

Neuere Anwendungen der magnetischen Kernresonanz-Spektroskopie *

Von R. F. ZÜRCHER

Physikalische Laboratorien der CIBA AG, Basel

Summary

Nuclear magnetic resonance (NMR) has taken a firm place among the spectroscopic methods. It has become a rapid and powerful aid in the elucidation of unknown structures and stereochemical questions. This lecture will be mainly concerned with high-resolution proton magnetic resonance which has been employed in the greater part of the work in this field.

The physical principles underlying NMR will be dealt with briefly and the experimental methods explained. The several

causes of the chemical shift (electronegativity, anisotropic susceptibility and electric dipole moment of substituents, hybridization) as well as the origin, interpretation, nomenclature and angular dependence of spin-spin splittings will be discussed and supported with typical examples. Finally, it will be shown how these criteria, together with signal integration and proton-proton spin decoupling may be applied in the unravelling of more complex spectra.

Einleitung

Seit dem vor drei Jahren im Rahmen dieser Fachtagung gehaltenen Vortrag über die magnetische Kern-

* Vortrag, gehalten an der Fachtagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes anlässlich der 2. Internationalen Fachmesse für Laboratoriumstechnik, Meßtechnik und Automatik in der Chemie (ILMAC), 15. bis 20. Oktober 1962, in Basel (Schweiz).

resonanzspektroskopie sind auf diesem Gebiet wieder wesentliche Fortschritte erzielt worden. Dr. NORMAN SHEPPARD aus Cambridge¹ hat damals u. a. auch die wünschbare weitere technische Entwicklung skizziert. Diese ist nicht nur eingetreten, sondern hat wohl in ihrem Umfang selbst Kenner überrascht. So wurde der Forderung nach höherem Magnetfeld Genüge getan. Heute können Geräte für die hochauflösende Protonenresonanz-Spektroskopie käuflich erworben werden, die mit einer Resonanzfrequenz von 60, ja sogar 100 MHz, d. h. einem sehr homogenen Magnetfeld von 23500 Gauß arbeiten². Die Bedienung einzelner Spektrographen wurde wesentlich vereinfacht, und dank besonderer Stabilisierungsmethoden ist die Ermittlung der Signalfrequenzen und der Vergleich der Spektren stark erleichtert worden. Dank der Einführung von Shim-Spulen (Korrektur-Spulen) kann in kürzester Zeit höchste Magnetfeld-Homogenität mit einer Auflösung von fünf Milliardenstel ($5 \cdot 10^{-9}$) des totalen Magnetfeldes erzielt werden. Die Integration der Signale ist inzwischen zu einem quantitativen und exakten Hilfsmittel ausgebaut worden, mit welchem die Aufklärung komplizierterer Strukturen in sehr vielen Fällen erst möglich wird. Die Doppelresonanz zum Zwecke der Kernspin-Entkoppelung, schon länger für Kerne verschiedener Atomart im Gebrauch, wird nunmehr auch erfolgreich zur Abklärung der Spin-Spin-Wechselwirkung von Protonen verwendet. Damit erweist sich die Doppelresonanz immer mehr auch als wertvolles Hilfsmittel zur Struktur-aufklärung unbekannter Substanzen. Die hohen Anforderungen hinsichtlich Substanzmenge und Löslichkeit sind wesentlich herabgesetzt worden. So ist es heute möglich, dank der Verwendung von Mikrozellen³, von höheren Magnetfeldern, von besonderen Stabilisierungsmaßnahmen⁴ und geeigneten Computern⁵, Spektren von Naturstoffen mit einem Molekulargewicht von 300 und mehr mit einigen Mikrogramm Substanz aufzunehmen.

Parallel zu dieser technischen Entwicklung hat sich auch das theoretische Verständnis vertieft. Im Rahmen dieses Vortrages wird es allerdings nur möglich sein, auf einige wenige Zusammenhänge von besonderem praktischem Interesse hinzuweisen.

Physikalische Grundlagen

Zuvor seien die physikalischen Grundlagen der magnetischen Kernresonanz kurz erläutert. Atomkerne mit einem Spin-Drehmoment $I \geq \frac{1}{2}$ (maximal beobachtbarer Wert) besitzen auch ein magnetisches Moment in Richtung der Drehachse, vergleichbar einem Stabmagneten.

¹ N. SHEPPARD, *Chimia* 14 (1960) 145.

² Firma Varian AG, Palo Alto (California, U.S.A.).

³ J. N. SHOOLERY, *Disc. Faraday Soc.* 34 (1962), 104.

⁴ a) R. ERNST und H. PRIMAS, *Disc. Faraday Soc.* 34 (1962) 43.

b) Stabilisator kommerziell erhältlich von der Firma Trüb, Täuber & Co. AG, Zürich (Schweiz).

⁵ O. JARDETZKY, N. G. WADE and J. J. FISCHER, *Nature* 197 (1963) 183, Mnemotron Model 400 Computer of Average Transients.

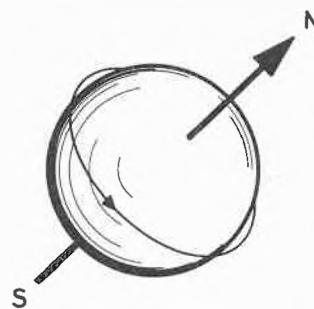


Abb. 1. Rotierender Atomkern mit Spin und magnetischem Moment

Bringt man Substanzen mit solchen Atomkernen in ein homogenes Magnetfeld H_0 , dann können sich die Spinachsen und die dazu parallelen Achsen des magnetischen Moments nur noch unter ganz bestimmten Winkeln zur Richtung des Magnetfeldes H_0 einstellen. Atomkerne mit Spin $I = \frac{1}{2}$ – dazu gehören u. a. Wasserstoffatomkerne, d. h. Protonen, dann Fluor- und Phosphoratomkerne – nehmen zwei Vorzugsrichtungen bezüglich des Magnetfeldes H_0 ein, die parallel und antiparallel genannt werden (Abb. 2). In beiden Stellungen präzediert die Kernspinachse um die Richtung des Magnetfeldes H_0 mit der sogenannten Larmorfrequenz $\nu_0 = \frac{\mu \cdot H_0}{h \cdot I}$. Diese ist also dem magnetischen Moment μ des Atomkernes und der Magnetfeldstärke H_0 proportional. h bezeichnet die Plancksche Konstante und I den maximal beobachtbaren Wert des Kernspins. Für Protonen beispielsweise und ein Magnetfeld von 14100 Gauß beträgt die Larmorfrequenz ν_0 gerade 60 MHz (Megahertz), d. h. die Spinachse eines Protons präzediert in diesem Magnetfeld 60 000 000 mal in der Sekunde. Die parallele Lage der Kernspinachse ist die energetisch günstigere und beim Kernresonanzexperiment beobachten wir den Übergang von dieser in die angeregte, antiparallele Lage. Ein magnetisches Wechselfeld H_1 , das senkrecht zum Magnetfeld H_0 steht und mit der Larmorfrequenz oszilliert, lie-

