

# Úvod do strukturní analýzy farmaceutických látek

Garant předmětu: doc. Ing. Bohumil Dolenský, Ph.D.

A28, linka 4110, dolenskb@vscht.cz

## Nukleární Magnetická Rezonance II.

*Příprava předmětu byla podpořena*

*projektem OPFA č. CZ.2.17/3.1.00/33253*



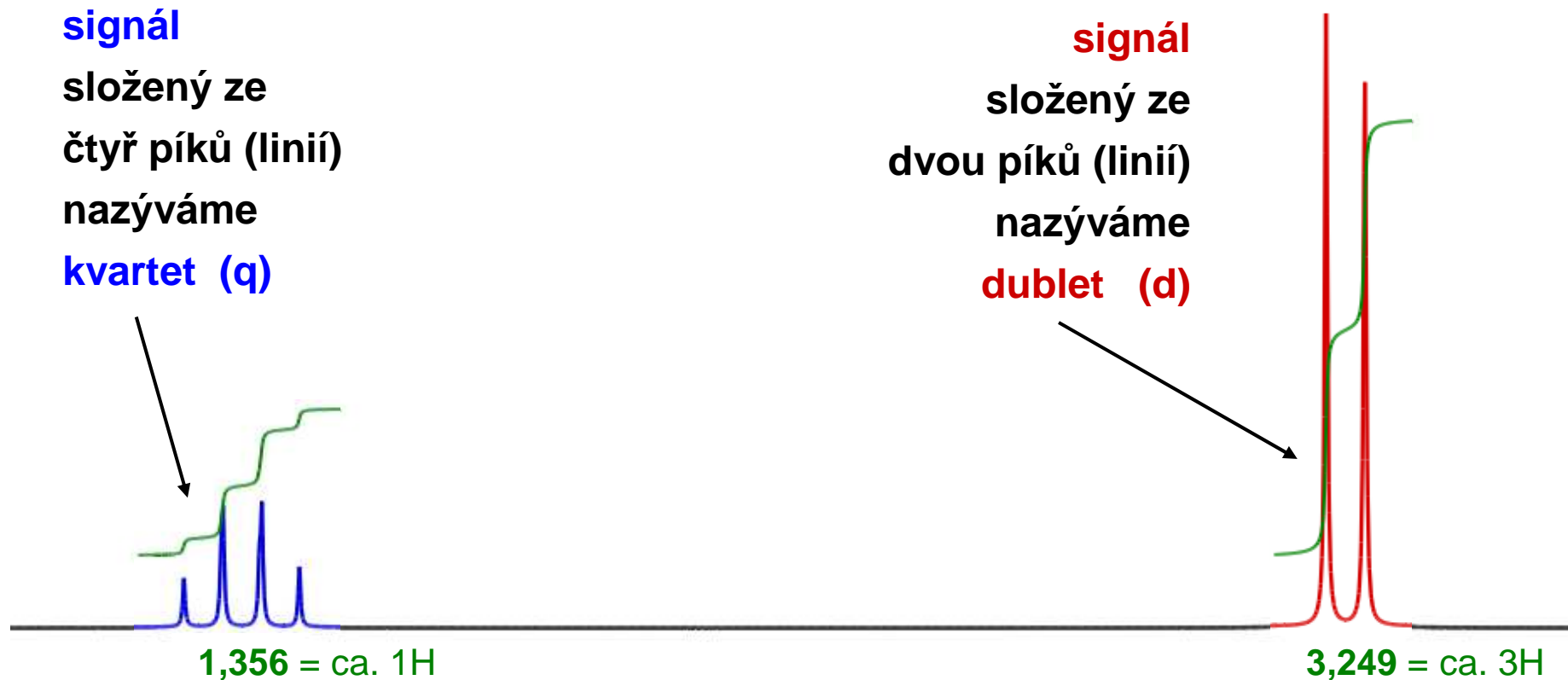
**Evropský sociální fond**

**Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti**

## Multiplicita signálu v NMR spektru

Signál v NMR spektru, který je složen z více píků (má jemnou strukturu) nazýváme multiplet.

