

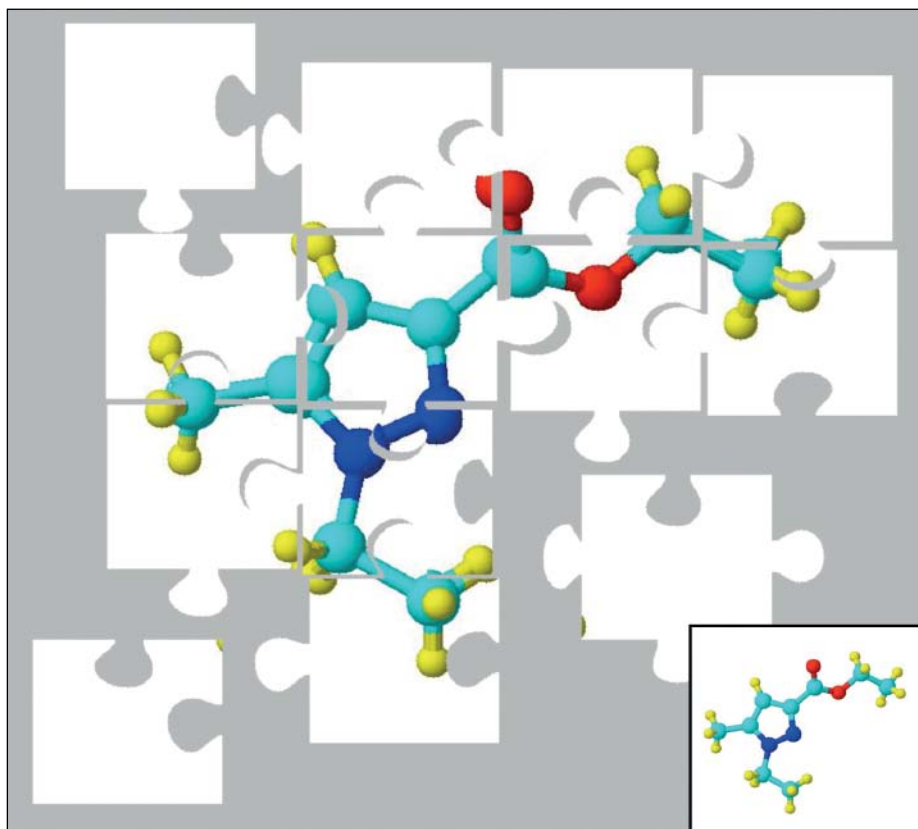
# Strukturaufklärung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie

## Eine Wahrsagung



► Reinhard Meusinger,  
Institut für Organische Chemie und Biochemie,  
Technische Universität Darmstadt

Häufig kann die Konstitution einer chemischen Verbindung mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie relativ schnell und sicher bestimmt werden. Das Erlernen dieser Methode erscheint oft schwieriger als es ist. Das Erfolgsrezept heißt „puzzeln“ und verifizieren.



### Einführung

Irgendwann hat das wahrscheinlich jeder Synthesechemiker schon einmal erlebt: Während man noch verzweifelt im Dünnschichtchromatogramm nach dem mühsam isolierten Syntheseprodukt sucht, verkündet der betreuende Assistent oder der Laborleiter bereits nach kurzem Blick auf ein Spektrum, das er gerade aus der Analytikabteilung geholt hat, dass entweder alles in Ordnung ist, oder dass der Ansatz leider nicht den gewünschten Erfolg gebracht hat. Manch einer wird sich an dieser Stelle gefragt haben, wie man aus den rätselhaften Linien eines Spektrums eine chemische Struktur ablesen kann und ob dafür ein Dokortitel und jahrelange Erfahrungen benötigt werden. Weder noch. Es gibt Chemielaboranten die wahre Meister in der Kunst der Spektrenauswertung sind, während andererseits nicht wenige Wissenschaftler diese Tätigkeit praktisch nie ausgeübt haben. Ist es dann am Ende vielleicht nur eine Art gehobe-

ner Wahrsagerie? Eine „Wahr“sagung kann es im besten Sinne des Wortes tatsächlich sein, vorausgesetzt, dass aus den spektroskopischen Informationen auch die richtigen Schlüsse gezogen werden. Und das kann man lernen.