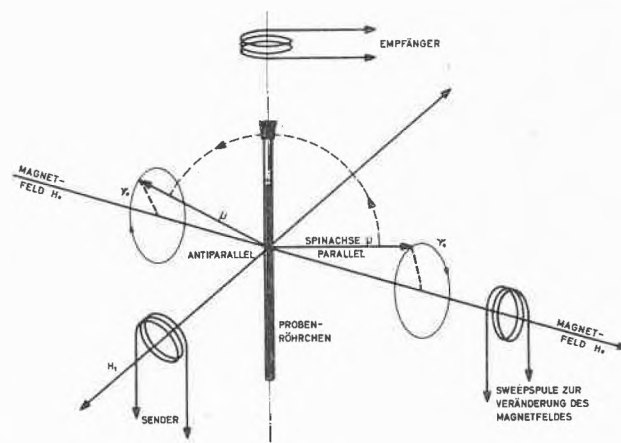


Abb. 2. Das Kernresonanzexperiment⁶

⁶ Diese Skizze wurde in Anlehnung an Abbildung 1-5 des Buches von JOHN D. ROBERTS, *Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw-Hill, New York 1959, entworfen.

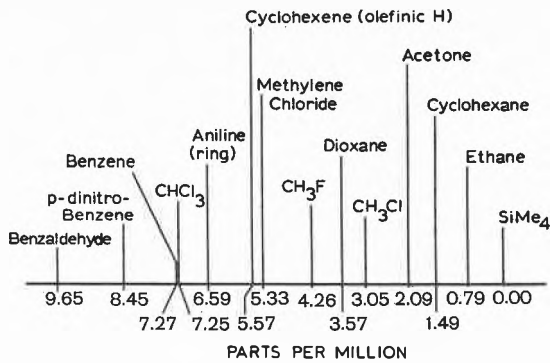


Abb. 3. Chemische Verschiebungen von Wasserstoffatomkernen in organischen Molekeln⁷

fert gerade die für den Übergang benötigte Energie in Form von richtig polarisierter Strahlung. Mit diesem Übergang von der parallelen in die antiparallele Lage ist eine Änderung des Magnetfeldes verbunden, denn jeder beteiligte Atomkern besitzt ja ein magnetisches Moment, und diese Änderung induziert in einer Empfängerspule ein Signal. Anstelle einer getrennten Send- und Empfängerspule kann auch nur eine Spule verwendet werden und die beim Übergang, d. h. bei Resonanz eintretende Absorption von Energie aufgezeichnet werden.

Damit erhält man bei konstantem Magnetfeld H_0 für die verschiedenen Atomarten entsprechend den sehr unterschiedlichen magnetischen Momenten μ Kernresonanzsignale bei Frequenzen, die weit voneinander entfernt sind. Betrachtet man nun das Spektrum von Gasen, Flüssigkeiten oder Lösungen, die z. B. Wasserstoffatome enthalten, dann zeigt sich bei hoher Auflösung, daß nicht alle Protonensignale bei genau gleicher Frequenz auftreten. In Abb. 3 treten (von links nach rechts) zuerst die Signale der Aldehyd- und aromatischen Protonen, dann der olefinischen und schließlich solche von Protonen neben Sauerstoff und Halogenen auf. Ganz rechts sind die Signale der aliphatischen Protonen. Das Auftreten der Signale der gleichen Kernart bei etwas verschiedenen Resonanzfrequenzen nennt man die «chemische Verschiebung», denn sie kann nur durch die chemisch verschiedene Umgebung nicht-äquivalenter Atomkerne erklärt werden, die unterschiedliche Magnetfeldstärken am Orte der einzelnen Atomkerne zur Folge hat. Solche chemischen Verschiebungen lassen sich ganz ähnlich bei sämtlichen Verbindungen mit magnetischen Atomkernen nachweisen. So wurden außer den chemischen Verschiebungen von Verbindungen mit Wasserstoffatomkernen insbesondere auch solche von Bor-11, Kohlenstoff-13, Stickstoff-14, Sauerstoff-17, Fluor-19, Aluminium-27, Silicium-29, Phosphor-31 und Zinn-119 tabelliert^{8,9}.

⁷ Die Figur wurde mit einigen Abänderungen dem Artikel von JAMES N. SHOOLERY in dem Buche: *NMR and EPR Spectroscopy*, The NMR Staff of Varian Associates, Pergamon Press, New York 1960, entnommen.

⁸ H. FOSTER, *Anal. Chem.* 34 (1962) 255 R.

⁹ P. C. LAUTERBUR in *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Band 2, S. 465 ff., Academic Press, New York 1962.

Aufnahmetechnik

Bevor wir uns mit der Ursache dieser chemischen Verschiebungen näher befassen, wollen wir einen Blick auf die Aufnahmetechnik in der Hochauflösungs-Kernresonanz-Spektroskopie werfen. Statt bei konstantem Magnetfeld mit variabler Frequenz zu arbeiten, wird heute praktisch überall die Resonanzfrequenz konstant gehalten und dafür das Magnetfeld mit einer Sweepspule schwach verändert. Die Spektren werden konventionsgemäß so aufgenommen, daß von links nach rechts das Magnetfeld zunimmt. Links in einem Spektrum haben wir also tiefes Feld, rechts hohes Feld. Für die Aufnahme von Protonenresonanzspektren ist es heute, außer in Spezialfällen, allgemein üblich, wenn immer möglich Tetramethylsilan als interne Referenz zu verwenden, d. h. das Signal der äquivalenten Methylprotonen des Tetramethylsilans ist der Fixpunkt, auf den alle übrigen Signale bezogen werden, und es gilt folgende Gleichung:

$$\delta = \frac{H_{\text{Substanz}} - H_{\text{Referenz}}}{H_{\text{Referenz}}} = \frac{\nu_{\text{Substanz}} - \nu_{\text{Referenz}}}{\nu_{\text{Referenz}}} = \frac{\Delta\nu}{\nu_{\text{Referenz}}}$$

δ chemische Verschiebung in p. p. m.
(p. p. m. = parts per million = 10^{-6})
 H magnetische Feldstärke
 ν Resonanzfrequenz

Die Angabe der chemischen Verschiebung δ in der dimensionslosen Einheit parts per million (p. p. m.) hat den Vorteil, unabhängig von der Magnetfeldstärke oder Resonanzfrequenz zu sein. Die chemische Verschiebung, ausgedrückt in p. p. m., bleibt daher immer dieselbe, ob sie nun bei 25, 60 oder 100 MHz, d. h. bei schwachem oder starkem Magnetfeld gemessen wird. Oft wird für die chemische Verschiebung statt dessen $\Delta\nu$, der Frequenzunterschied zwischen Substanzsignal und Referenzsignal, angegeben. Dabei muß aber immer gleichzeitig angezeigt werden, auf was für eine Resonanzfrequenz sich diese Angaben beziehen. Gerade in der Protonenresonanz-Spektroskopie wird heute allerdings meistens das Vorzeichen dieser Gleichung umgekehrt, was den Vorteil mit sich bringt, daß die Signale der Substanz, die fast immer bei tieferem Magnetfeld auftreten als dasjenige des Tetramethylsilans, positives Vorzeichen erhalten.