Signál mající jediný pík nazýváme singlet (s). Signál mající dva píky nazýváme dublet (d), tři píky triplet (t), čtyři píky kvartet (q), ...



## Multiplicita signálu v NMR spektru

Multiplicita signálu je důsledek vzájemné interakce jader nenulového jaderného magnetického spinu prostřednictvím vazebných elektronů. Též nazývána interakcí přes vazby či skalární interakce.

**Počet a intenzita píků multipletu má přímou spojitost s druhem a počtem okolních jader.**

- Počet chemicky ekvivalentních jader → intenzita signálu
- Atomy a skupiny v okolí → chemický posun signálu
- Jádra s nenulovým spinem v okolí → **multiplicita signálu**
  - = jemná struktura signálu
  - = signál je složen z více linií

## Multiplicita signálu v NMR spektru



Protony  $\text{CH}_3$  jsou chemicky ekvivalentní = budou mít jeden signál o intenzitě 3H.

Jaderný spin  $\text{CHR}_2$  může být vůči  $\text{CH}_3$  buď  $\downarrow$  nebo  $\uparrow$  s pravděpodobností ca. 1:1

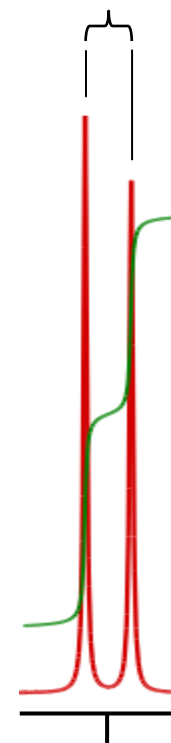


Protony  $\text{CH}_3$  absorbují při dvou různých frekvencích, jejichž rozdíl je interakční konstantou uváděnou v Hz.

Chemický posun leží v těžišti signálu (multipletu).

U spekter prvního řádu je těžiště shodné se středem.

$${}^3J_{\text{HH}} = 7,0 \text{ Hz}$$



## Multiplicita signálu – Interakční konstanta

Interakce přes vazby je charakterizována interakční konstantou  $J$  (Hz).

$${}^n J_{AB} \quad [ \text{Hz} ]$$

Hodnota může být kladná i záporná  
( běžné měření  $\rightarrow$  absolutní hodnota )

$n$  ... počet vazeb (nejčastěji 1 až 3) mezi interagujícími jádry  
 $A, B$  ... interagující jádra (homonukleární, heteronukleární)

Velikost interakční konstanty závisí zejména na:

- \* druhu interagujících jader
- \* počtu vazeb mezi nimi
- \* jádrech, která je oddělují
- \* prostorovém uspořádání



tabulky  
predikce



návrh  
struktury

# Multiplicita signálu v NMR spektru

Počet píků signálu jádra **A** je ve spektrech prvního řádu roven  $(2 \cdot I \cdot n + 1)$ , kde  
**n** ... je počet interagujících jader **B** (chemicky ekvivalentních)  
**I** ... je jaderný spin interagujících jader **B**

