



# Введение в спектроскопию ЯМР высокого разрешения

практическое использование

Москва  
2021

Ивченко Павел Васильевич  
[phpasha1@yandex.ru](mailto:phpasha1@yandex.ru)

## Наши цели

- научиться грамотному анализу рутинных и более-менее сложных спектров ЯМР
- научиться грамотно вести протокол исследований
- научиться качественно представлять спектральные данные

## План презентации

Что такое спектроскопия ЯМР. Магнитные ядра. Спектр ЯМР. Химический сдвиг. Спин-спиновое взаимодействие. Спектроскопия на ядрах  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ .

Специфика прямой и обратной задач

- прямая задача: подтверждение предполагаемой структуры продукта, установление степени его чистоты.
- обратная задача: установление молекулярной структуры неизвестного соединения по его спектрам.

Анализ рутинных спектров

- спектры ЯМР  $^1\text{H}$
- спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$
- спектры ЯМР  $^{31}\text{P}$

Когда и зачем нужно использовать специальные методики? Примеры использования.

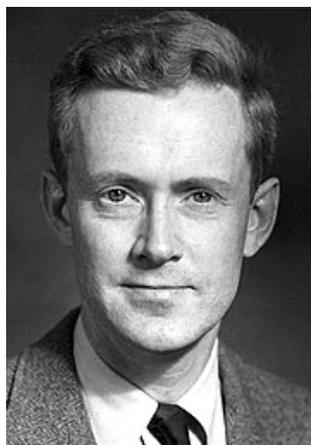
Приготовление образца для регистрации спектра, обработка, хранение и систематизация результатов

## Немного истории

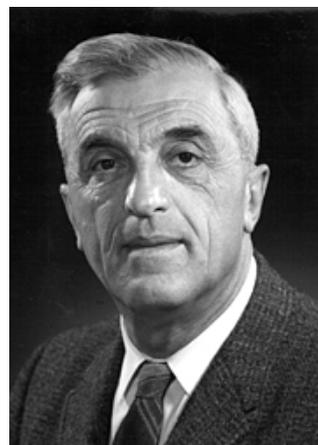


Isidor Isaac Rabi  
1898-1988

Нобелевская премия по физике (1944) 'for his resonance method for recording the magnetic properties of atomic nuclei'



Edward Purcell  
1912-1997



Felix Bloch  
1905-1983

Нобелевская премия по физике (1952) 'for their development of new ways and methods for nuclear magnetic precision measurements'



Richard Ernst  
1933

Нобелевская премия по химии (1991) 'for his contributions to the development of the methodology of high resolution nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy'

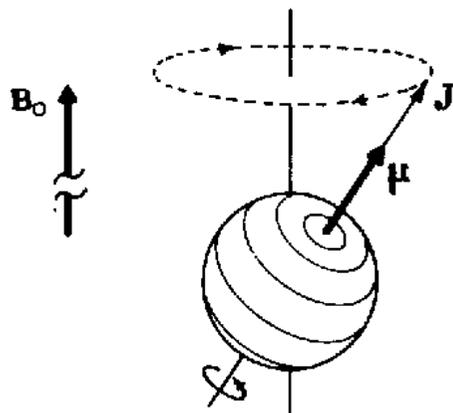


Kurt Wüthrich  
1938

Нобелевская премия по химии (2002) 'for his development of nuclear magnetic resonance spectroscopy for determining the three-dimensional structure of biological macromolecules in solution'

## Магнитное ядро

Ядра некоторых элементов, содержащие нечетное число протонов или нейтронов, несимметричны и могут быть представлены в виде микроскопических вращающихся магнитов. Попадая в магнитное поле, такие ядра ведут себя подобно волчку в поле тяготения – они начинают **прецессировать**. Эта прецессия характеризуется угловым моментом  $J$  и приводит к возникновению магнитного момента  $\mu$ .



В общем случае **угловой момент  $J$** , и обусловленный его наличием **магнитный момент** связаны соотношением  $\mu = \gamma J$   
где  $\gamma$  – т.н. **гиромангнитное отношение**, являющееся характеристикой ядра.

Ядро	Гиромангнитное отношение $\gamma$ , $10^{-8}$ рад/(Тл·с)
$^1\text{H}$	2.675
$^2\text{H}$	0.411
$^{10}\text{B}$	0.288
$^{11}\text{B}$	0.858
$^{13}\text{C}$	0.673
$^{14}\text{N}$	0.193
$^{15}\text{N}$	-0.271
$^{17}\text{O}$	-0.363
$^{19}\text{F}$	2.517
$^{31}\text{P}$	1.083

## Магнитное ядро

Таким образом, отдельное ядро имеет магнитный момент, прецессирующий с некоторой частотой вокруг направления поля. Эта частота называется **ларморовой частотой ядра  $\omega$** . Связь  $\omega$  с напряженностью внешнего магнитного поля  $B_0$ :

$$\omega = \gamma B_0 / 2\pi$$

Для удобства рассмотрения поведения ядра в магнитном поле система координат вводится таким образом, чтобы направление оси  $z$  совпадало с направлением магнитного поля. В этом случае магнитный момент ядра имеет постоянную проекцию на ось  $z$  и вращающуюся с ларморовой частотой проекцию на плоскость  $x$ - $y$ . Энергия системы определяется ориентацией проекции магнитного момента на ось  $z$  (в простейшем случае – в направлении поля или против направления поля).

**Важное замечание:** в спектроскопии ЯМР удобно использовать частотные характеристики для определения напряженности магнитного поля. "Магнит с рабочей частотой 400 МГц" = магнит с такой напряженностью поля, при которой частота ларморовой прецессии протонов равна 400 МГц.

## Магнитное квантовое число ядра

$\mu$  и  $J$  квантованы. Разрешенные, или **собственные** значения  $J_z$  определяются соотношением

$$J_z = \frac{h}{2\pi} m_I$$

где  $m_I$  – **магнитное** квантовое число

$m_I$  может принимать значения  $= I, I-1; \dots -I$ , где  $I$  – **спиновое** квантовое число. Имеющее магнитный момент ядро может иметь любую из  $2I+1$  возможных ориентаций (находиться в одном из  $2I+1$  **спиновых состояний**):

При  $I = 1/2$ : возможны 2 ориентации ( $-1/2$  и  $+1/2$ )

$I = 1$ : 3 ориентации ( $-1, 0, +1$ )

$I = 3/2$ : 4 ориентации ( $-3/2, -1/2, +1/2, +3/2$ )

# Магнитные ядра

Все ядра с **нечетными** массовыми числами, а также ядра, имеющие **нечетное число протонов и нейтронов**, обладают **магнитным моментом ( $I \neq 0$ )**. В первом случае  $I$  принимает **полуцелые** значения ( $1/2, 3/2, 5/2 \dots$ ), во втором - **целые** ( $1, 2, 3 \dots$ ).

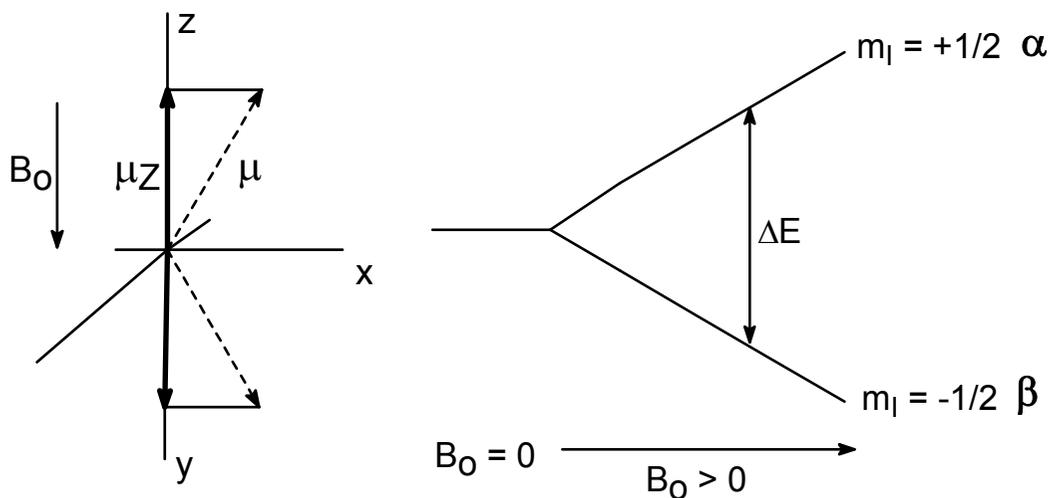
Важные для спектроскопии ЯМР ядра:

$^1\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}, ^{31}\text{P}: I = 1/2$

$^2\text{H}, ^{14}\text{N}: I = 1$

$^{11}\text{B}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}, ^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}: I = 3/2$

В отсутствие внешнего магнитного поля спиновые состояния ядер имеют одинаковую энергию (вырождены по энергии). **При наложении внешнего магнитного поля вырождение снимается**



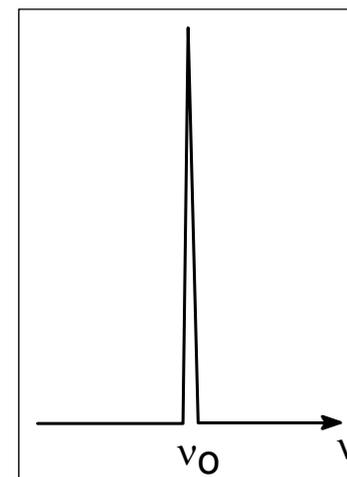
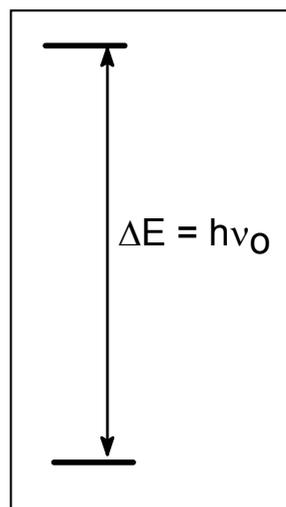
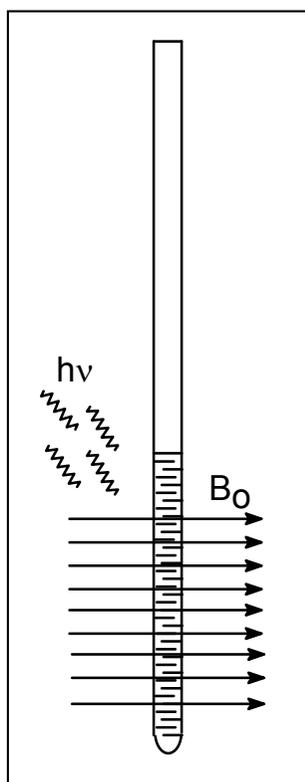
$$\Delta E = 2\mu_z B_0 = \gamma B_0 h / 2\pi$$

$$\Delta E = h\omega$$

$$\omega = \gamma B_0 / 2\pi$$

# Ядерный магнитный резонанс

Физическая основа **спектроскопии ядерного магнитного резонанса** – поглощение электромагнитного излучения ядрами атомов вещества, помещенного в магнитное поле.



## Заселенность энергетических уровней и интенсивность сигнала

Распределение заселенности энергетических уровней между состояниями с  $m_l = +1/2$  и  $-1/2$  ( $\alpha$  и  $\beta$ ):

$$N_\alpha/N_\beta = \exp(-\Delta E/kT) = \exp(-\gamma\hbar B_0/2\pi kT), \text{ или } \approx 1 - (\gamma\hbar B_0/2\pi kT)$$

Следовательно,  
чем выше напряженность поля,  
чем выше величина  $\gamma$ ,  
чем ниже температура,  
тем больше соотношение заселенностей уровней, т.е.  
**интенсивность сигнала в спектре ЯМР**

Интенсивность сигнала ядра пропорциональна

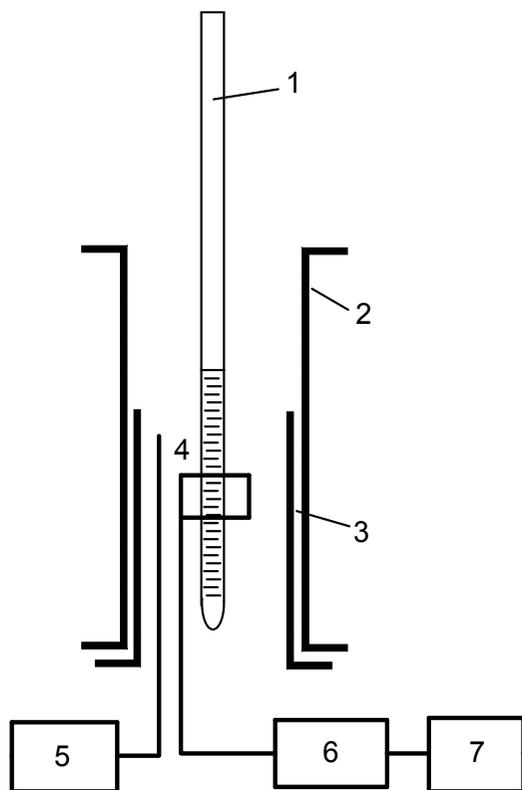
$$[(I+1)/I^2]\mu^3 B_0^2$$

Для  $^1\text{H}$   $\mu = 2.79$ , для  $^{13}\text{C}$  – 0.70, для  $^{31}\text{P}$  – 1.13

## Магнитные свойства различных ядер

Ядро	I	Гиромангнитное отношение $\gamma$ $10^{-8}$ , рад/Тс	Относительная чувствительность при $B_0 = \text{const}$	Природное содержание
<b><math>^1\text{H}</math></b>	<b>1/2</b>	2.675	1	99.98
<b><math>^2\text{H}</math></b>	<b>1</b>	0.411	0.009	0.0156
<b><math>^{11}\text{B}</math></b>	<b>3/2</b>	0.858	0.165	81.17
<b><math>^{13}\text{C}</math></b>	<b>1/2</b>	0.673	0.016	1.108
<b><math>^{14}\text{N}</math></b>	<b>1</b>	0.193	0.001	99.635
<b><math>^{15}\text{N}</math></b>	<b>1/2</b>	-0.271	0.001	0.365
<b><math>^{17}\text{O}</math></b>	<b>5/2</b>	-0.363	0.029	0.037
<b><math>^{19}\text{F}</math></b>	<b>1/2</b>	2.517	0.834	100
<b><math>^{29}\text{Si}</math></b>	<b>1/2</b>	-0.531	0.079	4.7
<b><math>^{31}\text{P}</math></b>	<b>1/2</b>	1.083	0.066	100

## Спектрометры ЯМР с непрерывной регистрацией спектра



1. ампула с исследуемым образцом;
2. электромагнит;
3. "свирующие" катушки;
4. приемная катушка;
5. генератор;
6. усилитель;
7. устройство вывода или обработки полученных данных

*Поддерживая постоянным один из параметров (частоту генератора или напряженность поля), добиваются достижения **резонанса** для каждой группы ядер*

В результате получают т.н. **спектры прямого прохождения.**

## Спектрометры ЯМР с фурье-преобразованием



Магнит спектрометра Bruker AVANCE 600 МГц в Центре магнитной томографии и спектроскопии МГУ

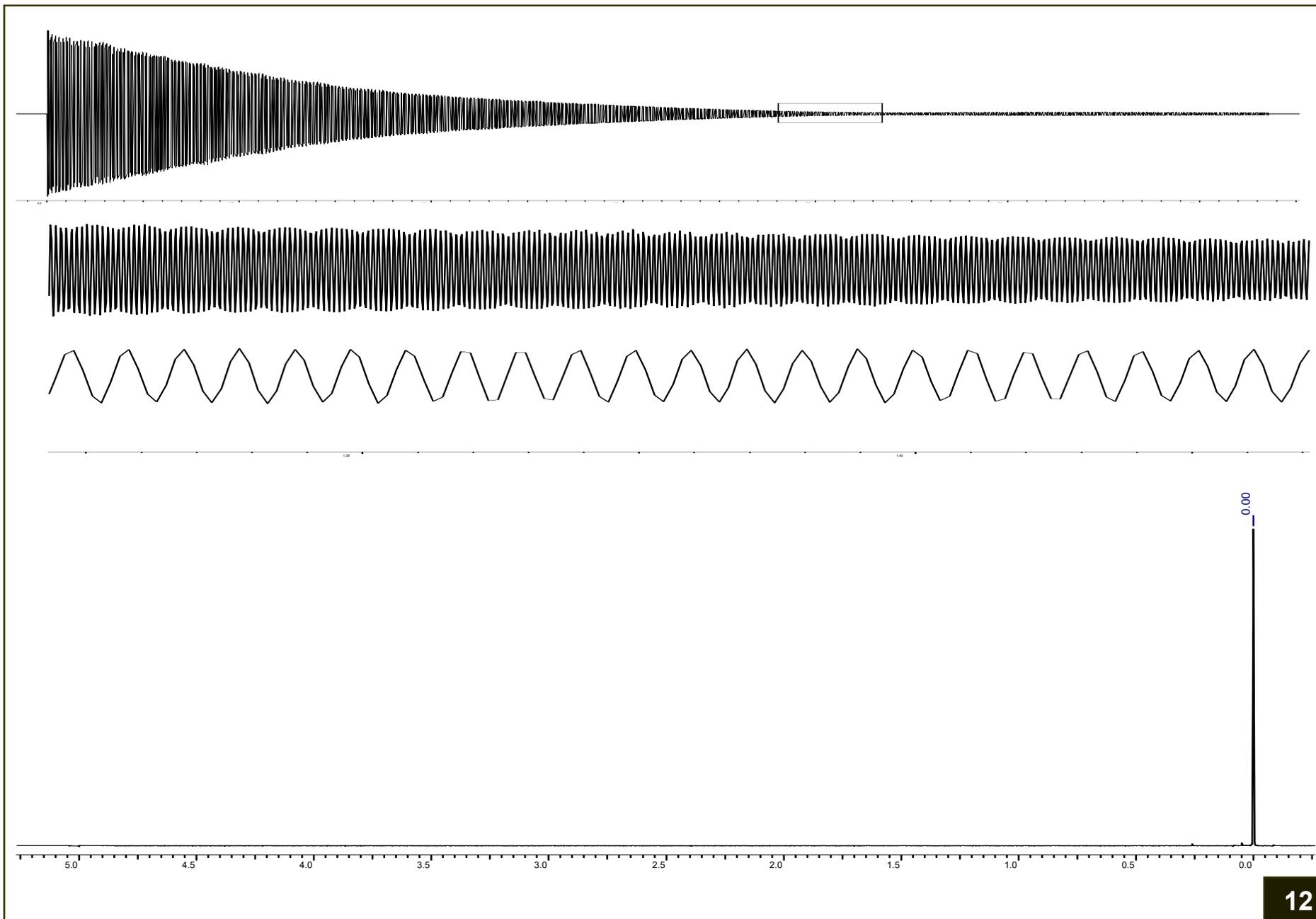


Магнит спектрометра Varian 900 МГц

- сверхпроводящий магнит;
- импульсный источник радиочастотных колебаний;
- устройство для анализа картины восстановления равновесного распределения (датчик);
- комплексная система регистрации, хранения, обработки и выдачи данных (ПК).

Образец помещают в постоянное магнитное поле, подвергают воздействию кратких импульсов (краткость обуславливает широкий диапазон частот). Анализируется процесс релаксации (восстановления равновесного распределения). Процесс восстановления описывается совокупностью синусоидальных кривых , каждая из которых соответствует некоторой резонансной частоте. Фурье-преобразование дает спектр.

# Спектрометры ЯМР с фурье-преобразованием



## Спектроскопия $^1\text{H}$ ЯМР. Химический сдвиг

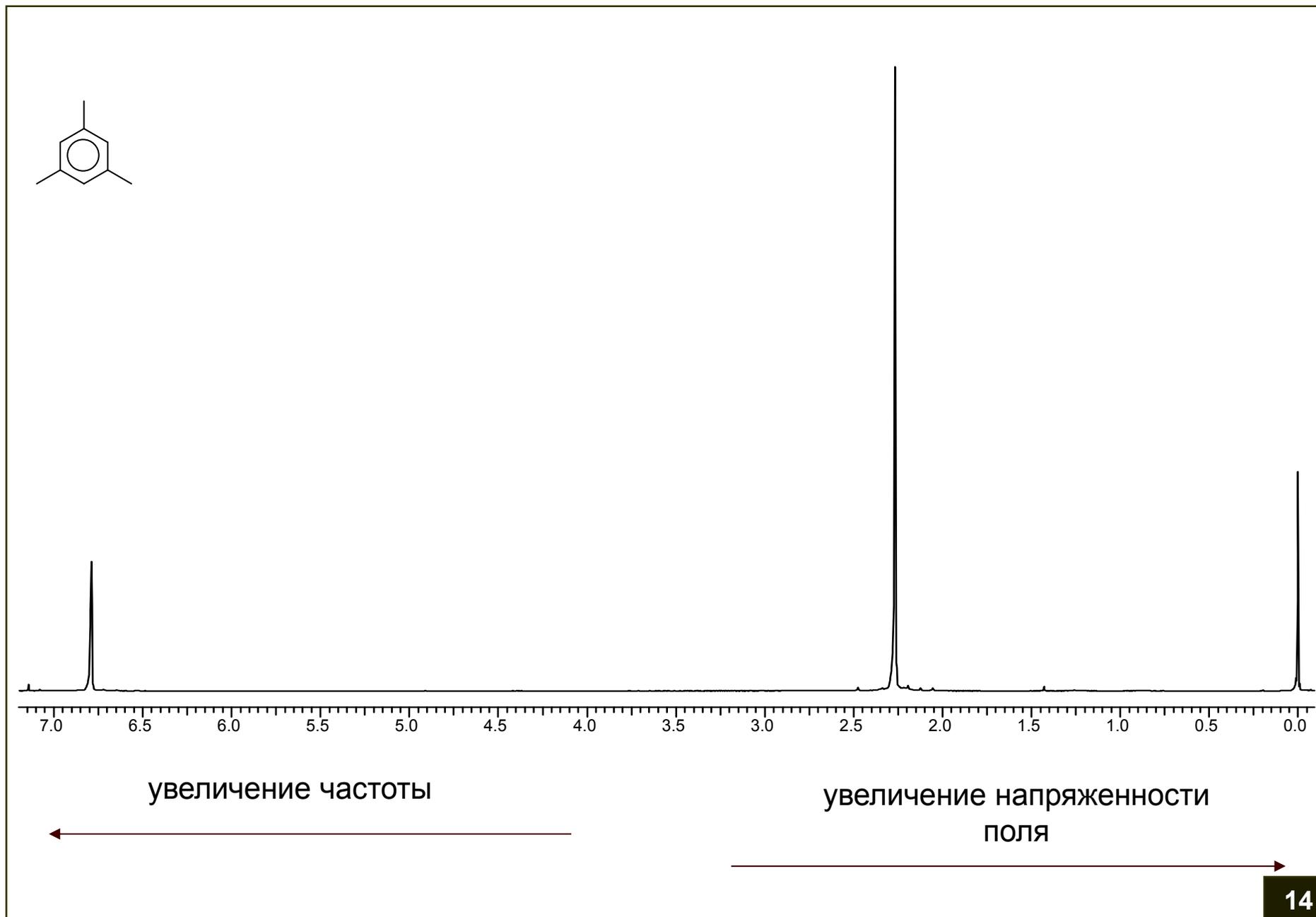
В исследуемом соединении помимо наложенного внешнего поля на протоны действуют электромагнитные поля молекулы – проявляется т.н. **диамагнитное экранирование**. Напряженность результирующего поля  $B_{\text{лок}}$ :

$$B_{\text{лок}} = B_0(1-\sigma)$$

где  $\sigma$  – **константа экранирования**

В результате экранирования резонансный сигнал протона наблюдается в **более сильном поле** (при **меньшей частоте**) по сравнению с сигналом изолированного ядра.

Изменение резонансной частоты каждого протона зависит от его химического окружения. Его часто называют химическим сдвигом резонансной частоты или просто **ХИМИЧЕСКИМ СДВИГОМ**.

Пример спектра  $^1\text{H}$  ЯМР

## Единицы измерения химических сдвигов

Величина экранирования  $\sigma$  пропорциональна внешнему полю, следовательно, ему пропорциональна и локальная напряженность поля  $B_{\text{лок}}$  – и резонансная частота поглощения  $\nu_0$ .