Bei Protonenresonanzspektren ist die Wahl des Lösungsmittels von Bedeutung. Die meisten guten organischen Lösungsmittel enthalten nämlich Protonen, die große Teile des Spektrums verdecken. Es bürgert sich daher immer mehr ein, deuterierte Lösungsmittel zu verwenden. Die häufigsten sind Deuteriochloroform und schweres Wasser.

Ursachen der chemischen Verschiebungen

Wir wollen uns nun den chemischen Verschiebungen zuwenden. Welches sind die Ursachen derselben, woher kommen die Unterschiede? Es lassen sich vor allem vier Ursachen dafür anführen¹⁰:

¹⁰ Chemische Verschiebungen zufolge von Wasserstoffbrückenbildung werden hier nicht untersucht.

1. Elektronegative Substituenten,
2. Änderungen der Hybridisierung,
3. magnetische Anisotropie entfernter Elektronenverteilungen,
4. elektrische Feldeffekte.

Wir wollen die Wirkungsweise dieser verschiedenen Ursachen der Reihe nach untersuchen. Jeder Atomkern in einer Molekel ist von seinen Elektronen umgeben, von denen ein Teil oder alle an Bindungen beteiligt sind. Diese den Kern umgebende Elektronenwolke führt unter dem Einfluß des Magnetfeldes eine Präzessionsbewegung aus, die im allgemeinen Anlaß zu einem Gegenfeld gibt. Der Atomkern spürt also nicht das volle Magnetfeld, sondern wird abgeschirmt. Sind nun im Molekülgerüst elektronegative Substituenten in der Nähe des betrachteten Atomkerns, dann ziehen diese gewissermaßen die Elektronen vom Atomkern weg: die Abschirmung wird schwächer, das Gegenfeld, das vom äußeren Magnetfeld H_0 überwunden werden muß, kleiner, und das Resonanzsignal tritt schon bei tiefem Magnetfeld auf.

Änderungen der Hybridisierung spielen bei allen Atomkernen außer bei Protonen eine ganz wesentliche Rolle. Die chemischen Verschiebungen der Fluorverbindungen lassen sich grob, diejenigen der Zinn-119-Verbindungen sogar fast ausschließlich dadurch erklären.

Daß aber noch andere Ursachen als die schon genannten eine Rolle spielen müssen, sieht man am Beispiel des Benzols und anderer aromatischer Verbindungen, deren Protonensignale bei bedeutend tieferem Feld auftreten als etwa diejenigen von konjugierten Dienen. Es zeigt sich, daß dafür die magnetische Anisotropie des Benzolrings verantwortlich ist, indem bei senkrechtem und nur bei senkrechtem Einfall des Magnetfeldes – daher die Anisotropie – die fast frei beweglichen π -Elektronen des Benzolrings zirkulieren und wie eine elektro-

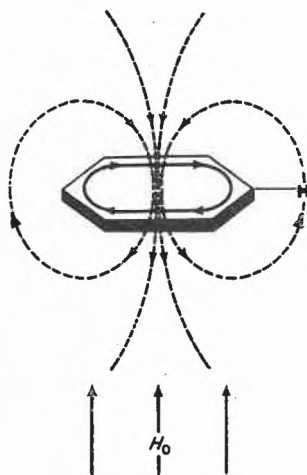


Abb. 4. Die diamagnetische Anisotropie des Benzolkerns¹¹

¹¹ Figur aus dem Buche von L. M. JACKMAN, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon Press, London 1959, S. 19.

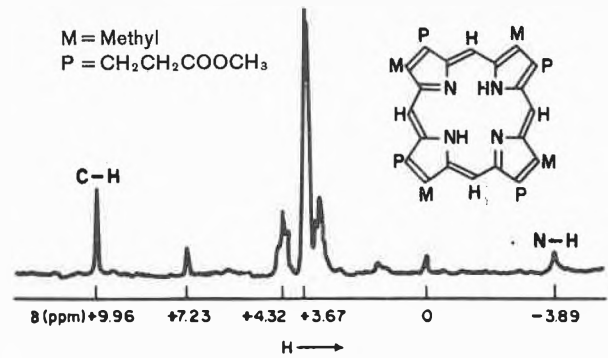


Abb. 5. Protonenresonanzspektrum des Coproporphyrin-I-methyl-esters in $CDCl_3$ ¹²

magnetische Spule wirken, die in der Mitte ein Gegenfeld und außen ein Zusatzfeld zu H_0 erzeugt. Am Orte der Protonen tritt deshalb ein Zusatzfeld auf, so daß schon bei tiefem Magnetfeld die Resonanzbedingung für diese erfüllt ist (Abb. 4). Aufschlußreich ist in diesem Zusammenhang das Protonenresonanzspektrum des Coproporphyrin-I-methyl-esters (Abb. 5). In diesem Gebilde können mehrere Ringströme zirkulieren. Die äußeren Protonen sind unter deren Einfluß nach außerordentlich tiefem Feld verschoben, wogegen das Signal der inneren, NH-Protonen bei ganz außergewöhnlich hohem Feld auftritt. Aber nicht nur aromatische Systeme mit ihren frei beweglichen π -Elektronen sind magnetisch anisotrop. Diese Eigenschaft ist vielmehr praktisch allen Bindungen gemeinsam. Auch die aliphatische Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung scheint anisotrop und daher wenigstens teilweise, z. B. für die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der äquatorialen und axialen Wasserstoffatome von Cyclohexanderivaten verantwortlich zu sein, wenn man nicht das Vorhandensein von Ringströmen der σ -Elektronen annimmt¹³.

Als letzte Ursache der chemischen Verschiebungen wurden die elektrischen Feldeffekte erwähnt. Wir wollen nur auf einen derselben eintreten, und zwar auf den Beitrag, den elektrische Dipole zur chemischen Verschiebung leisten. Elektrische Gruppendifole, z. B. diejenigen der Carbonylgruppen im Anthrachinon (Abb. 6), erzeugen ein elektrisches Feld, das auch eine Komponente in Richtung einer C—H-Bindung haben kann und damit die Bindungselektronen verschiebt. Das Dipolmoment eines Substituenten wirkt also durch den Raum gleich oder entgegengesetzt wie elektronegative Substituenten durch das Molekülgerüst, deren Wirkung im allgemeinen mit der Zahl der dazwischenliegenden Bindungen rasch abnimmt. Buckingham¹⁴ hat die Größe dieses Einflusses theoretisch abgeschätzt. Mit Hilfe dieses Modells war er imstande, beim Nitrobenzol die Lage der Signale der *ortho*-, *meta*- und *para*-Protonen anzugeben. Auch bei

¹² E. D. BECKER und R. B. BRADLEY, *J. Chem. Physics* 31 (1959) 1413. Vgl. auch die Besprechung von W. D. PHILLIPS in *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Band 2, S. 411, Academic Press, New York 1962.