### Die Interpretation eines Spektrums

Alle Chemiker haben in ihrer Ausbildung ein Modul oder einen Lernabschnitt über „spektroskopische Methoden“ absolviert, aber allein mit den physikalischen Grundkenntnissen über eine spektroskopische Methode lassen sich die damit erzeugten Spektren nicht automatisch verstehen. Das ist so, als ob man ein fremdsprachiges Buch lesen will, nachdem man zwar die neue Schriftart, zum Beispiel die kyrillischen Buchstaben, erlernt hat, nicht aber die Übersetzungen der einzelnen Wörter. Und hierin unterscheiden sich die verschiedenen molekülspektroskopischen Methoden sehr stark voneinander. Die kernmagnetische Resonanzspektroskopie des

Wasserstoffisotops  $^1\text{H}$  ( $^1\text{H}$ -Nuclear Magnetic Resonance, kurz  $^1\text{H}$ -NMR) hat den großen Vorteil, dass zwischen einigen der gemessenen Spektrenparameter und der untersuchten chemischen Struktur numerische Zusammenhänge bestehen, die sich als einfache ganzzahlige Verhältnisse ausdrücken lassen. Dies sind insbesondere die Anzahl und die Intensität der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale sowie deren Multiplizität, d.h. die Anzahl und das Intensitätsverhältnis der Linien innerhalb eines Multipletts. Aus diesen numerischen Angaben resultieren drei allgemein bekannte und leicht erlernbare Regeln für den Zusammenhang zwischen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrenparametern und der chemischen Struktur:

- die Anzahl der Signale entspricht der Anzahl chemisch nichtäquivalenter Wasserstoffatome oder Atomgruppen
- die Fläche der Signale (Intensität) ist direkt proportional zur Anzahl der H-Atome die dieses Signal verursachen und

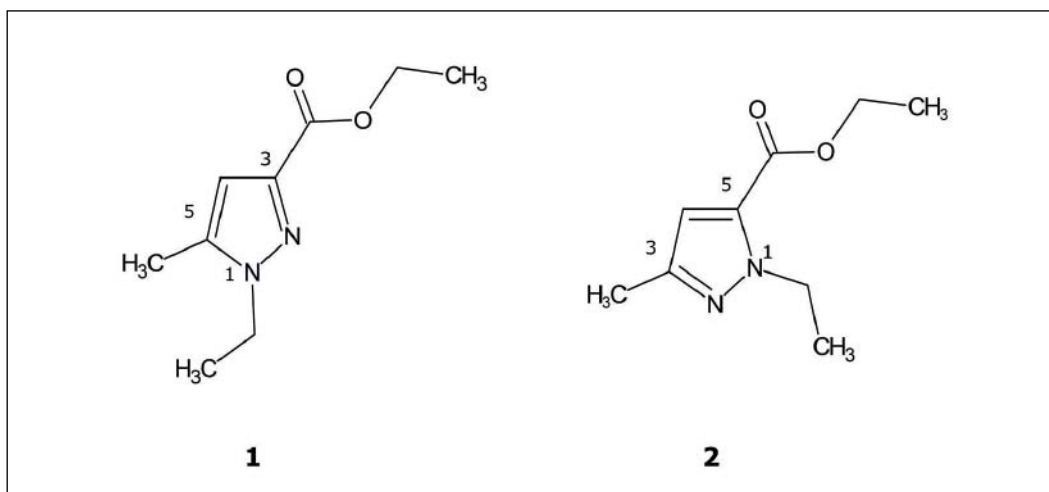


Abb. 1: Strukturformeln der Konstitutionsisomere 1-Ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (1) und 1-Ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carbonsäureethylester (2)

- $n$  chemisch äquivalente Nachbar H-Atome verursachen eine Signalaufspaltung in  $n+1$  Linien (Multiplizitätsregel).