Используемые в различные приборах напряженности полей (и, соответственно, рабочие частоты) различны. Поэтому:

Вводится единая **относительная** шкала, выражаемая в миллионных долях – м.д., ppm (за 0 принимают сигнал протонов  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  (TMC), шкала растет в направлении ослабления поля), и величина **относительного химического сдвига  $\delta$**  определяется следующим выражением:

$$\delta = (\nu_{\text{в-во}} - \nu_{\text{эталон}}) / \nu_{\text{прибора}}$$

Допустим, при рабочей частоте прибора 400 МГц разница в частотах поглощения между протонами TMC и исследуемого соединения составляет **800 Гц**.

Тогда величина химического сдвига этих протонов равна  $800/400000000 \times 1000000$ , т.е. **2 м.д.**

## Факторы, влияющие на химический сдвиг

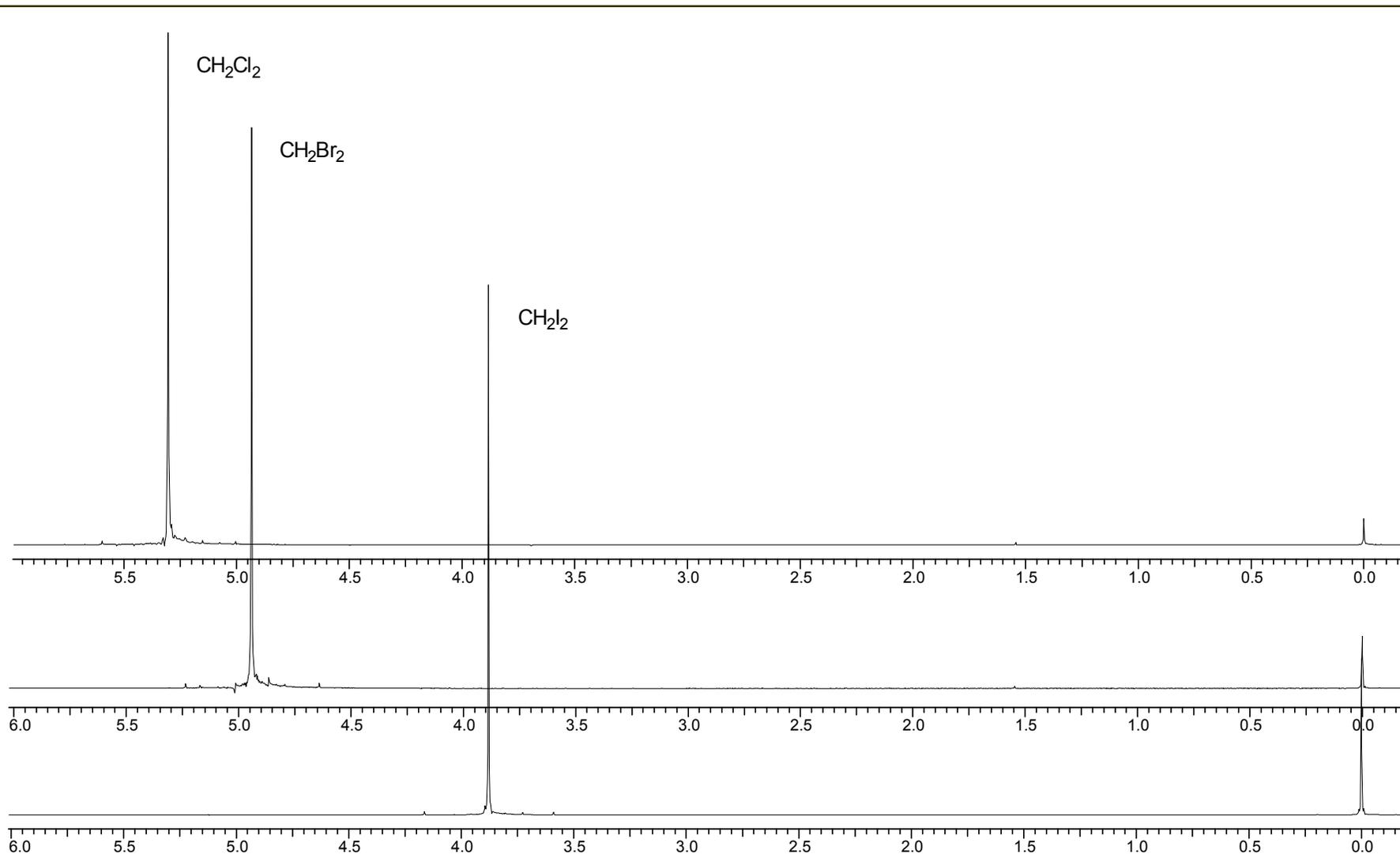
1. Локальный диамагнитный вклад электронного облака вокруг протона  $\sigma_{\text{лок}}$

2. Эффекты соседних атомов и групп  $\sigma'$ :

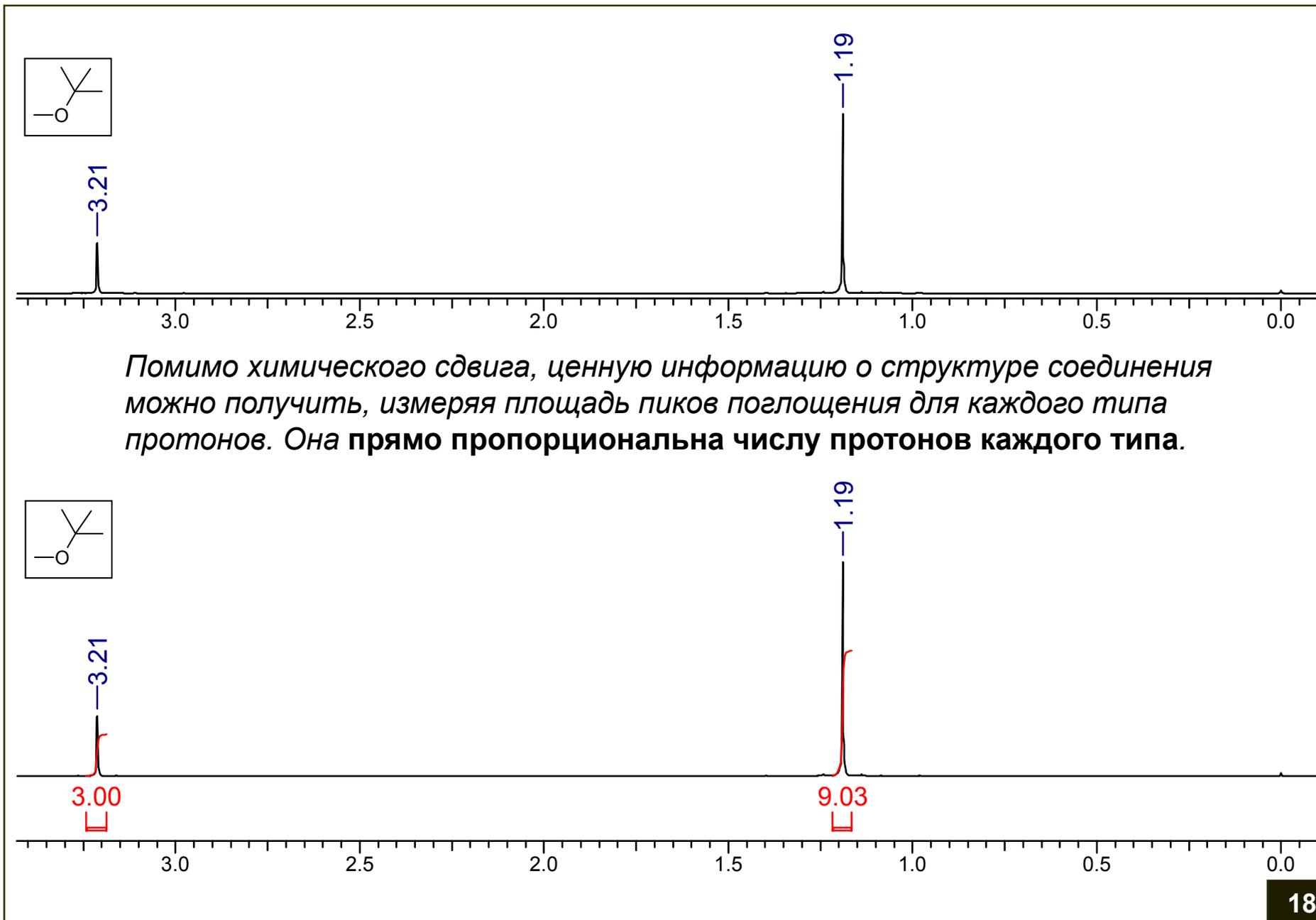
- Влияют на  $\sigma_{\text{лок}}$ , изменяя электронную плотность у протона (индуктивный и мезомерный эффекты заместителей)
- Вызванная  $B_0$  циркуляция электронов в этих атомах и группах порождает возникновение вторичных магнитных полей, изменяющих поле  $B_{\text{лок}}$

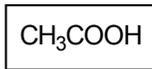
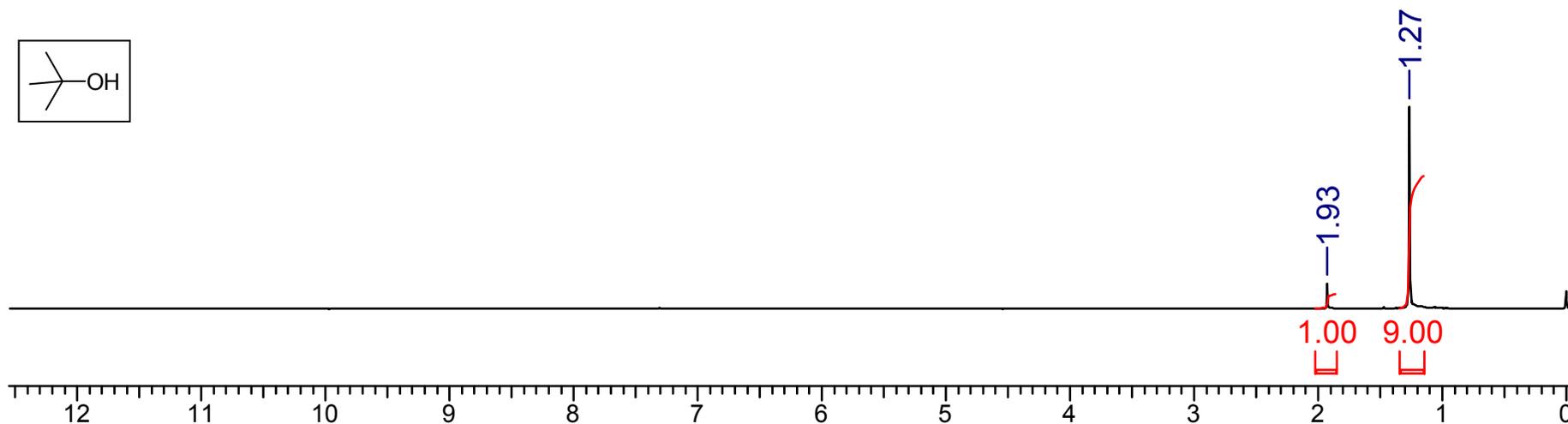
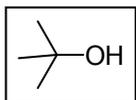
Кроме того, влияют и другие эффекты (электрические поля, силы Ван-дер-Ваальса, эффекты среды).

## Факторы, влияющие на химический сдвиг

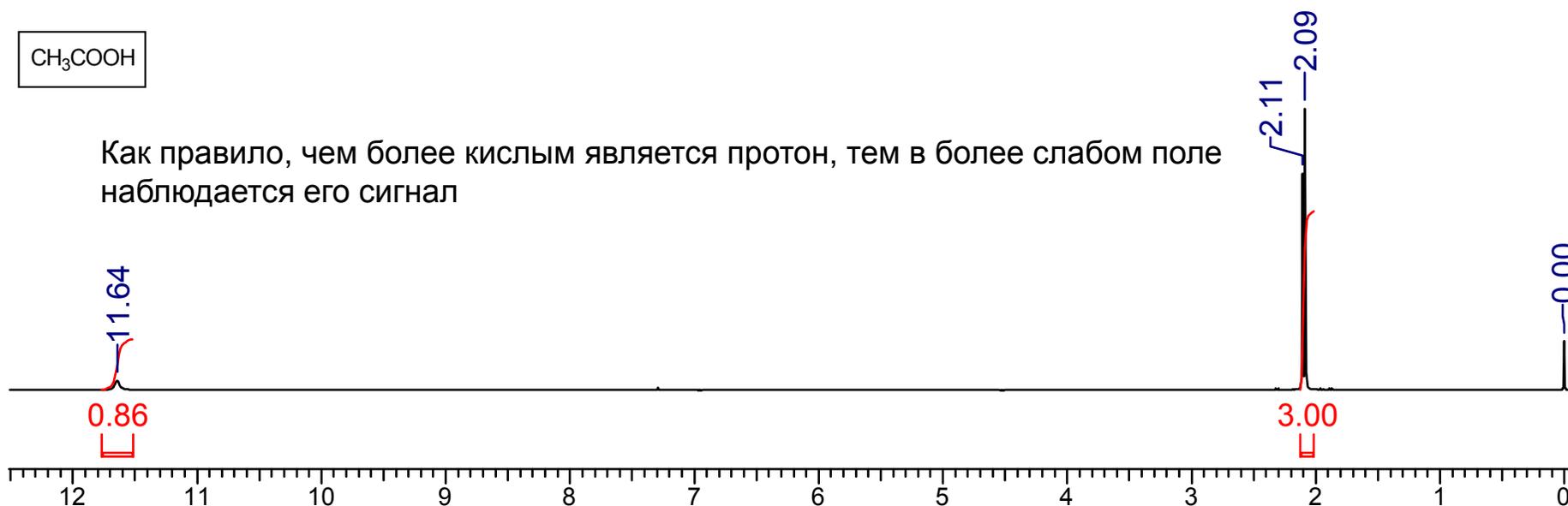


чем более **электроакцепторным** является заместитель рядом с протоном, тем в более **слабом** поле будет расположен его сигнал (тем больше величина химического сдвига по шкале  $\delta$ )

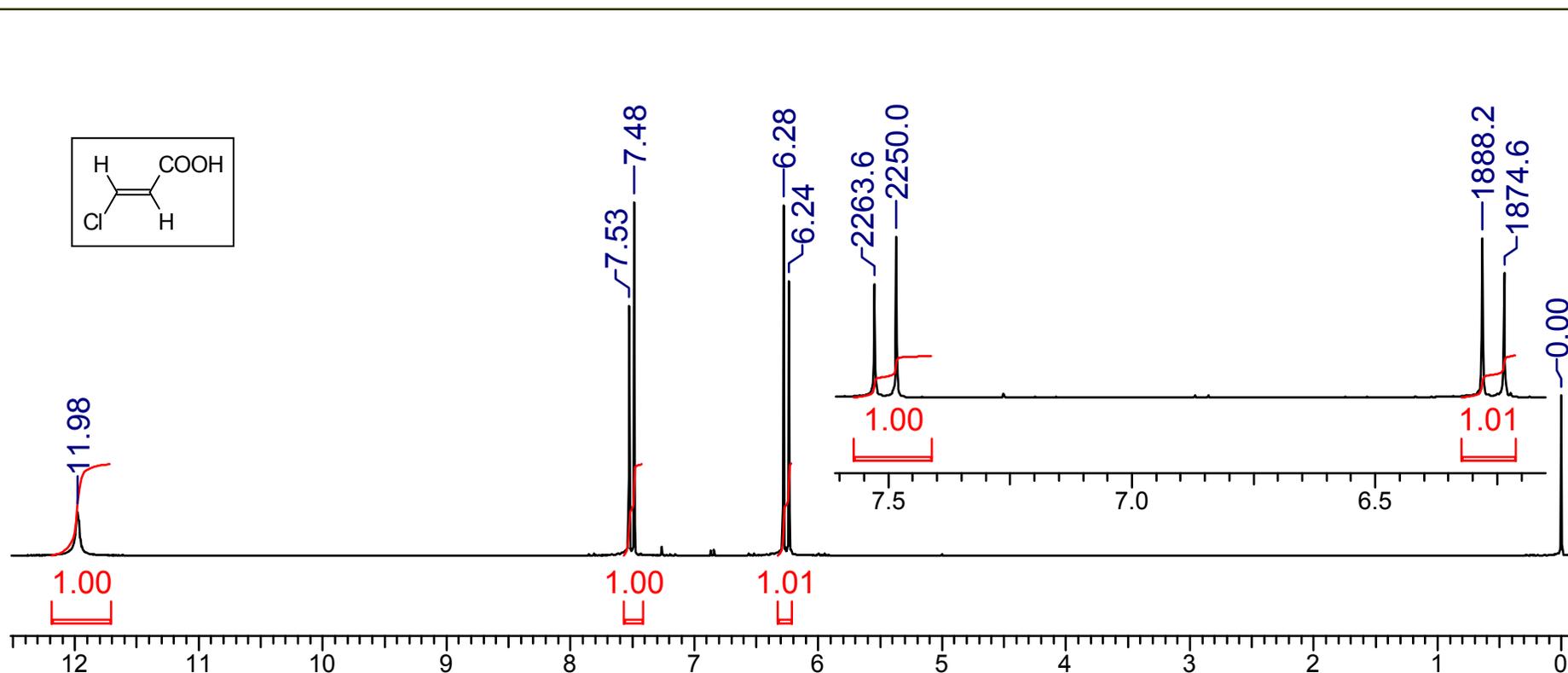
Интегрирование спектра  $^1\text{H}$  ЯМР



Как правило, чем более кислым является протон, тем в более слабом поле наблюдается его сигнал



## Спин-спиновое взаимодействие



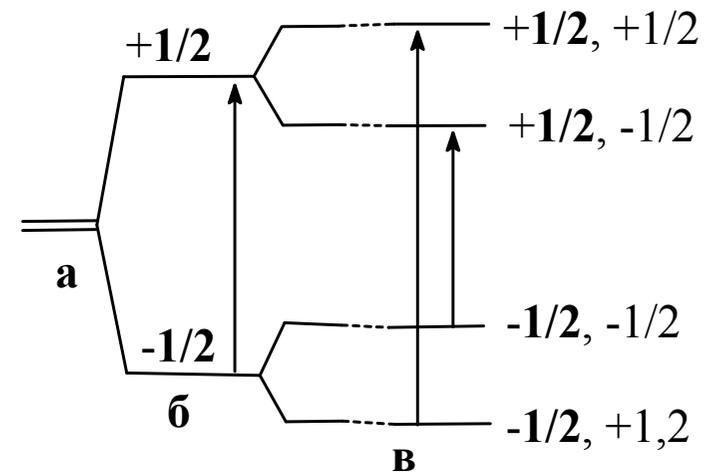
Уширенный сигнал при 12 м.д. соответствует протону  $-\text{COOH}$ -группы. Сигналы двух оставшихся  $-\text{CH}=\text{}$  - протонов удвоены (принято говорить: имеют форму **дублетов**). В этом и подобных случаях говорят о т.н. **спин-спиновом взаимодействии**. Следует отметить, что это взаимодействие между двумя протонами фактически передается через 3 химические связи:  $\text{H}-\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{C}$  и  $\text{C}-\text{H}$ .

# Спин-спиновое взаимодействие

Рассмотрим структурный фрагмент, содержащий два протона, имеющих различное окружение (**спиновую систему AX**).

Для протона А

- а:** в отсутствие внешнего поля спиновые состояния вырождены по энергии
- б:** во внешнем поле ядра принимают одну из двух возможных различных по энергии ориентаций
- в:** на внешнее магнитное поле вблизи ядра А влияют два *различных* поля, обусловленных *различными* спиновыми состояниями ( $+1/2$  и  $-1/2$ ) соседнего ядра X. Суммарный *стабилизирующий* эффект оказывают антипараллельные ориентации спинов ( $\downarrow\uparrow$  и  $\uparrow\downarrow$ ), *дестабилизирующий* – параллельные ( $\uparrow\uparrow$  и  $\downarrow\downarrow$ ). Переходы между спиновыми состояниями подчинены определенным правилам отбора: **разрешенными** являются переходы с  $\Delta m_l = \pm 1$  ( $+1/2, -1/2 \rightarrow -1/2, -1/2$  или  $+1/2, +1/2 \rightarrow -1/2, +1/2$ ).  
Таких переходов два. В результате получаем общую картину, изображенную на схеме



Этими **двумя различными по энергии** разрешенными переходами и обусловлено появление дублета в А - компоненте спиновой системы AX, отражающем возможность поглощения излучения ядром А при двух различных частотах. Все сказанное выше справедливо и для X-компоненты спиновой системы.

**РЕЗУЛЬТАТ – ПОЯВЛЕНИЕ ДВУХ ДУБЛЕТОВ В СПЕКТРЕ**

## Спин-спиновое взаимодействие

Объяснение появления мультиплетности сигналов в ЯМР-спектрах системы AX можно и нужно существенно упростить: ее причину можно искать в проявлении **"непрямого взаимодействия находящихся рядом протонов, передающееся посредством находящихся между ними электронов"**. Поскольку каждый из этих протонов может иметь 2 возможные спиновые ориентации, соседний способен поглощать электромагнитное излучение двух возможных энергий, что в рассмотренном случае и приводит к появлению двух дублетов, характерных для спиновой системы AX.

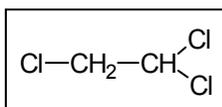
Для анализа спиновых систем различных типов вводят понятие **полного спина совокупности протонов  $m_r$** , который характеризует магнитные свойства не одного ядра, а **группы магнитно эквивалентных ядер**

**1 H:**  $m_r$  может принимать значения **-0.5** и **+0.5**

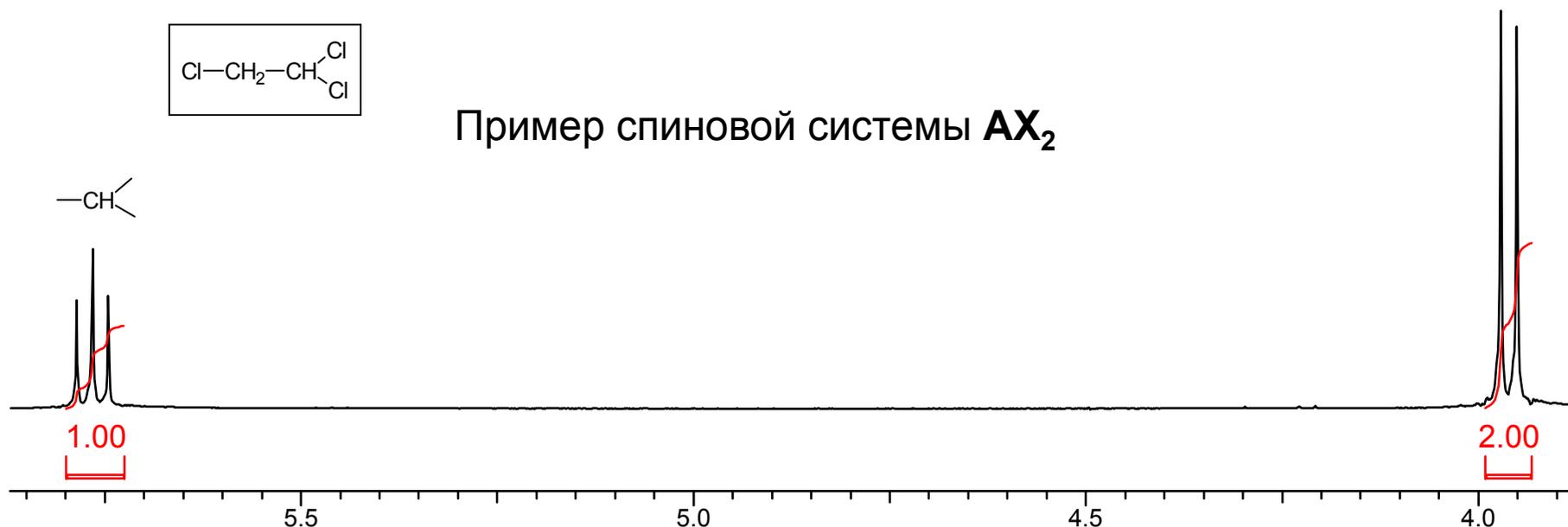
**2 H:** **-1**, **0** и **+1**

**3 H:** **-1.5**, **-0.5**, **+0.5** и **+1.5**

## Спин-спиновое взаимодействие



Пример спиновой системы  $\text{AX}_2$



Спектр состоит из состоящего из 3 линий сигнала (общепринятое название – **триплет**), имеющего интеграл 1 ( $-\text{CH}<$ ) и **дублета**, имеющего интеграл 2 ( $-\text{CH}_2-$ ).