¹³ R. F. ZÜRCHER, *J. Chem. Physics* 37 (1962) 2421.

¹⁴ A. D. BUCKINGHAM, *Can. J. Chem.* 38 (1960) 300.

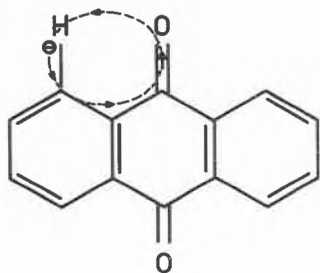


Abb. 6. Die Wirkung eines elektrischen Dipols, dargelegt am Beispiel des Anthracinons

der Carbonylgruppe scheint neben dem Einfluß der magnetischen Anisotropie vor allem deren elektrischer Dipol wesentlich zur chemischen Verschiebung der benachbarten Protonen beizutragen.

Spin - Spin - Wechselwirkungen

Wir wollen uns nun den Kernspin-Kernspin-Wechselwirkungen zuwenden. Wenn die Molekeln Taumbewegungen ausführen, wie dies in Flüssigkeiten und Gasen der Fall ist, dann mitteln sich die direkten magnetischen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Kernspins heraus, und es bleiben nur noch die durch die Bindungselektronen vermittelten Spin-Spin-Wechselwirkungen übrig. Ihr Zustandekommen kann vereinfacht etwa so erklärt werden, daß ein Atomkern die ihn umgebenden Elektronen polarisiert und so über dieses Medium am Orte eines Nachbarkerns ein Zusatz- oder Gegenfeld zu H_0 erzeugt, je nachdem, ob er selbst parallel oder antiparallel zum Magnetfeld H_0 steht. Die Größe der Wechselwirkung, ausgedrückt durch die Kopplungskonstante J , wird in Hertz angegeben. Da diese Wechselwirkung immer besteht und nicht erst unter dem Einfluß eines Magnetfeldes zustande kommt wie die chemische Verschiebung, ist sie unabhängig von der Magnetfeldstärke. Wir wollen diesen Sachverhalt an einem einfachen Beispiel ansehen, nämlich anhand des Spektrums der 5-Ring-Protonen des Azulens (Abb. 7). Wegen der Symmetrie dieser Molekel sind die Protonen in den Stellungen

gen 1 und 3 äquivalent, und ihre Signale fallen also zusammen. Das Proton in Stellung 2, dessen Signal bei tieferem Feld erscheint, tritt nun über die Bindungen 2-1 bzw. 2-3 mit den Protonen 1 und 3 in Wechselwirkung, und je nachdem, ob es parallel oder antiparallel zum Magnetfeld H_0 steht – es hat von beiden Sorten fast gleich viel – tritt am Orte der äquivalenten Protonen 1 und 3 ein Zusatz- oder Gegenfeld auf und ihr Signal erscheint bei etwas höherem oder tieferem Feld: wir erhalten ein Dublett. Die Protonen 1 und 3 ihrerseits können beide parallel, das eine parallel, das andere antiparallel oder umgekehrt stehen, was für das Proton 2 auf dasselbe herauskommt, oder beide können antiparallel sein. Insgesamt gibt es also drei Möglichkeiten, von denen die mittlere doppelt so häufig ist wie die beiden andern. Es entsteht ein Triplet. Um die Sache interessanter zu gestalten, hat die Natur für Komplikationen gesorgt. So einfach, wie in diesem Schema angedeutet, liegt der Fall nämlich nur, wenn der Unterschied der chemischen Verschiebung δ – hier zwischen dem Signal des Protons 2 einerseits und zwischen demjenigen der Protonen 1 und 3 andererseits – groß ist gegenüber der Kopplungskonstanten J , die ein Maß bildet für die Stärke der Wechselwirkung. Diese ist im allgemeinen um so kleiner, je mehr Bindungen zwischen zwei gekoppelten Atomkernen liegen. Wenn δ vergleichbar wird mit J , dann können die Aufspaltungsbilder nicht mehr sofort angegeben werden, sondern es müssen Übergangsenergien und -intensitäten nach den üblichen Methoden der Quantenmechanik bestimmt werden, eine Aufgabe, die sich nur in ganz einfachen Fällen ohne elektronische Rechenmaschine durchführen läßt. Unterhalb des Spektrums sind die streng zu erwartenden Signale angegeben, die nur darum nicht sichtbar sind, weil die Auflösung zu gering ist.

Wir wollen in der Folge ein paar typische Aufspaltungsbilder ansehen, bei denen der Unterschied der chemischen Verschiebung wesentlich größer ist als die Kopp-

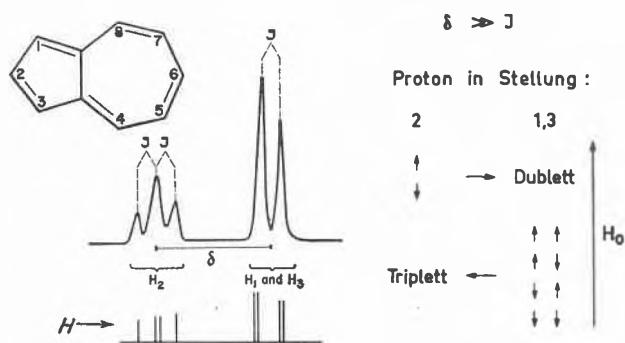


Abb. 7. Protonenresonanzspektrum des 5-Ringes des Azulens¹⁵

¹⁵ Für eine ausführliche Diskussion desselben wird auf J. A. POPLE, W. G. SCHNEIDER and H. J. BERNSTEIN, *High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance*, McGraw-Hill, New York 1959, S. 254, verwiesen.