Von einer Verbindung mit einer Ethylgruppe –  $\text{CH}_2\text{—CH}_3$  wird man somit im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein Signal für die zwei Methylen- und ein weiteres für die drei Methylwasserstoffatome mit einem Intensitätsverhältnis von zwei zu drei erhalten, wobei das Methylgruppensignal in drei Linien, zu einem so genannten Triplet, aufgespalten ist. Umgekehrt kann man aus der Beobachtung eines  $^1\text{H-NMR}$ -Signals mit der relativen Intensität zwei und mit einer Quartetaufspaltung in vier Linien schlussfolgern, dass dieses höchstwahrscheinlich von den zwei H-Atomen einer Methylengruppe hervorgerufen wurde, die einer  $\text{CH}_3$ -Gruppe benachbart ist. Darüber hinaus können weitere H-Atome als nächste Nachbarn zur Methylengruppe ausgeschlossen werden. Diese einfachen Regeln sind für eine sehr große Anzahl von Verbindungen gültig und ermöglichen sowohl die Interpretation des NMR-

Spektrums hinsichtlich einer bekannten Struktur, als auch die Aufklärung unbekannter Strukturen. Mit einigen weiteren Regeln lässt sich im Laboralltag bereits ein Großteil einfacher strukturanalytischer Probleme bewältigen. Andererseits gibt es aber auch Strukturen, bei denen die oben beschriebenen, einfachen Regeln für die Spektreninterpretation nicht ausreichen und selbst Ethylgruppen bereits komplizierte NMR-Signale erzeugen können. Die vollständige Erklärung aller spektroskopisch beobachteten Phänomene ist aber in der Regel nicht notwendig, da das Ziel der Untersuchung meist die Bestätigung einer bereits bekannten bzw. angenommenen Struktur ist. Dieser Strukturvorschlag kann durch Verifizierung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bestätigt oder abgelehnt werden. Der große Vorteil dieser Methode besteht insbesondere für Anfänger darin, dass „nur“ Ja/Nein Entscheidungen getroffen werden müssen. Vorausgesetzt man hat mehrere Strukturvorschläge, von denen einer der richtige ist, kann man auf die deutlich zeitaufwendigere und schwierigere vollständige

### Weiterbildungskurse der Gesellschaft Deutscher Chemiker zur „NMR-Spektrenauswertung“

Die von Dr. Meusinger geleiteten Kurse werden jeweils im Frühjahr als Grundlagenkurs „NMR-Spektrenauswertung“ (GDCh Kurs 505) und im Herbst als Fortgeschrittenkurs „NMR-Spektrenauswertung und Strukturaufklärung“ (GDCh Kurs 506) in Frankfurt am Main angeboten und richten sich an technische und wissenschaftliche Mitarbeiter die die Zusammenhänge zwischen NMR Spektrenparametern und chemischen Strukturen auf verschiedenen Niveaus verstehen möchten. Weitere Informationen:

<https://www.gdch.de/veranstaltungen/fortbildung.html>

Strukturanalytik mit ihren unzähligen Möglichkeiten verzichten. Die drei oben genannten Spektrenparameter Anzahl, Intensität und Multiplizität der NMR-Signale reichen in der Regel jedoch nicht aus und es bedarf einer vertieften Auswertung unter Einbeziehung weiterer NMR-Parameter mit komplexeren Zusammenhängen zur chemischen Struktur. Erfahrene Spektroskopiker und Synthetiker kennen viele dieser Zusammenhänge. Zweifelsfreie Strukturangaben stellen aber häufig auch für sie eine Herausforderung dar.

## Untersuchung von Konstitutionsisomeren

Im folgenden Beispiel soll gezeigt werden, wie mit Hilfe der NMR-Spektroskopie relativ einfach eine sichere Strukturentscheidung getroffen werden kann. Die Fragestellung lautete, ob es sich bei der untersuchten Substanz um den 1-Ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester (1) oder den 1-Ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carbonsäureethylester (2) handelt (Abb. 1).