*Объяснение:* - протон А может иметь 2 возможных спиновых состояния ( $+1/2$  и  $-1/2$ ), **полный спин** этих состояний также равен  $+1/2$  и  $-1/2$ , и сигнал  $\text{X}_2$  - фрагмента имеет форму **дублета**. Два X-протона могут иметь 4 возможных спиновых состояния ( $+1/2 \mid +1/2$ ;  $+1/2 \mid -1/2$ ;  $-1/2 \mid +1/2$ ;  $-1/2 \mid -1/2$ ), причем **полный спин** этих состояний составляет  $+1$  (для  $+1/2 \mid +1/2$ );  $0$  (для  $+1/2 \mid -1/2$  и  $-1/2 \mid +1/2$ ) или  $-1$  (для  $-1/2 \mid -1/2$ ).

Но: Состояний с нулевым полным спином **два!** Поэтому сигнал протона А проявляется в виде **триплета**, интенсивность компонент которого - **1:2:1**.

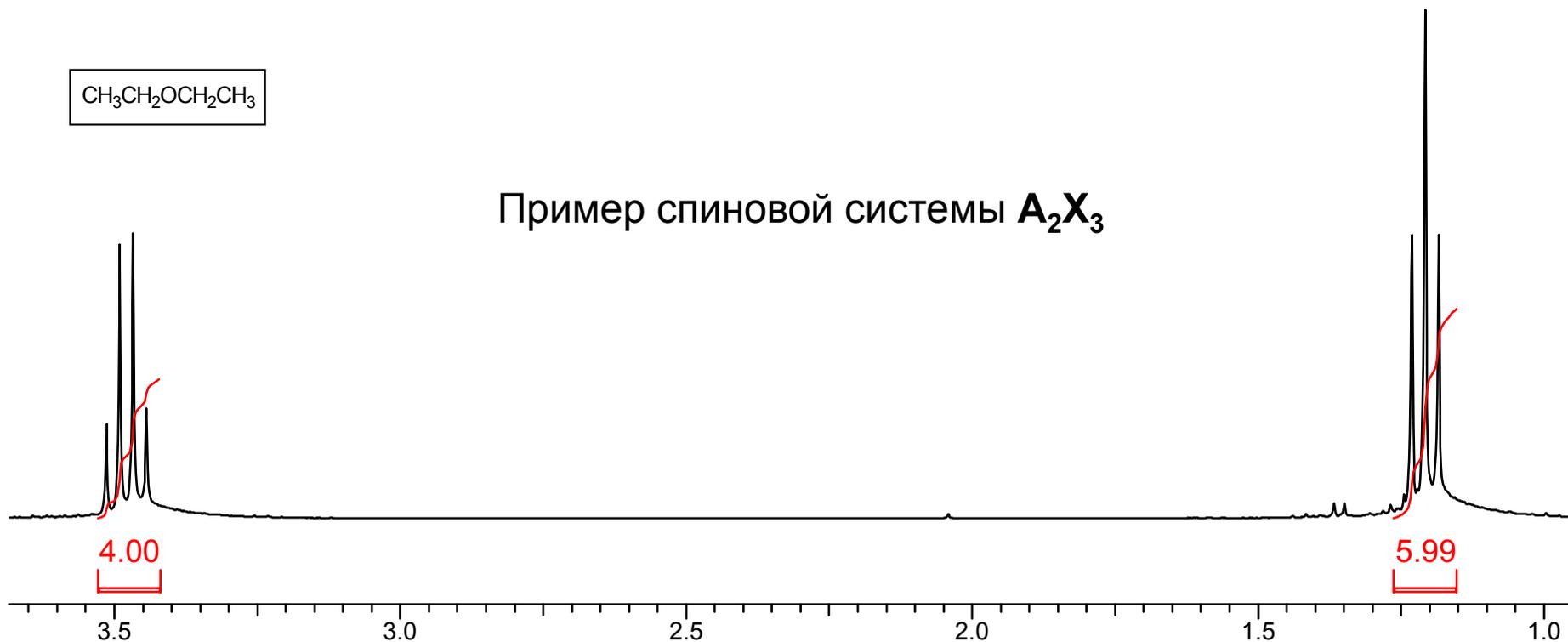
# Спин-спиновое взаимодействие

В общем случае для различных спиновых систем в спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР действует следующее простое правило (**правило  $n+1$** ): **мультиплетность сигнала равна числу эквивалентных протонов, взаимодействующих с протонами этого типа плюс единица**. Если это правило выполняется, то говорят о **взаимодействии первого порядка**.

Очевидно, что **полный спин** также может принимать  $n+1$  значений



Пример спиновой системы  $\text{A}_2\text{X}_3$



# Спин-спиновое взаимодействие

## Правило n+1:

Число линий в спектре протона или группы эквивалентных протонов равно числу протонов соседней группы, с которыми наблюдается спин-спиновое взаимодействие, + 1.

Анализ системы  $A_2X_2$  в диэтиловом эфире с использованием **представления о суммарном спине**:

Представим возможные сочетания спинов ядер, образующих систему  $A_2X_3$ , в форме таблицы, в которой каждой группе сочетаний спинов отдельных ядер соответствует определенное значение  $m_r$ , и подсчитать возможное количество сочетаний с одинаковыми  $m_r$ .

$-\text{CH}_2-$		$m_r (-\text{CH}_2-)$	$-\text{CH}_3-$			$m_r (-\text{CH}_3-)$
+1/2 +1/2		1 (1)	+1/2 +1/2 +1/2			3/2 (1)
+1/2 -1/2	-1/2 +1/2	0 (2)	+1/2 -1/2 +1/2	+1/2 +1/2 -1/2	-1/2 +1/2 +1/2	1/2 (3)
-1/2 -1/2		-1 (1)	+1/2 -1/2 -1/2	-1/2 +1/2 -1/2	-1/2 -1/2 +1/2	-1/2 (3)
			-1/2 -1/2 -1/2			-3/2 (1)

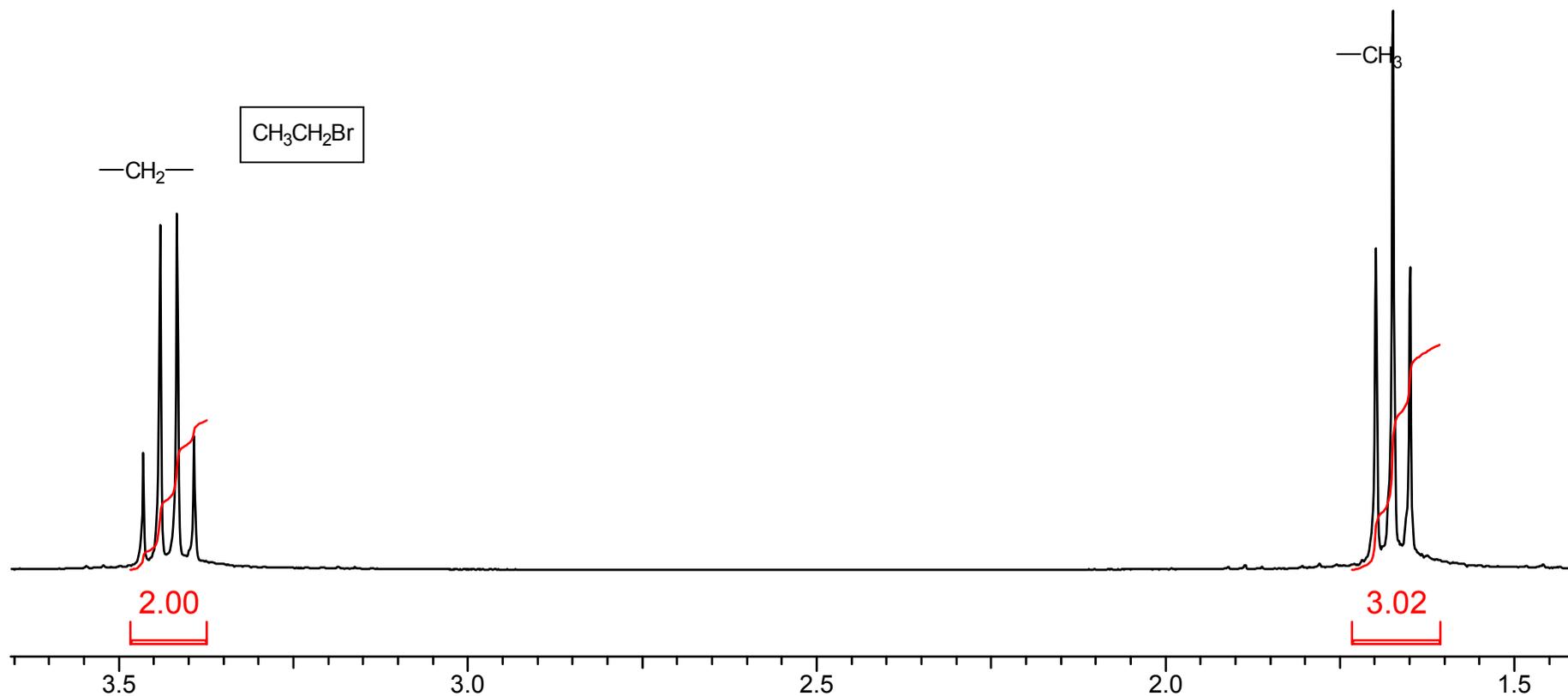
# Спин-спиновое взаимодействие

Т.о.

сигнал протонов  $\text{CH}_3$ -группы – триплет (2 протона  $-\text{CH}_2$ -группы +1, интенсивности компонент 1:2:1);

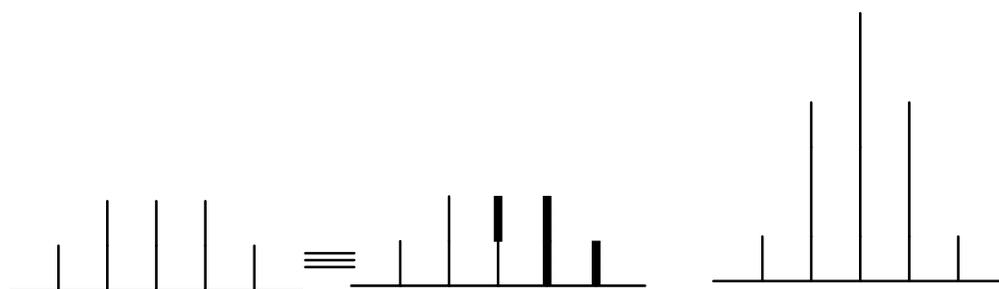
сигнал протонов  $-\text{CH}_2$ -группы - квадруплет (3 протона  $\text{CH}_3$ -группы +1, интенсивности компонент 1:3:3:1)

Еще один пример системы  $\text{A}_2\text{X}_3$  – спектр  $^1\text{H}$  ЯМР этилбромида:



## Спин-спиновое взаимодействие

Число соседних ядер	Наблюдаемая интенсивность линий	Название и общепринятое обозначение мультиплета
0	1	синглет, s
1	1 1	дублет, d
2	1 2 1	триплет, t
3	1 3 3 1	квадруплет, q
4	1 4 6 4 1	квинтет, p
5	1 5 10 10 5 1	секстет
6	1 6 15 20 15 6 1	септет
7	1 7 21 35 35 21 7 1	октет



Слева – 2 наложившихся триплета  
(соотношение 1:2:2:2:1)

Справа – квинтет  
(соотношение 1:4:6:4:1)

## Спин-спиновое взаимодействие

Энергия спин-спинового взаимодействия между ядрами А и Х пропорциональна скалярному произведению их ядерных спиновых моментов  $\mu_A$  и  $\mu_X$ , и ее можно записать в виде:

$$E = J_{AX} I_A I_X$$

где  $I_A$  и  $I_X$  – ядерные спиновые векторы взаимодействующих ядер, пропорциональные их магнитным моментам  $\mu$ ,  
а  $J_{AX}$  – **константа спин-спинового взаимодействия (КССВ)** между А и Х

Важным следствием этого уравнения является следующее:

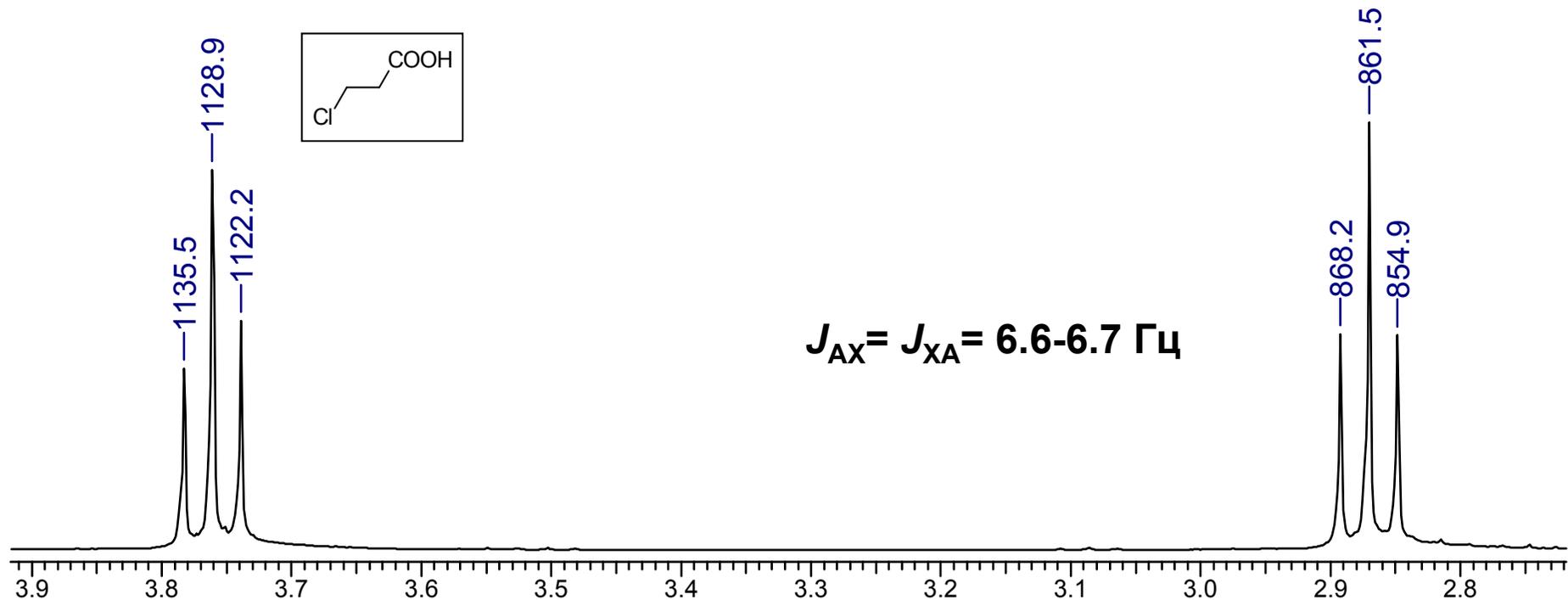
В противоположность химическому сдвигу (в единицах частоты) **КССВ не зависит от напряженности внешнего поля (рабочей частоты спектрометра)**, и ее принято измерять в Гц

Другой важный момент: легко интерпретируемые спектры  $^1\text{H}$  ЯМР наблюдаются, если сигналы протонов находятся на значительном удалении друг от друга – точнее, если велико соотношение  $\Delta\nu/J$  (10 или более) – тогда наблюдаются т.н. **спектры первого порядка**.

Очевидный путь увеличения  $\Delta\nu/J$  – **увеличение рабочей частоты спектрометра**.

## Спин-спиновое взаимодействие

Спектр 3-хлорпропановой кислоты (сигнал  $-\text{COOH}$  протона при 11.5 м.д. не приведен):

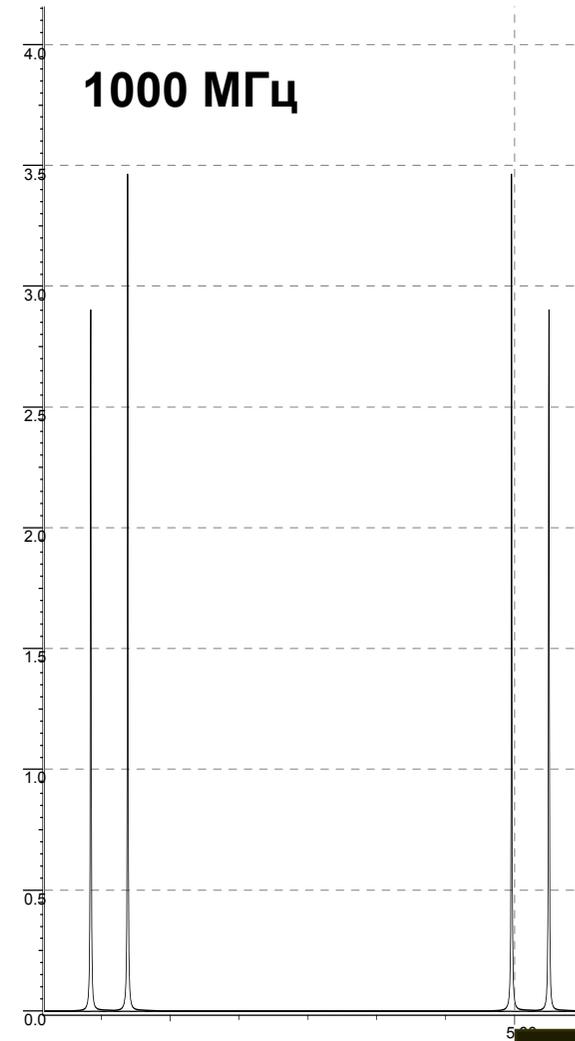
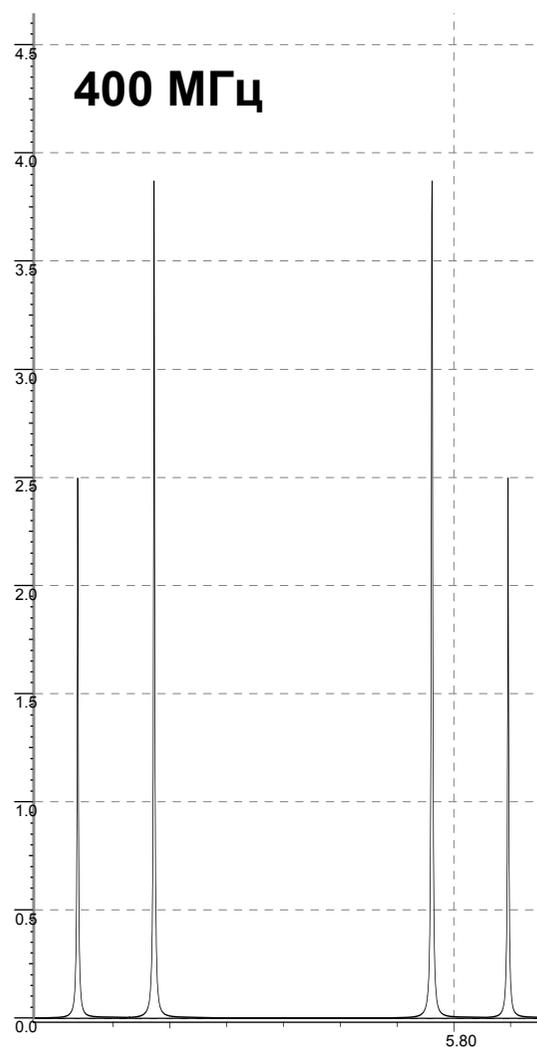
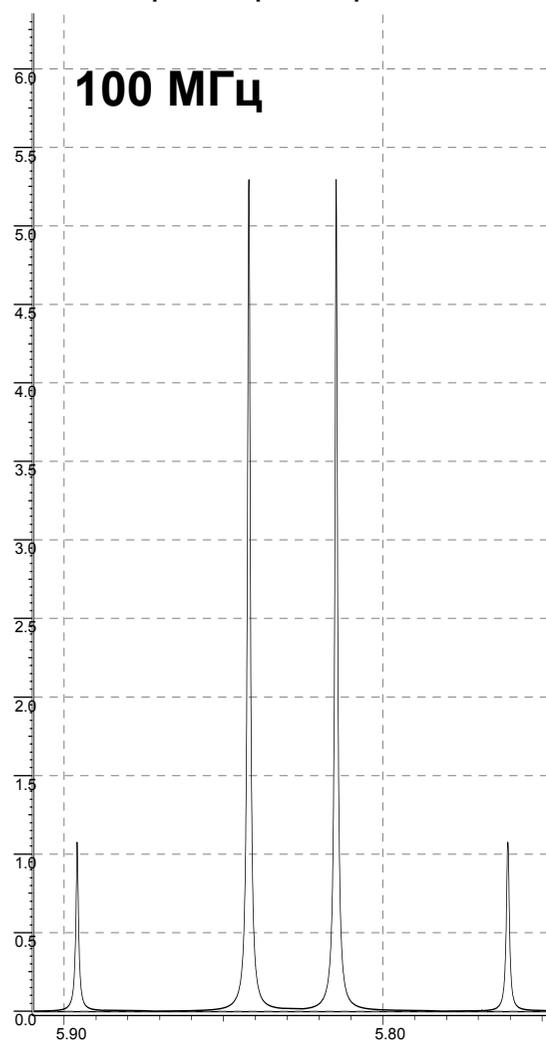


Т.к. подавляющее число спектров регистрируется с использованием  $\delta$ -шкалы, необходимо уметь определять КССВ, располагая хим.сдвигами компонент мультиплета, выраженными в м.д.:

$$J_{\text{AX}} = (\delta_1 - \delta_2) / \text{рабочая частота спектрометра}$$

# Спин-спиновое взаимодействие

Отклонение от спектра первого порядка при близости химических сдвигов образующих спиновую систему протонов можно проиллюстрировать на примере АВ-системы, с близкими химическими сдвигами -  $\text{Cl}_2\text{CHCHBr}_2$  при регистрации на ЯМР-спектрометрах с рабочими частотами 100, 400 и 1000 МГц.



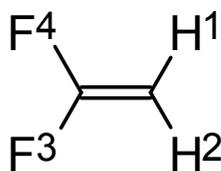
## Спин-спиновое взаимодействие

Ранее уже говорилось об эквивалентных или о неэквивалентных протонах. Пришло время внести формальную ясность в этот вопрос. Итак:

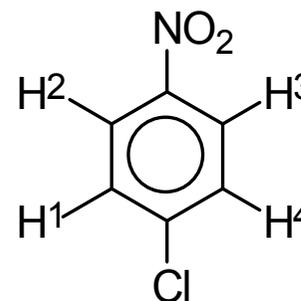
**Магнитно эквивалентными** мы называем такие ядра, которые имеют **одну и ту же резонансную частоту и общие для каждого из них значения КССВ** с ядрами любой соседней группы.

Спин-спиновое взаимодействие между магнитно эквивалентными ядрами в спектре не проявляется

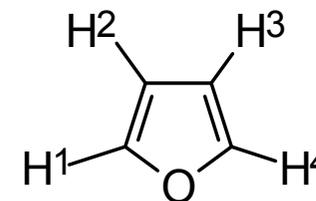
Следует различать понятия магнитной и химической эквивалентности!