Protonenresonanzspektrum von

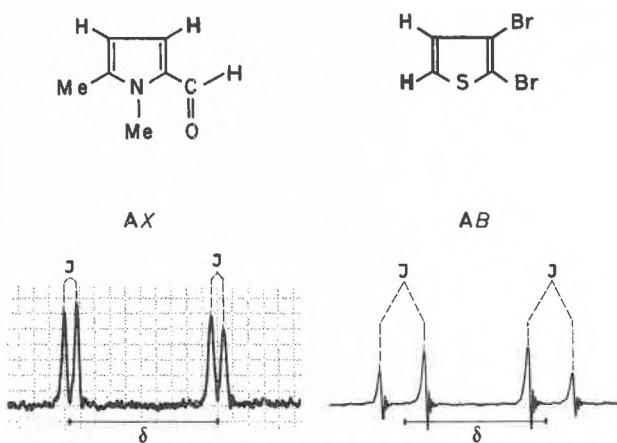
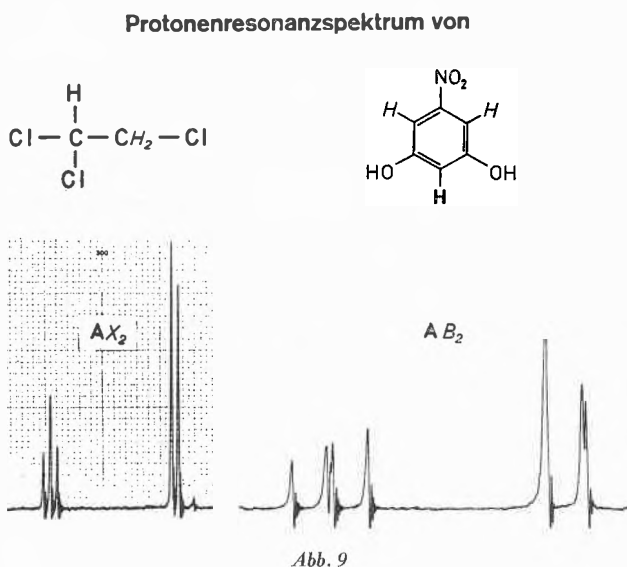


Abb. 8

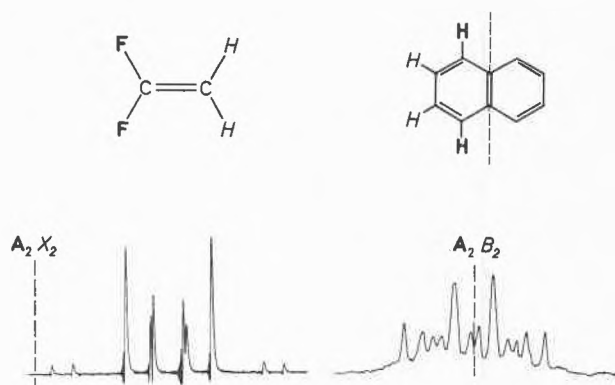
lungskonstante J , und gleichzeitig wollen wir vergleichen, wie die Spektren sich in konkreten Fällen verändern, wenn diese Voraussetzung nicht mehr zutrifft.

An dem Pyrrol-Derivat in Abb. 8, links, interessieren uns nur die beiden Ring-Protonen¹⁶. Diese geben Anlaß zu einem sogenannten AX-Spektrum. Es ist allgemein üblich, diese beiden, im Alphabet weit auseinanderliegenden Buchstaben für zwei in Wechselwirkung stehende Atomkerne zu verwenden, wenn ihre chemische Verschiebung sehr verschieden ist oder wenn es sich um Kerne verschiedener Atomarten handelt. Das Proton A kann parallel oder antiparallel zum Magnetfeld H_0 stehen, also spaltet es das Signal des Protons X in ein Dublett auf, und dasselbe gilt umgekehrt für das Proton X, alles natürlich mit der gleichen Kopplungskonstanten. Beim Dibromothiophen in Abb. 8, rechts, sieht die Sache schon etwas anders aus¹⁷. Hier ist der Unterschied der chemischen Verschiebung δ ¹⁸ kleiner und damit vergleichbar mit der Kopplungskonstanten J . Daher auch die Bezeichnung AB-Spektrum.

Beim 1,1,2-Trichloräthan¹⁶ in Abb. 9, links, spaltet das einzelne Proton, das wir mit A bezeichnen, die äquivalenten Methylenprotonen X in gewohnter Weise in ein Dublett auf. Deren Fläche entspricht genau zwei Protonen, wie die elektronische Integration ergibt. Wie im Falle des Azulens ist das Signal des einzelnen Protons ein Triplet, hervorgerufen durch die beiden äquivalenten X-Protonen. Das 3-Nitrosorcin in Abb. 9, rechts, gibt Anlaß zu einem AB₂-Spektrum¹⁹. Alle Signale sind



Protonenresonanzspektrum von



nun viel näher zusammengedrückt. Die Mittellinie des ehemaligen Triplets spaltet sich in ein Dublett auf, und so tun es auch die beiden Signale des ehemaligen Dubletts.

Wir sehen uns weiter ein A₂X₂-Spektrum und ein A₂B₂-Spektrum an (Abb. 10). So wie ein AX- und ein AB-Spektrum aus spiegelbildlich gleichen Teilen bestehen, ist dies auch der Fall bei diesen Spektren. Wenn immer ein kompliziertes, aber symmetrisches Spektrum vorliegt, ist die Chance groß, daß es sich um diesen Kopplungstypus handelt. Das Spektrum des 1,1-Difluoräthylens¹⁹ in Abb. 10, links, das aus einem Protonen- und einem ¹⁹F-Resonanzspektrum besteht, ist vom A₂X₂-Typus, d. h. die beiden Protonen einerseits und die beiden Fluoratomkerne andererseits, ebenfalls mit Kernspin $I = \frac{1}{2}$, sind unter sich äquivalent, und die A- und X-Signale liegen natürlich sehr weit auseinander. Beim Naphthalin²¹ in Abb. 10, rechts, rücken die Signale zusammen, und da die Kopplung zwischen den Protonen in verschiedenen Ringen vernachlässigt werden kann, haben wir ein A₂B₂-Spektrum vor uns.

Mit dieser Auswahl von Kopplungstypen wollen wir es bewenden lassen und die Winkelabhängigkeit der Spin-Spin-Kopplungskonstanten etwas genauer betrachten. Wir haben gesehen, daß die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen die verschiedene elektronische Umgebung widerspiegeln, in der sich Atomkerne innerhalb einer Molekel befinden. Die Größe der Spin-Spin-Wechselwirkung ihrerseits, ausgedrückt durch die Kopplungskonstante J , ist ein Maß für solche Bindungsparameter, wie Hybridisierung, Ionencharakter und Konjugation. KARPLUS, GUTOWSKY und Mitarbeiter²² waren imstande, mittels Rechnungen nach der « Valence Bond »-Methode Voraussagen über die Winkelabhängigkeit der Kopplungskonstante zwischen den geminalen Protonen H—C—H zu machen. Für den Tetraederwinkel von 109°28' wird demzufolge eine Kopplungskonstante von

¹⁶ NMR Spectra Catalog compiled by N.S. BHACCA, L.F. JOHNSON and J.N. SHOOLERY of the Instrument Division of Varian Associates, Palo Alto (California, U.S.A.) 1962.