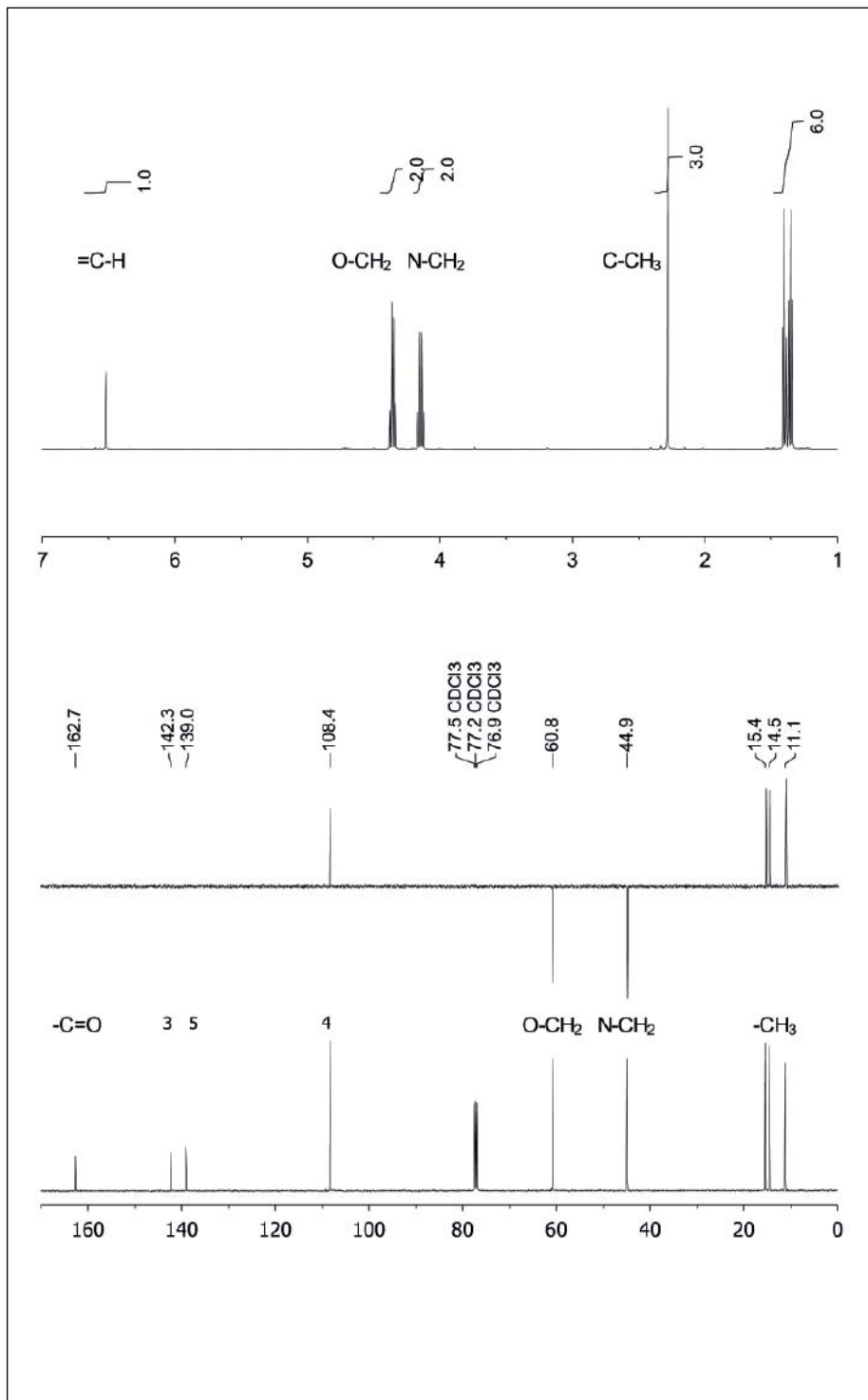


Abb. 2:  $^1\text{H}$ -NMR- (oben),  $^{13}\text{C}$ -NMR- (unten) und das dazugehörige DEPT135 NMR-Spektrum (mitte) von einem der beiden Pyrazolcarbonsäureester. Um welches Isomer es sich handelt kann hier nicht entschieden werden.

