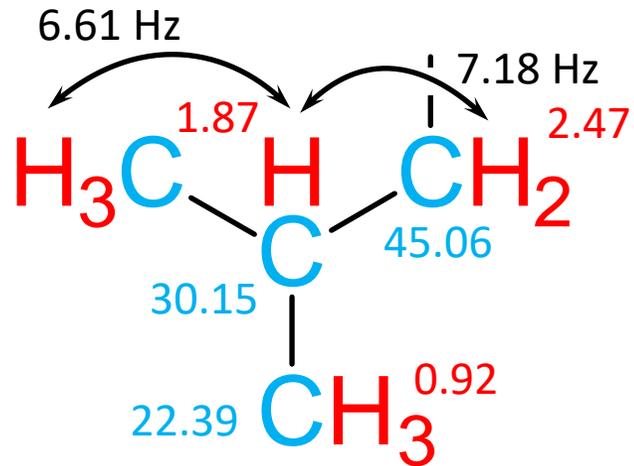
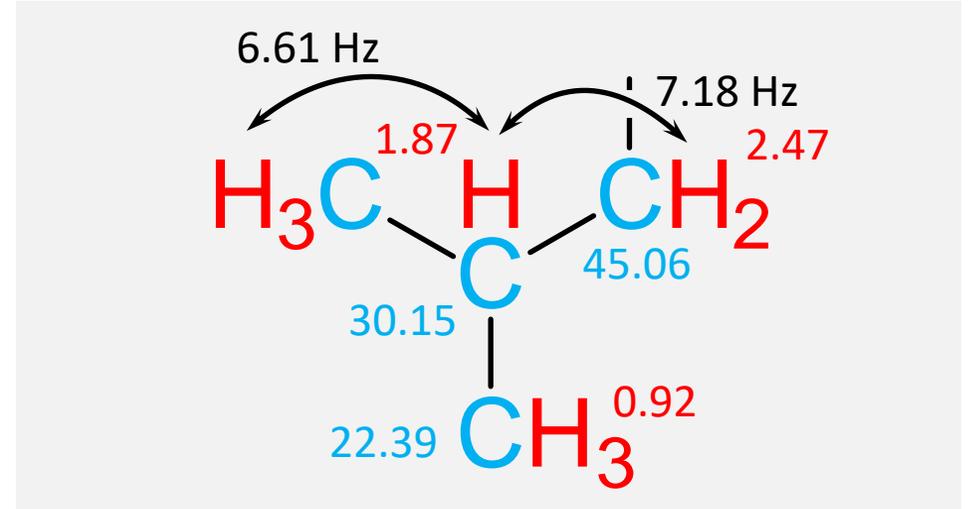
Die Frequenzdifferenz der beiden äußersten Linien dieses Multipletts sollte $6 * 6.61 \text{ Hz} + 2 * 7.18 \text{ Hz} = 54.02 \text{ Hz}$ sein, fast exakt der gemessene Wert von **53.99 Hz**.



Erstes Fragment

Zwischenergebnis aufheben

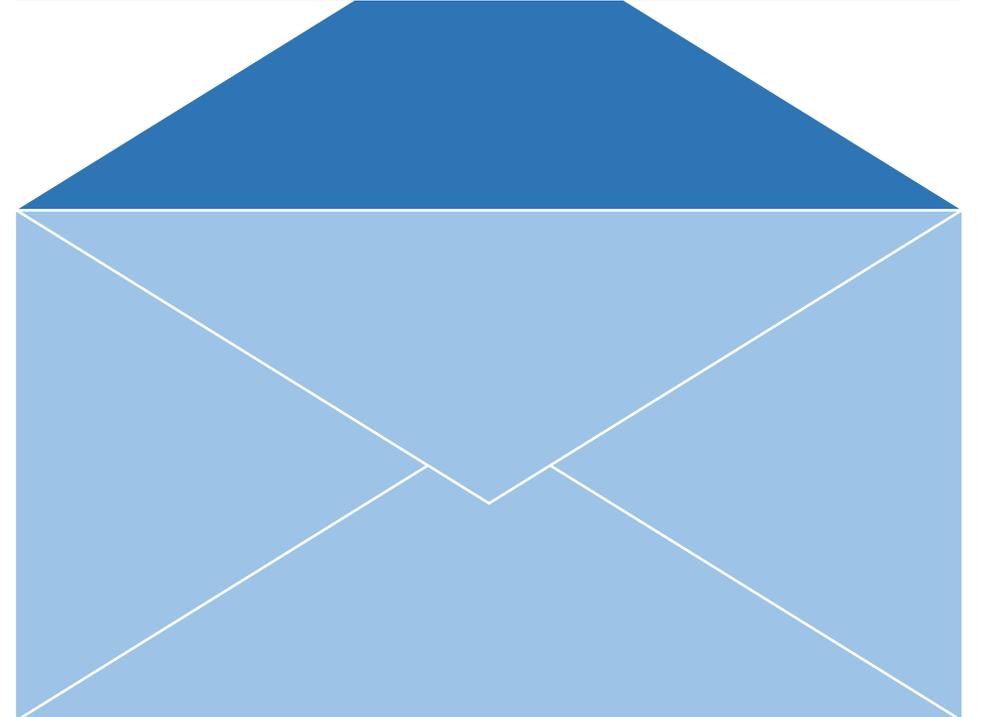
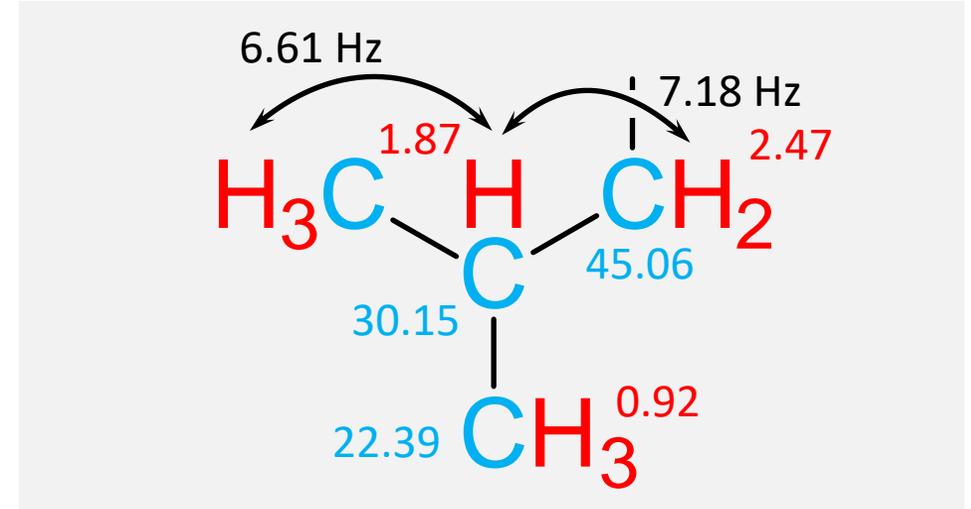
Heben wir diese Teilstruktur in einem Umschlag zur späteren Verwendung auf.



Erstes Fragment

Zwischenergebnis aufheben

Heben wir diese Teilstruktur in einem Umschlag zur späteren Verwendung auf.



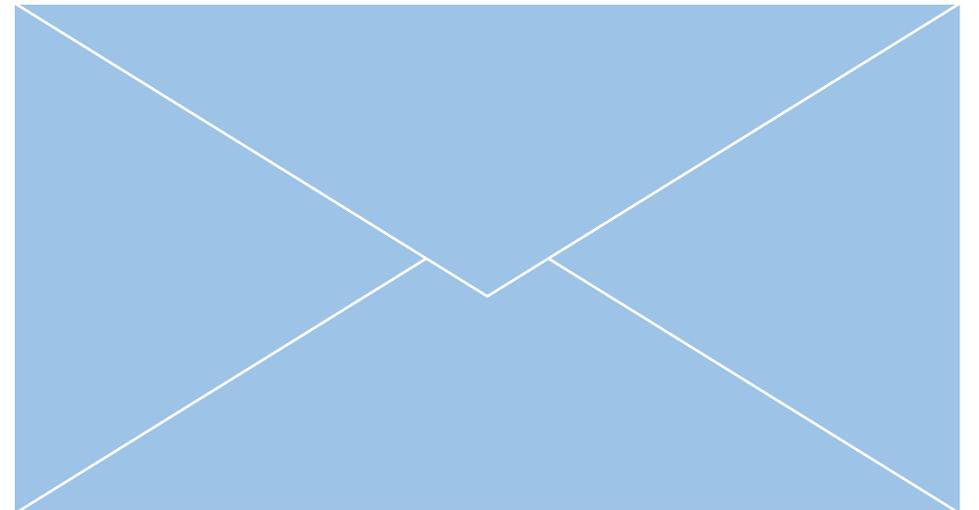
Erstes Fragment

Zwischenergebnis aufheben

Heben wir diese Teilstruktur in einem Umschlag zur späteren Verwendung auf.



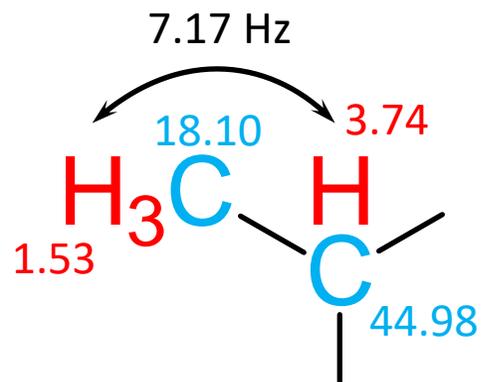
-C₄H₉



Zweites Fragment

Noch einmal COSY und HSQC

Wenn wir die soeben durchgeführten Schritte mit den Protonenmultipletts bei 1.53 und 3.74 ppm wiederholen, bekommen wir die folgende Teilstruktur.



-C₄H₉

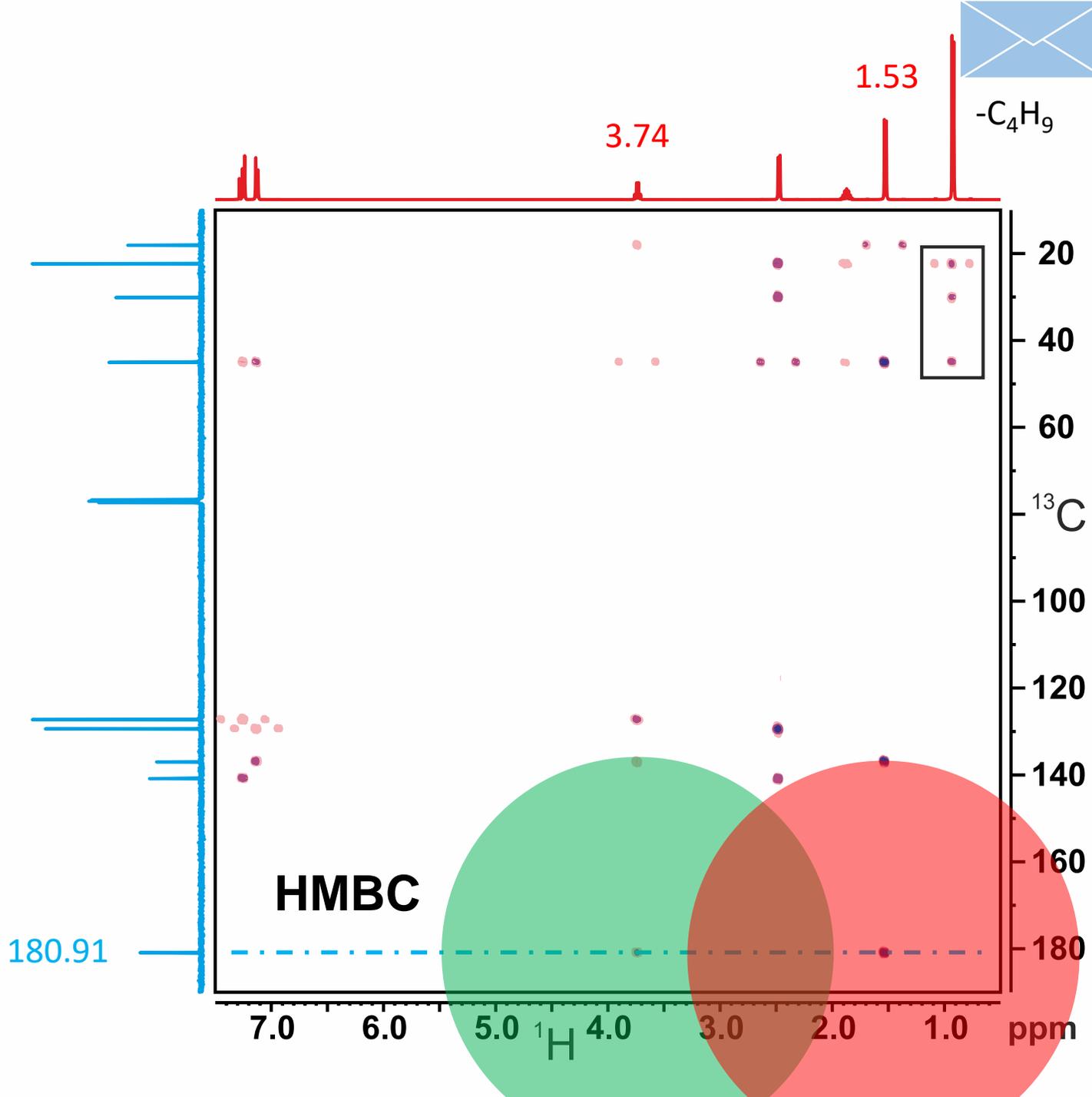
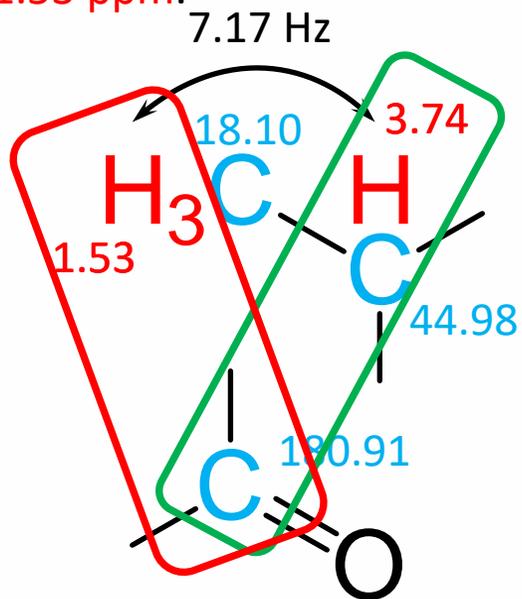
Zweites Fragment

Das Signal bei 180.91 ppm

Das Kohlenstoffsignal bei 180.91 ppm ist zweifelsfrei einer Carbonylgruppe (einschließlich eines Doppelbindungsäquivalentes) zuzuordnen. Im HMBC sieht man zwei Kreuzpeaks ausgehend von diesem Kohlenstoffsignal.

Der erste Kreuzpeak führt zum Proton bei 3.74 ppm.