**Pro jádra s jaderným spinem  $\frac{1}{2}$  je počet linií roven  $(n + 1)$**



**„n+1“ pravidlo**

chemicky ekvivalentních

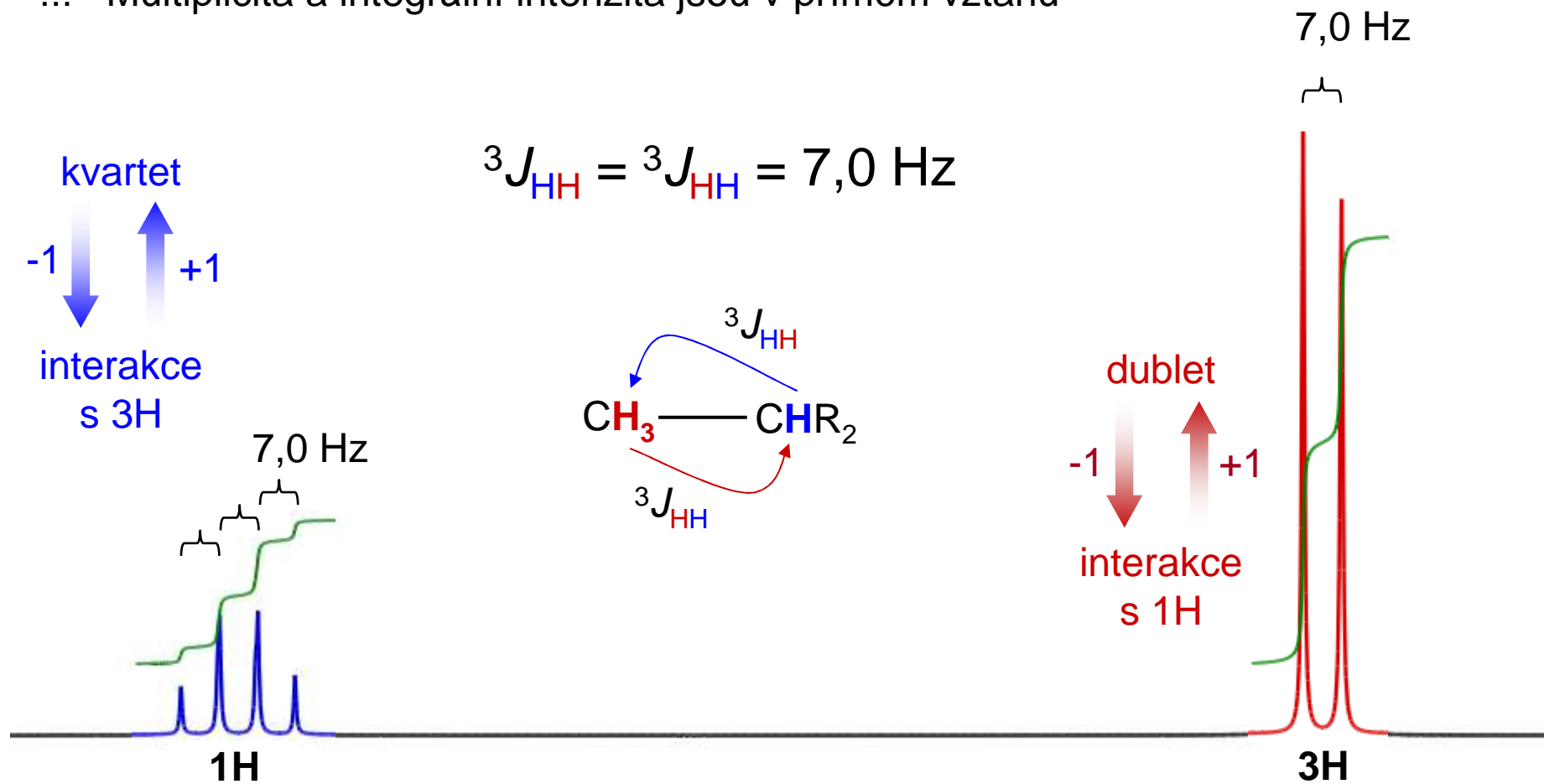
**Počet linií multipletu = Počet interagujících jader + 1**

**Počet interagujících jader = Počet linií multipletu - 1**

chemicky ekvivalentních

# Multiplicita signálu v NMR spektru

- !!! Interakce je vzájemná (angl. *coupling*)
- !!! Interakční konstanta je shodná (angl. *coupling constants*)
- !!! Multiplicita může být rozdílná
- !!! Integrální intenzita může být různá
- !!! Multiplicita a integrální intenzita jsou v přímém vztahu