$\text{H}^1$  и  $\text{H}^2$  химически эквивалентны.  
Однако они **магнитно не эквивалентны**,  
т.к.  $J_{1,3} \neq J_{1,4}$  (или  $J_{\text{цис}} \neq J_{\text{транс}}$ )



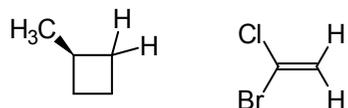
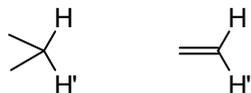
Пары  $\text{H}^1$ - $\text{H}^4$  и  $\text{H}^2$ - $\text{H}^3$  химически эквивалентны.  
Однако они **магнитно не эквивалентны**, т.к.,  
например,  $J_{1,2} \neq J_{1,3}$



## Спин-спиновое взаимодействие

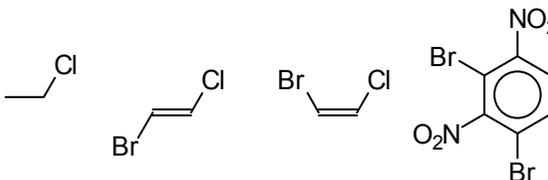
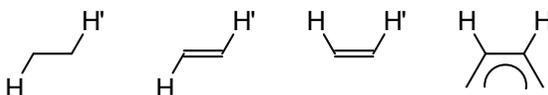
Классификация КССВ по числу связей между протонами:

**Геминальное,**  $2J$   
число связей = 2



$2J$  может принимать  
самые разные значения

**Вицинальное,**  $3J$   
число связей = 3

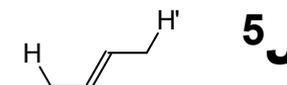


**Дальние**  
взаимодействия

аллильное  $4J$

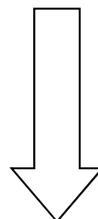


гомоаллильное



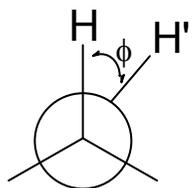
$5J$

Дальние  
взаимодействия  
в ароматических  
соединениях

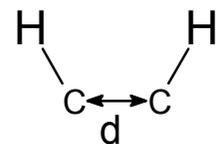
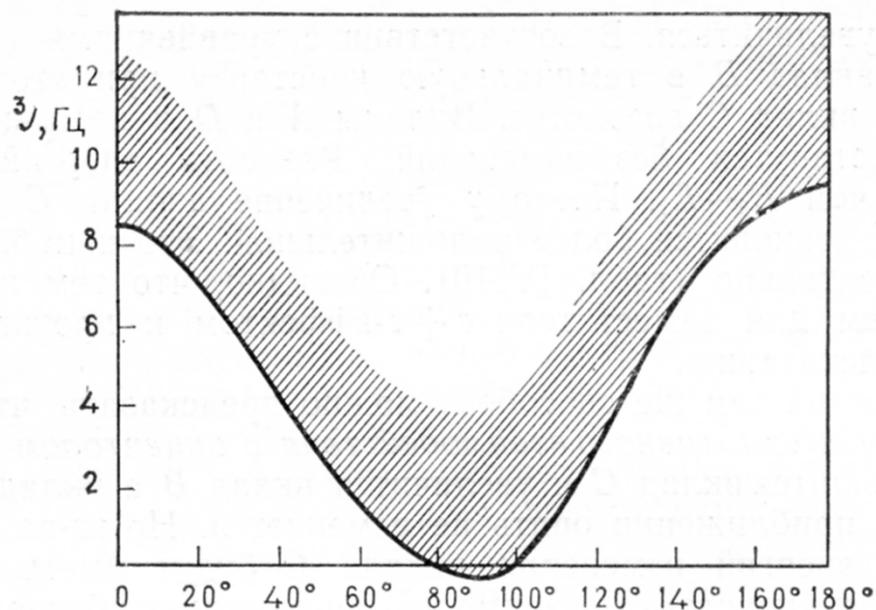
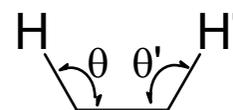
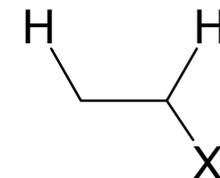
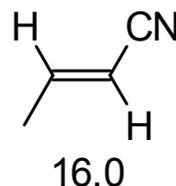
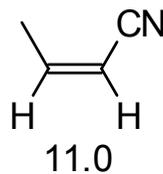


## Спин-спиновое взаимодействие

## Вицинальное спин-спиновое взаимодействие



Кривая Карплуса-Конроя

Рост  $d$  – уменьшение  $^3J$ Рост  $\theta$  – уменьшение  $^3J$  $^3J_{\text{цис}} < ^3J_{\text{транс}}$ Рост электроотрицательности  
– уменьшение  $^3J$

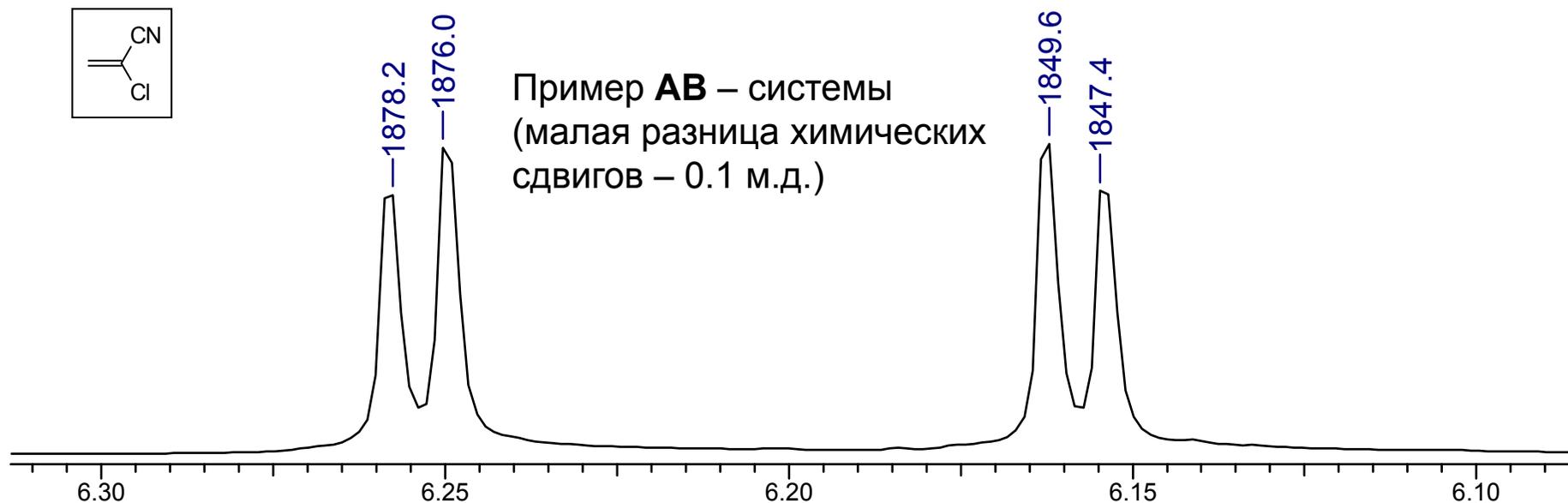
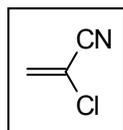
# Спин-спиновое взаимодействие

## Классификация спиновых систем

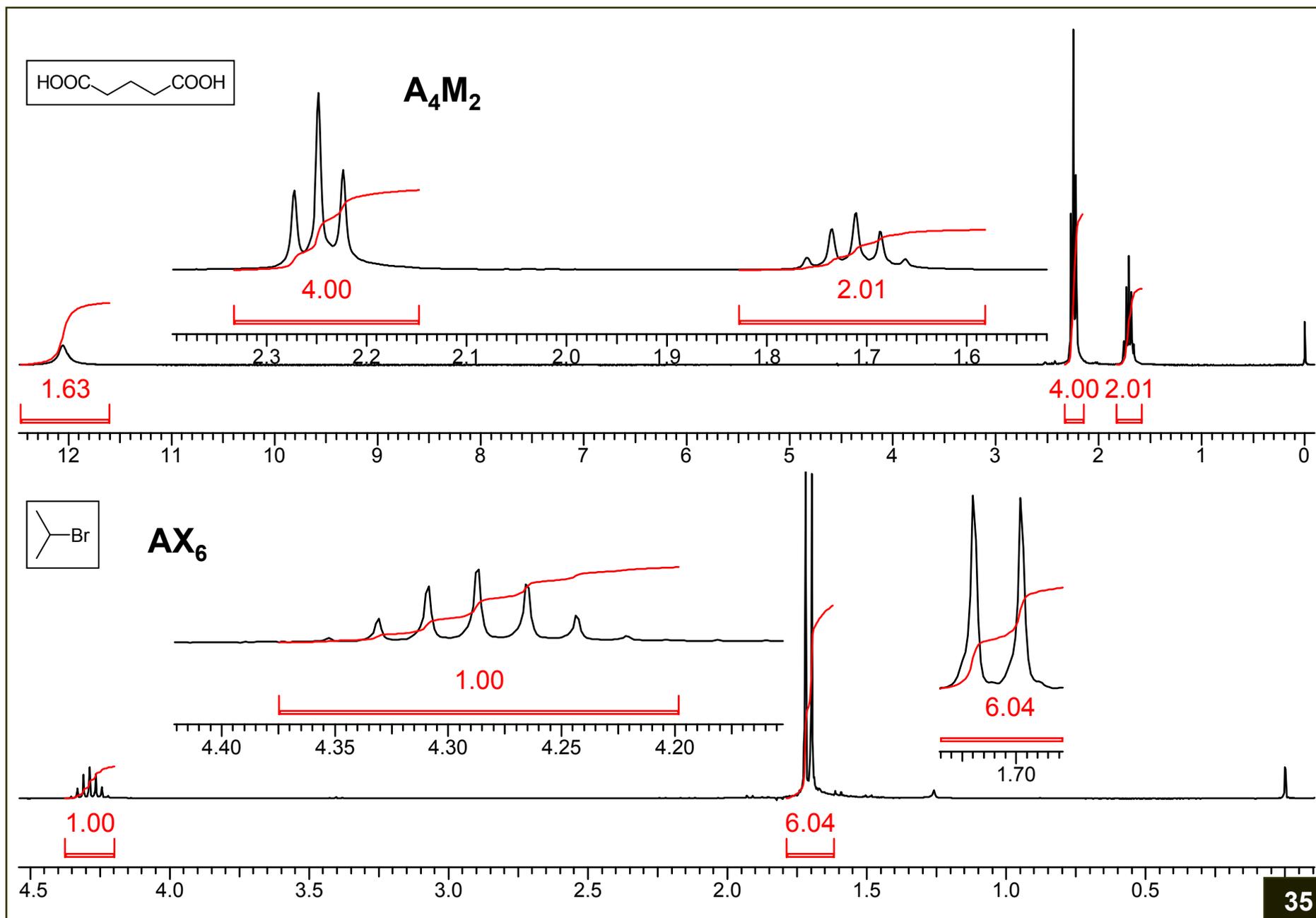
Имеющие различные химические сдвиги ядра обозначают буквами латинского алфавита в порядке перехода из области слабых в область сильных полей. Их число указывается подстрочными индексами.

Если величина  $\Delta\nu/J$  велика, используют далеко отстоящие буквы (**AX**, **A<sub>2</sub>X<sub>3</sub>**, **AMX**)  
При малой разности химических сдвигов используют близкие буквы (**AB**, и т.п.)

Если ядра химически эквивалентны, но магнитно не эквивалентны, используют обозначения "со штрихом": **AA'XX'** и т.д.

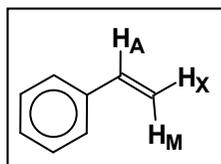


## Примеры спиновых систем

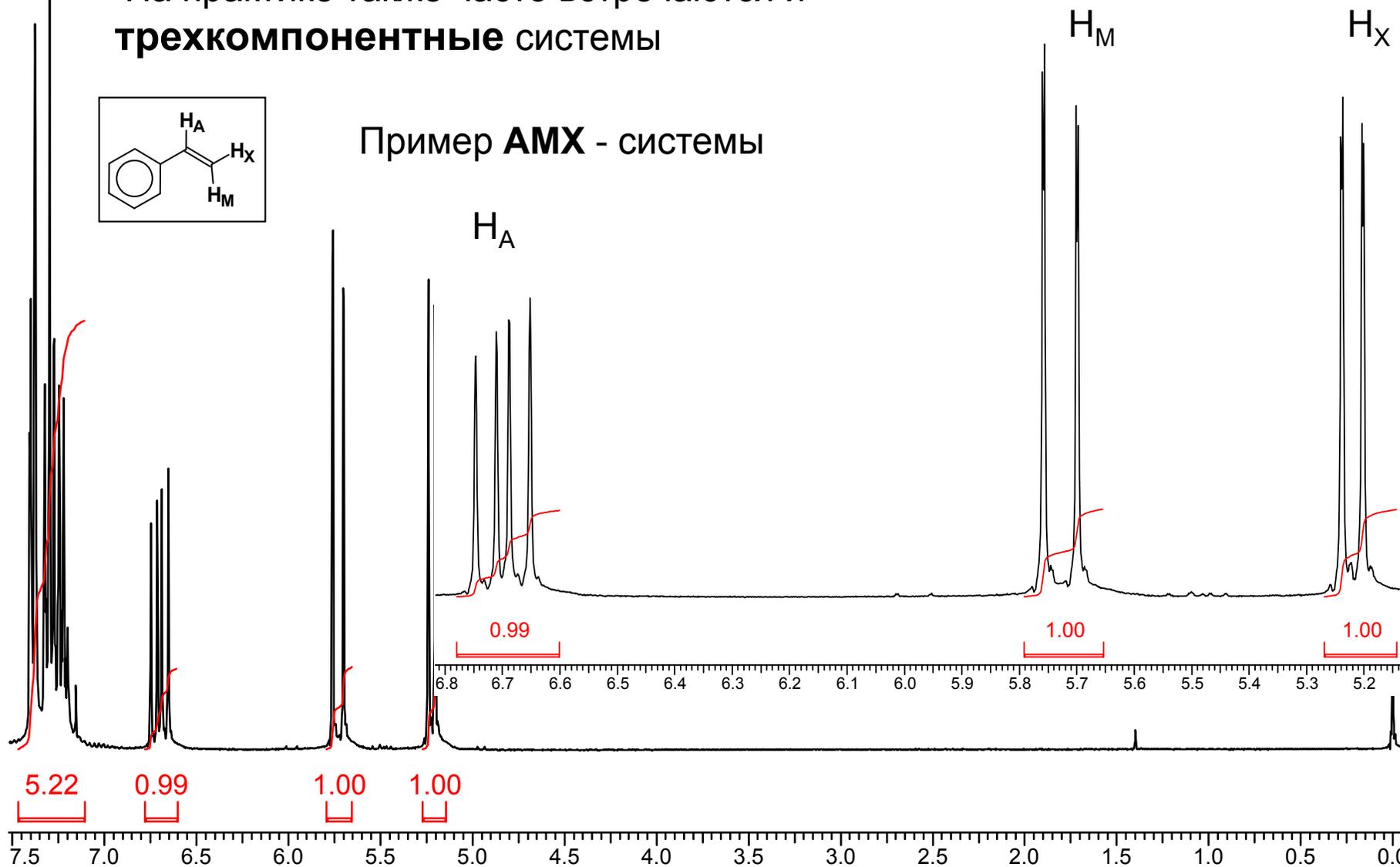


## Примеры спиновых систем

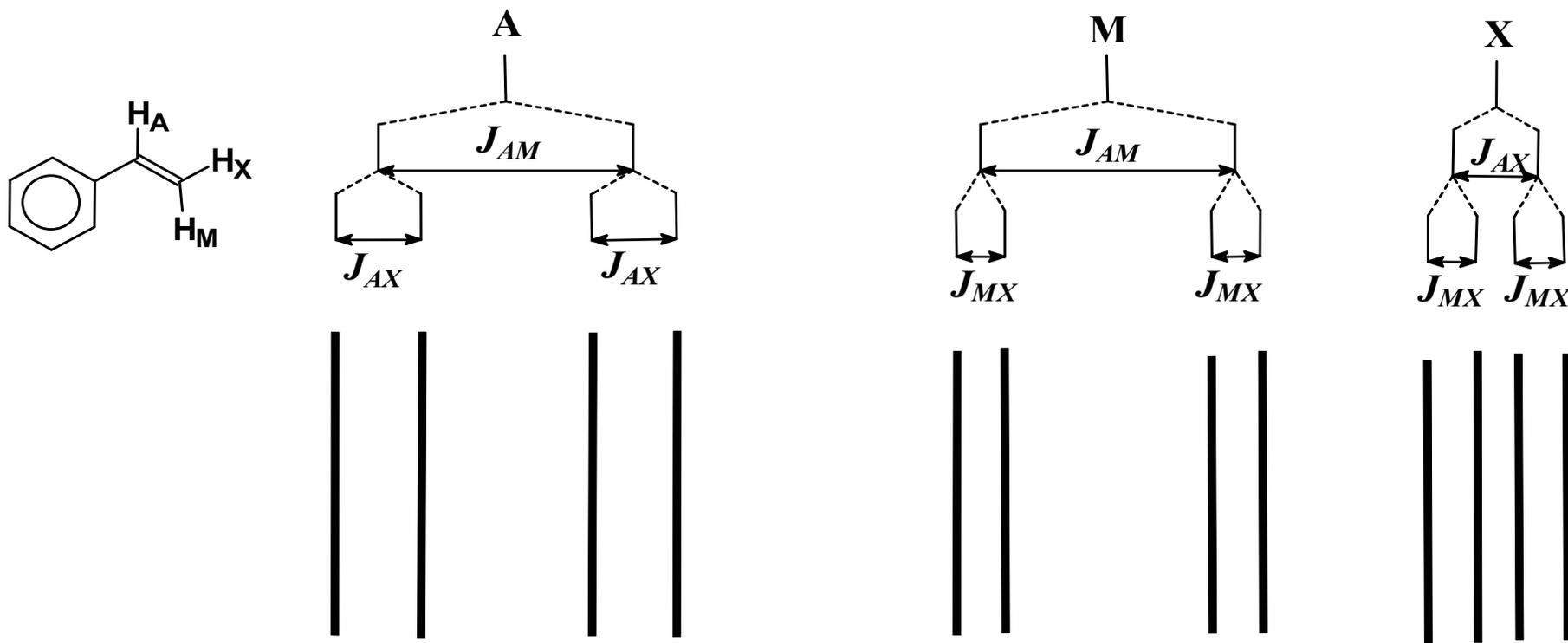
На практике также часто встречаются и **трехкомпонентные** системы



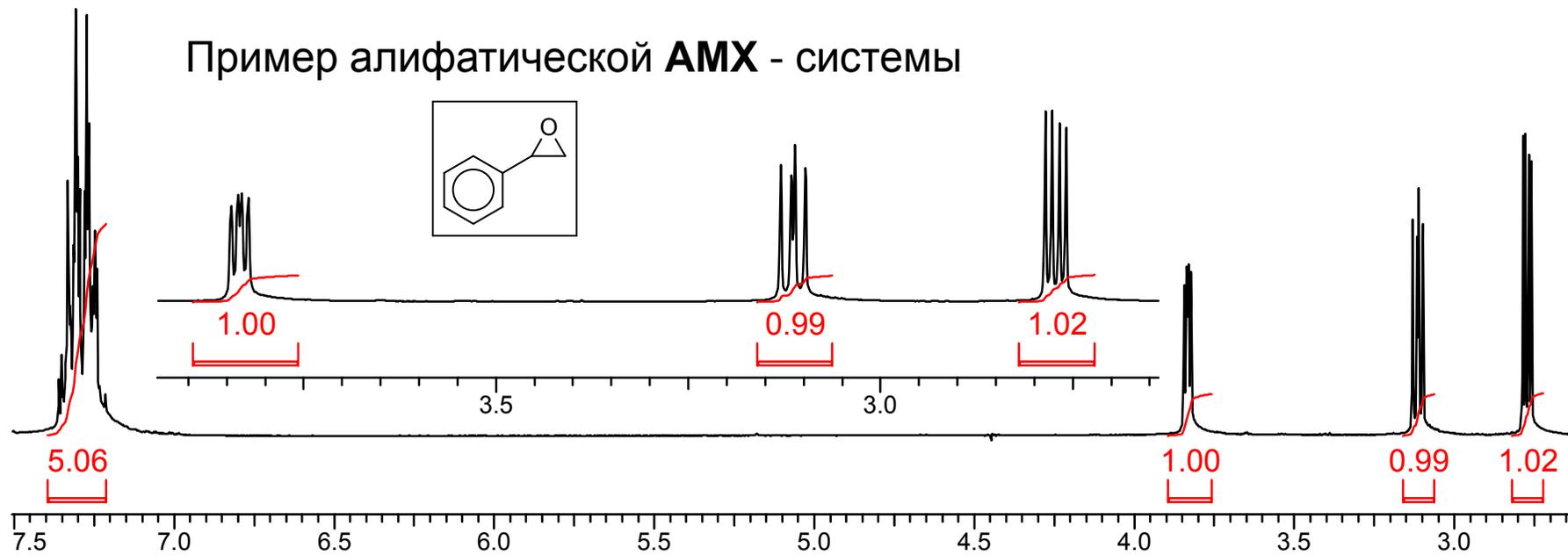
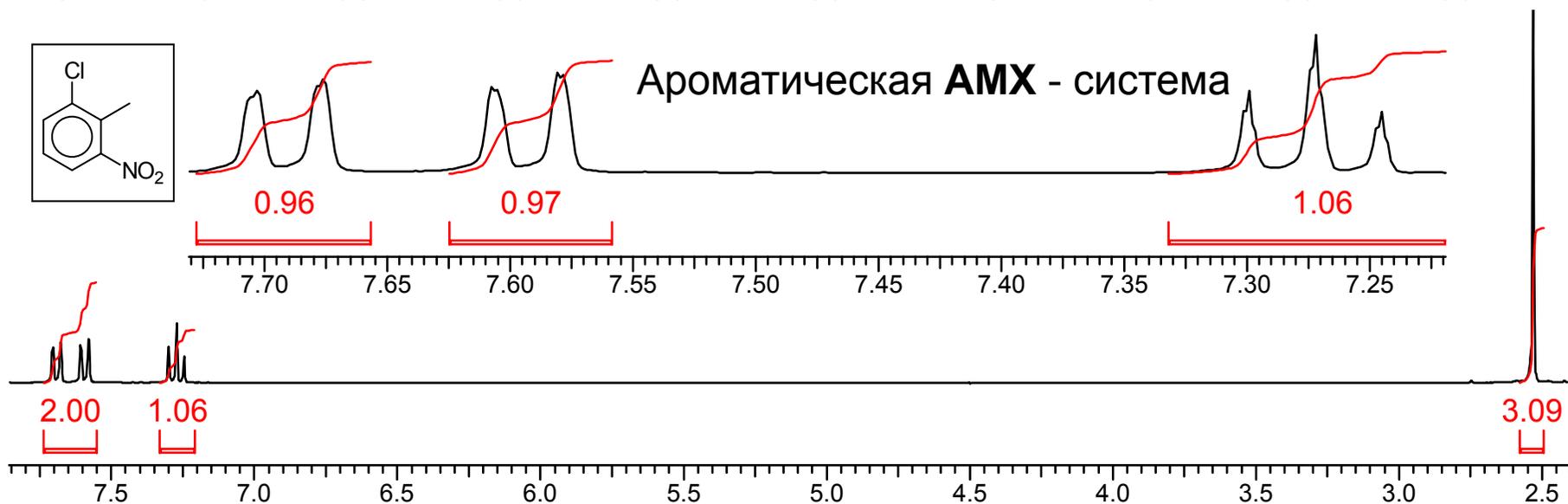
Пример **AMX** - системы