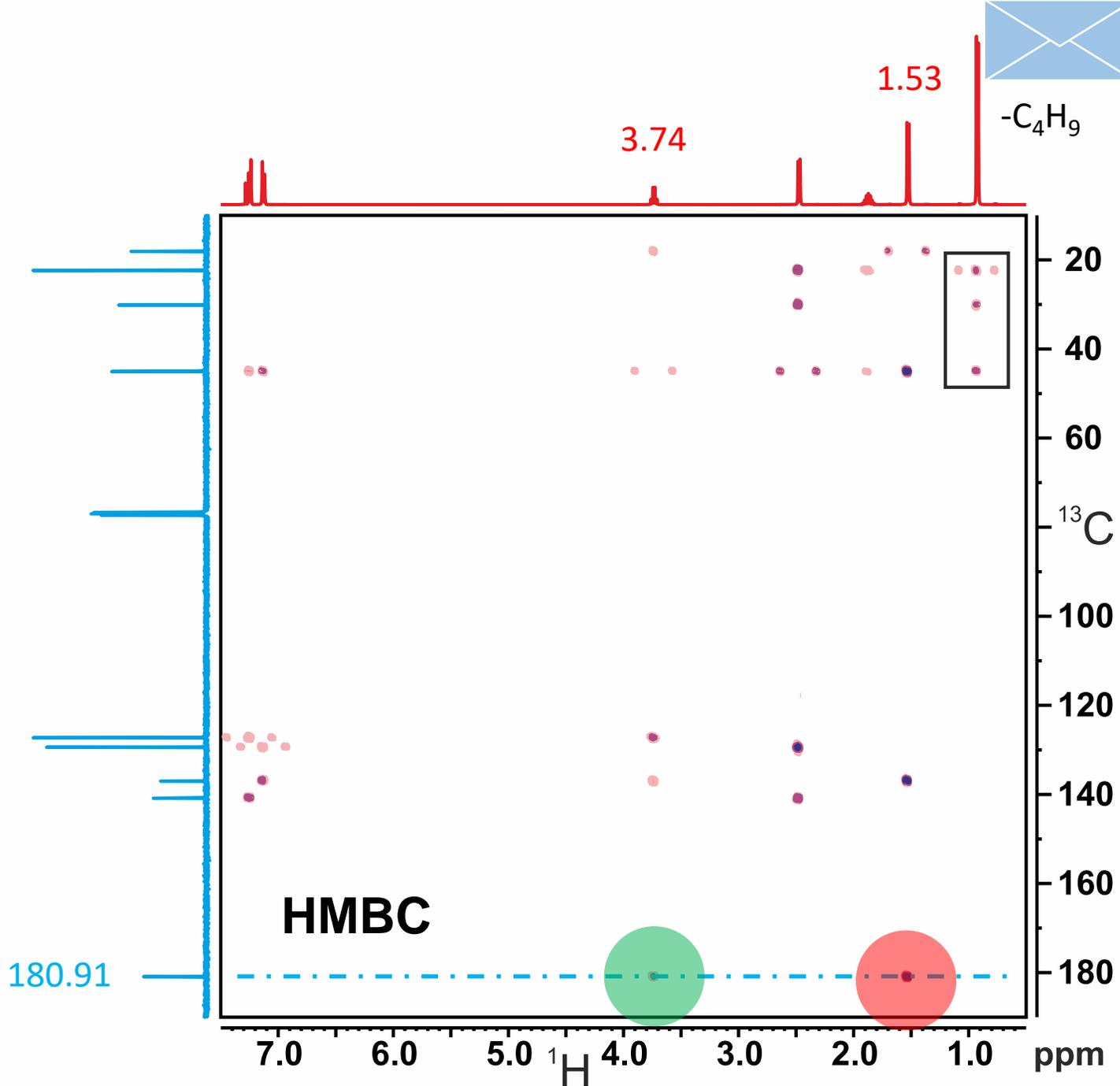
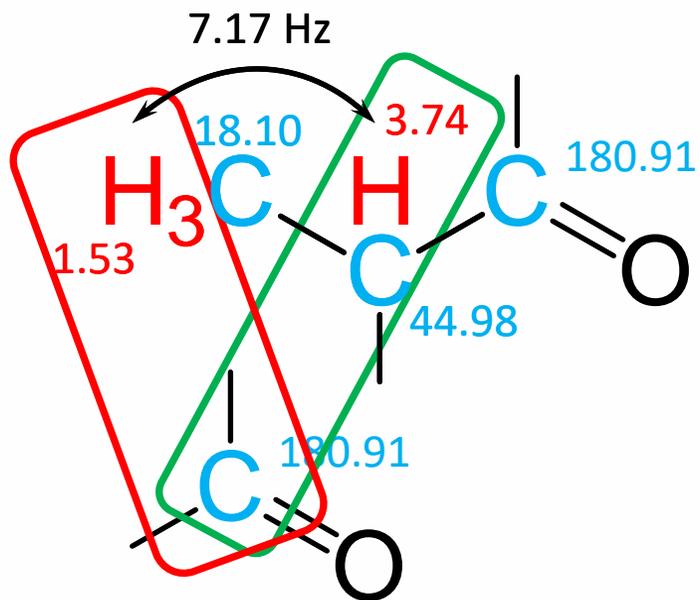
Beim zweiten Kreuzpeak geht es zum Protonensignal bei 1.53 ppm.



Zweites Fragment

Das Signal bei 180.91 ppm

Wenn wir die Carbonylgruppe mit dem C₂H₄-Fragment verknüpfen, entsprechen den Kreuzpeaks eine Zweibindungs- (180.91 ppm/3.74 ppm) und einer Dreibindungskorrelation (180.91 ppm/1.53 ppm). In einem HMBC kommen diese beiden Fälle fast ausschließlich vor.





-C₄H₉

Zweites Fragment

Das Signal bei 180.91 ppm

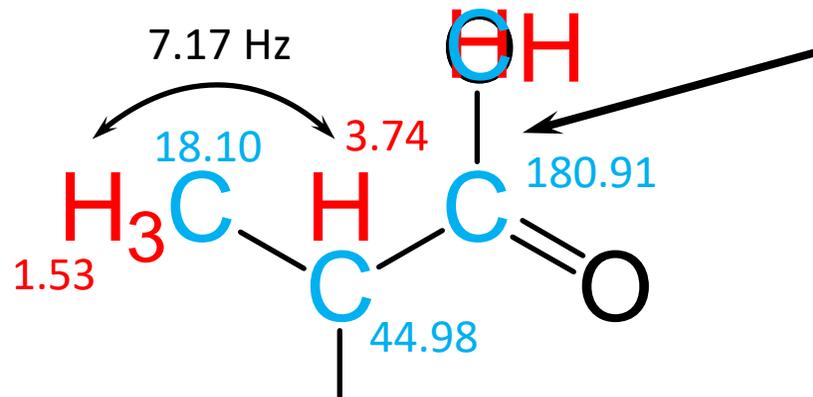
Was machen wir mit der freien Bindung an der Carbonylgruppe?

Man könnte ein Proton binden. Dann hätten wir eine Aldehydgruppe und sollten im HSQC einen Kreuzpeak bei ungefähr (200 ppm/ 10 ppm) sehen. Der entsprechende Bereich im HSQC war leer..

Nehmen wir stattdessen ein Kohlenstoffatom. Die chemische Verschiebung eines Carbonylkohlenstoffs zwischen zwei weiteren Kohlenstoffatomen liegt etwa zwischen 200 und 215 ppm. Der beobachtete Wert (180.91 ppm) liegt weit außerhalb dieses Bereiches.

Gemäß Summenformel kommt als letzter Versuch nur Sauerstoff in Frage. Das wäre dann eine Carboxylgruppe, deren Kohlenstoffsignal typischerweise zwischen 165 und 180 ppm liegt.

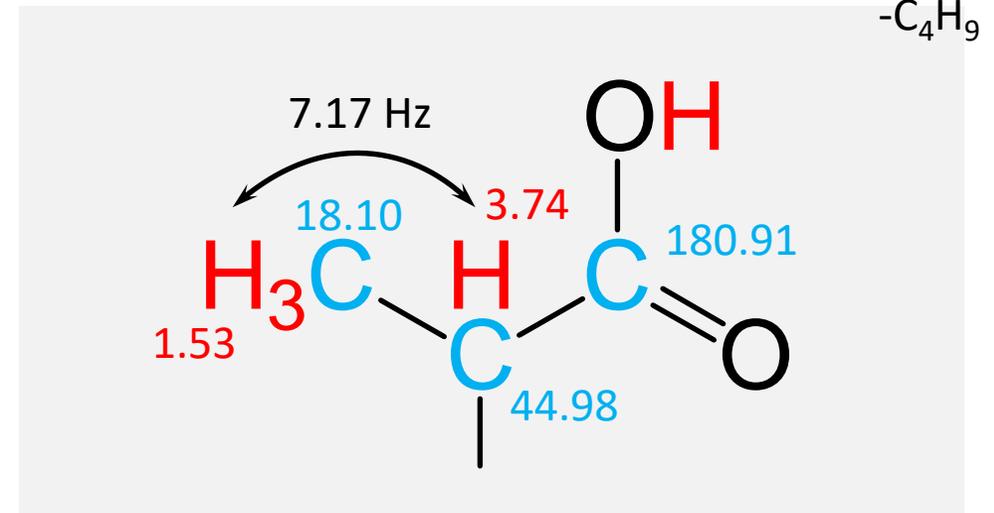
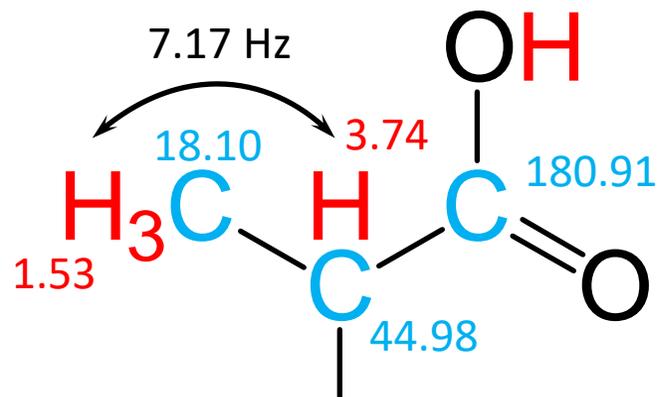
Zum Schluß bietet es sich an, an das Sauerstoffatom ein Proton zu binden. Das wäre dann eine hervorragende Erklärung für das breite Signal zwischen 6 and 9 ppm mit dem Integral 1.



Zweites Fragment

Zwischenergebnis aufheben

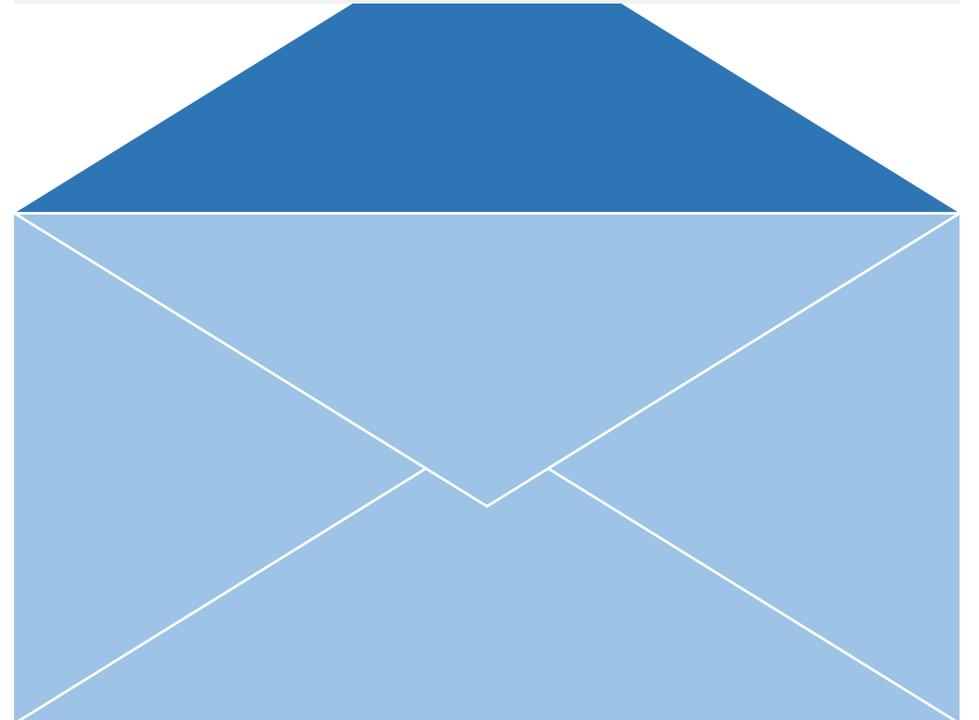
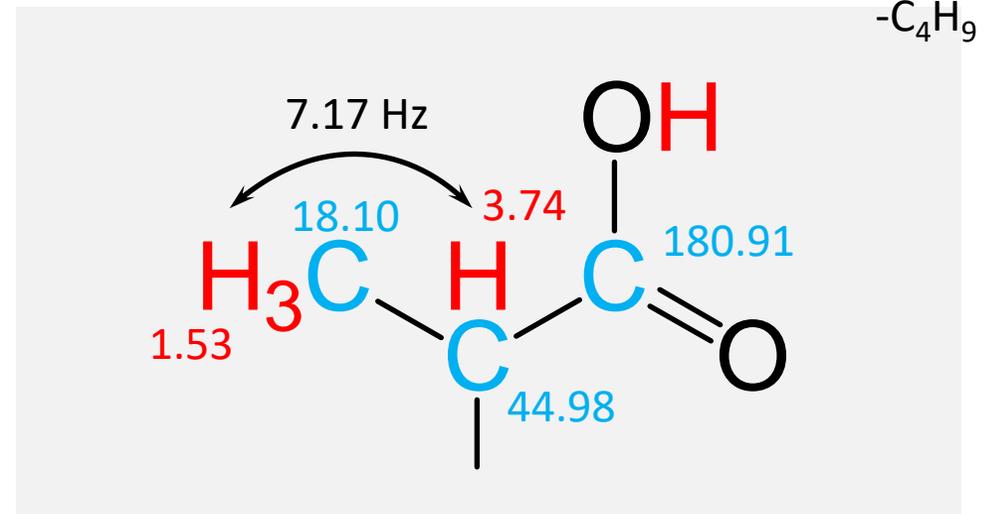
Glücklicherweise gibt es keinen Engpass bei Umschlägen.
Nehmen wir einen zweiten und packen die Substruktur
vorläufig dort hinein.



Zweites Fragment

Zwischenergebnis aufheben

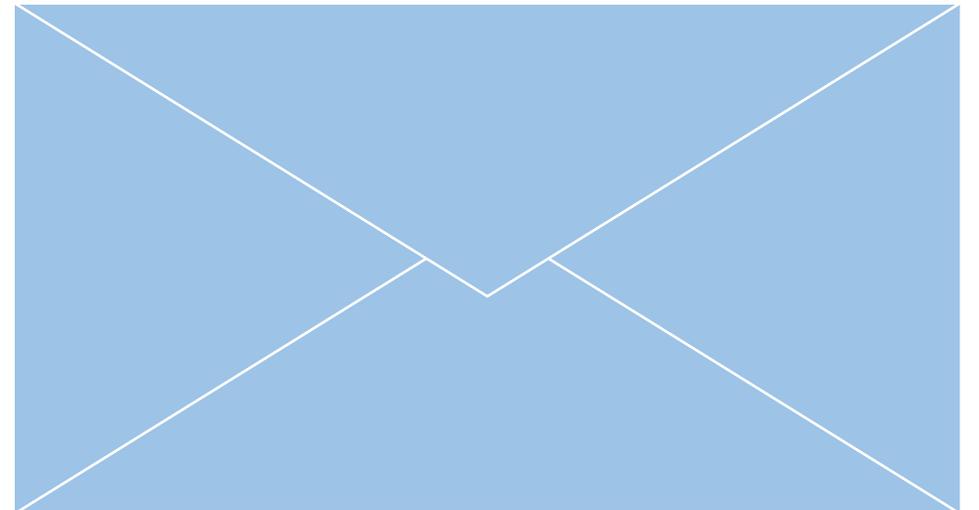
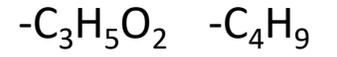
Glücklicherweise gibt es keinen Engpass bei Umschlägen.
Nehmen wir einen zweiten und packen die Substruktur
vorläufig dort hinein.