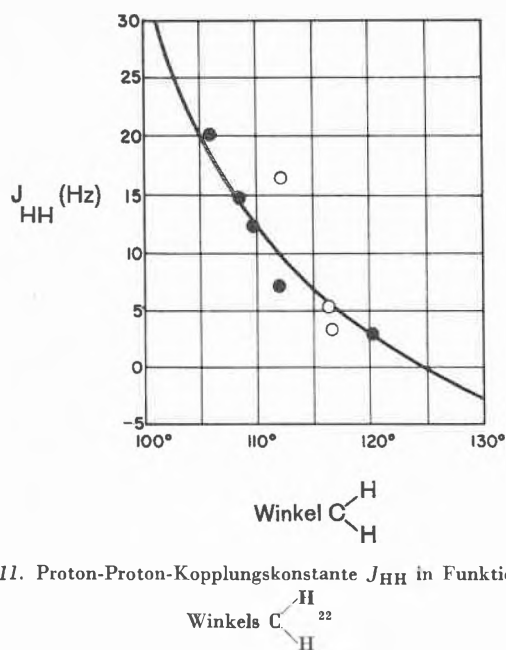
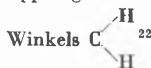
¹⁷ P.L. CORIO, Chem. Rev. 60 (1960) 377.

¹⁸ Die beiden Spektren in Abb. 8 sind nicht im gleichen Maßstab aufgetragen.

¹⁹ Spektrum aus dem Buch von J.D. ROBERTS, An Introduction to the Analysis of Spin-Spin Splitting in High-Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectra, W. A. Benjamin, New York 1961, wo auch eine eingehende Behandlung des Stoffes geboten wird.

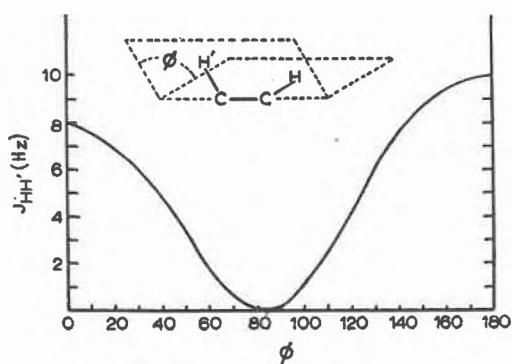
²⁰ Nur das Protonenresonanzspektrum ist abgebildet. Das Fluorkernresonanzspektrum ist spiegelbildlich gleich.

²¹ S. Anm. 15, S. 148.

Abb. 11. Proton-Proton-Kopplungskonstante J_{HH} in Funktion des

12 bis 15 Hz erwartet; für eine endständige Vinylgruppe, wo der Winkel zwischen den beiden geminalen Protonen rund 120° beträgt, eine solche zwischen etwa 0 bis 4 Hz. Die Erfahrungswerte stimmen gut mit den rein theoretisch gewonnenen Daten überein (Abb. 11).

Nochmals eine andere Winkelabhängigkeit, nämlich im System $H-C-C-H'$, wurde ebenfalls theoretisch berechnet und führt zu der in Abb. 12 gezeigten Kurve und Gleichung für die Kopplungskonstante in Abhängigkeit des Diederwinkels zwischen den Ebenen $H-C-C$ und $C-C-H'$ ²³. In Cyclohexanderivaten erwarten wir also z. B. für die Kopplungskonstante zwischen zwei benachbarten axialen Protonen, bei denen der Diederwinkel 180° beträgt, nach dieser Kurve etwa 10 Hz.



Gleichung von KARPLUS

$$J_{HH'} = \begin{cases} 8,5 \cos^2 \Phi - 0,28 \text{ Hz} & \text{für } 0^\circ \leq \Phi < 90^\circ \\ 9,5 \cos^2 \Phi - 0,28 \text{ Hz} & \text{für } 90^\circ \leq \Phi \leq 180^\circ \end{cases}$$

Abb. 12. Proton-Proton-Kopplungskonstante $J_{HH'}$ in Funktion des Diederwinkels Φ ²³

²² H. S. GUTOWSKY, M. KARPLUS und D. M. GRANT, *J. Chem. Physics* 31 (1959) 1278.

²³ M. KARPLUS, *J. Chem. Physics* 30 (1959) 11.

Der häufigste Wert liegt bei 8 bis 9 Hz. Diese Gleichung stimmt etwas weniger gut mit den in Wirklichkeit erhaltenen Werten überein als die vorangehende, die sich auf die geminalen Protonen bezog. Es scheint, daß die hier auftretenden Konstanten etwas von der Elektro-negativität der Substituenten abhängen. In vielen praktisch auftretenden Fällen sind wir aber auch gar nicht auf genaue Werte angewiesen, indem es sich z. B. darum handelt, in einem Cyclohexanderivat festzustellen, ob ein Substituent axial oder äquatorial angeordnet ist, und damit das Proton am selben Kohlenstoffatom mit einer großen oder kleinen Kopplungskonstanten zu den benachbarten Protonen hinüberkoppelt.

Die Fülle an Information, die bei Einsatz aller praktischen und theoretischen Hilfsmittel u. U. aus einigen wenigen Kernresonanzspektren herausgeholt werden kann, ist durch manche Beispiele aus der Literatur zu belegen. Hier sei nur auf das Plumericin und verwandte Stoffe hingewiesen, deren Strukturen von H. SCHMID und Mitarbeitern²⁴ wesentlich auch mit Hilfe der Protonenresonanzspektroskopie aufgeklärt worden sind. Bei der Diskussion der sehr schön aufgespaltenen Spektren wird in ausgiebigem Maße von der Diederwinkelabhängigkeit der Kopplungskonstante zwischen zwei Protonen Gebrauch gemacht.

Doppelresonanz

Zum Abschluß wollen wir noch auf die Doppel- und Mehrfachresonanztechnik eingehen, die nun auch für Atomkerne der gleichen Art möglich ist. Mit einem Doppelresonanzexperiment wird bezweckt, ausgewählte Spin-Spin-Wechselwirkungen aufzuheben und damit das Spektrum zu vereinfachen und den Beweis für die Kopplung bestimmter Kerne untereinander zu erbringen. Dies geschieht durch Anwendung eines zweiten hochfrequenten Wechselfeldes neben demjenigen zur Aufzeichnung des Resonanzsignals. Dieses zweite Wechselfeld versetzt die gekoppelten Kernspins in kräftige Resonanz und bringt sie dabei zu häufigem Umklappen. Dadurch mittelt sich ihre Wirkung auf den Atomkern heraus, dessen Signal gerade aufgenommen wird und das nun weniger oder gar nicht mehr aufgespalten ist. Die Doppelresonanztechnik kann von großer Hilfe sein bei Strukturaufklärungen unbekannter Substanzen. Sie eröffnet geradezu eine neue Dimension, denn in einem gewöhnlichen Kernresonanzspektrum sehen wir zwar alle Signale, aber wir wissen noch nicht, welche unter ihnen zu räumlich benachbarten Atomkernen gehören. Diese neue Information webt das Netz nochmals wesentlich enger. Ein schönes Beispiel für den Wert dieser Methode bei der Strukturaufklärung komplizierterer Molekeln stellt die Arbeit von BHACCA, WOLF und KWOK²⁵ dar. Mit Hilfe der

²⁴ G. ALBERS-SCHÖNBERG und H. SCHMID, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1447.