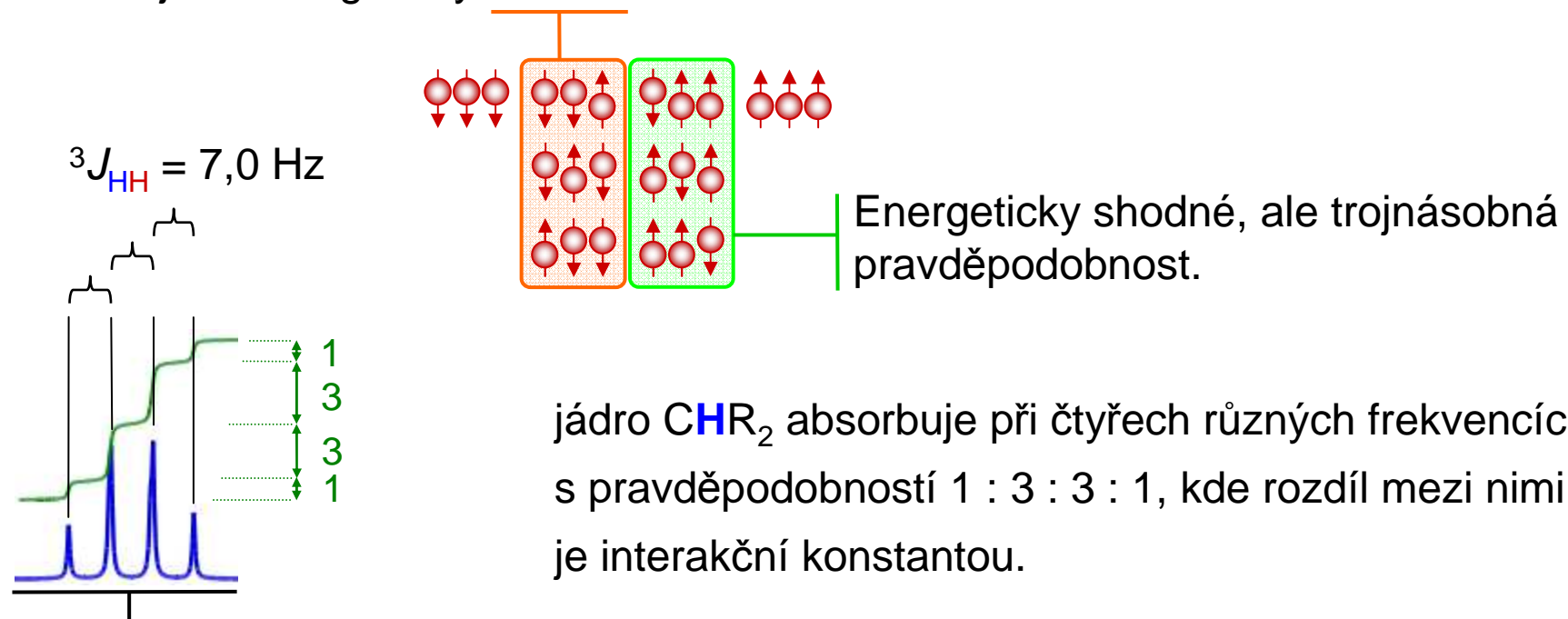


# Multiplicita signálu v NMR spektru



Signál protonu  $\text{CHR}_2$  skupiny bude mít intenzitu 1H a důsledkem interakce s protony  $\text{CH}_3$  skupiny bude mít čtyři linie ( $2 \cdot \frac{1}{2} \cdot 3 + 1$ ).

Jaderné spiny  $\text{CH}_3$  protonů mohou vůči  $\text{CHR}_2$  zaujmout osm různých pozic, přičemž některé jsou energeticky shodné.