Zweites Fragment

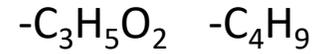
Zwischenergebnis aufheben

Glücklicherweise gibt es keinen Engpass bei Umschlägen.
Nehmen wir einen zweiten und packen die Substruktur
vorläufig dort hinein.



Letztes Fragment

Bisheriger Stand

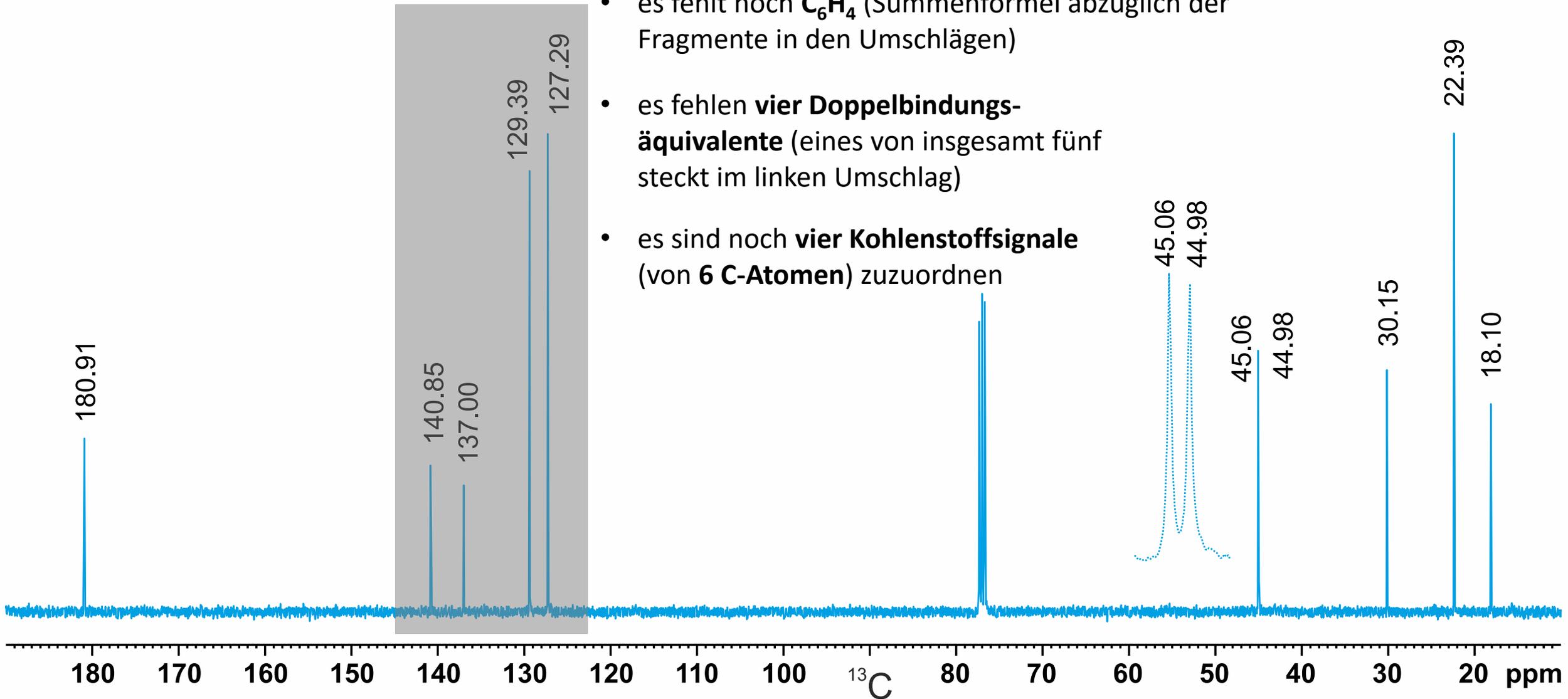
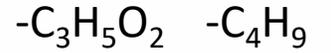


- es fehlt noch C_6H_4 (Summenformel abzüglich der Fragmente in den Umschlägen)
- es fehlen **vier Doppelbindungs-äquivalente** (eines von insgesamt fünf steckt im linken Umschlag)

An dieser Stelle hilft ein kleiner Kassensturz weiter. Was fehlt noch? Gibt es irgendwelche hilfreichen Zusatzinformationen?

Letztes Fragment

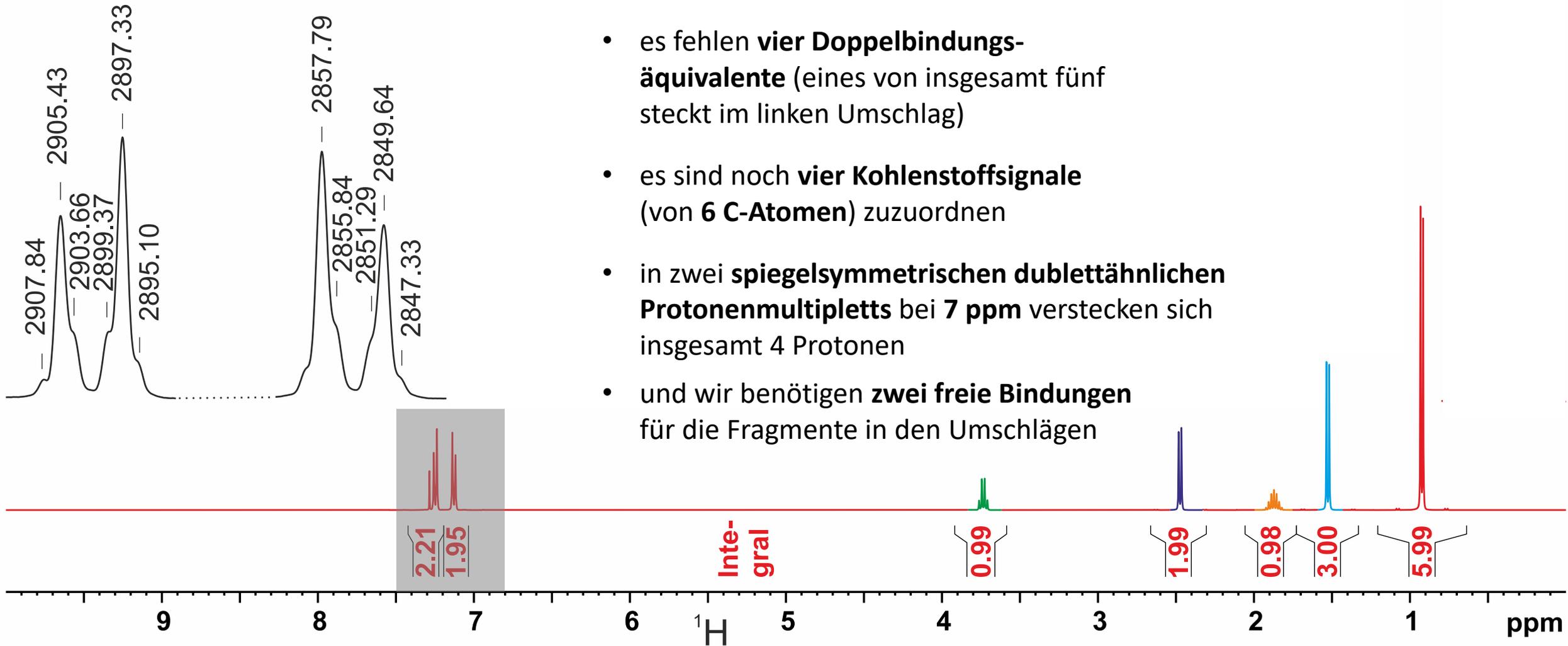
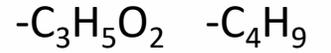
Bisheriger Stand



- es fehlt noch C_6H_4 (Summenformel abzüglich der Fragmente in den Umschlägen)
- es fehlen **vier Doppelbindungs-äquivalente** (eines von insgesamt fünf steckt im linken Umschlag)
- es sind noch **vier Kohlenstoffsignale** (von **6 C-Atomen**) zuzuordnen

Letztes Fragment

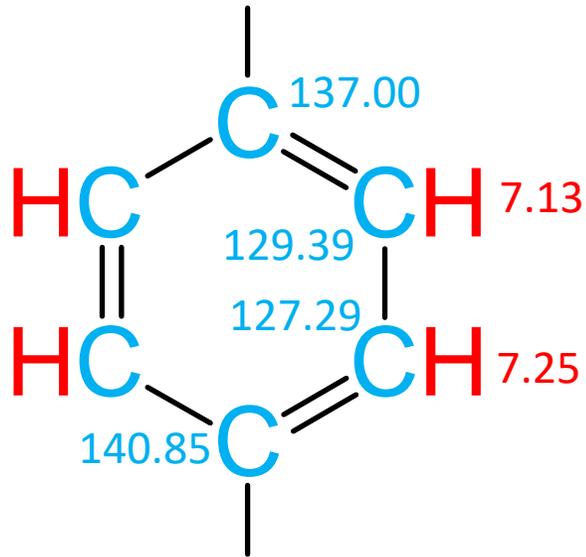
Bisheriger Stand



- es fehlt noch C_6H_4 (Summenformel abzüglich der Fragmente in den Umschlägen)
- es fehlen **vier Doppelbindungsäquivalente** (eines von insgesamt fünf steckt im linken Umschlag)
- es sind noch **vier Kohlenstoffsignale** (von **6 C-Atomen**) zuzuordnen
- in zwei **spiegelsymmetrischen dublettähnlichen Protonenmultipletts** bei **7 ppm** verstecken sich insgesamt 4 Protonen
- und wir benötigen **zwei freie Bindungen** für die Fragmente in den Umschlägen

Letztes Fragment

Bisheriger Stand



Wie wäre es damit?

Die Signalzuordnung ist natürlich einstweilen zufällig.



$-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2$ $-\text{C}_4\text{H}_9$

- es fehlt noch C_6H_4 (Summenformel abzüglich der Fragmente in den Umschlägen)
- es fehlen **vier Doppelbindungs-äquivalente** (eines von insgesamt fünf steckt im linken Umschlag)
- es sind noch **vier Kohlenstoffsignale** (von **6 C-Atomen**) zuzuordnen
- in zwei **spiegelsymmetrischen dublettähnlichen Protonenmultipletts** bei **7 ppm** verstecken sich insgesamt 4 Protonen
- und wir benötigen **zwei freie Bindungen** für die Fragmente in den Umschlägen

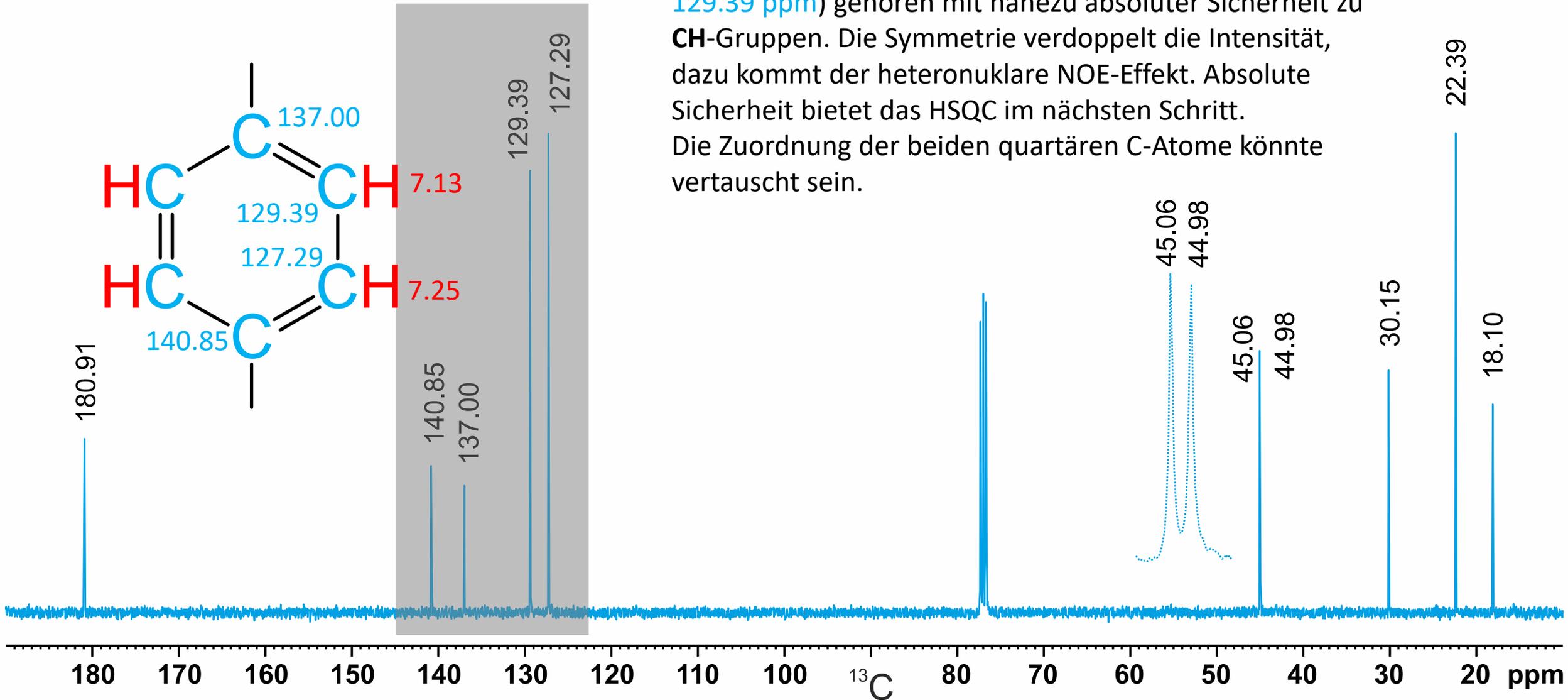
Letztes Fragment

Zuordnung



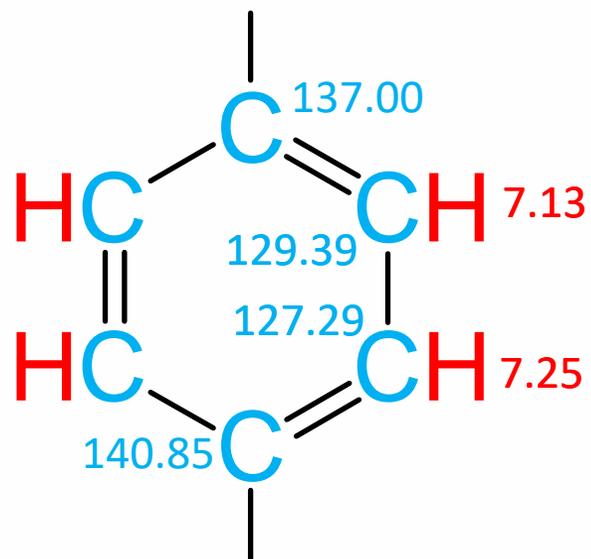
-C₃H₅O₂ -C₄H₉

Die beiden intensiveren der vier Signale (127.29 und 129.39 ppm) gehören mit nahezu absoluter Sicherheit zu **CH**-Gruppen. Die Symmetrie verdoppelt die Intensität, dazu kommt der heteronukleare NOE-Effekt. Absolute Sicherheit bietet das HSQC im nächsten Schritt. Die Zuordnung der beiden quartären C-Atome könnte vertauscht sein.