²⁵ N. BHACCA, M. E. WOLFF und R. KWOK, *J. Amer. Chem. Soc.*, im Druck. Wir sind den Autoren für die Überlassung der Spektren vor der Publikation zu Dank verpflichtet.

Doppel- und Dreifachresonanztechnik konnten diese Autoren z. B. nachweisen, daß zufolge des Einflusses der Carbonylgruppe (und vielleicht auch des Lactonsauerstoffes) des $2\beta,19$ -Lactons der $2\beta,17\beta$ -Dihydroxy-3,3-dimethoxy-5 α H-androstan-19-säure das Signal des 1β -Wasserstoffatoms nach ungewohnt tiefem Magnetfeld, nämlich nach 2,61 p.p.m., verschoben wird. Die Protonenresonanzspektren wurden bei 100 MHz, d. h. mit dem stärksten heute kommerziell erhältlichen Kernresonanz-Spektrographen, aufgenommen

Diskussion eines Spektrums

Die Möglichkeiten, die sich aus dem Zusammenspiel all der besprochenen Hilfsmittel ergeben, sollen zum Schluß am Protonenresonanzspektrum des 11-Acetoxy-9,10-dihydro-9,10-äthano-anthracens²⁶ aufgezeigt werden (Abb. 13).

Bei 432,6 Hz (7,21 p.p.m.) tritt das Maximum des Signalkomplexes der acht aromatischen Protonen H(g) auf. Die nächsten drei aufgespaltenen Signale zwischen 250 und 315 Hz stammen, wie die elektronische Integration zeigt, von je einem Proton, zusammen also drei Protonen. Die Zuordnung des Dubletts bei 271,2/274,5 Hz drängt sich sofort auf. Es kann sich nur um das Signal von H(e) handeln, indem H(e) nur durch H(f) merklich, und zwar in ein Dublett, aufgespalten wird. Die Kopplungskonstante $J_{ef} = 3,3$ Hz verträgt sich gut mit derjenigen, die auf Grund der Gleichung von KARPLUS und einem Diederwinkel von 60° , wie er hier vorliegt, erwartet wird. Auch das Triplett mit Zentrum bei 257,2 Hz (4,29 p.p.m.) kann zufolge seiner chemischen Verschiebung und seines Aufspaltungsbildes rasch dem Brückenkopf-Wasserstoffatom H(d) zugeordnet werden. Wie das Dreiding-Modell zeigt, beträgt der Diederwinkel zwischen H(d) und H(a) wie auch zwischen H(d) und H(c), den beiden Äthanomethylenprotonen, je 60° , d. h. die Kopplungskonstante muß in beiden Fällen etwa gleich groß sein, und zwar wieder etwa 3 Hz, wie schon im Fall J_{ef} . Diese beiden ungefähr gleichen Kopplungskonstanten ($J_{ad} \sim J_{cd} \sim 2,7$ Hz) spalten H(d) in ein Triplett auf. Das Dublett von Triplets mit Zentrum bei 306,7 Hz (5,11 p.p.m.) verträgt sich gut mit dem Aufspaltungsbild, das für H(f) zu erwarten ist. Die Atome H(f)—C—C—H(c) liegen in der gleichen Ebene, so daß der Diederwinkel also 0° beträgt und nach der Gleichung von KARPLUS eine Kopplungskonstante zwischen H(f) und H(c) von rund 8 Hz vorauszusehen ist. Die gemessene Kopplungskonstante J_{cf} ist 8,9 Hz. Der Diederwinkel zwischen H(f) und H(a) beträgt 120° . Wir erwarten daher eine Kopplungskonstante J_{af} von ungefähr 3 Hz. Das Aufspaltungsbild bestätigt dies vollauf, indem nämlich nur eine Kopplungskonstante von un-

gefähr gleicher Größe wie J_{ef} (also $J_{af} \sim J_{ef}$) imstande ist, das durch J_{cf} erzeugte Dublett weiter in zwei Triplets aufzuspalten.

Es verbleibt noch die Aufklärung der Signale zwischen 80 und 155 Hz, an denen fünf Protonen beteiligt sind. Das große Signal bei 113,3 Hz (1,89 p.p.m.) kann wegen seiner chemischen Verschiebung gegenüber Tetramethylsilan und der Tatsache, daß es sich um ein scharfes, un-aufgespaltenes Signal, hervorgerufen durch drei Protonen, handelt, sofort der Acetatgruppe zugeordnet werden. Die restlichen Signale dieses Bereiches können nur noch von den beiden Wasserstoffatomen H(a) und H(c) herrühren, die Anlaß zu einem modifizierten AB-Spektrum geben. Wie wir weiter oben herleiteten, beträgt die Kopplungskonstante J_{ad} 2,7 Hz, und J_{af} ist ungefähr gleich groß. Wir erwarten daher, daß die eine Hälfte des AB-Spektrums, die aus zwei Signalen verschiedener Intensität besteht (s. Abb. 8, rechts), weiter in zwei Triplets verschiedener Intensität aufgespalten wird. Wir finden die Zentren dieser beiden Triplets bei 84,3 Hz und 98,0 Hz. Dieser Teil des Spektrums muß daher von H(a) herrühren. Die nun noch verbleibende Aufgabe, das Zustandekommen der Aufspaltung des H(c)-Signals zu erklären, ist einfach. H(c) gibt Anlaß zur andern Hälfte des AB-Spektrums. Die beiden Signale verschiedener Intensität werden durch die großen und kleinen Kopplungskonstanten J_{cf} (8,9 Hz) und J_{cd} (2,7 Hz) je in Dubletts aufgespalten, zusammen also in acht einzelne Signale.

Diese plausible Erklärung des Protonenresonanzspektrums kann nun noch weiter erhärtet werden mit Hilfe der Doppel- und Mehrfachresonanztechnik. Durch die Aufhebung der Wechselwirkung zwischen bestimmten Protonen, d. h. durch Entkopplung bestimmter Spins, kann das Aufspaltungsbild wesentlich vereinfacht und gleichzeitig die Richtigkeit der bisherigen Zuordnung geprüft werden.

In Abb. 13, Zeile DR, sind sämtliche Doppelresonanzspektren angegeben, die sich überhaupt aufnehmen lassen, d. h. je eine Kopplung der Protonen H(a), H(c), H(d), H(e) und H(f) untereinander ist aufgehoben. Keine Doppelresonanzspektren können aufgenommen werden von den nur unter sich gekoppelten aromatischen Protonen und den mit keinen andern Protonen in Wechselwirkung stehenden Protonen H(b) der Acetatgruppe. Ebensovienig können die Protonen H(a) von H(c) entkoppelt werden, da der Unterschied ihrer chemischen Verschiebungen von ähnlicher Größe ist wie ihre Kopplungskonstante. Es sei hier nur auf ein Doppelresonanzspektrum hingewiesen, dasjenige des Protons H(e), dessen einzige Kopplung, diejenige mit H(f), durch häufiges Umklappen des Kernspins von H(f) während der Registrierung des Signals von H(e) aufgehoben ist, wodurch das ehemalige Dublett zu einem Singlett kollabiert [H(e; \tilde{f})].