Einfach substituierte Pyrazole wie das 3- (oder 5)-Methylpyrazol sind aufgrund ihrer Tautomerie nicht unterscheidbar, wohl aber die zwei- oder dreifachsubstituierten wie in diesem Fall. Eine Literaturrecherche ergab, dass diese Frage bereits vor 86 Jahren von Auwers und Hollmann am Chemischen Institut Marburg mit großem Synthesaufwand äußerst gründlich bearbeitet wurde [1]. Sie haben die fraglichen Verbindungen 1 und 2 verseift, die freien Säuren mit Brom substituiert und anschliessend wiederum verestert. Von allen Zwischenprodukten wurden die Pikrate hergestellt und deren Schmelzpunkte exakt bestimmt. Da nur von einer Bromverbindung der Ester gebildet werden konnte folgte „[...] nach bekannten Gesetzmäßigkeiten, dass die eine Säure nur einen, die andere aber zwei Substituenten in Nachbarstellung zum Carboxyl enthält [...]“. Weiterhin schrieben die Autoren, dass „[...] die sichere Ermittlung der Struktur der einzelnen Substanzen vielfach dadurch erschwert wird, dass [...] das wichtige Hilfsmittel der Analogie bei der Deutung der Reaktionen nicht selten versagt“ und sie empfehlen daher, dass „sämtliche früheren [...] synthetischen Versuche nachgearbeitet und ergänzt werden sollen“ [1]. Man stelle sich die Konsequenzen einer solchen Aussage im heutigen Forschungsbetrieb vor. Die spektroskopische Strukturanalyse ist darum auf allen Synthesestufen durchzuführen. Da in beiden Konstitutionsisomeren jeweils sechs  $^1\text{H}$ -NMR-Signale mit gleichen Intensitätsverhältnissen und Multiplizitäten zu erwarten sind, ist das Problem hier nicht so einfach zu lösen. In Abbildung 2 sind von der untersuchten Verbindung das  $^1\text{H}$ -NMR (oben),  $^{13}\text{C}$ -NMR (unten) und das sogenannte DEPT\_135 NMR-Spektrum (Mitte) dargestellt. Im DEPT-Spektrum erfolgt eine Multiplizitätsselektion der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signale aller protonierten C-Atome.

## Zweidimensionale NMR-Spektren

Lässt sich vielleicht schon durch einen Vergleich mit bekannten Literaturwerten eine eindeutige Aussage treffen? Tatsächlich wurden von beiden Isomeren bereits 1960 die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gemessen [2]. Die chemischen Verschiebungen der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale unterscheiden sich jedoch nur um wenige Hundertstel ppm, so dass eine sichere Isomerenzuordnung auf diesem Wege nicht möglich ist. Die spektroskopisch sichere Zuordnung gelingt aber mit Hilfe der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie. In den so genannten HSQC- und HMBC-Spektren werden die heteronuklearen Kopplungen zwischen den Protonen und den  $^{13}\text{C}$ -Isotopen der benachbarten Kohlenstoffatome über ein bis drei Atombindungen sichtbar gemacht. Diese Techniken stehen heute in den NMR-Labors routinemäßig zur Verfügung.

In dem HSQC-Spektrum (Abb. 3 oben) sieht man die Zuordnung der  $^1\text{H}$ -NMR-Signale (waagrechttes Spektrum) zu den direkt gebundenen Kohlenstoffatomen (senkrechttes Spektrum) über eine Atombindung. In dem im gleichen Maßstab darunter abgebildeten HMBC-Spektrum (Abb. 3 unten) werden die Verknüpfungen zwischen den