## Схематичный анализ спиновой системы **AMX**



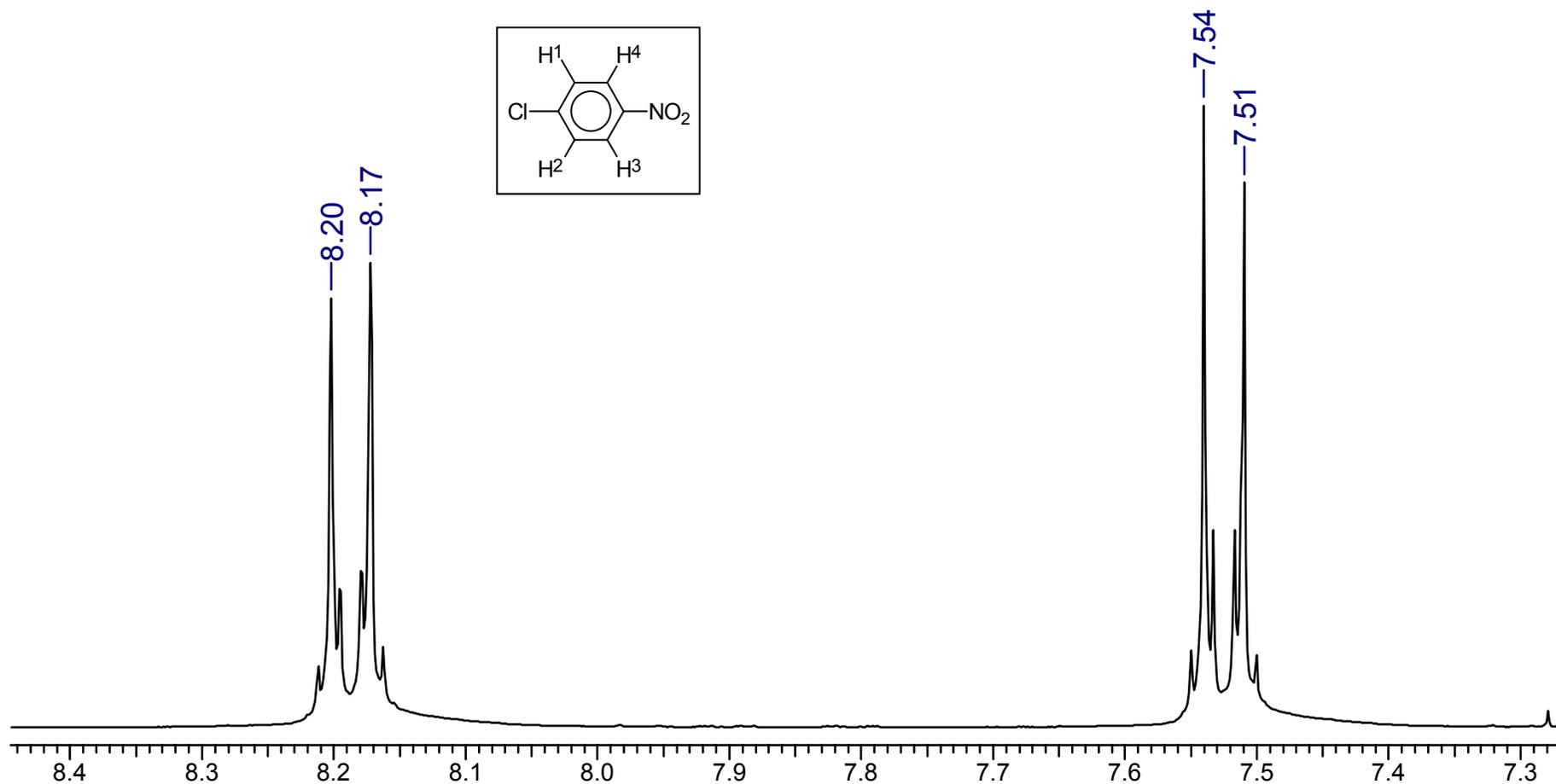
## Примеры спиновых систем

Пример алифатической **AMX** - системыАроматическая **AMX** - система

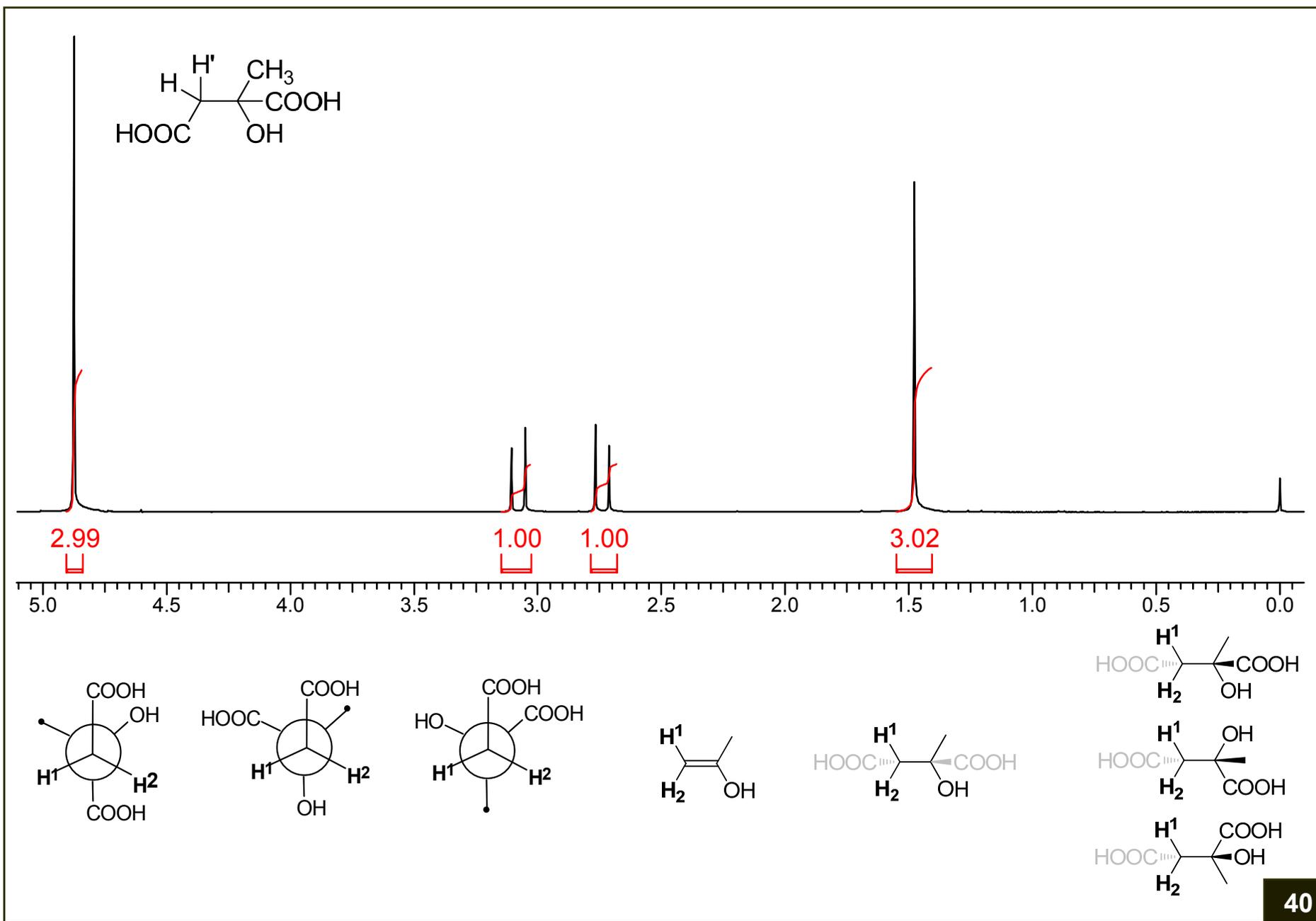
# Примеры спиновых систем

Спиновые системы из **магнитно неэквивалентных**, но **химически эквивалентных** протонов (системы "со штрихом").

Пример – *пара*-замещенная ароматика **AA'MM'**:



# Диастереотопия

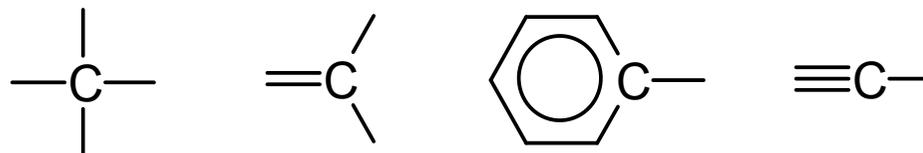


## Спектроскопия $^{13}\text{C}$ ЯМР

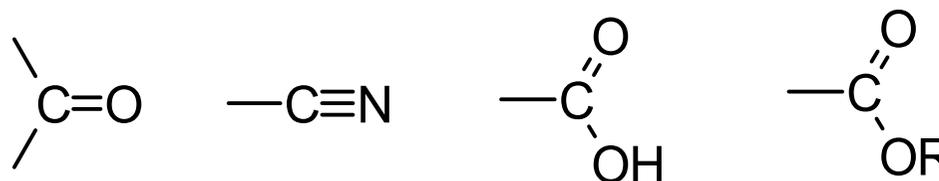
число сигналов в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР равно числу различных атомов углерода в молекуле органического соединения

В спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР фиксируются атомы углерода, вообще не связанные с протонами:

Четвертичные атомы С:



Функциональные группы:



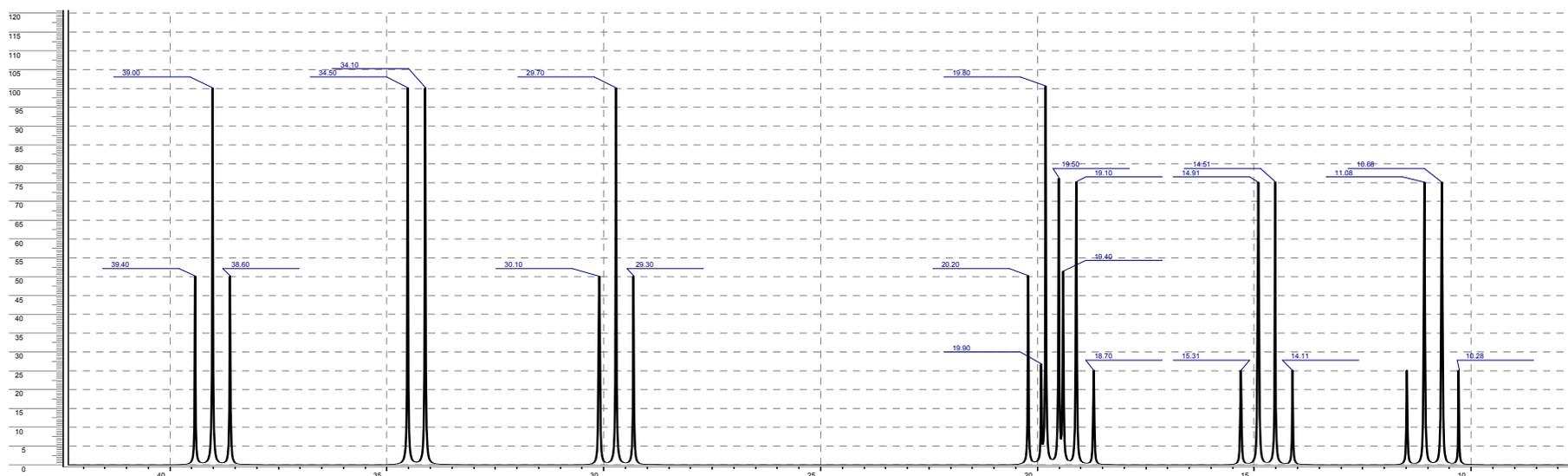
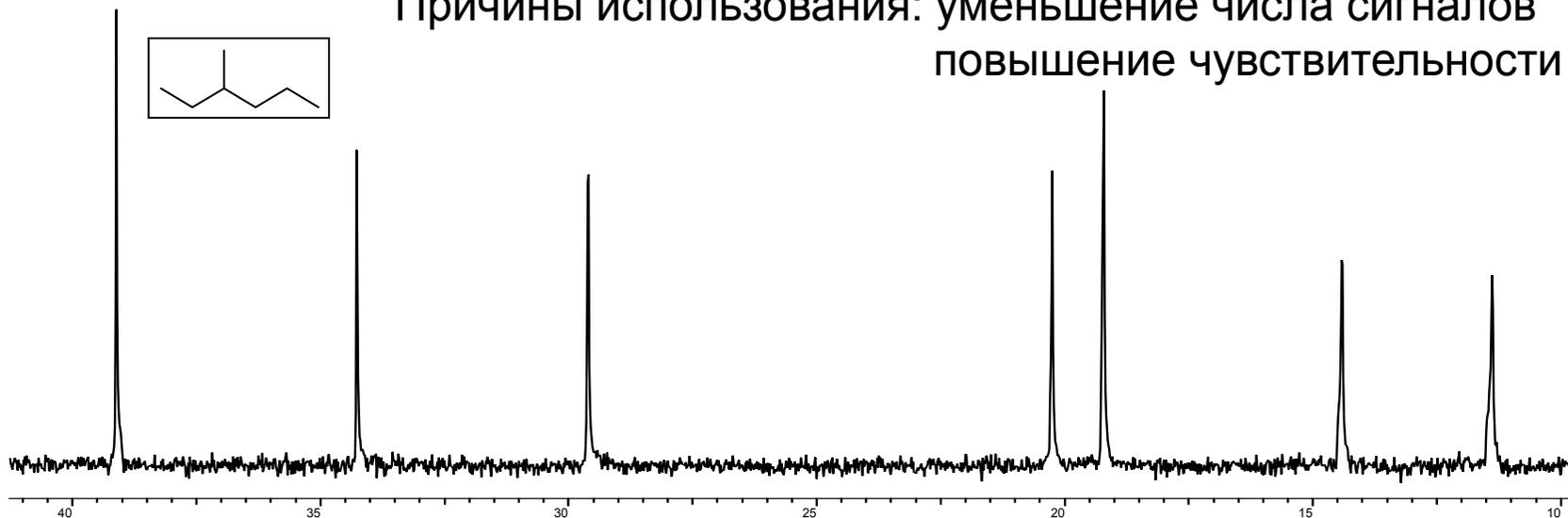
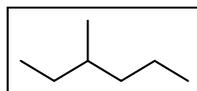
Как и в  $^1\text{H}$  ЯМР, химический сдвиг зависит от окружения атома С и используется  $\delta$ -шкала (стандарт – ТМС)

Относительная чувствительность  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии в  $\sim 5700$  раз ниже, чем  $^1\text{H}$  ЯМР – использование фурье-спектрометров

Рабочая частота: 400 МГц для  $^1\text{H}$   $\sim$  100 МГц для  $^{13}\text{C}$

# Широкополосная развязка от протонов

Причины использования: уменьшение числа сигналов  
повышение чувствительности



Наиболее важные магнитные ядра –  $^{19}\text{F}$  и  $^{31}\text{P}$  ( $I = 1/2$ )

## $^{31}\text{P}$ ЯМР спектроскопия

как правило, молекулы органических соединений содержат небольшое число атомов фосфора, величины КССВ  $^1\text{H-C-}^{31}\text{P}$  малы

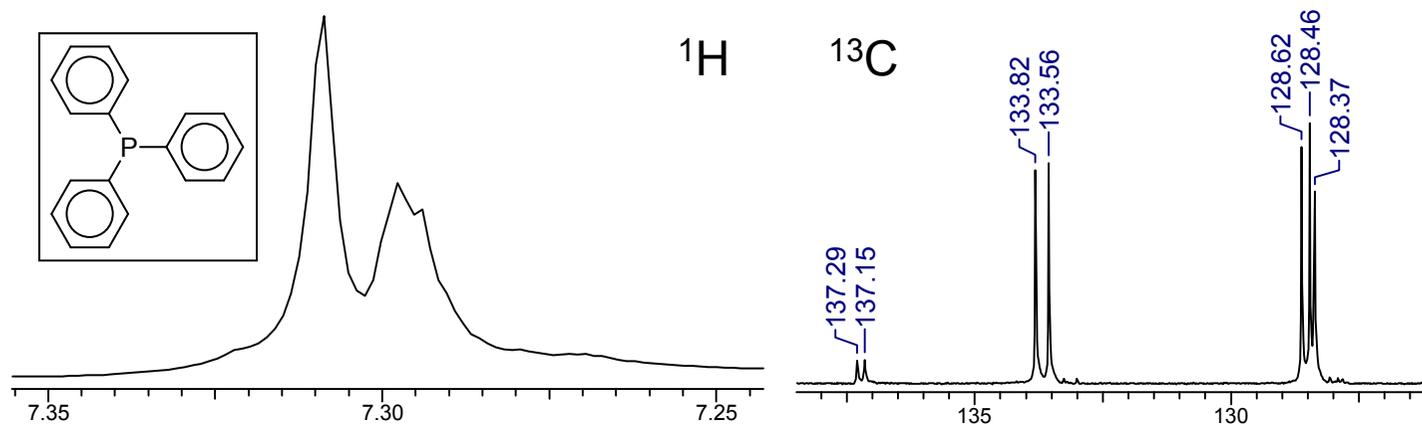
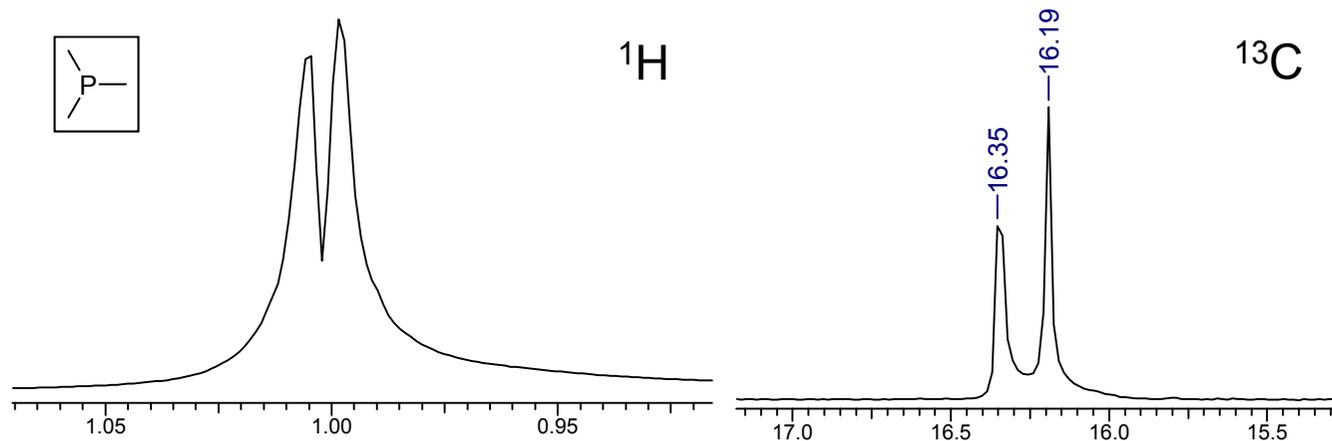
следствие – простые спектры  $^{31}\text{P}$  ЯМР

## $^{19}\text{F}$ ЯМР спектроскопия

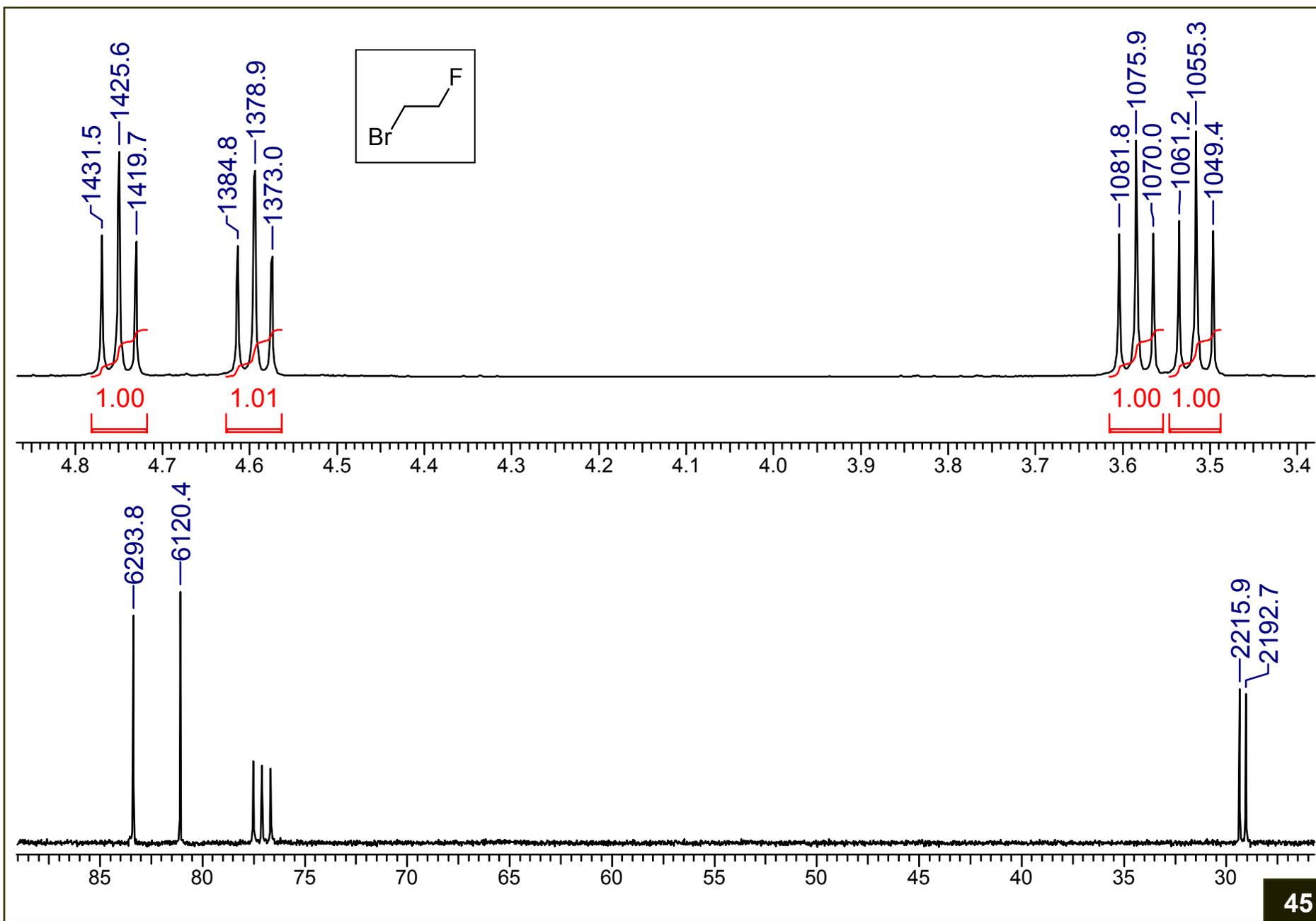
КССВ  $^1\text{H-C-}^{19}\text{F}$ ,  $^1\text{H-C-C-}^{19}\text{F}$ ,  $^{19}\text{F-C-}^{19}\text{F}$  и т.п. весьма велики, что существенно осложняет спектральную картину.

## Другие магнитные ядра

ВАЖНО – проявление спин-спиновых взаимодействий в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах соединений, содержащих другие магнитные ядра



# Другие магнитные ядра

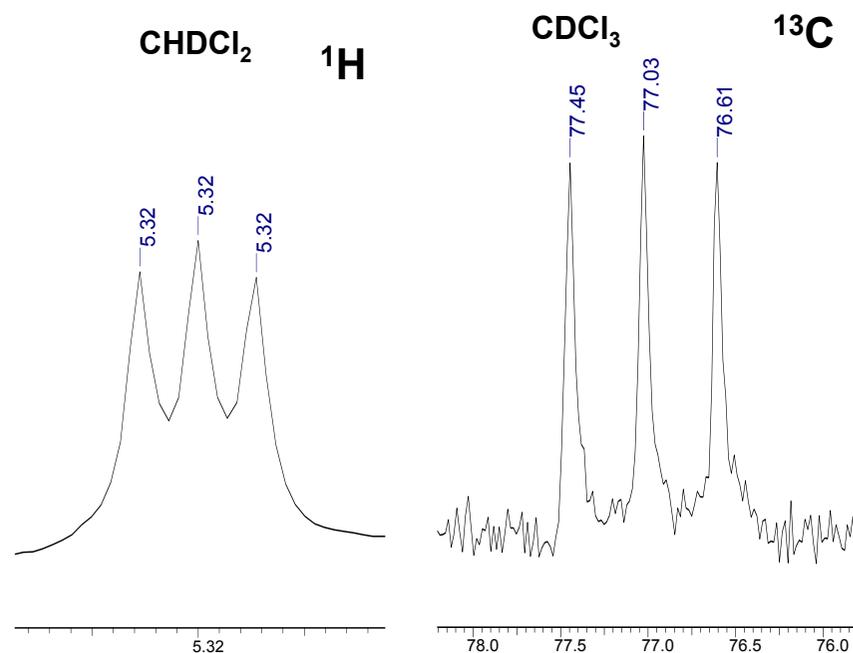
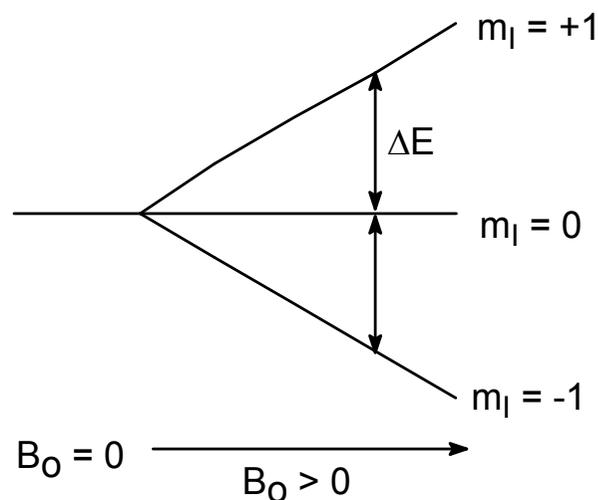


# Спин-спиновое взаимодействие с ядрами $^2\text{H}$

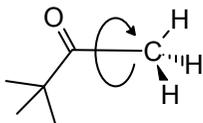
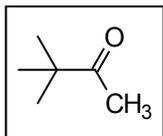
- **Изотопные метки**
- **Дейтерированные растворители**

при регистрации  $^1\text{H}$  ЯМР-спектров сигналы D-растворителей не мешают сигналам исследуемого в-ва, однако по сигналам остаточных протонов D-растворителей можно точно определять химических сдвиг ядра  $^2\text{H}$  в D-растворителях используются при настройке фурье-спектрометров, что делает использование этих растворителей необходимым