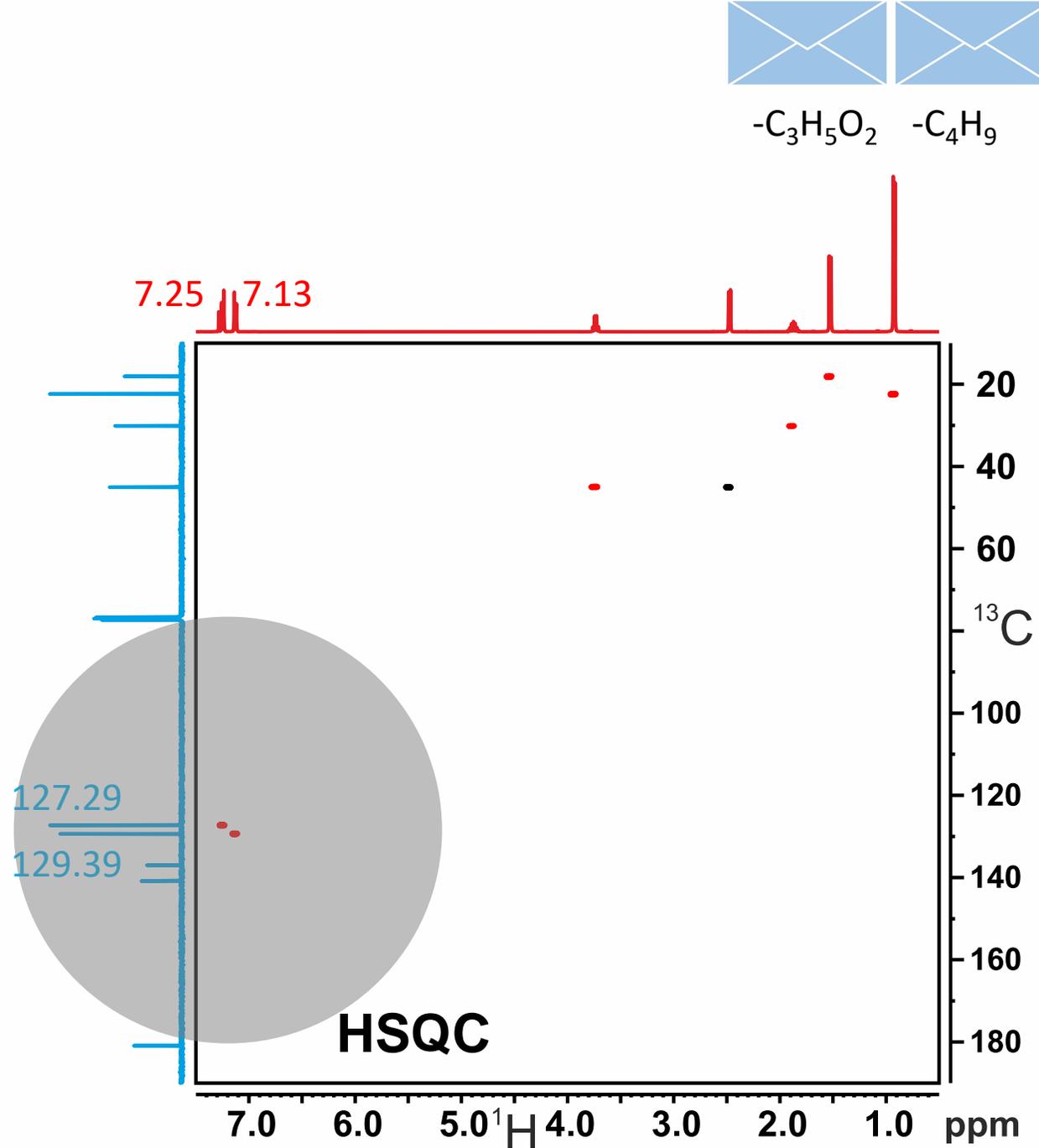
Letztes Fragment

Zuordnung



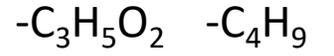
Auch ohne Vergrößerung ist die richtige **CH**-Kombination leicht zu erkennen.

Die beiden **CH** Paare könnten vertauscht sein.

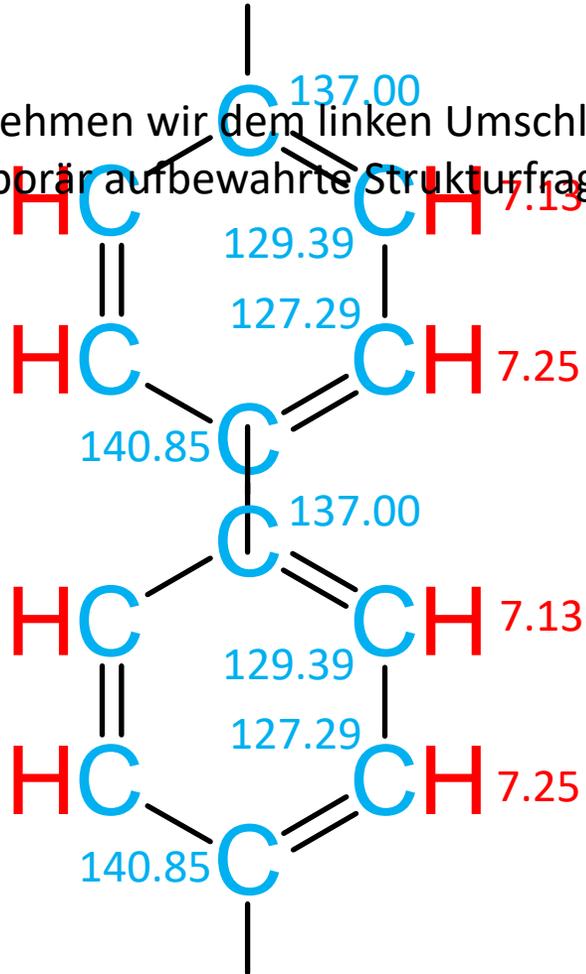


Verbindung der Teile

Der linke Umschlag



Entnehmen wir dem linken Umschlag das dort temporär aufbewahrte Strukturfragment.

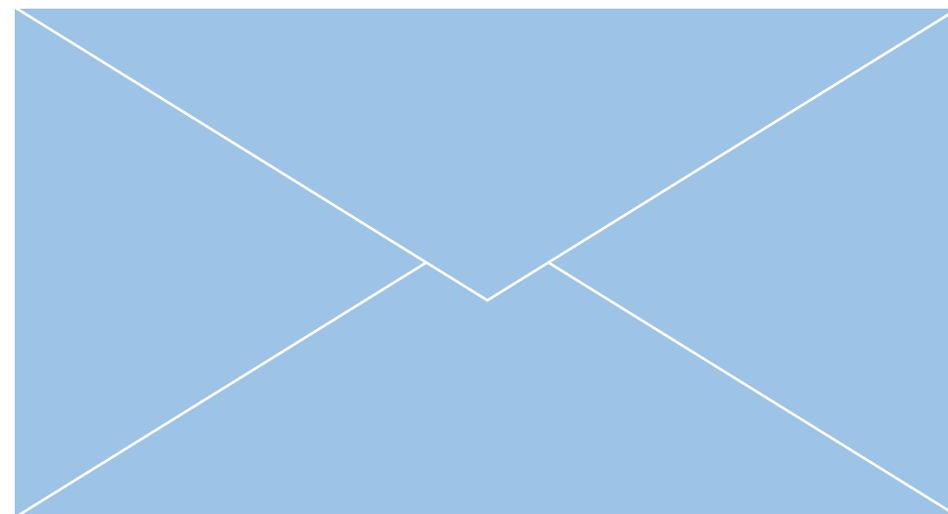
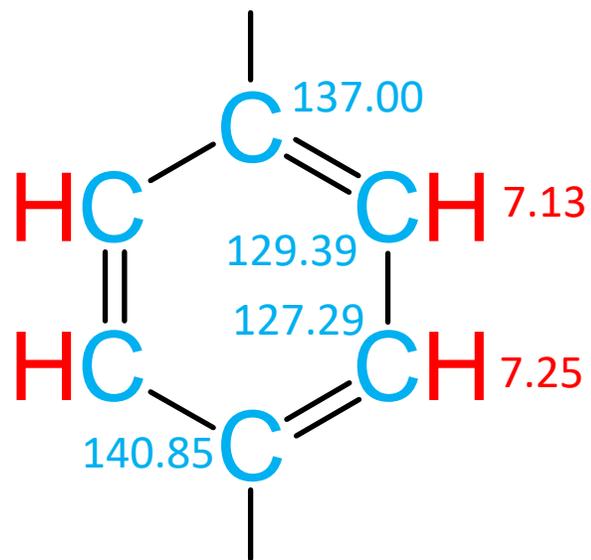


Verbindung der Teile

Der linke Umschlag



$-C_3H_5O_2$ $-C_4H_9$

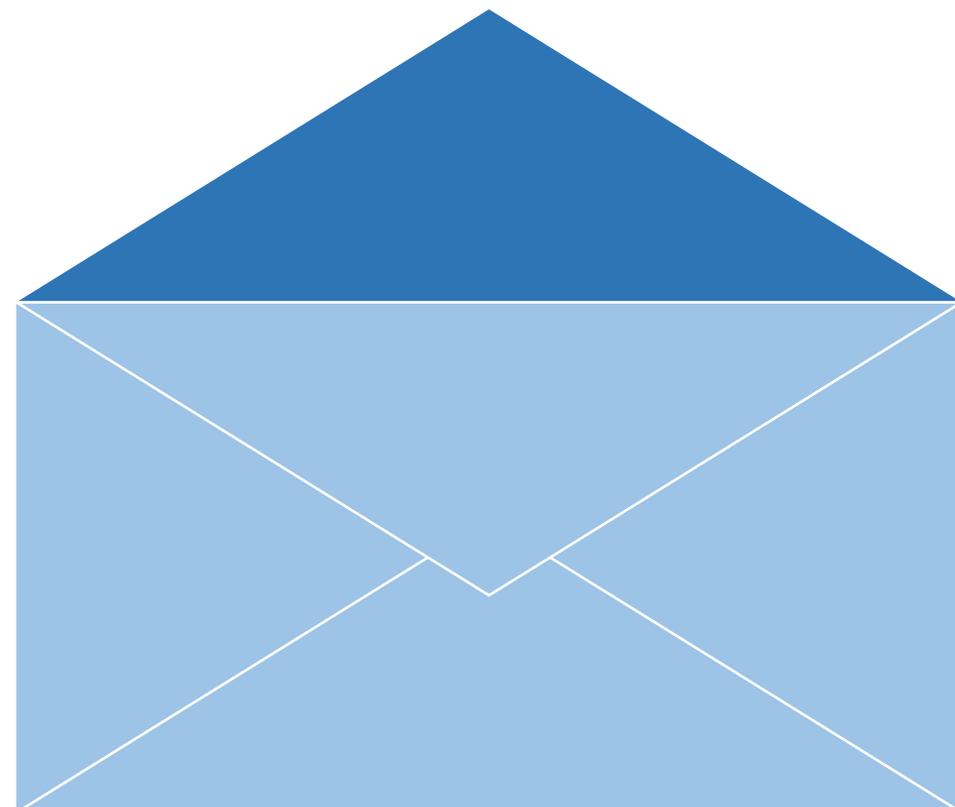
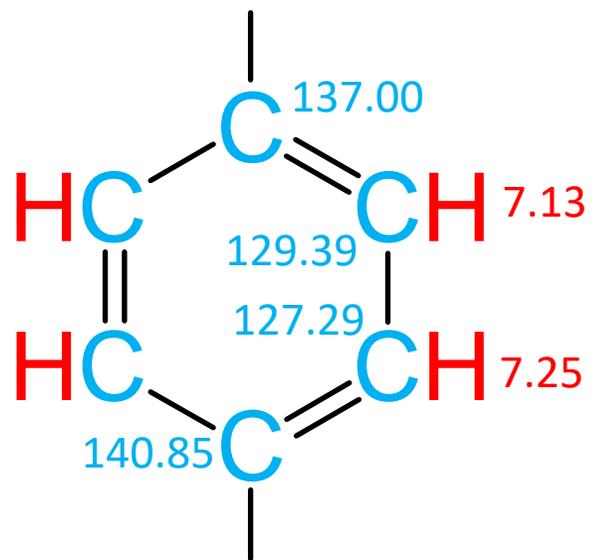


Verbindung der Teile

Der linke Umschlag

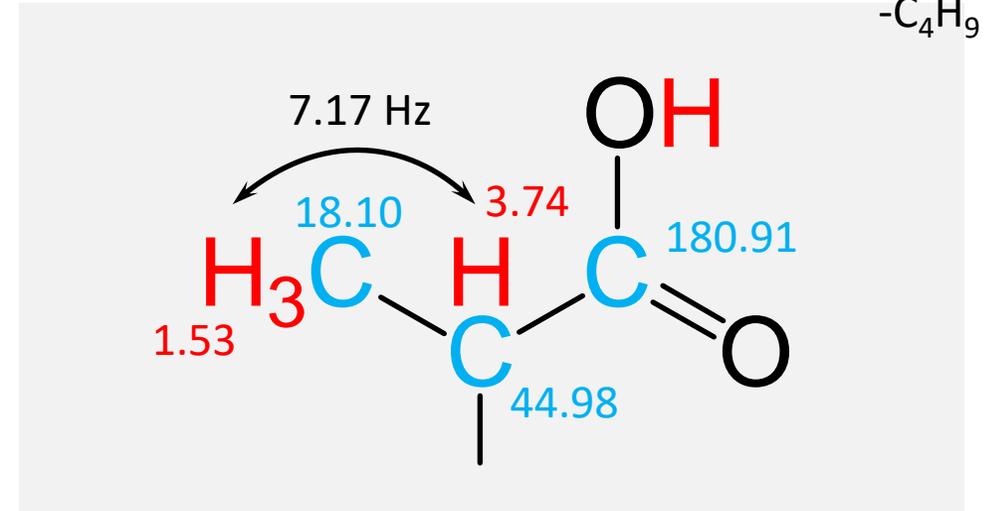
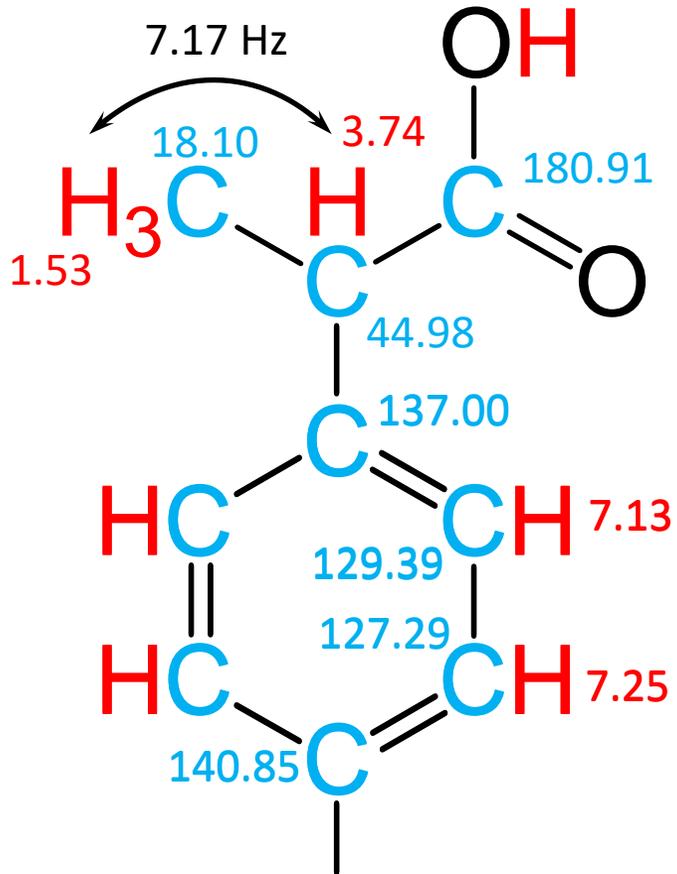