In Abb. 13, Zeile TR, sind die Dreifachresonanzspektren aufgezeichnet, die entstehen, wenn gleichzeitig die

²⁶ Anstelle der am Vortrag diskutierten Arbeiten der Referenzen 24 und 25 tritt die Besprechung dieses Spektrums. Wir danken Herrn Dr. M. WILHELM (CIBA AG) für die Herstellung und Überlassung dieser Verbindung. Herrn A. BORER verdanken wir die Aufnahme der Spektren.

Spin-Spin-Kopplung eines Protons mit zwei andern Protonen aufgehoben wird. In dieser Weise werden z. B. die einzigen beiden Kopplungen des Protons H(d), nämlich diejenigen mit H(a) und H(c), gleichzeitig zum Ver-

schwinden gebracht, und es resultiert ein Singlett [H(d; \bar{a} , \bar{c})]. Ein anderes schönes Beispiel bieten die Protonen H(a) und H(c), die nach Aufhebung der Spin-Spin-Wechselwirkungen mit H(d) und H(f) nur noch

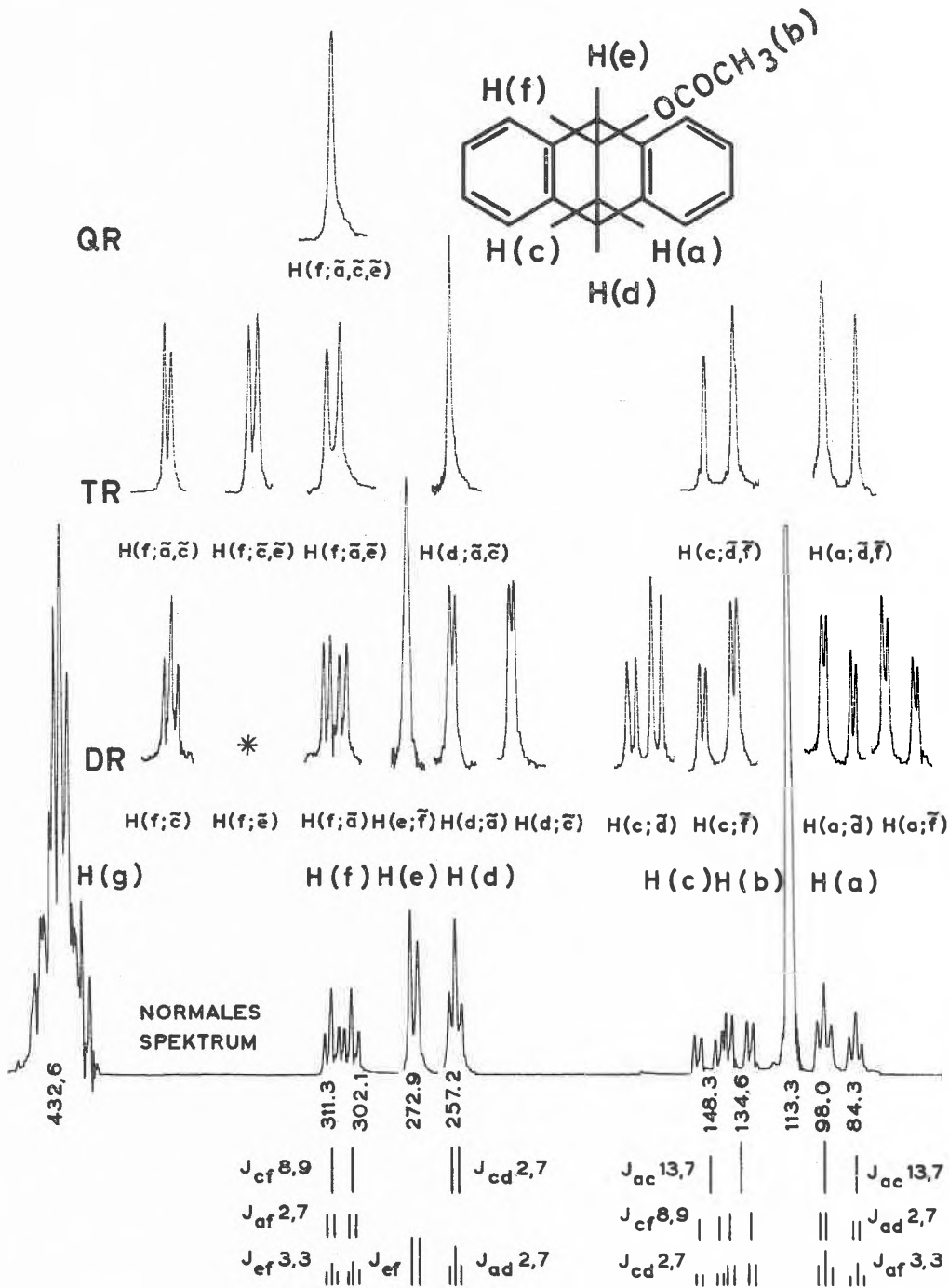


Abb. 13. Protonen- und Mehrfachresonanzspektren des 11-Acetoxy-9,10-dihydro-9,10-äthanoanthracens in $CDCl_3$ bei 60 MHz (Tetramethylsilan: 0 Hz). Unterhalb des normalen Protonenresonanzspektrums ist das Zustandekommen der Aufspaltungsbilder skizziert. Die Abkürzungen DR, TR und QR bezeichnen in dieser Reihenfolge Doppel-, Dreifach- und Vierfachresonanzspektren. Die Tilde über einem Buchstaben bedeutet, daß das Proton ohne Tilde von dem (oder den) betreffenden Atomkern(en) entkoppelt wurde. Alle Angaben sind in Hz

* Das Doppelresonanzspektrum H(f; \bar{e}) konnte nicht aufgenommen werden.

durch J_{ac} untereinander gekoppelt sind und so Anlaß zu einem typischen AB-Spektrum geben $[H(c; \vec{d}, \vec{f})]$ und $H(a; \vec{d}, \vec{f})$.

Durch Vierfachresonanz (QR) können sämtliche Spin-Spin-Wechselwirkungen mit $H(f)$, dem Proton am gleichen Kohlenstoffatom wie der Acetatrest, zum Verschwinden gebracht werden, und es entsteht ein Singlett $[H(f; \vec{a}, \vec{c}, \vec{e})]$.

Dieser Ausschnitt aus der magnetischen Kernresonanz-Spektroskopie konnte naturgemäß nur einen kleinen Teil des Schaffens auf diesem Gebiete berücksichtigen. Ich hoffe dennoch, daß daraus hervorgegangen ist, wie wirkungsvoll bei relativ kleinem Zeitaufwand diese Methode gerade bei Strukturaufklärungen eingesetzt werden kann, wobei die neueren Erkenntnisse und Arbeitsweisen zu immer detaillierteren Auskünften verhelfen.