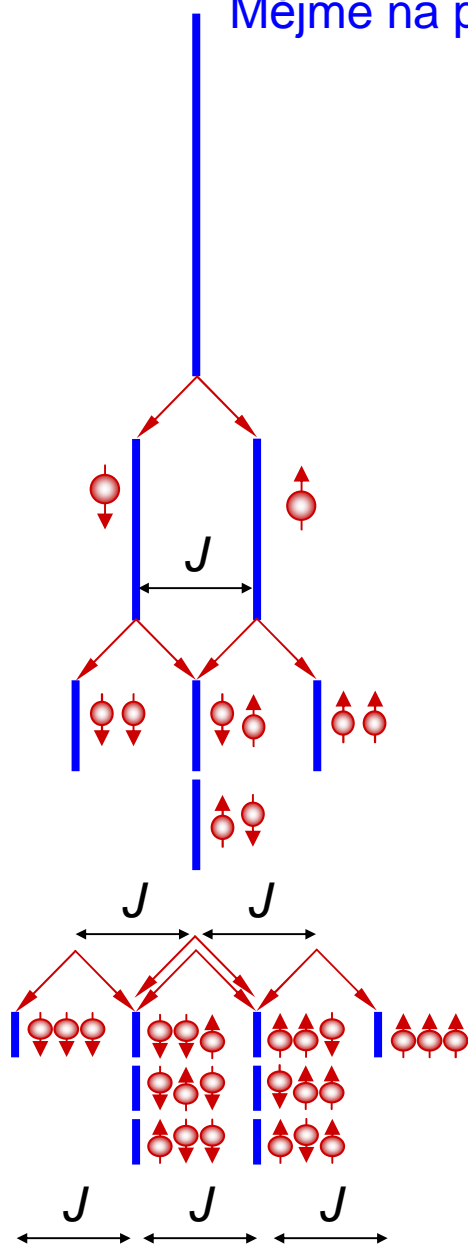


Chemický posun leží v těžišti signálu (u spekter prvního řádu je těžiště shodné se středem).



# Multiplicita signálu v NMR spektru

Mějme na počátku signál mající absolutní intenzitu 8.



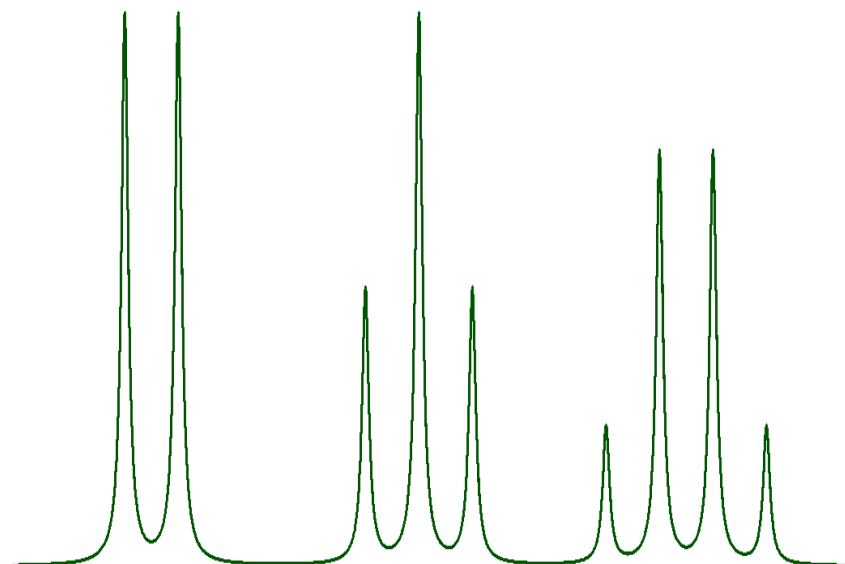
Interakcí s jedním jádrem mající jaderný spin  $\frac{1}{2}$  dojde k rozštěpení tohoto signálu na dvě linie (píky) v poměru 1:1, vzdálené o sebe o interakční konstantu  $J$ .

Interakcí s dalším **chemicky ekvivalentním** jádrem dojde ke stejnému rozštěpení (stejná  $J$ ) každé linie na dvě v poměru 1:1, kde dvě linie jsou na stejné pozici – dojde k jejich součtu a dostáváme triplet 2:4:2 (1:2:1 relativně).