$-\text{C}_4\text{H}_9$



Verbindung der Teile

Der linke Umschlag

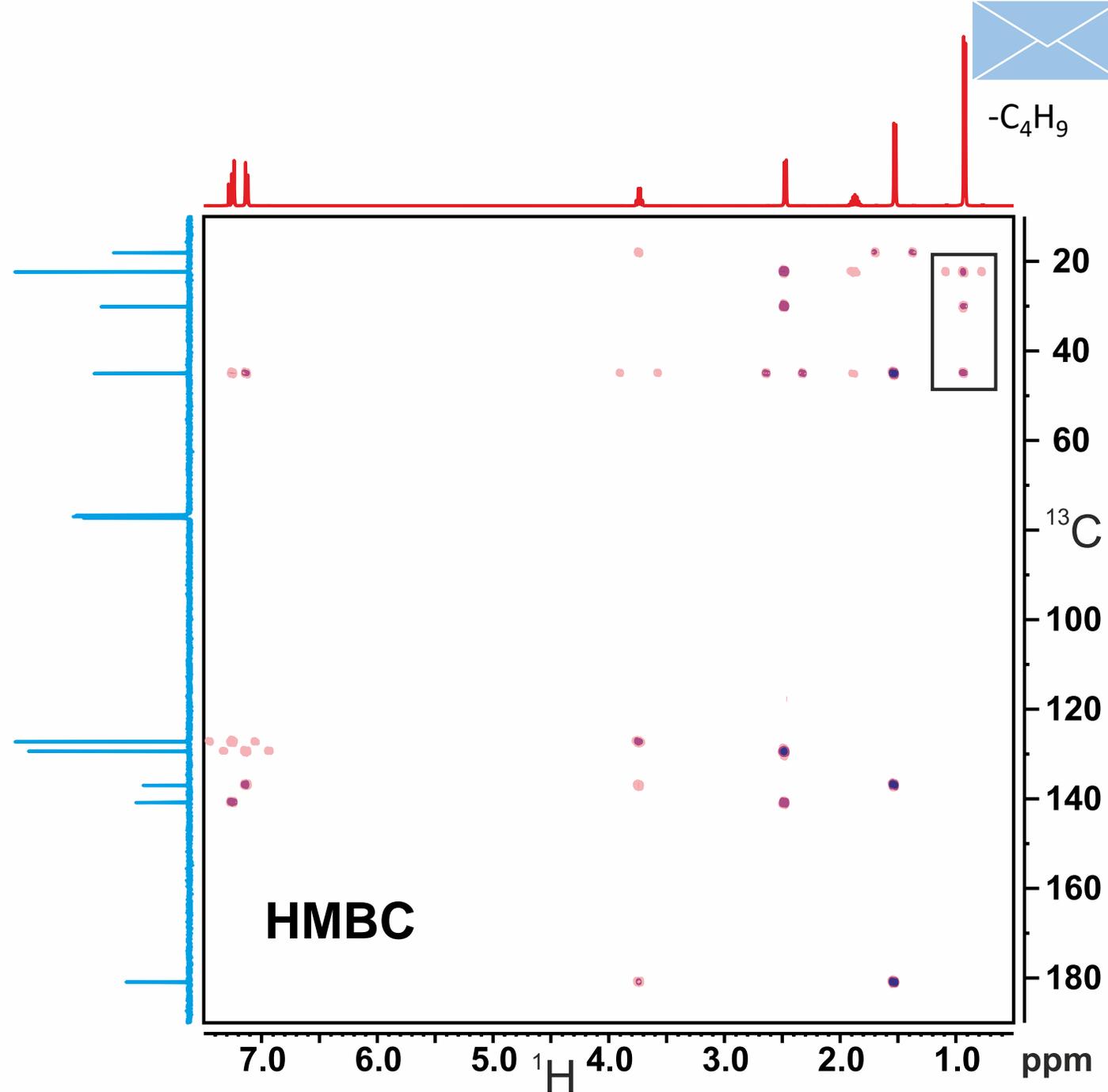
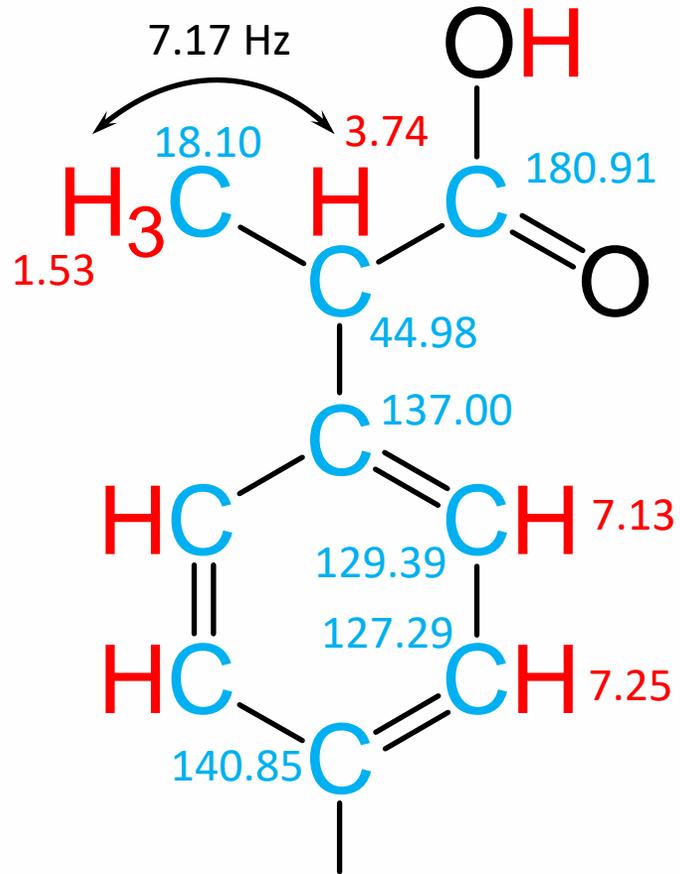


-C₄H₉

Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

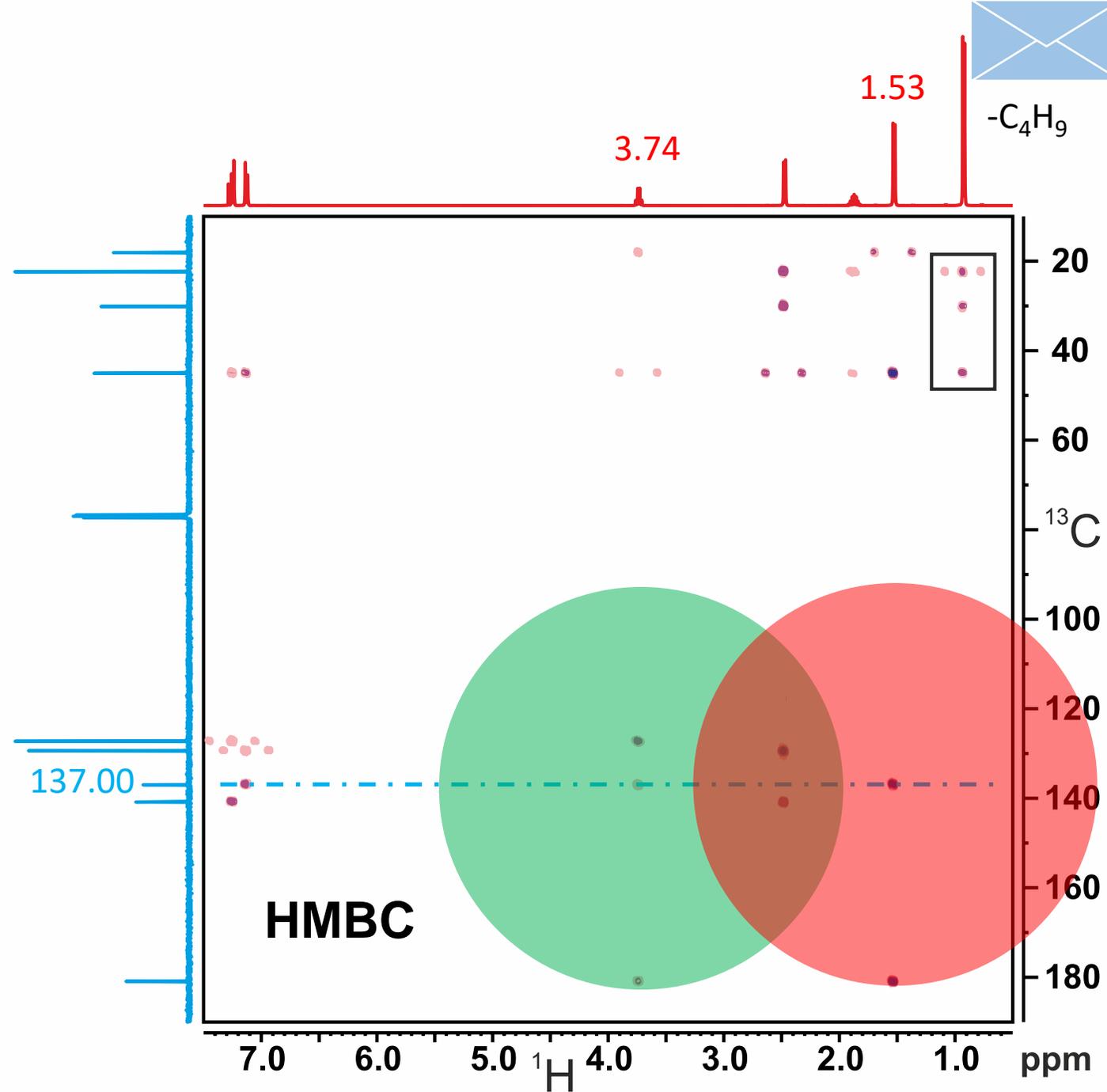
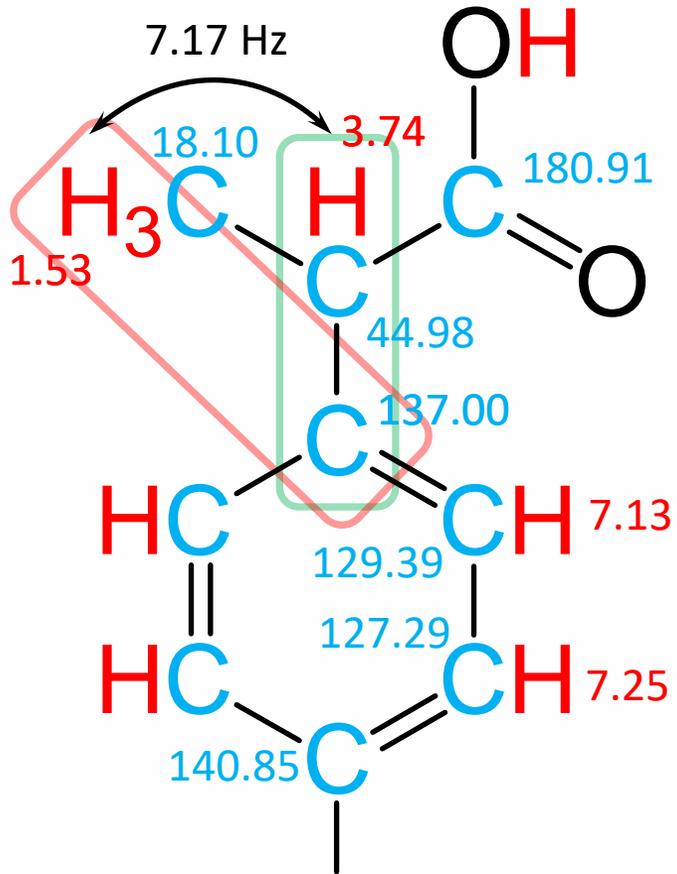
Stimmt die Kohlenstoffzuordnung im Benzolring? Das HMBC sollte die Antwort liefern.



Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

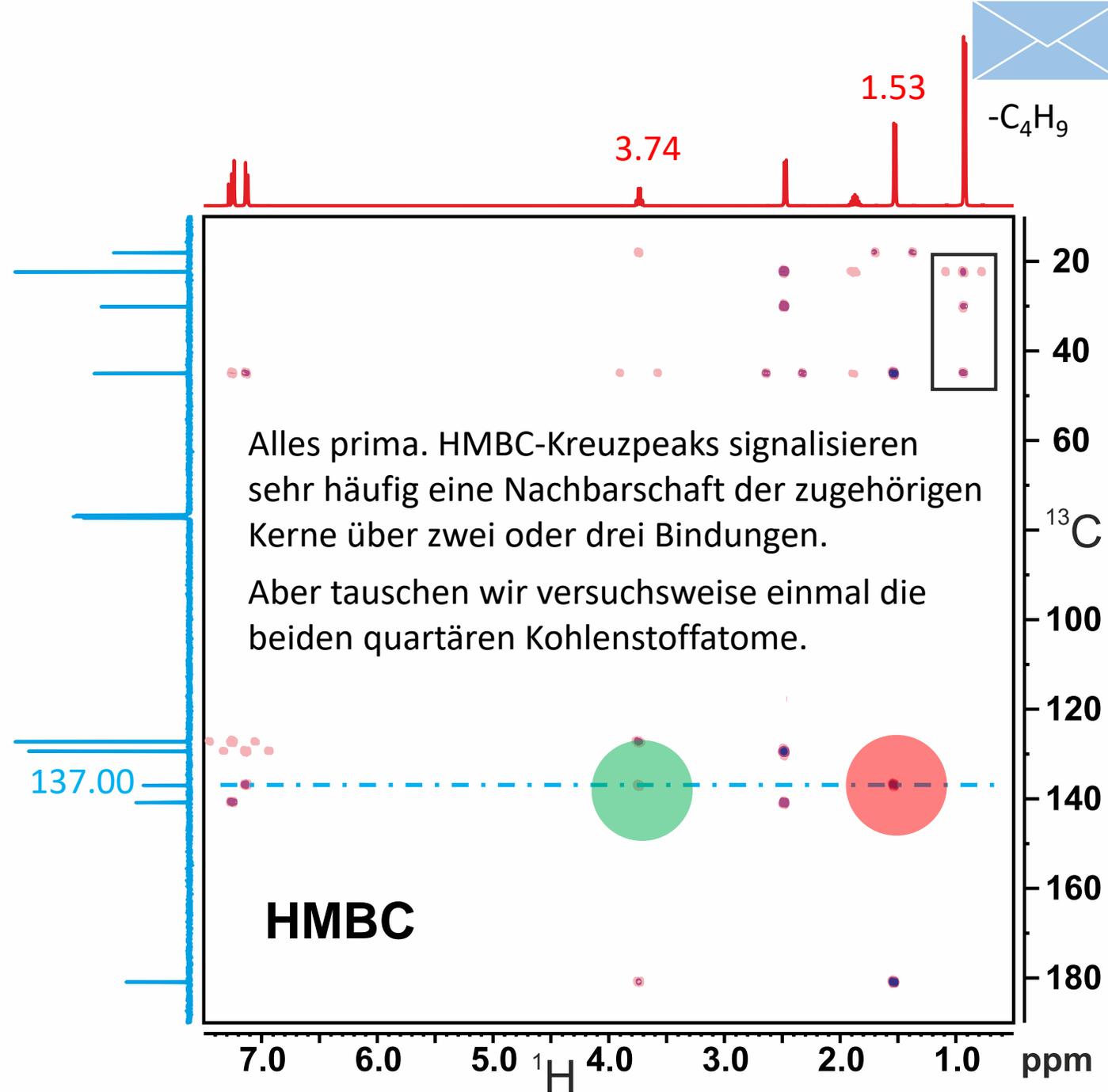
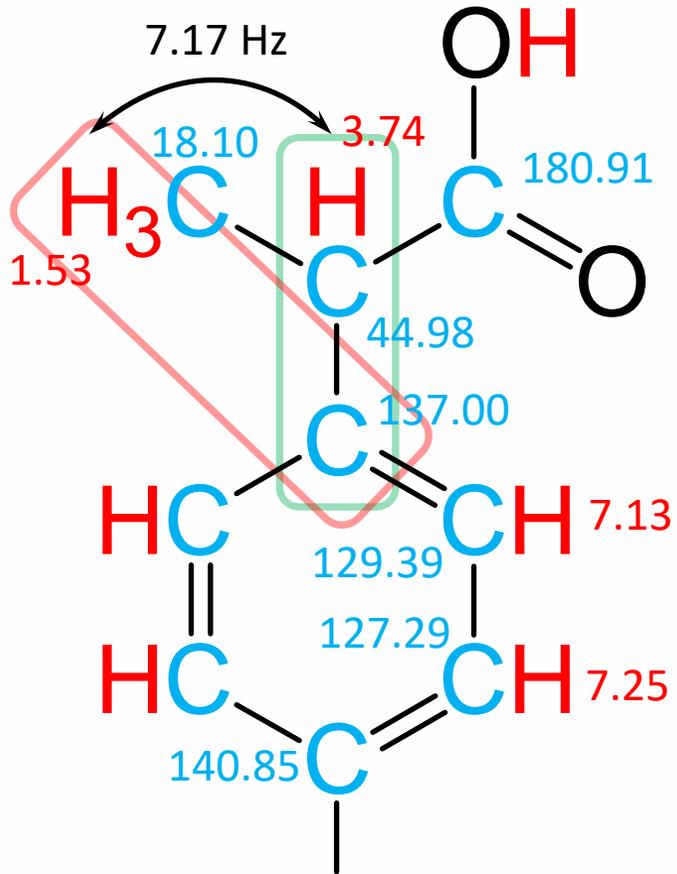
Zwei Kreuzpeaks verdienen besonderes Interesse.



Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

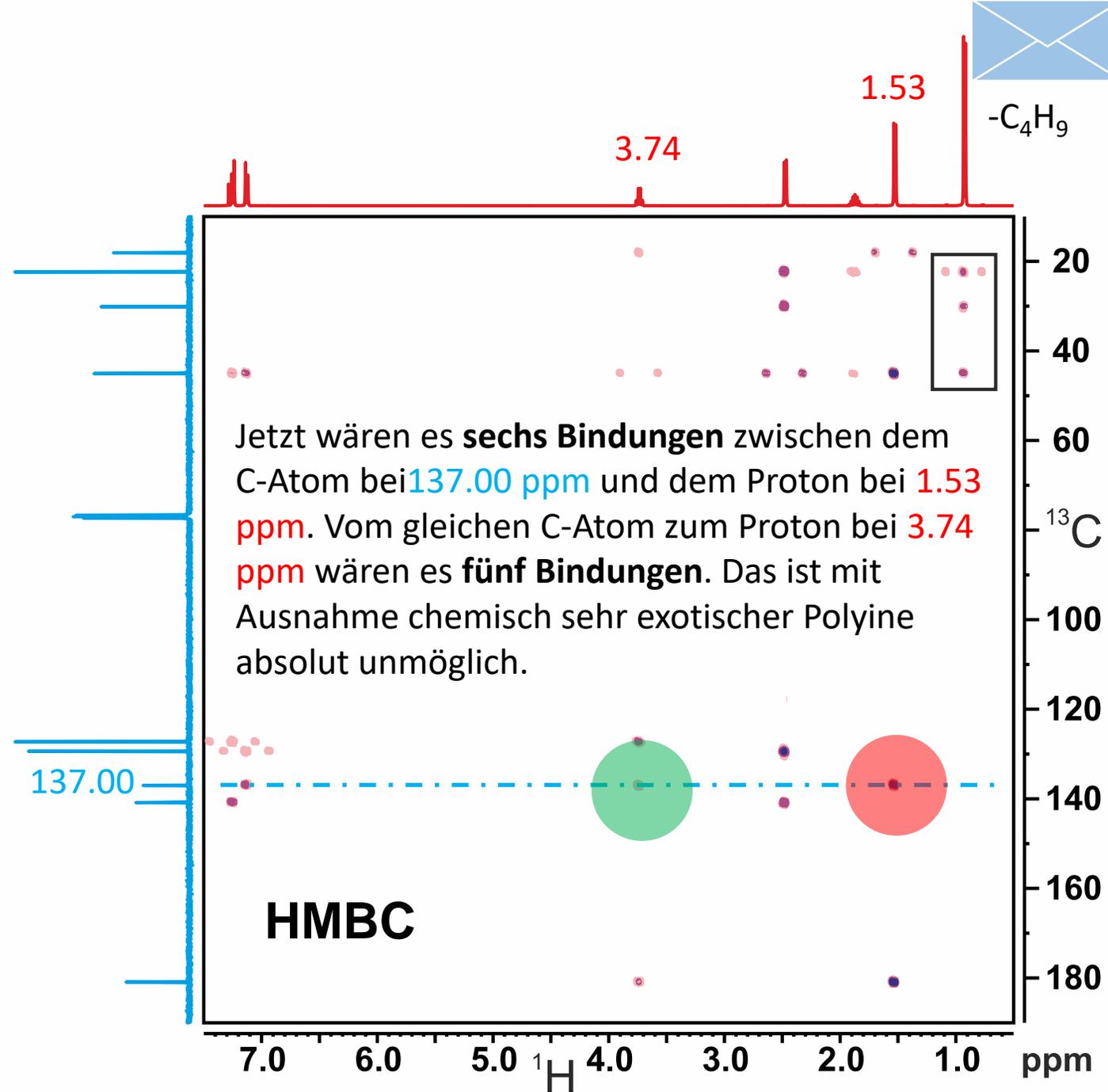
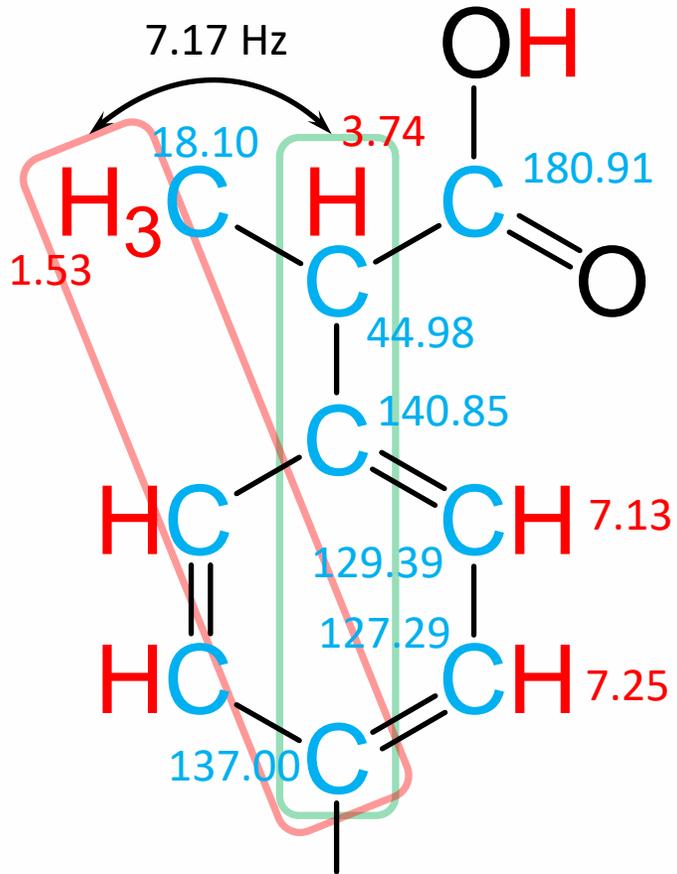
Zwei Kreuzpeaks verdienen besonderes Interesse.



Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

Zwei Kreuzpeaks verdienen besonderes Interesse.

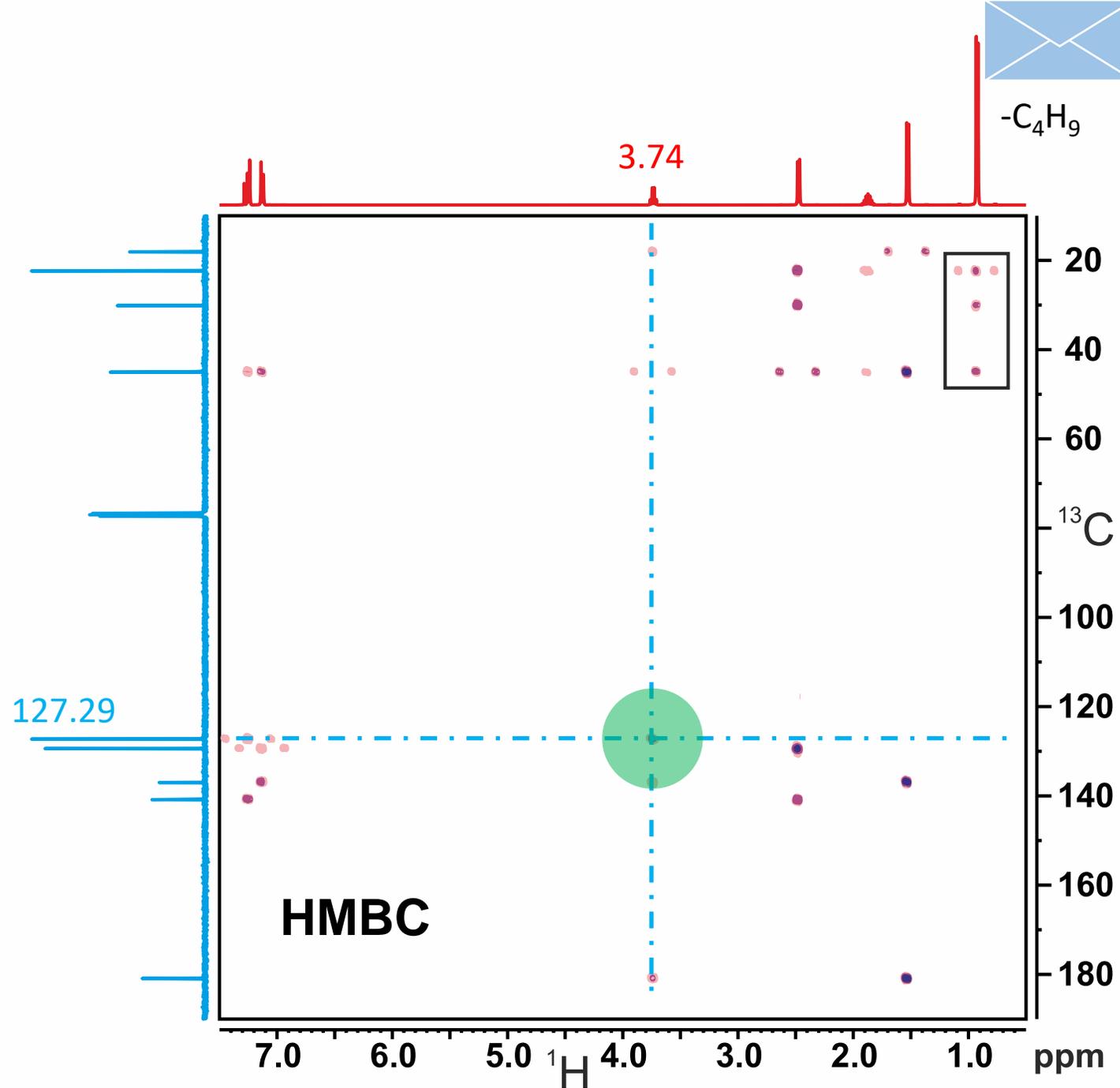
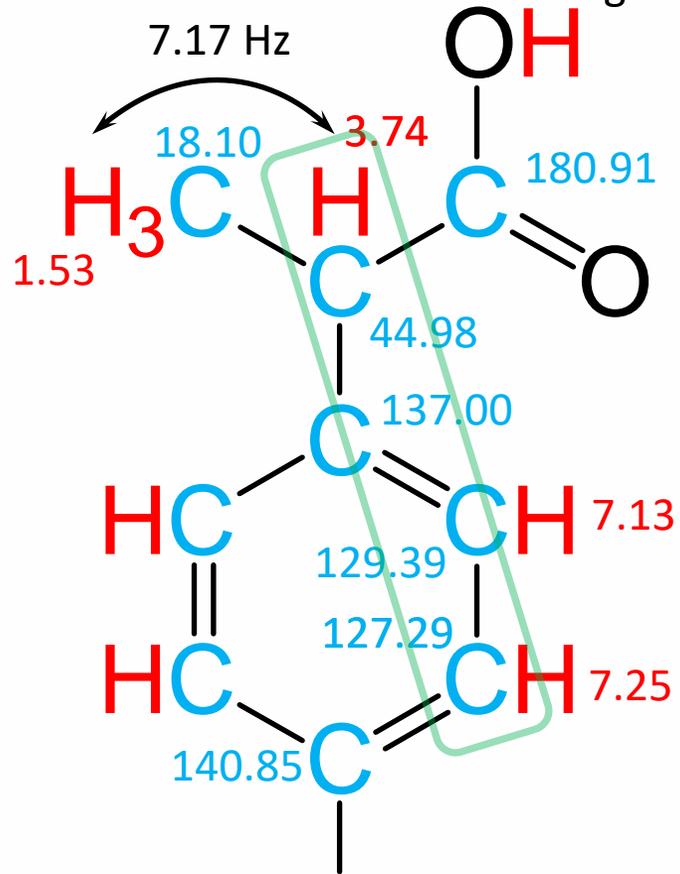


Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

Dieser Kreuzpeak entspräche einer Vierbindungskorrelation.