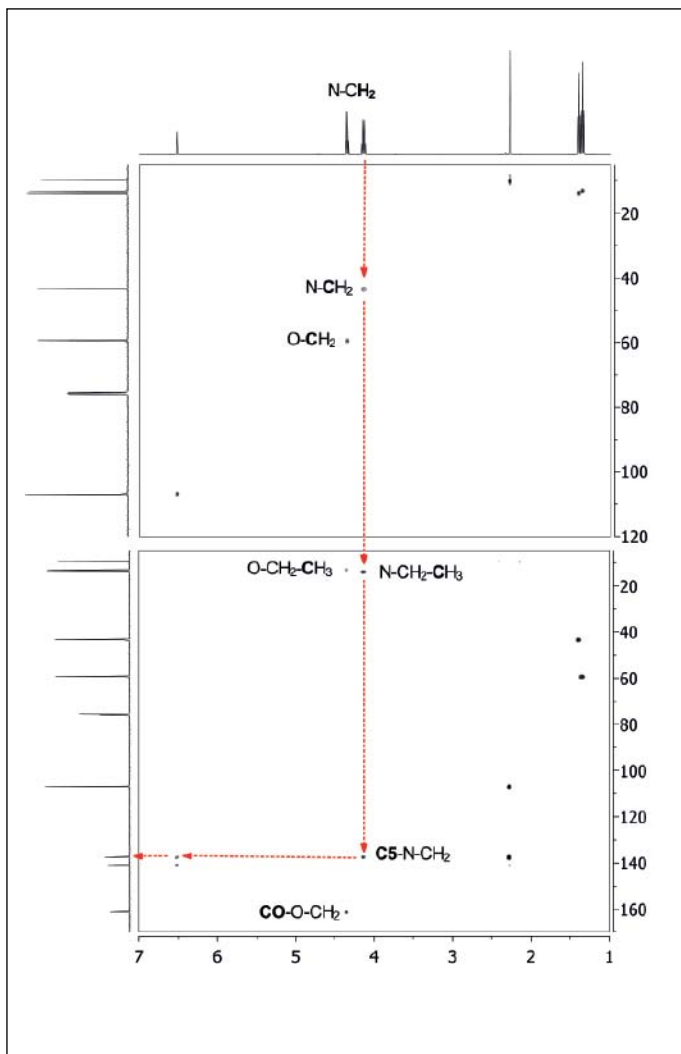


Abb. 3:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC- (oben) und HMBC-Spektrum (unten) des 1-Ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-3-carbonsäureethylesters 1.

Wasserstoff- und Kohlenstoffatomen über zwei bis drei Atombindungen sichtbar. Mit diesen Spektrinformationen lassen sich nun die einzelnen Strukturgruppen wie Puzzesteine zu einer sinnvollen chemischen Struktur zusammensetzen. Im HMBC-Spektrum ist deutlich ein Kopplungssignal zwischen den Protonen der N-CH<sub>2</sub>-Gruppe und dem Kohlenstoffatom C-5 sichtbar, an welchem die Methylgruppe gebunden ist. Dies ist nur mit der Struktur 1 erklärbar. In der Struktur 2 würde man eine Kopplung dieser Protonen mit dem die Carboxylgruppe tragenden Kohlenstoffatom erwarten. Weitere Effekte wie die hier nicht gezeigte Kern-Overhauser Verstärkung (NOE) bestätigen diese Zuordnung. Für die Aufnahme und die Auswertung dieser Spektren benötigt man nur wenige Stunden. Davon hätte man vor 90 Jahren wahrscheinlich noch nicht einmal geträumt.

### Danksagung

Der Autor bedankt sich bei Dr. Vibhuti Klingler-Dabral von der Firma BioDeTek für die zur Verfügung gestellte Substanz.

### Literatur

- [1] Auwers v. K. und Hollmann H.: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft, (4), 601–606 (1926)
- [2] Taurins A. und Schneider W. G.: Canad. J. Chem., (38), 1237 (1960)

### ► KONTAKT

**Reinhard Meusinger**  
 Institut für Organische Chemie und Biochemie  
 Technische Universität Darmstadt  
 Tel.: 06151/162774  
 meusi@oc.chemie.tu-darmstadt.de