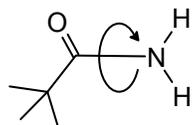
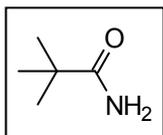
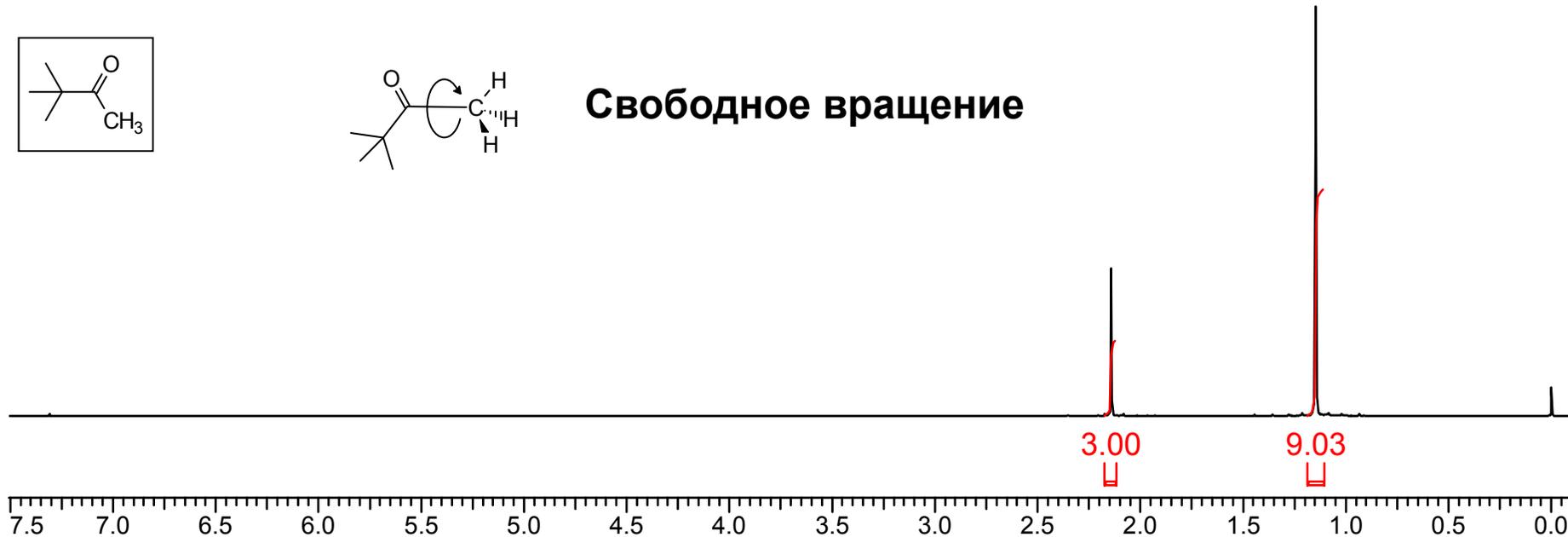
расщепление энергетических уровней ядра  $^2\text{H}$  ( $I = 1$ , 3 возможных значения  $m_I$ )



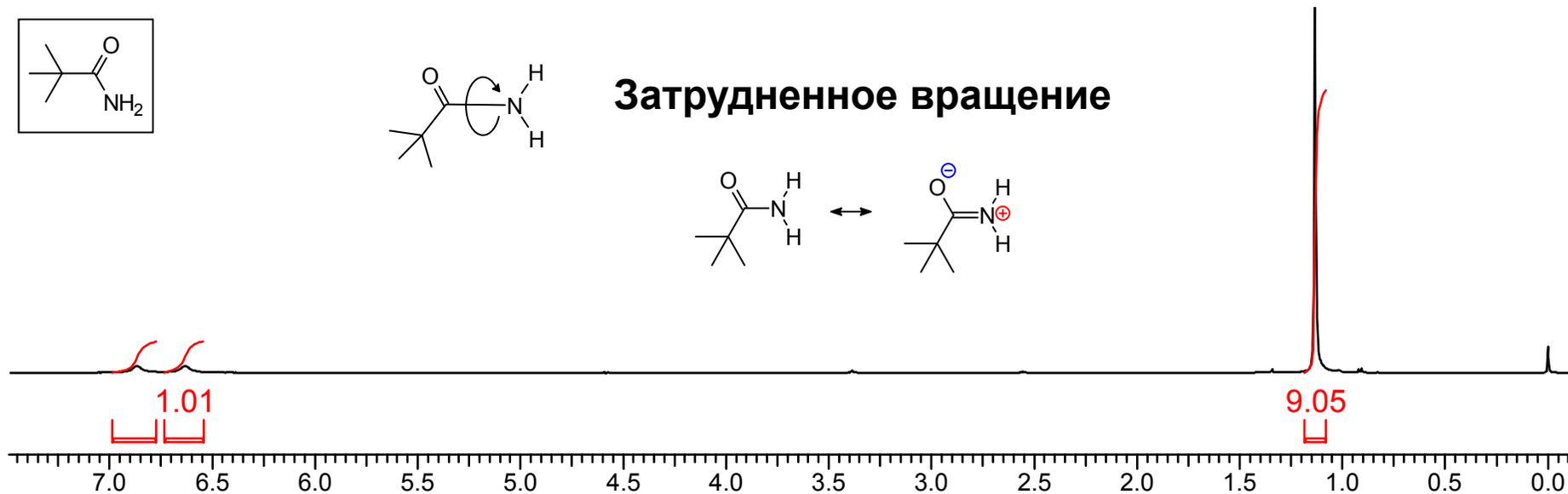
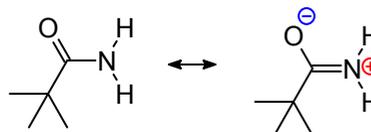
# Динамические эффекты



Свободное вращение



Затрудненное вращение



# Прямая задача: доказательство предполагаемой структуры

## С чего начать

Таблицы стандартных химических сдвигов

Любой современный учебник по спектроскопии ЯМР

Программные средства предсказания спектров (ACD Labs, MNova)

Библиотеки ЯМР спектров

Химическая литература

Таблицы примесей:

G.R. Fulmer, A.J.M. Miller, N.H. Sherden, H.E. Gottlieb, A. Nudelman, B.M. Stoltz, J.E. Bercaw, K.I. Goldberg. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist.

*Organometallics*, 2010, **29** (9), 2176–2179

DOI: 10.1021/om100106e

## Решение задачи

1. Обзор спектра ЯМР  $^1\text{H}$ 
  - есть ли лишние сигналы?
  - какова доля примесей и их природа?
2. Обзор спектра ЯМР  $^{13}\text{C}$ 
  - соответствует ли число линий в спектре числу неэквивалентных атомов углерода?
  - соответствуют ли химические сдвиги ожидаемым?
3. При необходимости: использование специальных методов (двумерные эксперименты)
4. Описание спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , определение КССВ

опционально:

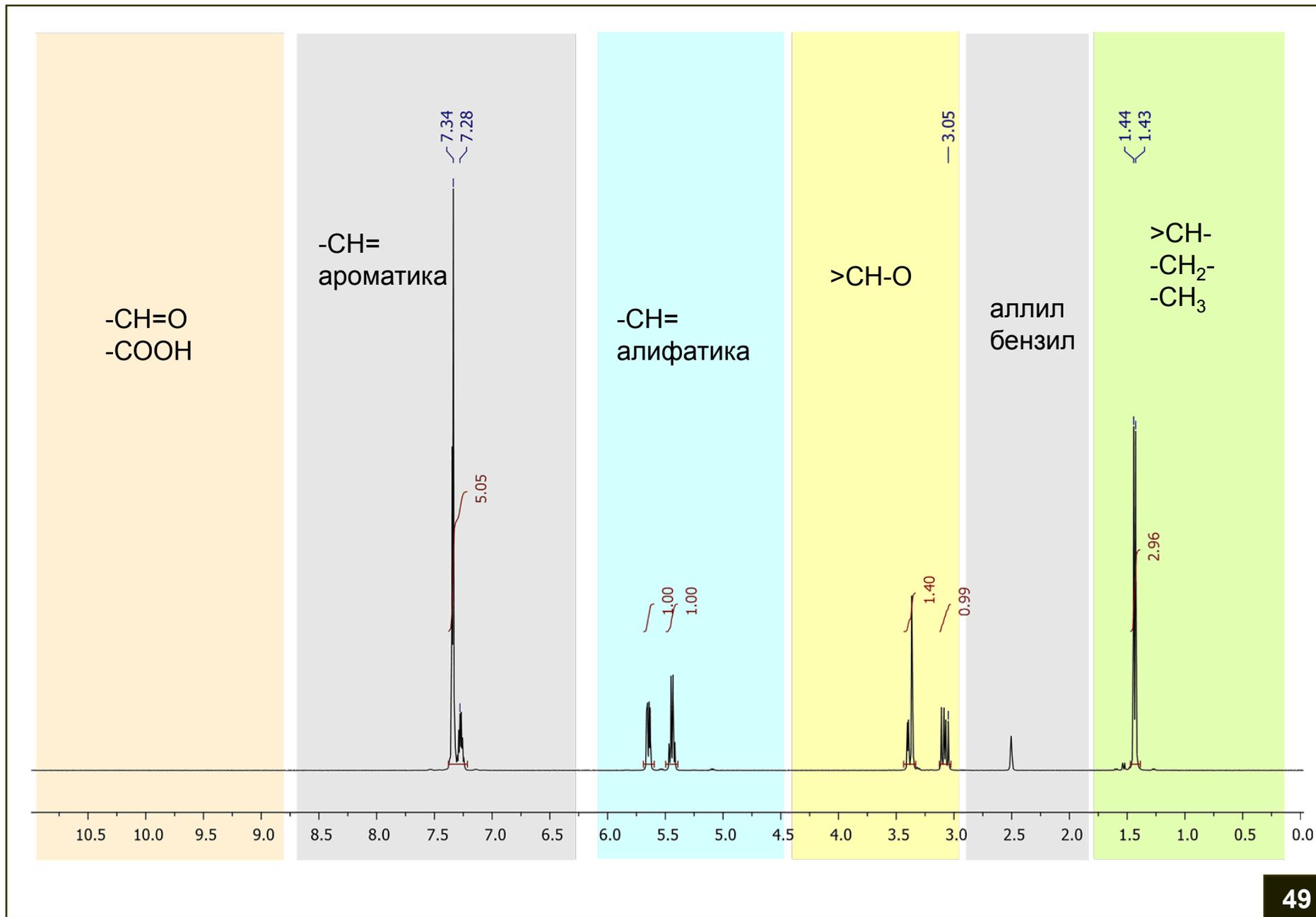
5. Регистрация и анализ спектров ЯМР на других ядрах ( $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ )
6. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$

завершение:

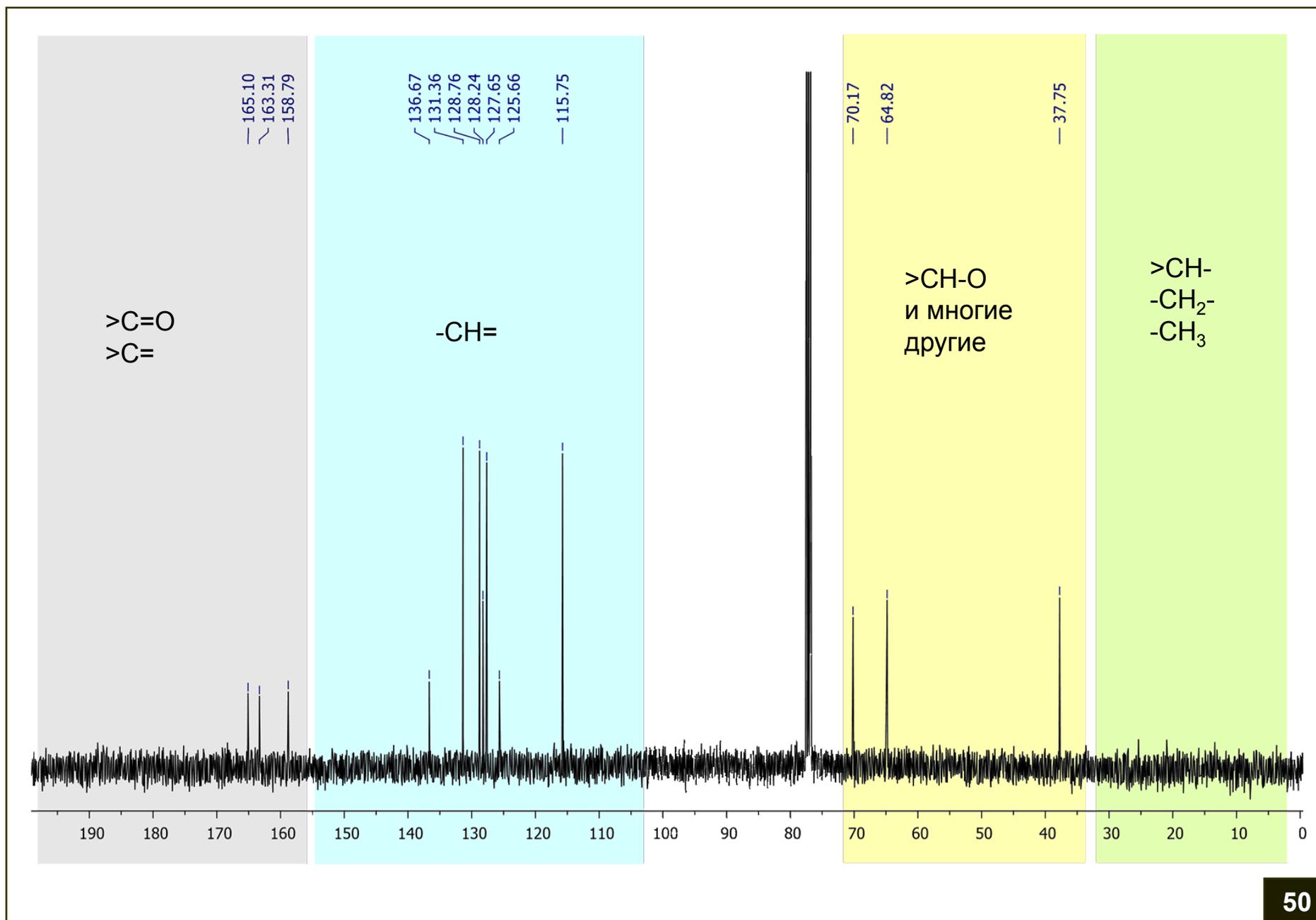
7. Составление протокола, запись "в строчку"
8. Подготовка "картинки"

**Итогом каждого удачного синтеза нового соединения должен стать полноценный ЯМР отчет**

# Беглый взгляд на спектр ЯМР $^1\text{H}$



# Беглый взгляд на спектр ЯМР $^{13}\text{C}$



## Напоминание: спин-спиновое взаимодействие

### Мультиплетность и полный спин

Причину появления мультиплетности можно искать в проявлении **непрямого взаимодействия находящихся рядом протонов, передающееся посредством находящихся между ними электронов.**

Поскольку каждый из этих протонов может иметь 2 возможные спиновые ориентации, соседний способен поглощать электромагнитное излучение двух возможных энергий, что в простейшем случае спиновой системы AX приводит к появлению двух дублетов.

Для анализа спиновых систем различных типов вводят понятие **полного спина совокупности протонов  $m_r$** , который характеризует магнитные свойства не одного ядра, а **группы магнитно эквивалентных ядер**

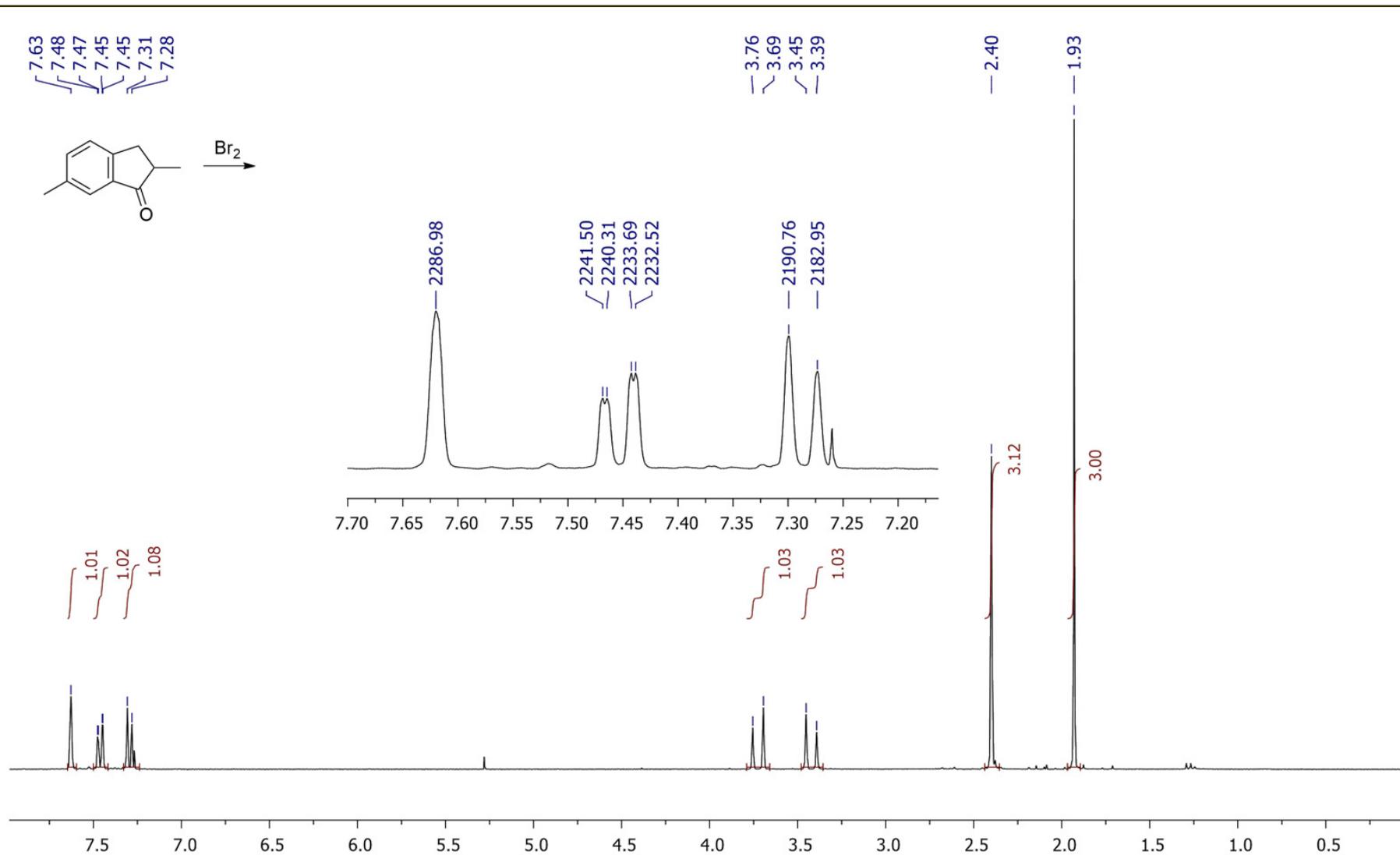
Для  $n$  протонов полный спин  $m_r$  может принимать  $n+1$  значений

**Правило  $n+1$ :** мультиплетность сигнала равна числу эквивалентных протонов, взаимодействующих с протонами этого типа плюс единица. Если это правило выполняется, то говорят о взаимодействии **первого порядка.**

### Определение интенсивности компонентов мультиплета

Число соседних ядер	Наблюдаемая интенсивность линий	Название и общепринятое обозначение мультиплета
0	1	синглет, s
1	1 1	дублет, d
2	1 2 1	триплет, t
3	1 3 3 1	квадруплет, q
4	1 4 6 4 1	квинтет, p
5	1 5 10 10 5 1	секстет
6	1 6 15 20 15 6 1	септет
7	1 7 21 35 35 21 7 1	октет

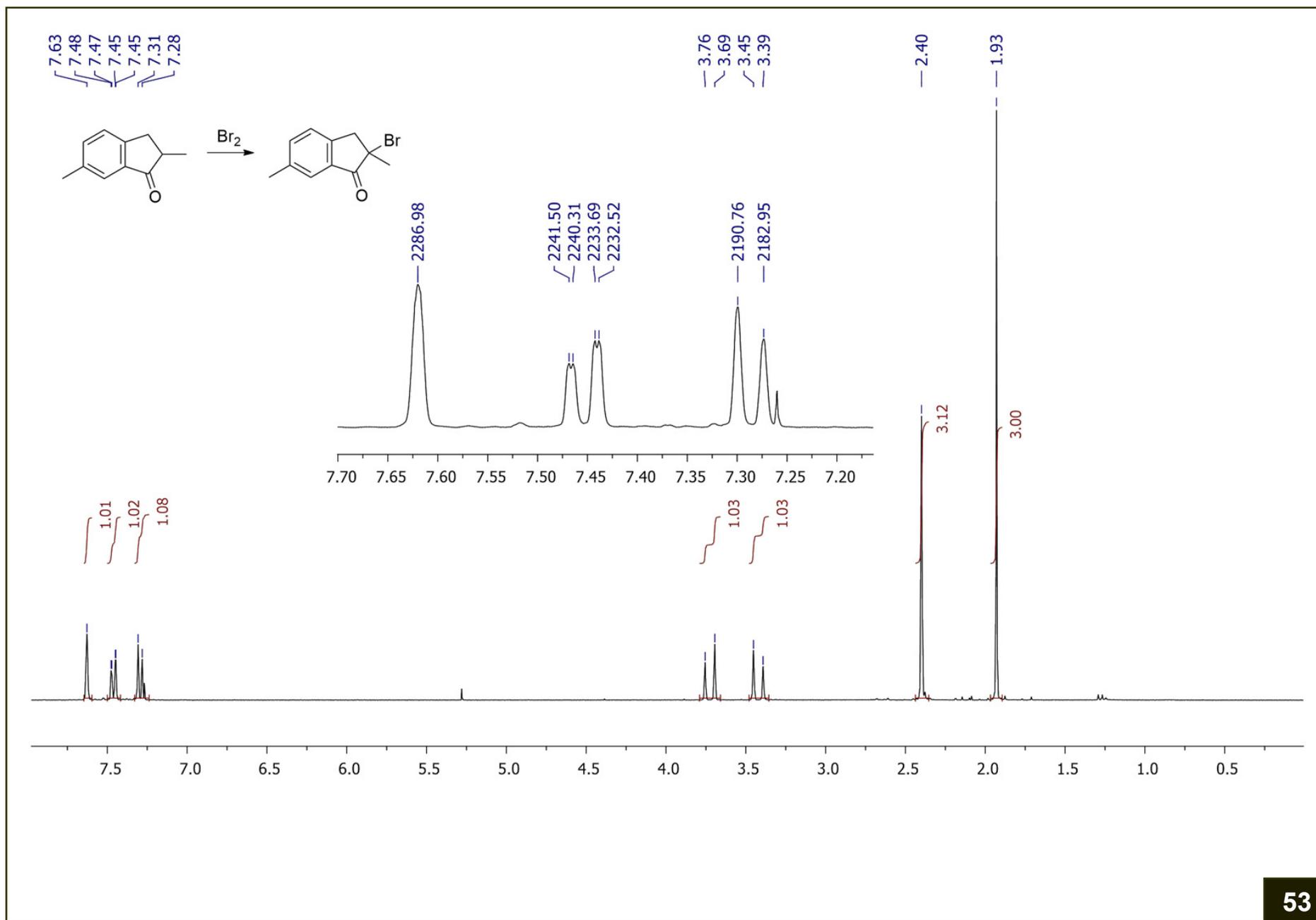
# Прямая задача: примеры



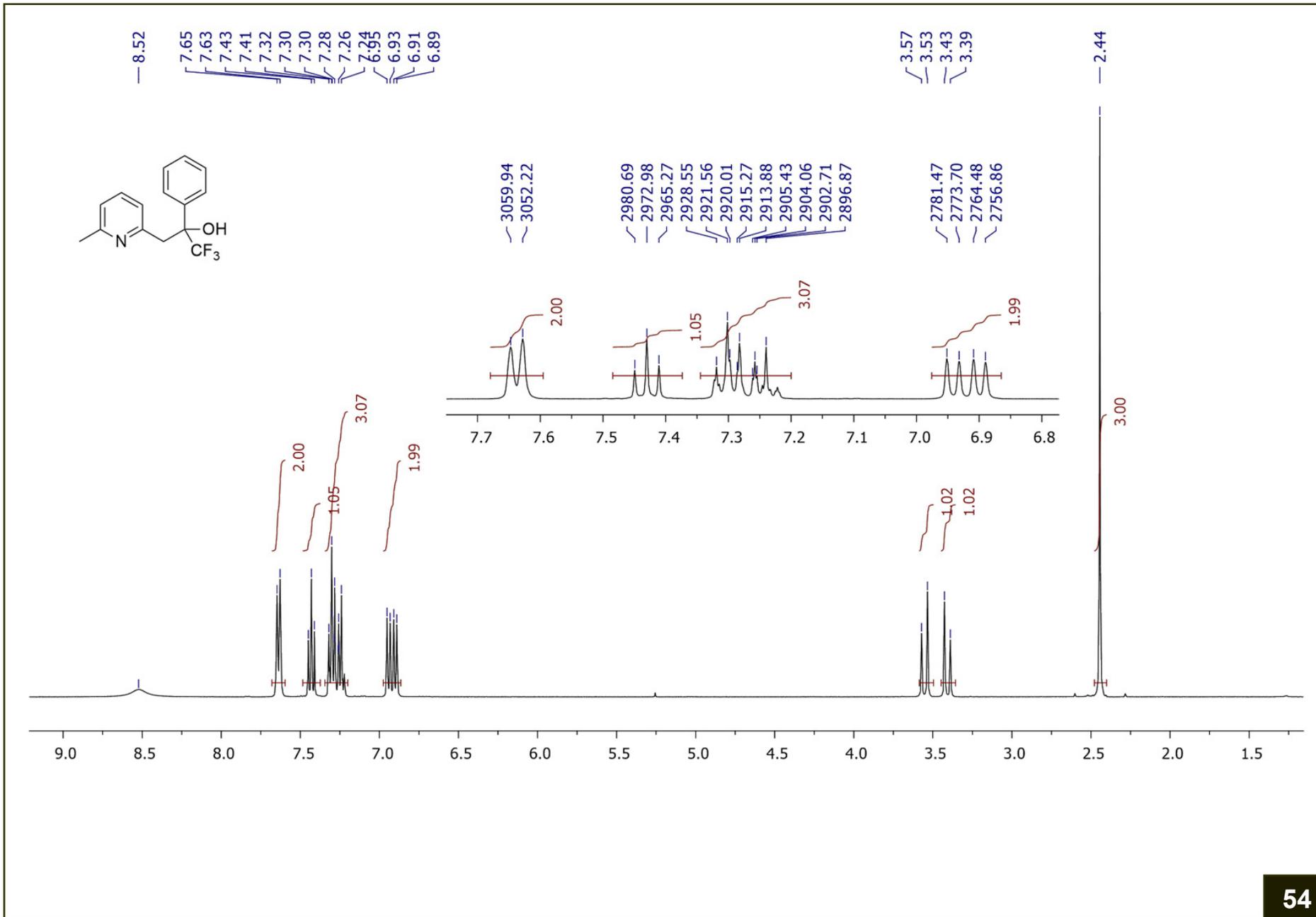
**Информация:** вполне достаточно, чтобы установить направление реакции