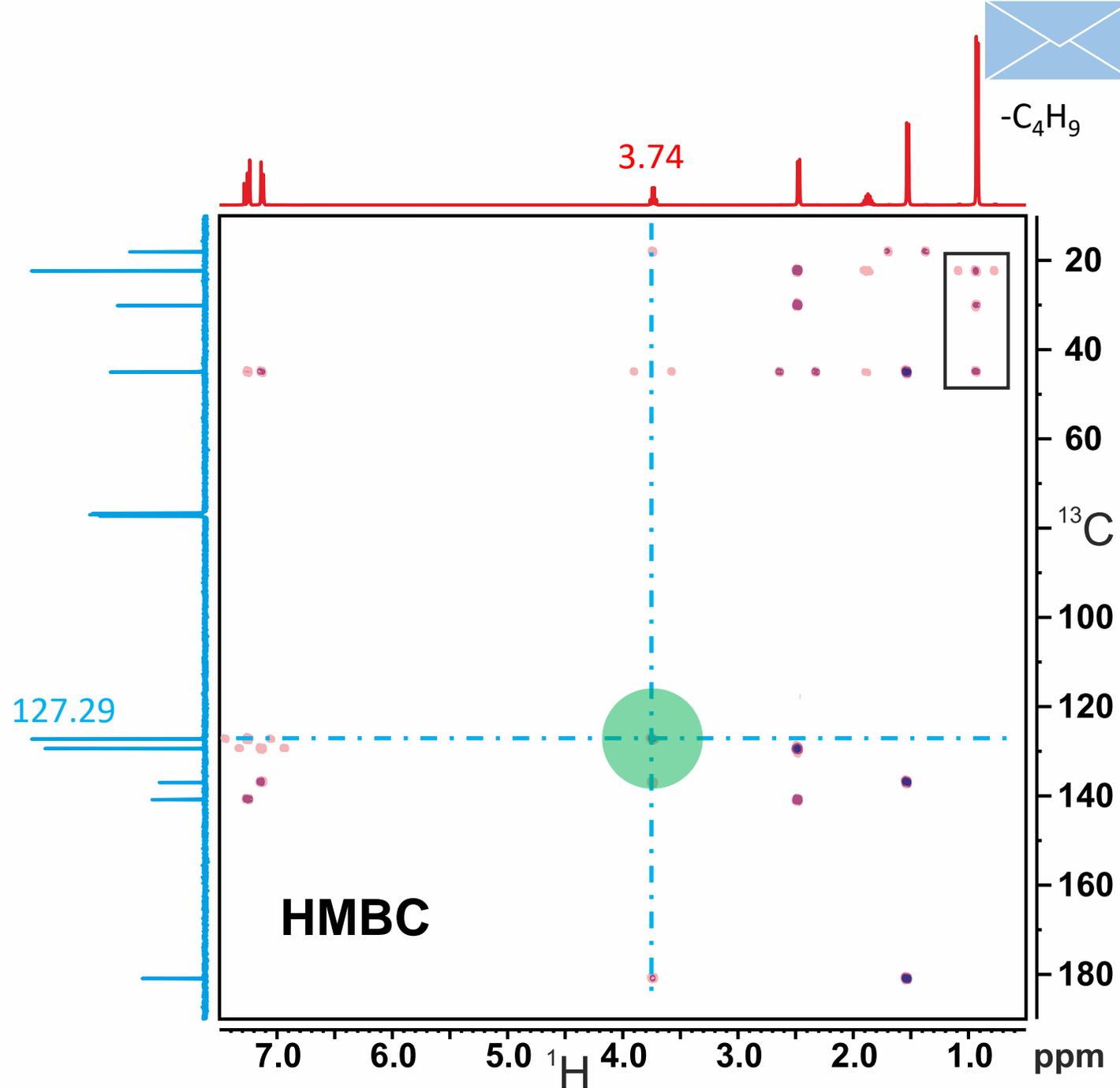
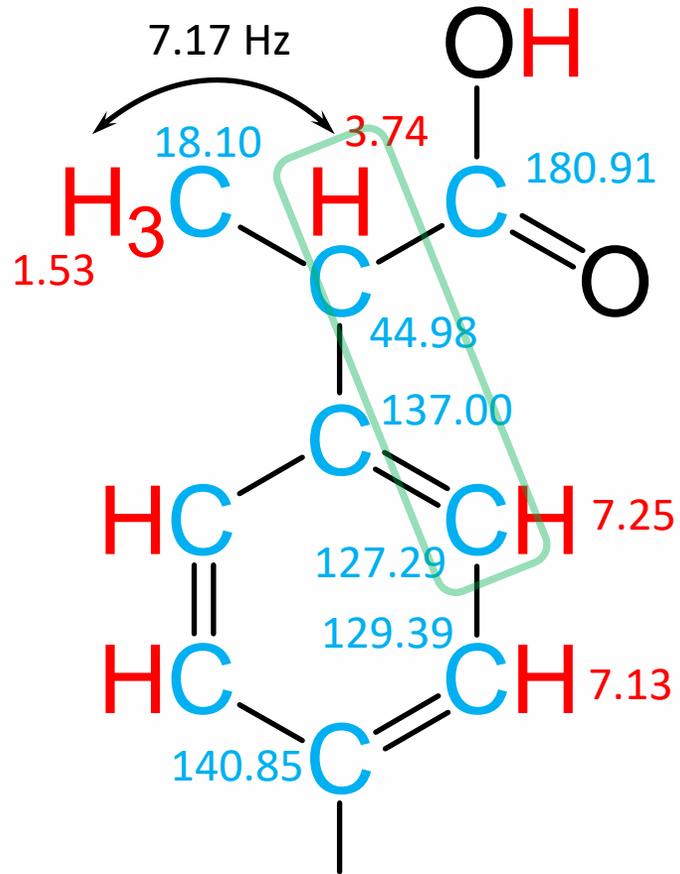
Das ist nicht unmöglich. Tauschen wir dennoch versuchsweise die **CH**-Zuordnung.



Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

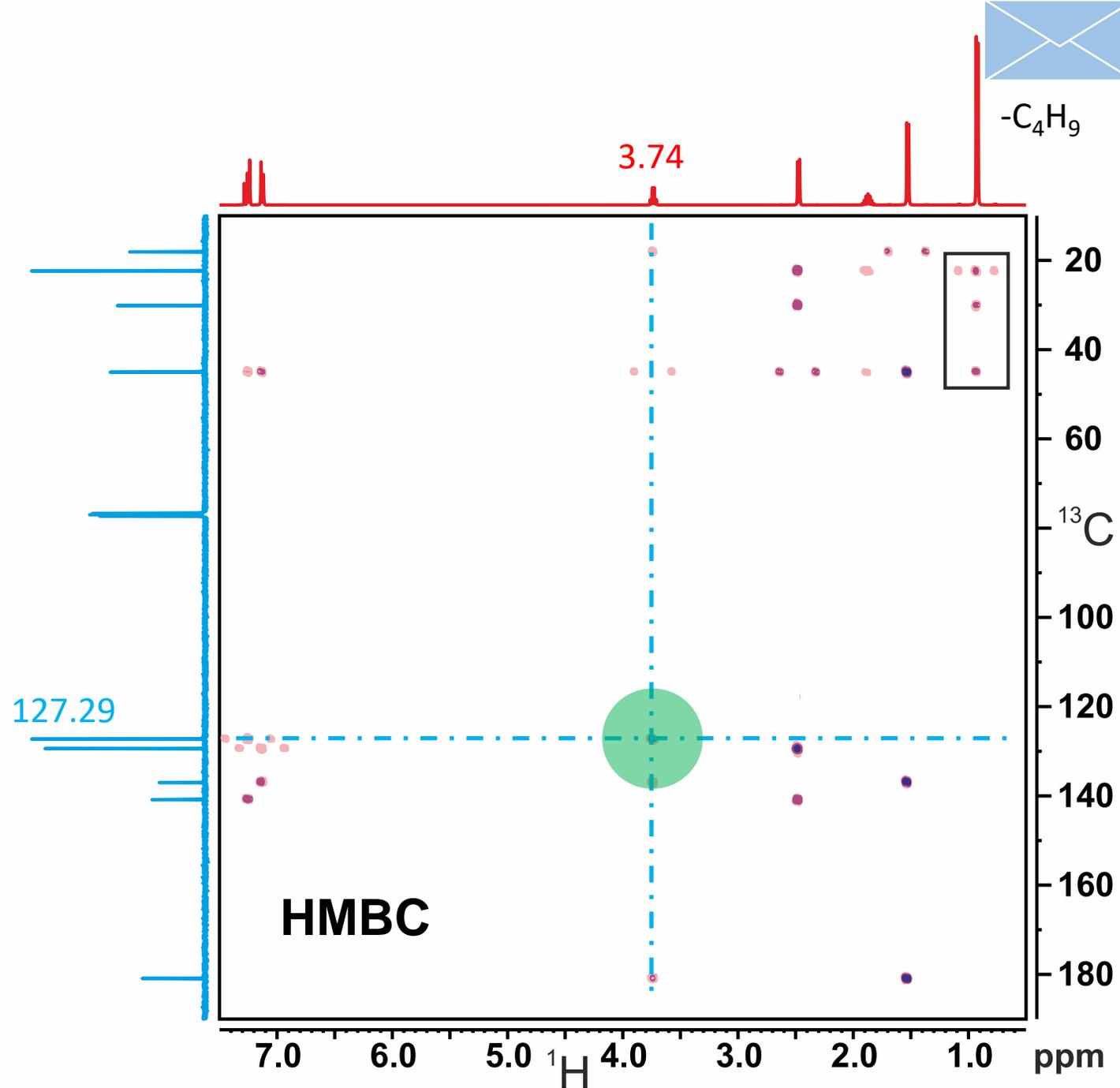
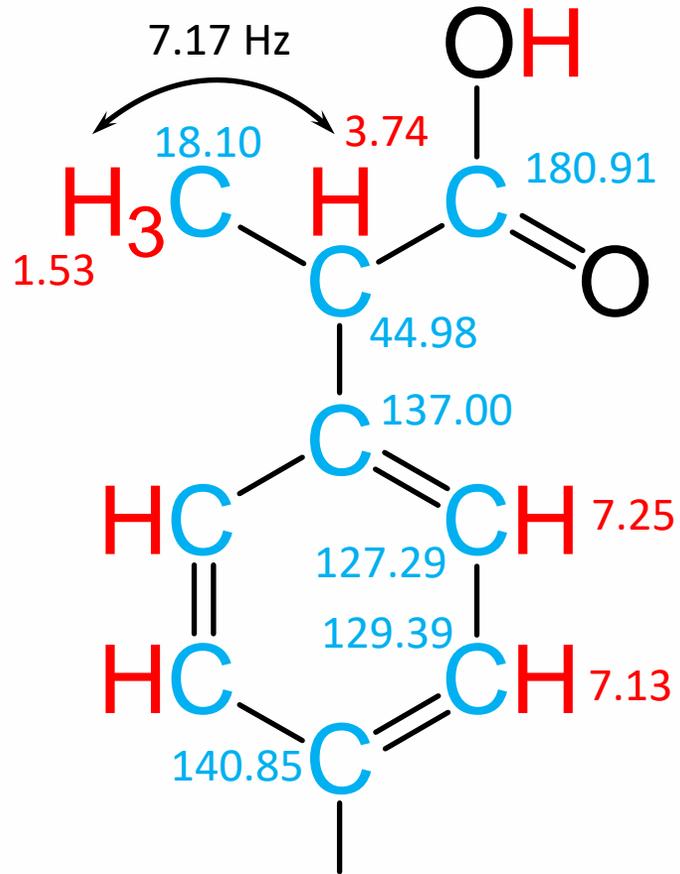
Jetzt sind die beiden Kerne, die für den Kreuzpeak verantwortlich sind, drei Bindungen getrennt. Diese Anordnung ist mindestens um einen Faktor 10 wahrscheinlicher.



Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

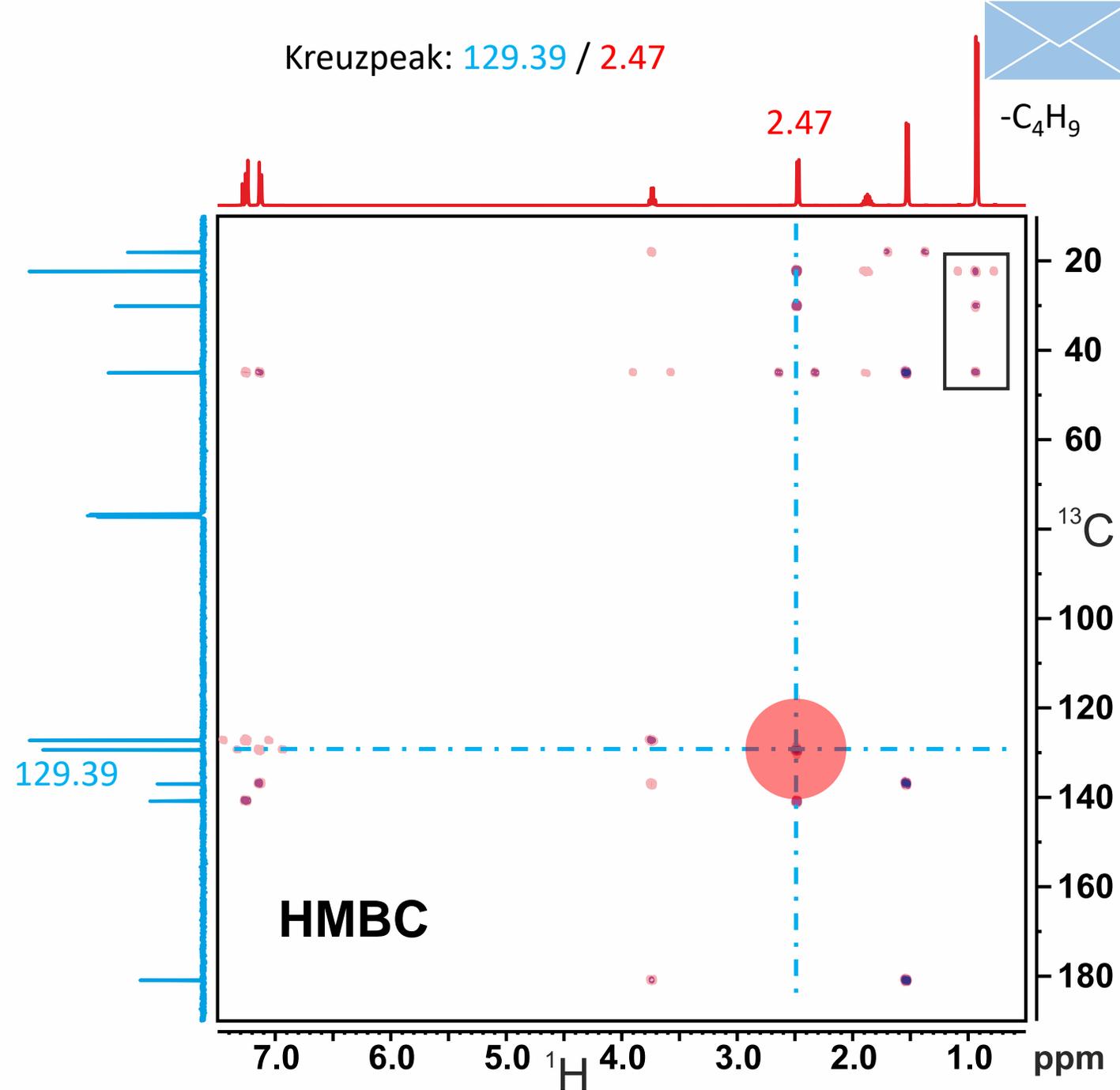
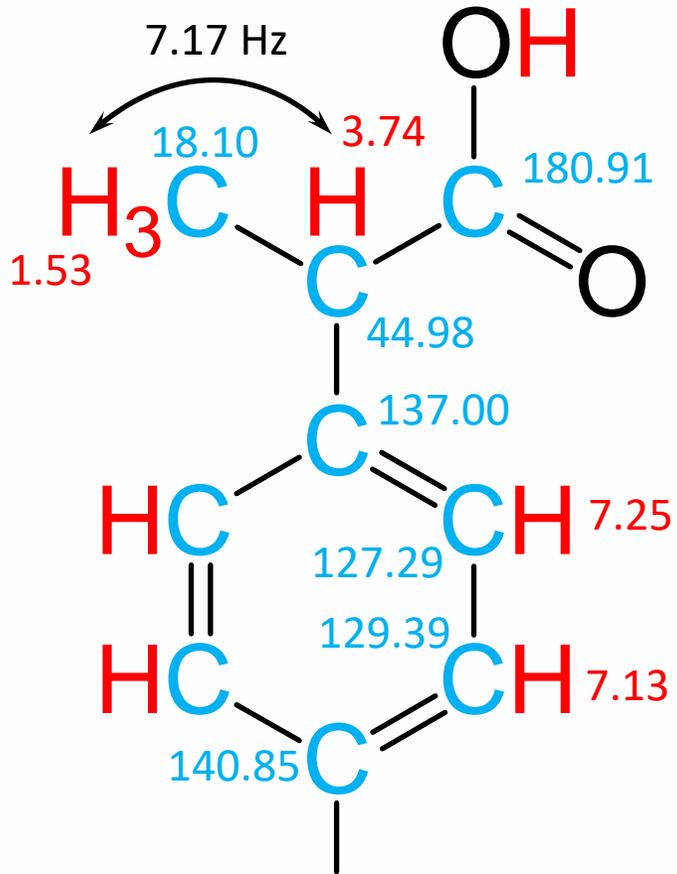
Es gibt noch einen interessanten HMBC-Kreuzpeak. Welcher mag das sein ...?



Verbindung der Teile

Zuordnung im Benzolring

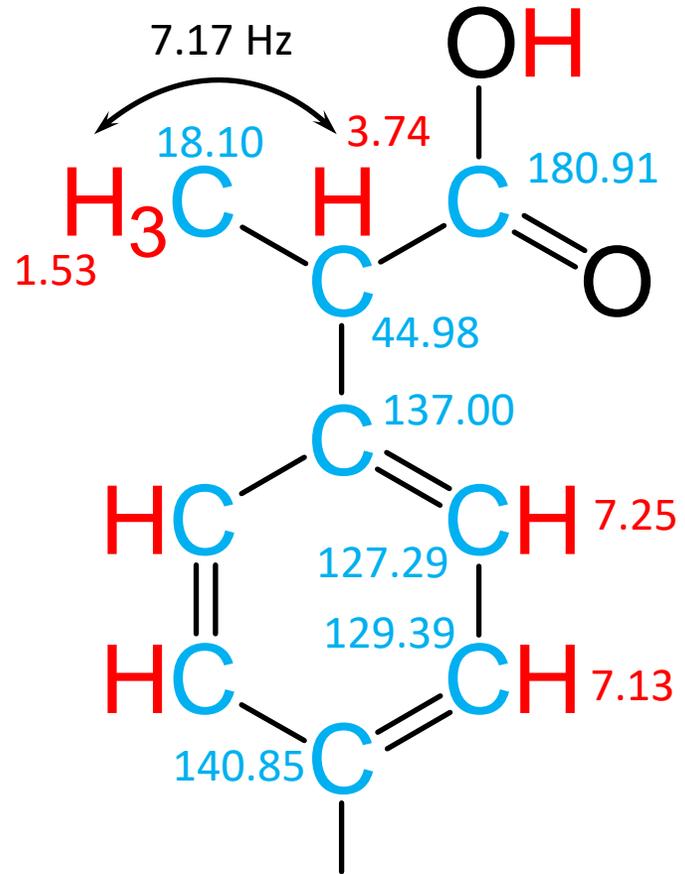
Das Protonensignal bei 2.47 ppm versteckt sich noch im Umschlag. Schreiben wir die Koordinaten dieses Kreuzpeaks deshalb vorläufig auf.



Verbindung der Teile

Der zweite Umschlag

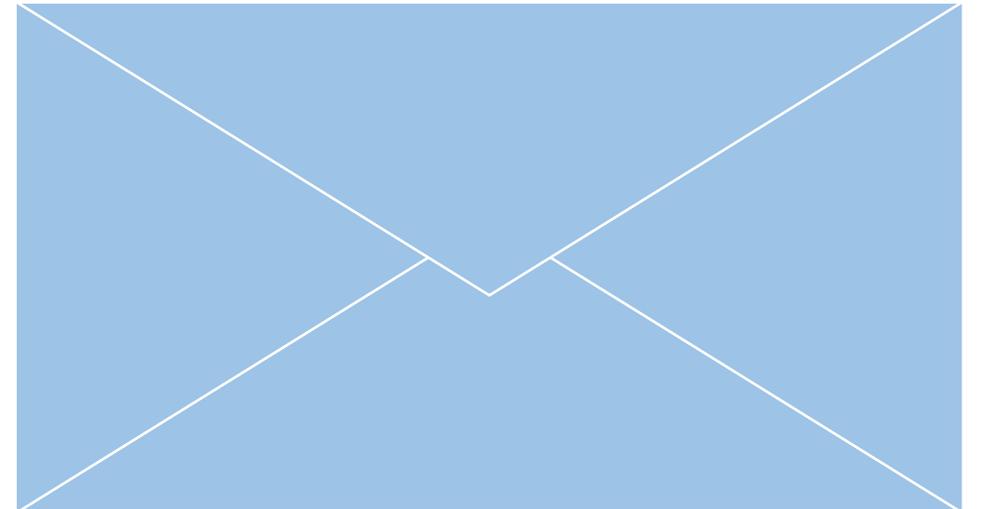
Und jetzt muss der Rest im zweiten Umschlag stecken.



Kreuzpeak: 129.39 / 2.47



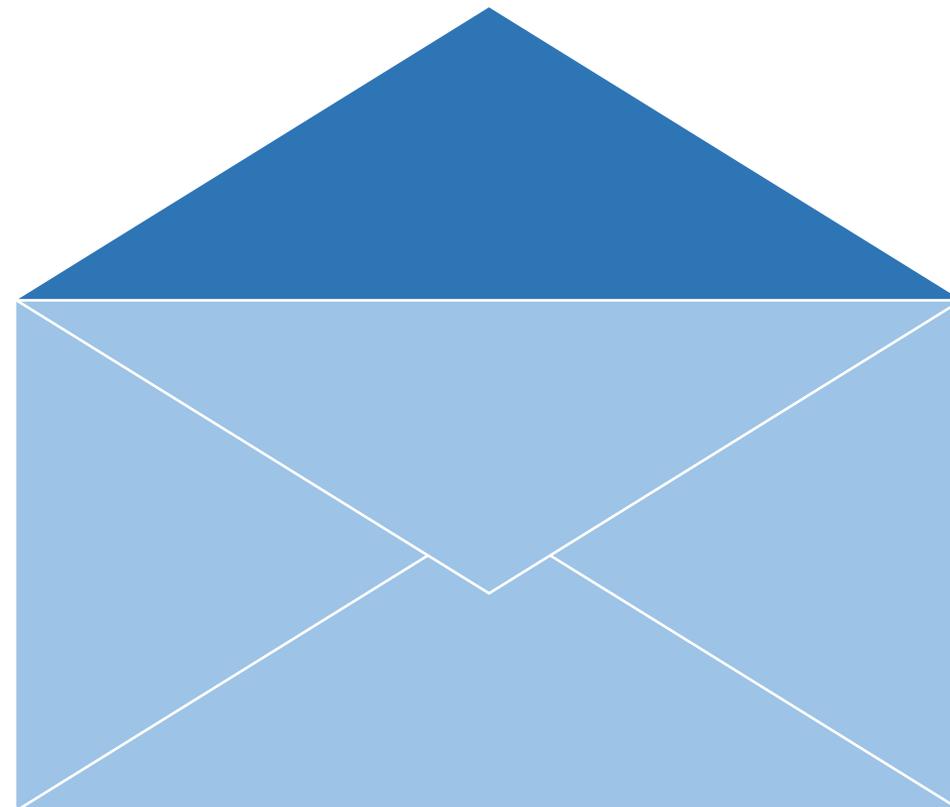
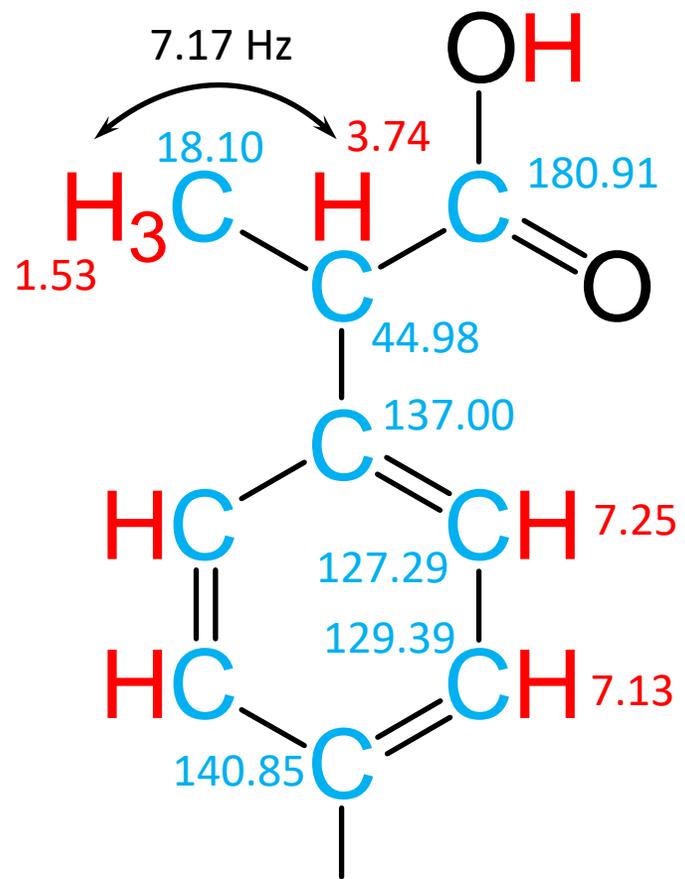
-C₄H₉



Verbindung der Teile

Der zweite Umschlag

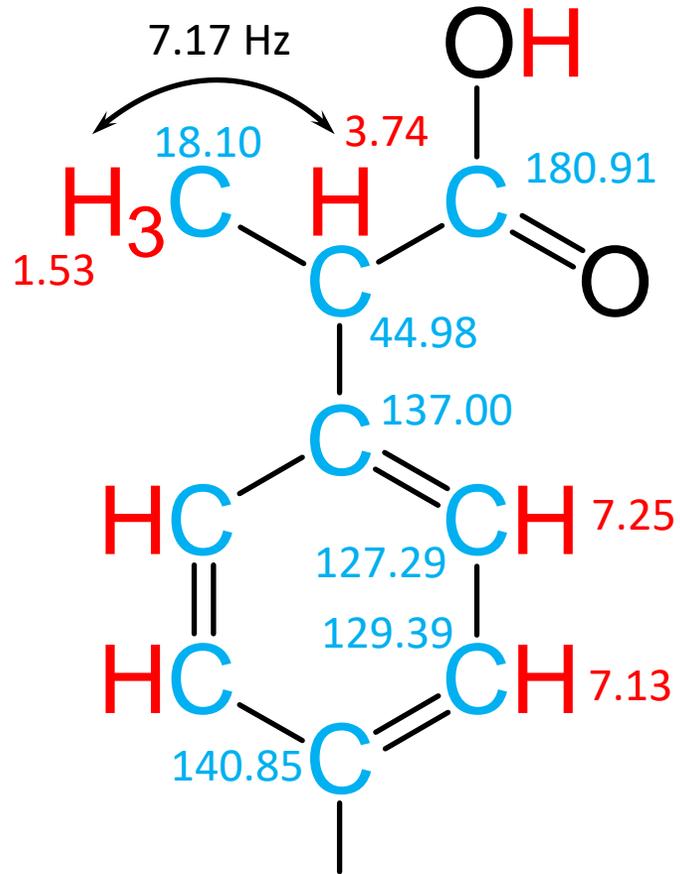
Kreuzpeak: 129.39 / 2.47



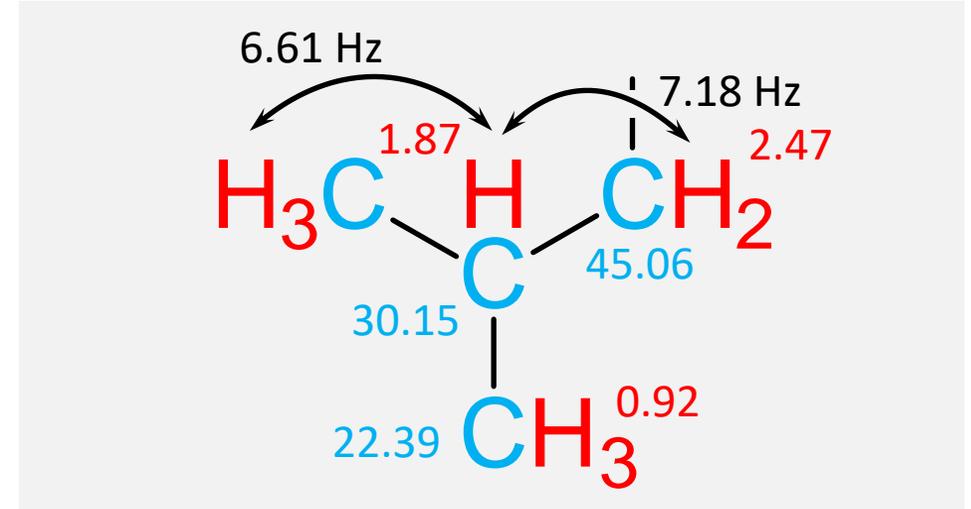
Verbindung der Teile

Der zweite Umschlag

Nach der Verknüpfung der beiden offenen Bindungen erhalten wir **Ibuprofen**.



Kreuzpeak: 129.39 / 2.47



Verbindung der Teile

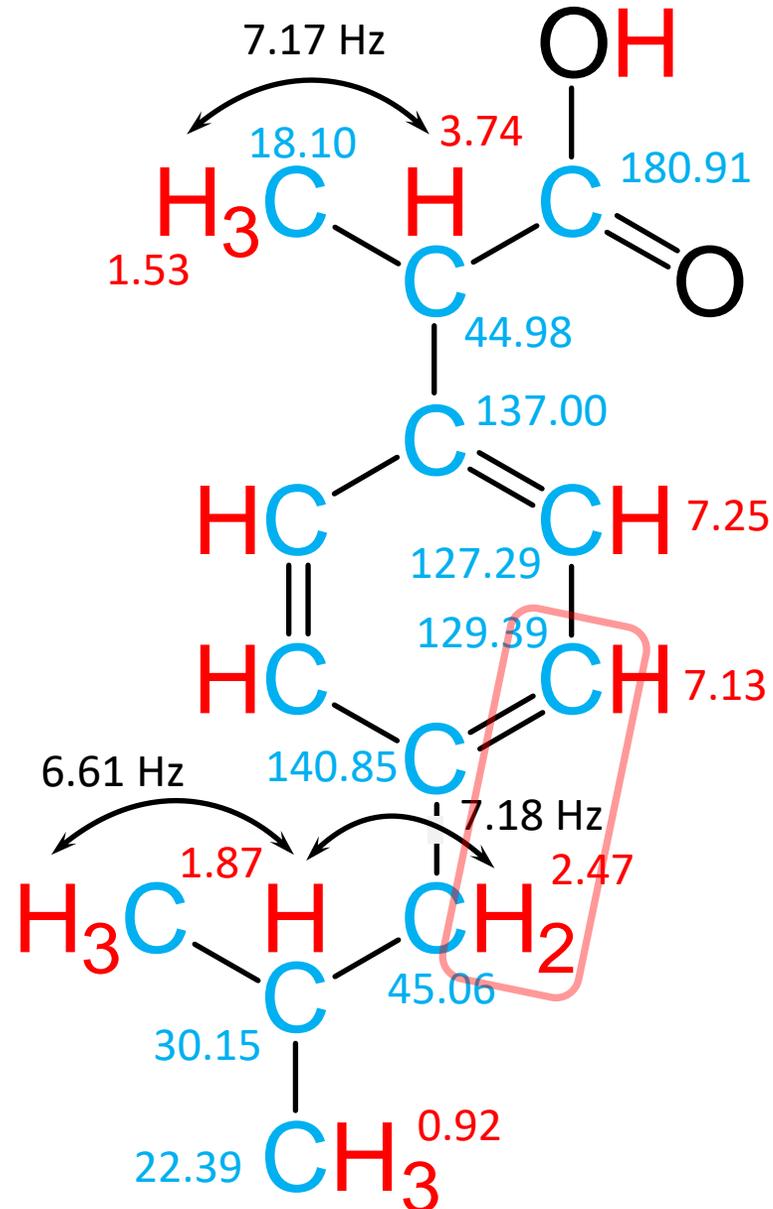
Die fertige Struktur

Nach der Verknüpfung der beiden offenen Bindungen erhalten wir **Ibuprofen**.

Und was ist nun mit dem Kreuzpeak, den wir vorübergehend notiert haben?

Der rührt von einer perfekten Dreibindungskorrelation. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der korrekten Zuordnung der beiden **CH**-Gruppen im Benzolring mindestens um einen weiteren faktor 10.

Kreuzpeak: 129.39 / 2.47



Beiträge

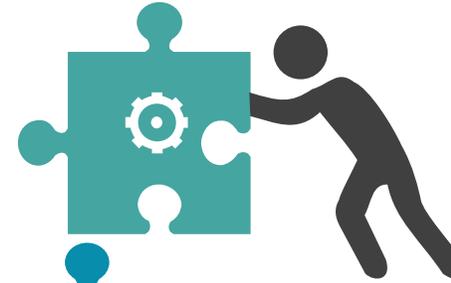
Spektrometerzeit

Ruhr-Universität
Bochum



Messungen

Martin Gartmann
Raphael Stoll



Diskussionen



Alan M. Kenwright

Zusammenstellung



Rainer Haeßner

[Weitere Beispiele ...](#)