**Специфика описания:** симпатичная и характерная геминальная КССВ, вполне интерпретируемые сигналы в области ароматики

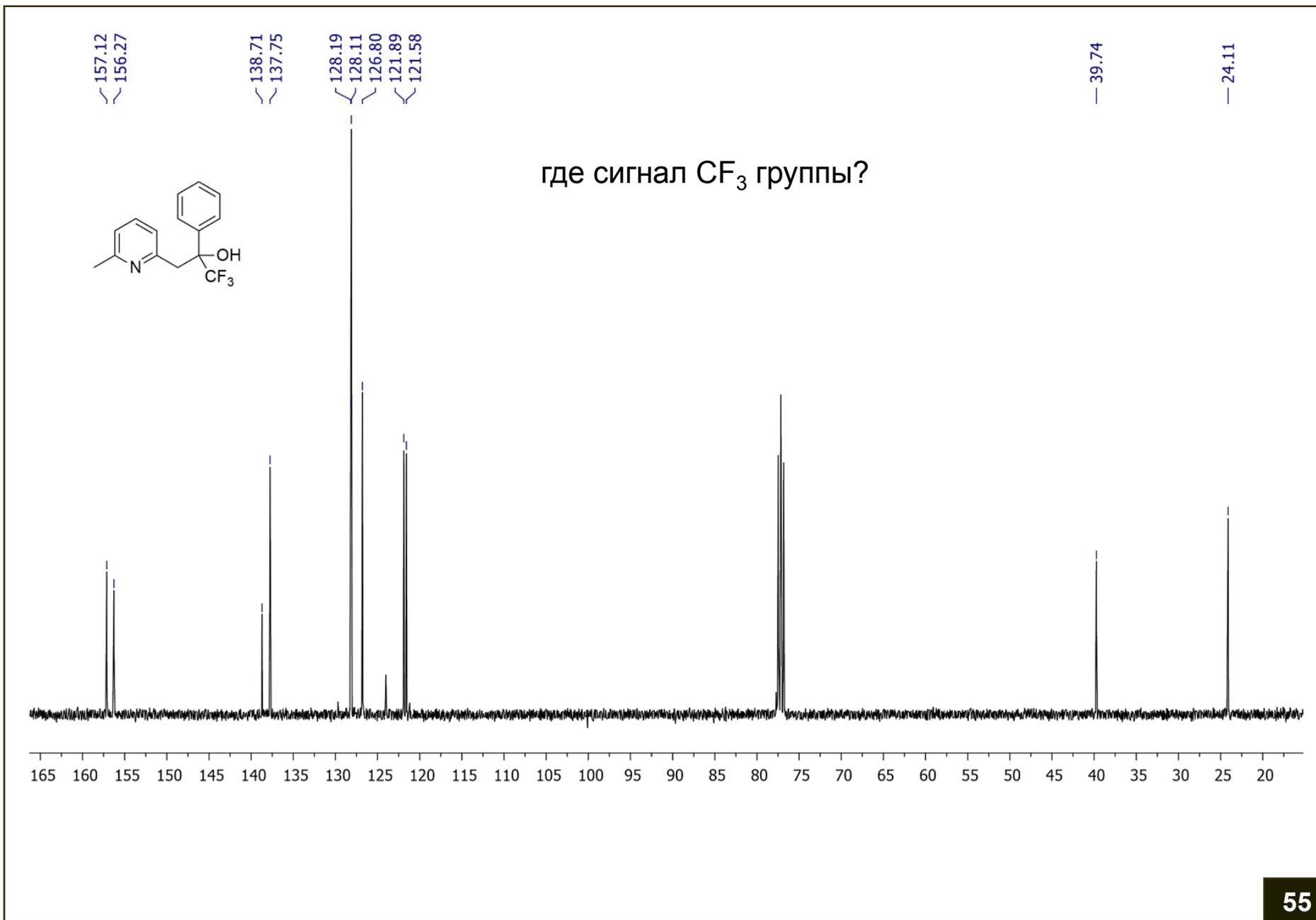
# Прямая задача: примеры



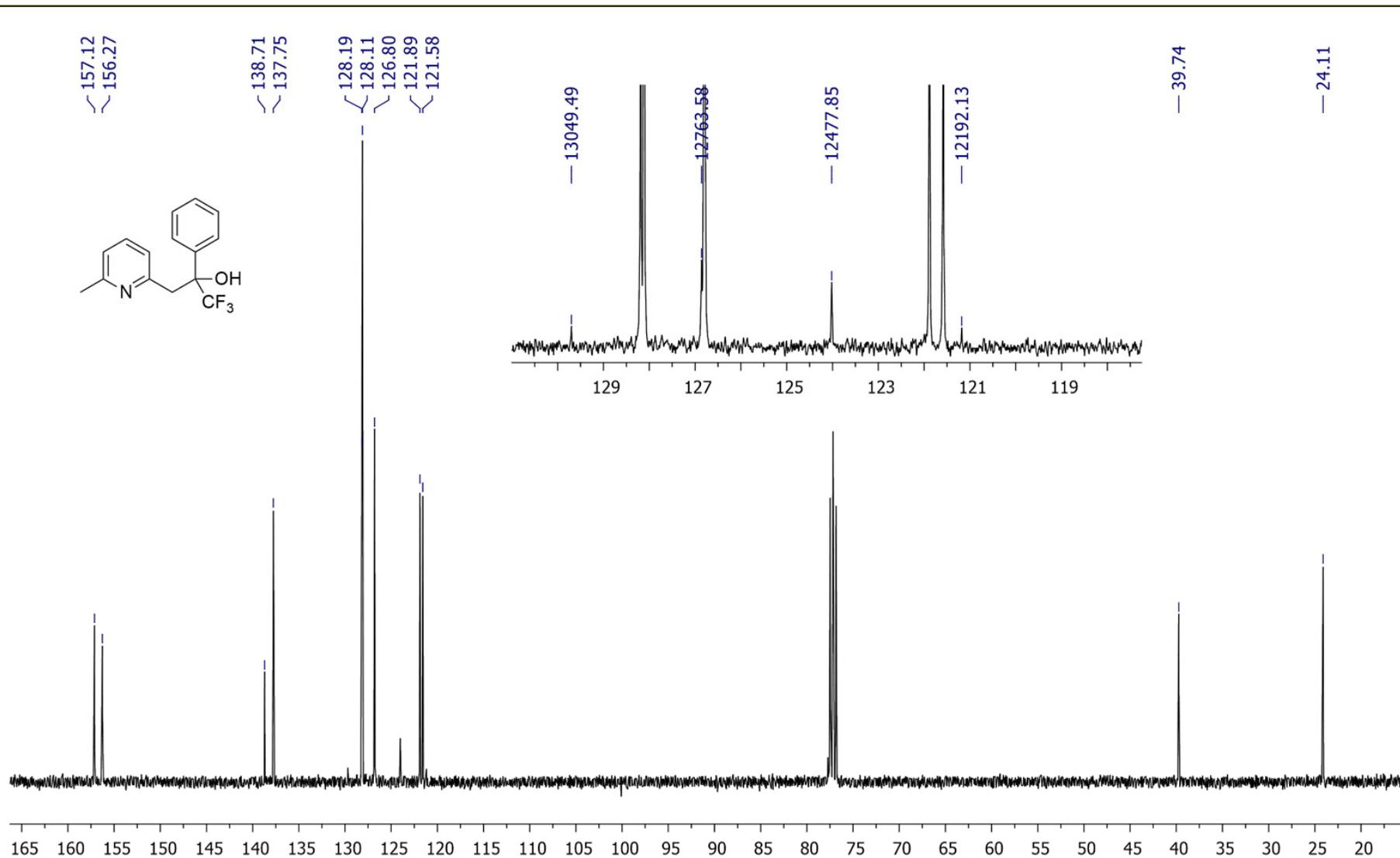
# Прямая задача: примеры



# Прямая задача: примеры



# Прямая задача: примеры



**Важно:** мусор и грязь при работе с F-органикой вредны. Вы просто потеряете сигналы.

## Прямая задача: специальные методики

### Рутинные спектры и специальные методики

В исследовательской работе следует соблюдать принцип Оккама, или принцип разумной достаточности:

**не умножайте сущностей  
превыше необходимости**

Для простой молекулы, структуру которой вполне доказывает пара рутинных  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ЯМР спектров, регистрация двумерных спектров и прочие избыточные эксперименты выглядят странно.

Однако в некоторых ситуациях использование специальных методик спектроскопии ЯМР более чем уместно.

### Специальные методы в спектроскопии ЯМР

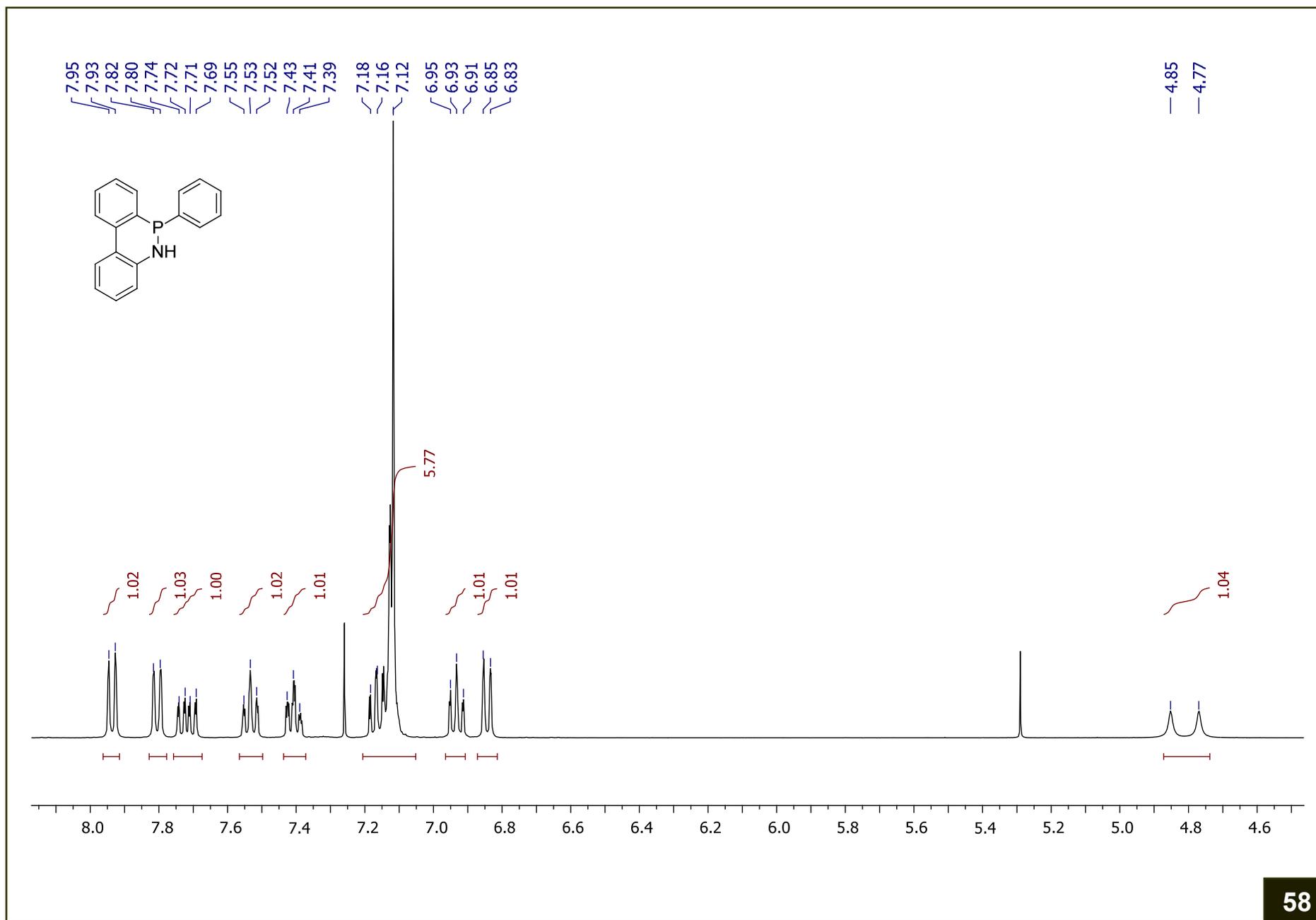
- **COSY** (корреляционная спектроскопия): анализ диагональных и кросс-пиков для установления последовательности связанных между собой атомов
- **HSQC** (Heteronuclear Single Quantum Correlation): установление корреляций между ядрами различных типов, соединенных одной связью
- **DEPT** (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) позволяет различить сигналы четвертичных, метиновых, метиленовых и метильных атомов углерода в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР, используется несколько вариантов этого эксперимента
- **HMQC** (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation)
- **HMBC** (Heteronuclear Multiple Bond Correlation): установление корреляций на расстоянии до 2-4 связей

Методы, использующие эффект Оверхаузера

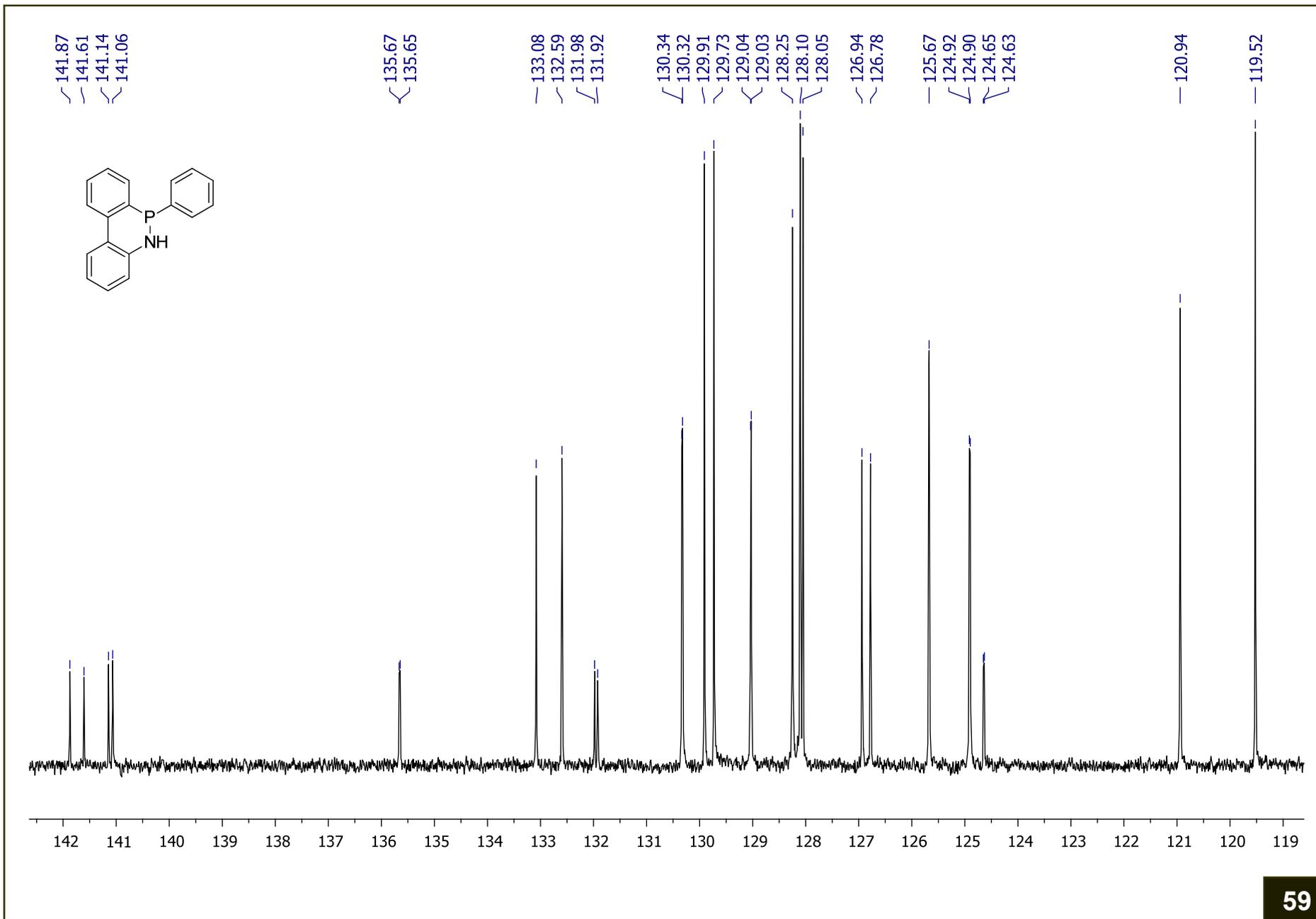
- **NOEDIFF** (разностная спектроскопия) – одномерный вариант, использующий NOE
- **NOESY** (двумерный вариант) – спектры враще подобны COSY, но кросс-пики соответствуют пространственно близким атомам

**DOSY** (Diffusion Ordered Spectroscopy) – разделение спектра  $^1\text{H}$  ЯМР на подспектры в соответствии с коэффициентом диффузии (размер!!!)

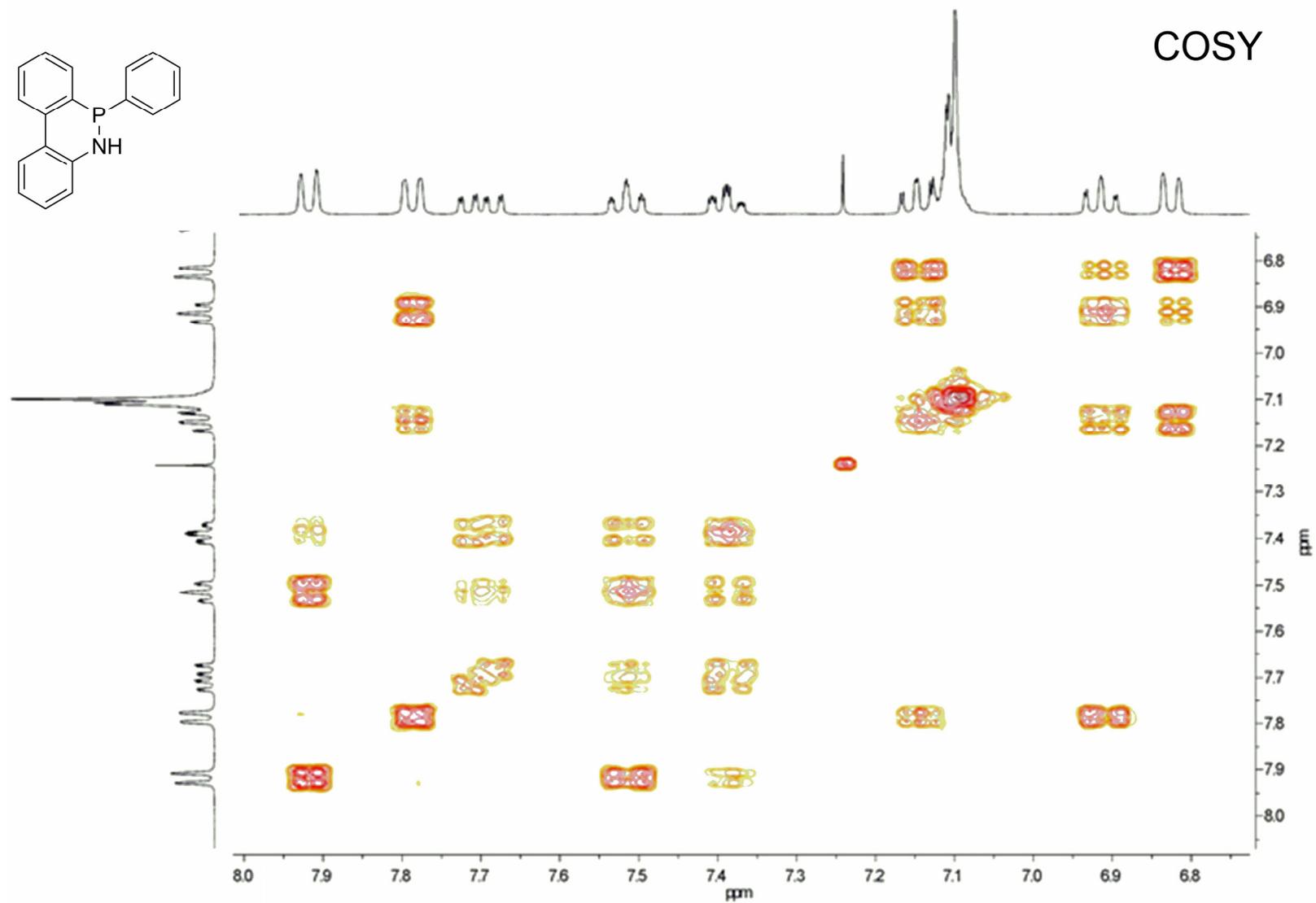
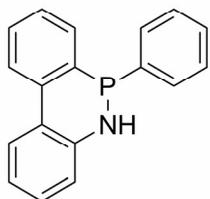
# Прямая задача: примеры



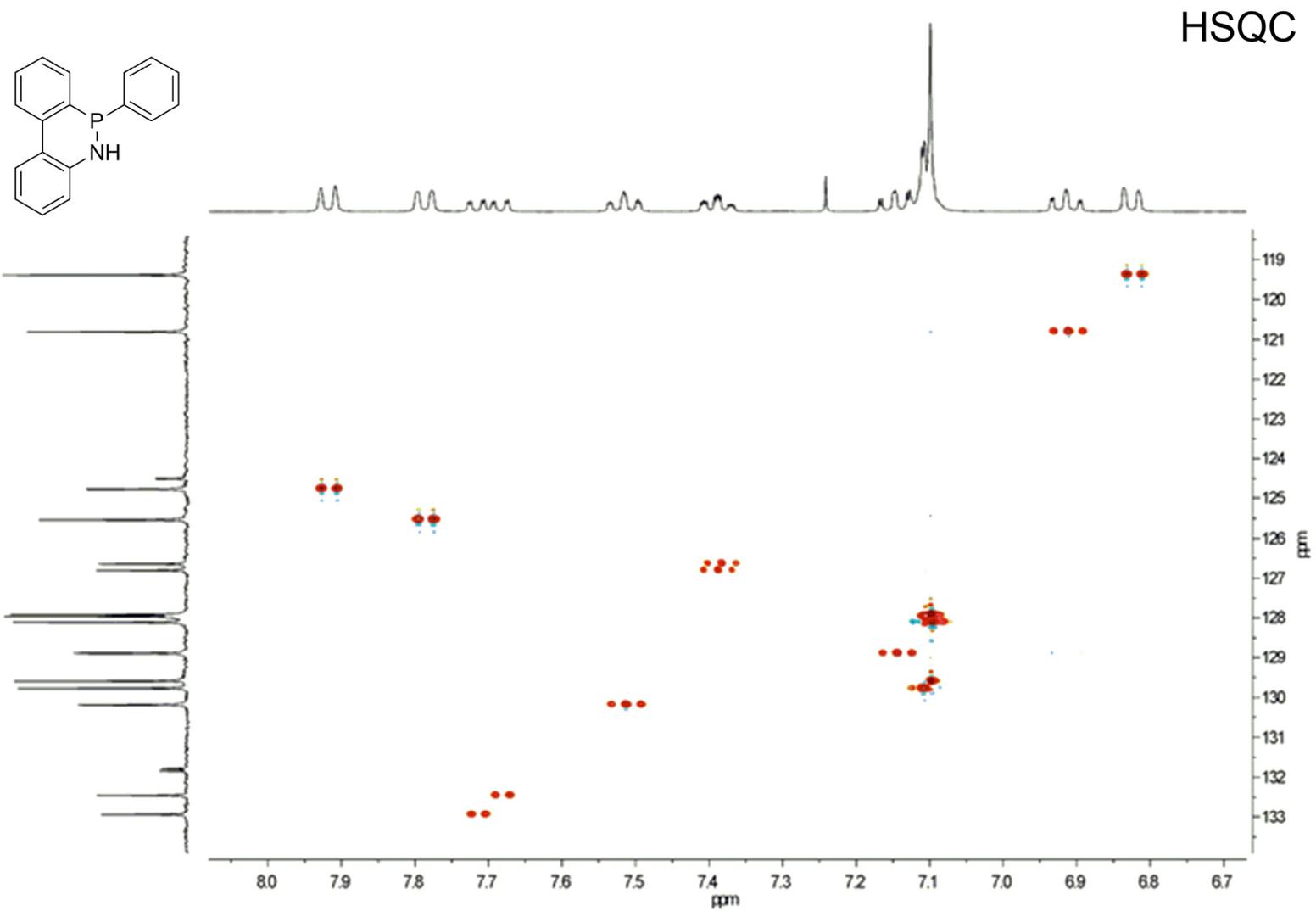
# Прямая задача: примеры



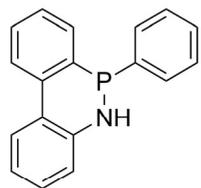
# Прямая задача: примеры



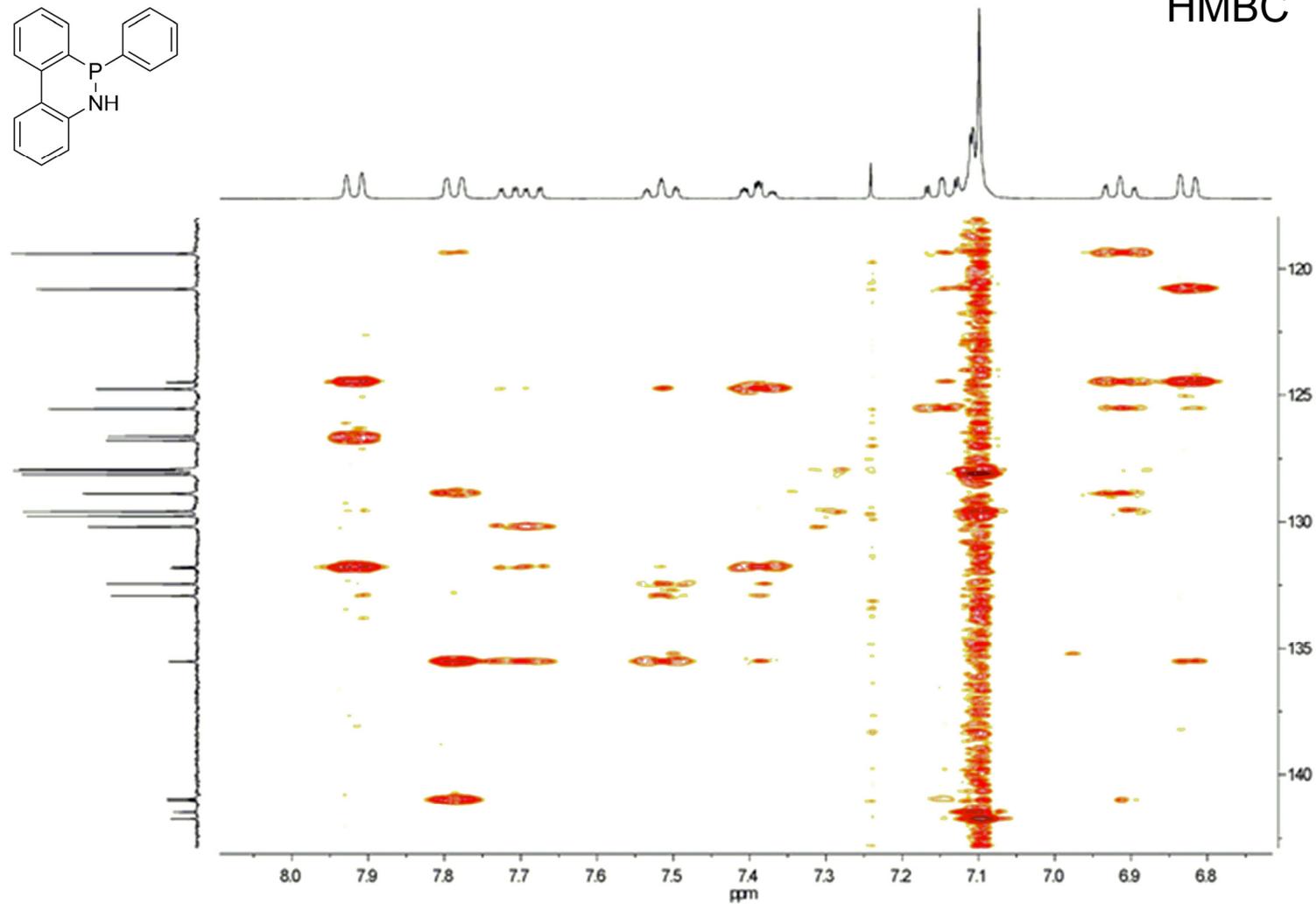
# Прямая задача: примеры



# Прямая задача: примеры



HMBC



# Приготовление образцов для регистрации рутинных спектров

## Выбор растворителя

1. Растворитель должен полностью растворять те компоненты, анализ которых необходим.
2. Цена растворителя должна быть разумной!
3. Сигналы растворителя не должны мешать!

Р-итель	1 г, €
D <sub>2</sub> O 99.8%	2.0
CDCl <sub>3</sub> 99.8%	0.7
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 99.5%	22.6
бензол-d <sub>6</sub> 99.6%	8.1
толуол-d <sub>8</sub> 99.6%	12.0
ацетон-d <sub>6</sub> 99.9%	4.8
метанол-d <sub>4</sub> 99.8%	14.2
DMSO-d <sub>6</sub> 99.5%	4.4
THF-d <sub>8</sub> 99.5%	56.0

## Внутренний стандарт

1. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H внутренний стандарт необходим. Это упрощает сравнительный анализ при работе с библиотеками спектров.
2. Сигналы стандарта не должны мешать!
3. Стандарт должен быть инертным!

**TMS – плохой стандарт**  
**CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> – хороший стандарт**

## Приготовление образца

1. Подготовка ампул.  
Хромпик – хороший "последний довод", но ампулу после обработки хромпиком следует долго и тщательно промывать. Соли хрома "убьют" разрешение даже в ничтожной концентрации.  
Сполоснув ампулу ацетоном, не спешите помещать ее в сушильный шкаф. Не поленитесь обработать метанолом, который уберет воду с поверхности (и улетит в шкаф)  
**Ацетон воду не убирает!**
2. Крышечки для ампул ЯМР – **одноразовые!**  
По сравнению со стоимостью *d*-растворителя и Вашей работы их цена **ничтожна**.
3. Готовить образец непосредственно в ампуле – проявление низкой культуры. Так делать можно, если вы совершенно уверены в том, что Ваше вещество полностью растворится с образованием гомогенного раствора.
4. Растворитель испаряется. Используйте PARAFILM и холодильник для "длинных" образцов.

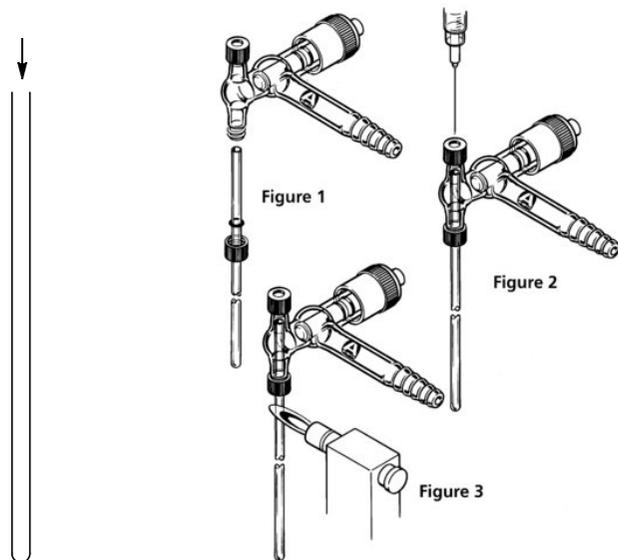
# Приготовление цельнопаянных образцов

Работа с соединениями, неустойчивыми на воздухе (влага, кислород), требует использования специальных методик и приемов.

Один из таких приемов использует перепаривание дейтерированного растворителя, не содержащего воду и кислород, в ампулу ЯМР.

## Прямое напаривание

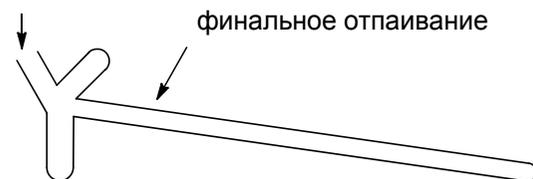
напаривание d-растворителя  
и отпаивание



Продукты гидролиза (стенки ампулы) и вся дрянь будут в Вашем образце!

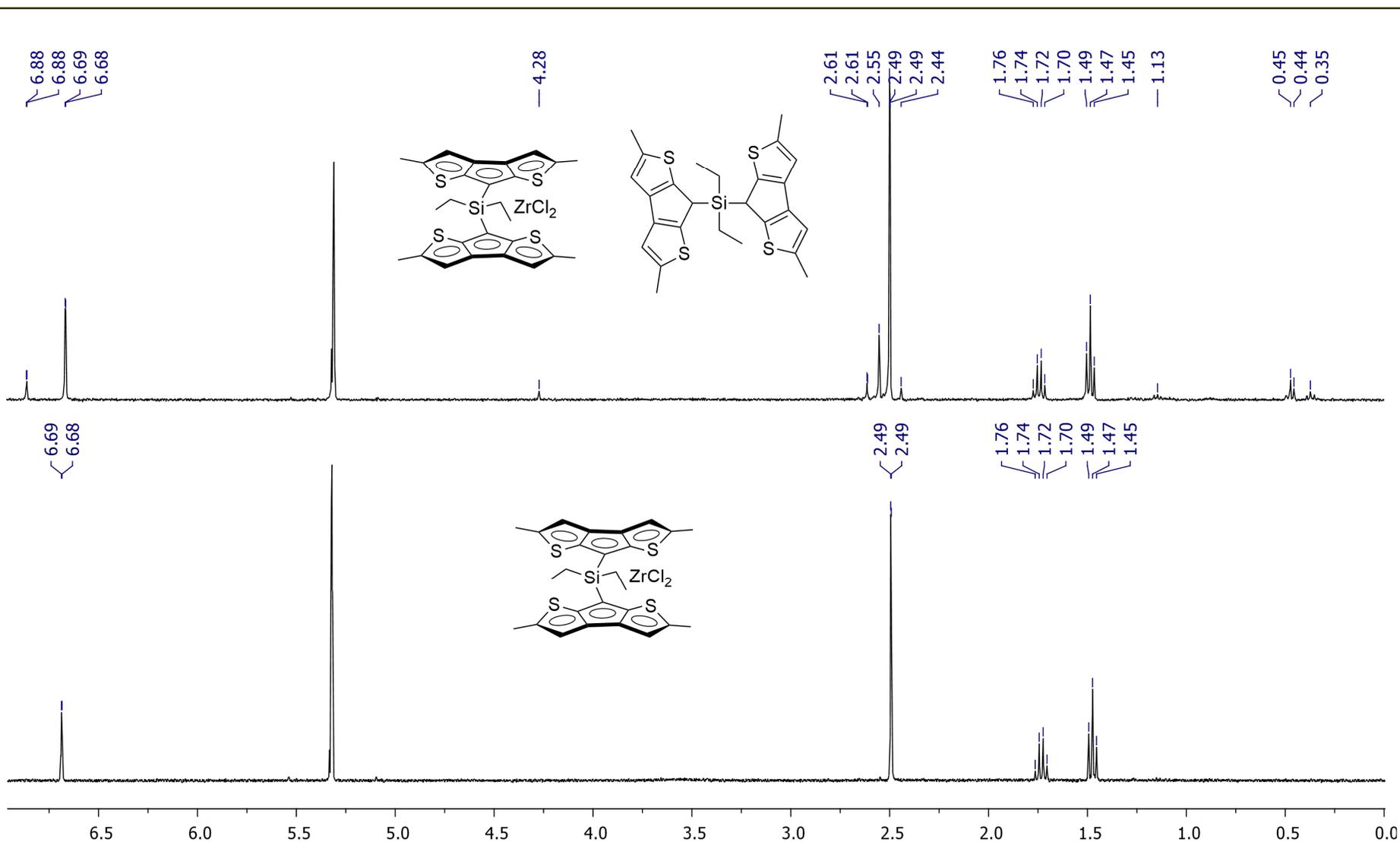
## Остаточный гидролиз + регистрация спектра чистого вещества в чистом растворителе

напаривание d-растворителя  
и отпаивание



1. Напаривается растворитель, отпаивается.
2. Из первой "пробирки" с пробой вещества раствор "прогоняется" по всей конструкции и переливается во вторую "пробирку".
3. Растворитель перепаривается в первую "пробирку" с веществом.
4. Раствор переносится в ампулу ЯМР, ампула отпаивается.

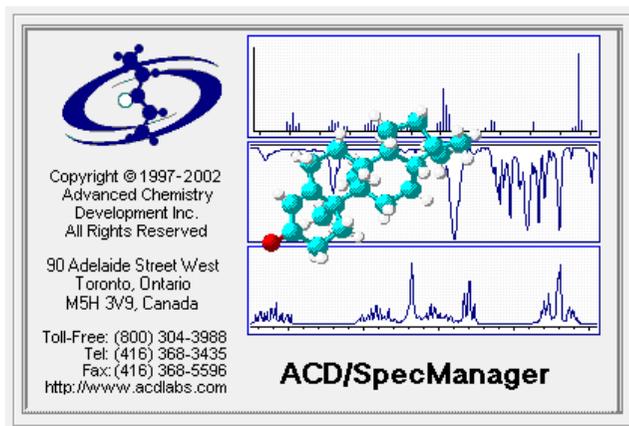
# Приготовление цельнопаянных образцов



Верх: спектр образца цирконоцена, приготовленного в качественном  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  с использованием стандартного метода.

Низ: спектр образца того же комплекса с удалением продуктов гидролиза остаточной водой.

# Обработка результатов



## Преимущества:

- быстрота и простота первичной обработки
- легкость грубого фазирования и оптимизации базовой линии
- простота анализа мультиплетов и определения КССВ
- удобство анализа серии спектров

## Недостатки:

- рабочее окно и файл выдачи – разные!
- убожество встроенного редактора химических структур



## Преимущества:

- отличный интерфейс
- легкость выполнения важнейших процедур обработки
- простота настройки файла выдачи, богатый функционал
- поддержка всех основных форматов, возможность анализа и презентации двумерных спектров
- яркие, информативные финальные картинки, пригодные для вставки в статьи и в SI к статьям

## Недостатки:

- огромные размеры файлов, проблемы с хранением библиотек обработанных спектров
- глюки (легко исправимые, но имеющие место) при работе со "старыми" fid
- своеобразный алгоритм в работе автоматического анализатора мультиплетов

# Обработка и хранение результатов

## Обработка



- определить хим. сдвиги (по остаточным протонам или стандарту)
- проанализировать всю спектральную область
- выставить хим. сдвиги (в ppm), проанализировать мультиплеты с использованием частотной шкалы
- проинтегрировать сигналы
- вырезать и увеличить непонятные или характерные области, сформировать финальную картинку

## Хранение и публикация

### ВАЖНО:

Все исходники спектров исследовательской группы (а уж лично Ваши – в любом случае) должны храниться в виде **отдельных** директорий **на жестком диске**, эта информация должна еженедельно **дублироваться**

**Файлы MNova** разбивать по группам соединений, и следить за объемом этих файлов

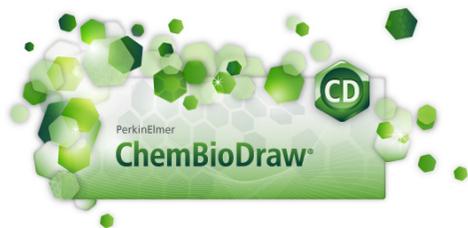
### Публикация:

- при получении спектров новых и неописанных соединений следует **сразу** произвести их обработку и составить описание с указанием хим. сдвигов и КССВ (с указанием порядка КССВ,  $^2J$ ,  $^3J$  etc.
- не стоит затягивать и с подготовкой "картинок".
- для подготовки "картинок" удобно использовать связку программ ChemBioDraw

и Fast Stone Image Viewer



## Обработка и хранение результатов



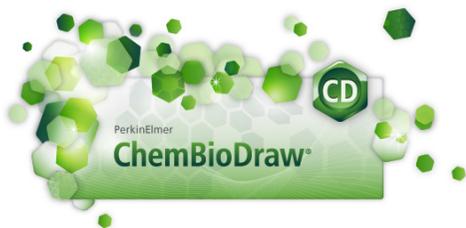
Эта прекрасная программа позволяет:

- Изображать структурные формулы и реакционные схемы:
  - с использованием шаблонов структур (проекция колец, заготовки координационных соединений, углеводов, фрагментов биомолекул и пр.);
  - легко оптимизировать нарисованную структуру (магическая команда **Ctrl+Shift+K**);
  - выравнивать структуры и другие элементы схемы (RB-Align);
  - отражать и вращать структурные формулы.
- Выполнять простейшие операции с векторными объектами:
- Использовать элементы декора:
  - рамки с тенью и без, стрелки и пр.
- Оптимизировать размер графических файлов:
  - импортировать через вставку любой растровый рисунок и сохранять его в любом формате;
  - переводить растр с большим количеством белого в оптимальный по размеру файла формат – **png!** Это особенно актуально для спектров!!!



Интерфейс программы прост, интуитивно понятен,  
функционален

# Обработка и хранение результатов

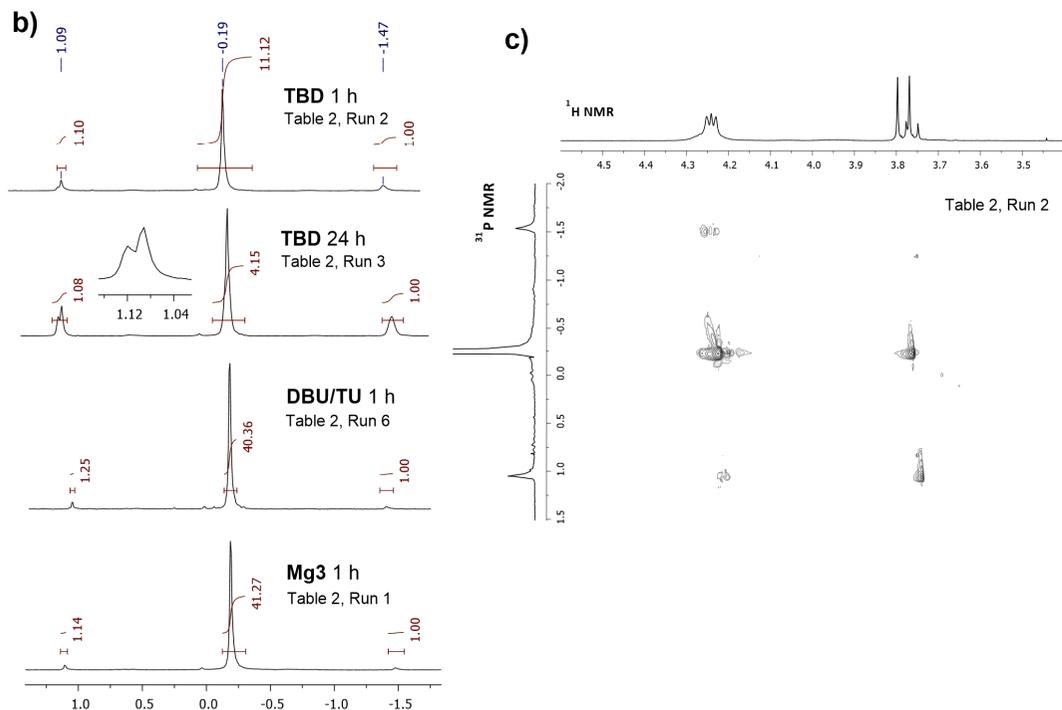
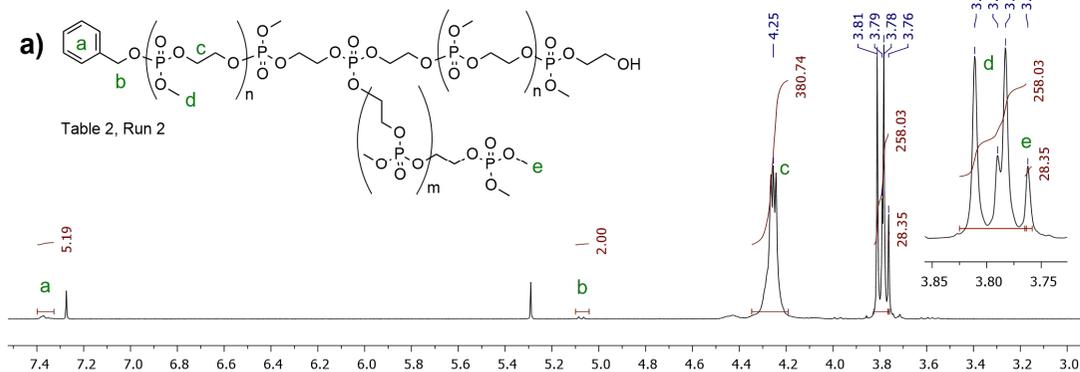


импорт  
спектров из  
MestReNova

подписи и  
отнесение  
сигналов – в  
ChemDraw

экспорт  
результата в png

## Пример: подготовка картинки со спектрами





### Fast Stone Image Viewer

Эта универсальная программа позволяет:

- Выполнять простейшие действия с фотками котиков:
  - править контрастность, освещенность, цвет;
  - изменять размер изображения (имеется набор собственных фильтров);
- Выполнять простейшие операции с растровыми изображениями:
  - с использованием инструмента "клонирование";
  - с использованием инструмента "ретушь";
  - вставлять подписи, и пр.
- Изменять формат файлов растровых изображений
- Создавать библиотеки графики:
  - иллюстраций;
  - спектров;
  - изображений молекулярных структур



**Интерфейс программы прост, интуитивно понятен, функционален. Программа удобна в качестве программы по умолчанию для работы с графикой на Вашем ПК**

# Представление результатов

1. Обрабатываем спектр в MNova
2. Создаем новый файл в ChemDraw. Формат A4, ориентация landscape, стиль ACS
3. Копируем рабочее окно в MNova, вставляем в ChemDraw, растягиваем по ширине
4. В другом файле ChemDraw рисуем структурную формулу, вставляем в файл со спектром
5. Сохраняем результат в png. Файл для вставки в Word или PowerPoint готов.