Interakcí s dalším chemicky ekvivalentním jádrem dojde ke stejnému rozštěpení (stejná  $J$ ) každé linie na dvě o intenzitě 1:1, kde některé linie jsou na stejné pozici – dojde k jejich součtu a dostáváme kvartet 1:3:3:1.

Integrální intenzita celého signálu je zachována, ale je rozdělena mezi jednotlivé linie (píky) multipletu.

# Multiplicita signálu v NMR spektru



dublet

triplet

kvartet

1:1

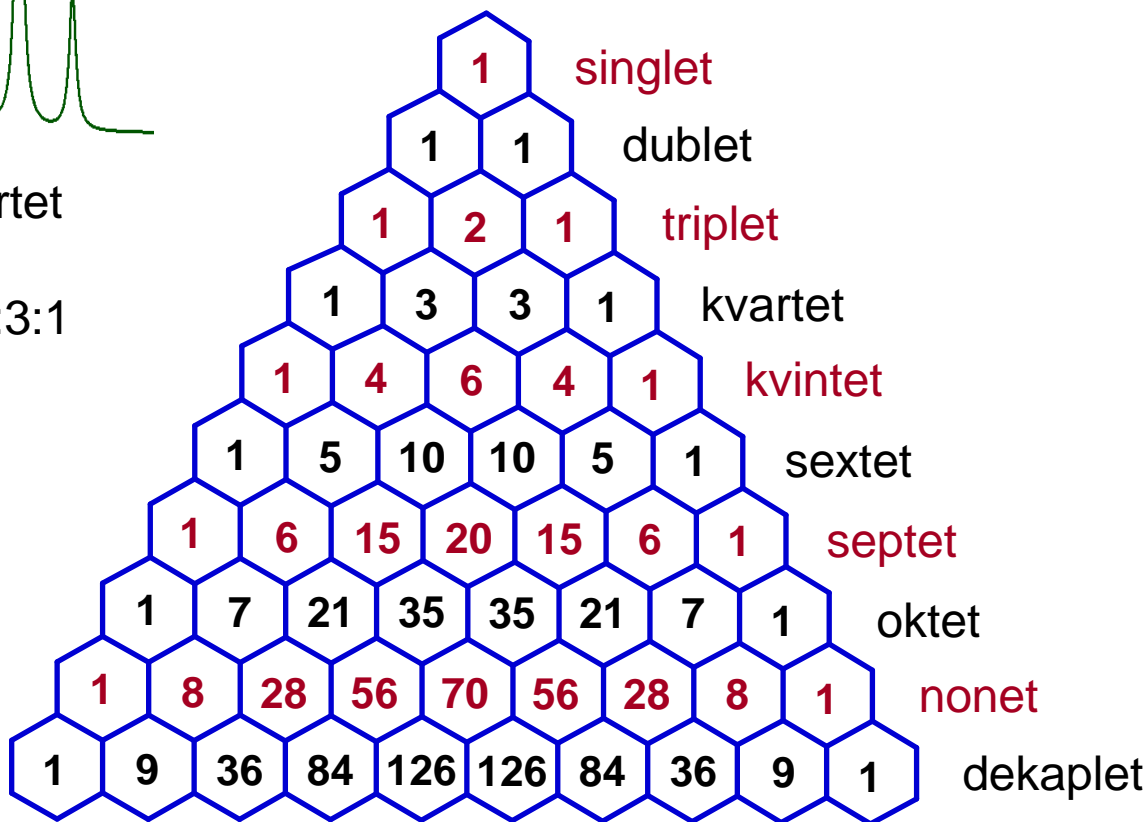
1:2:1

1:3:3:1

Pouze pro jádra s  $I = \frac{1}{2}$

Poměry linií multipletu se rovnají koeficientům binomického rozvoje

Pascalův trojúhelník

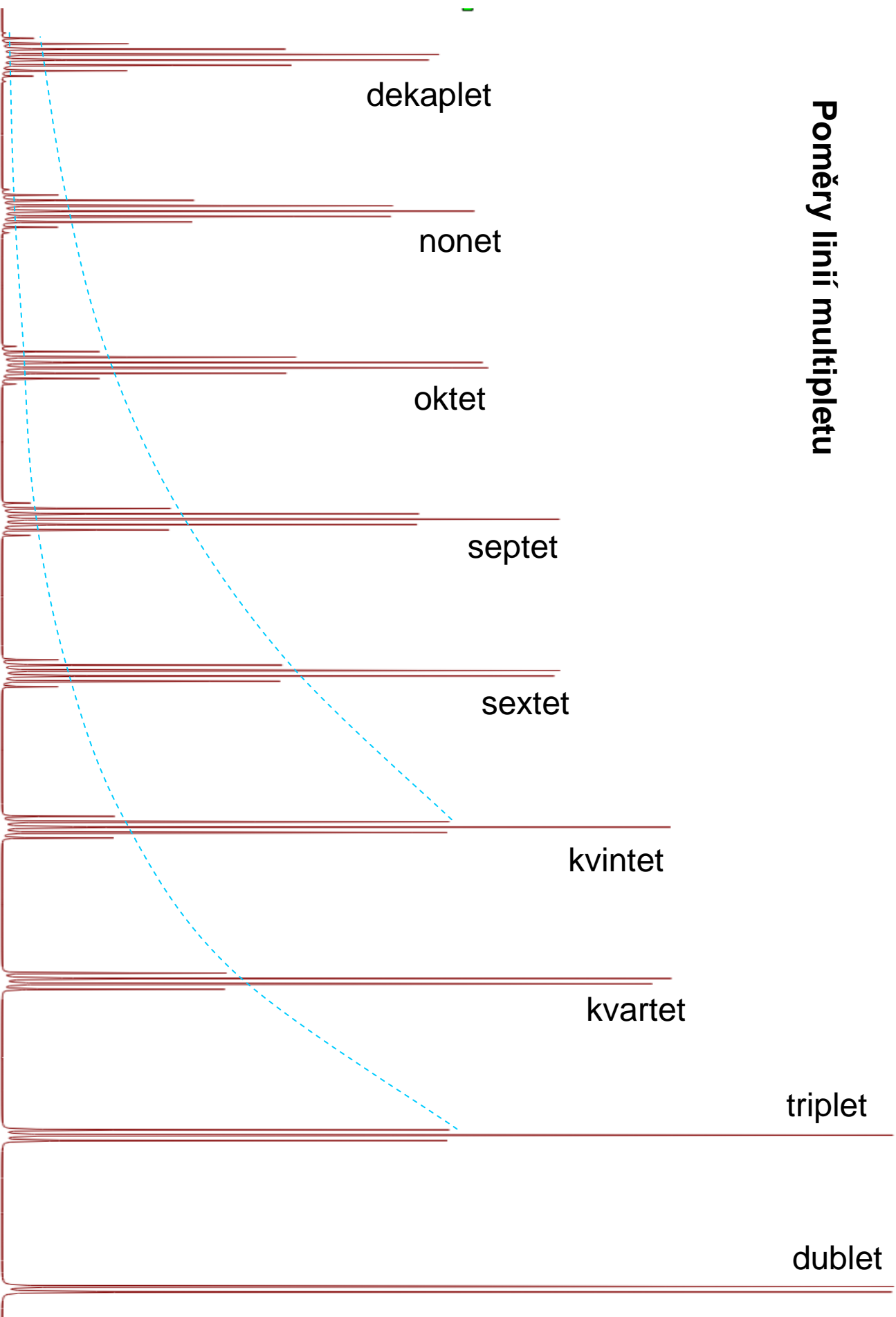


kombinační čísla

$$\binom{n}{k} = \frac{n!}{k! (n-k)!}$$

# Multiplicita signálu v NMR spektru

Poměry linií multipletu



# Interakce jádra A s dvěma chemicky neekvivalentními jádry B a C

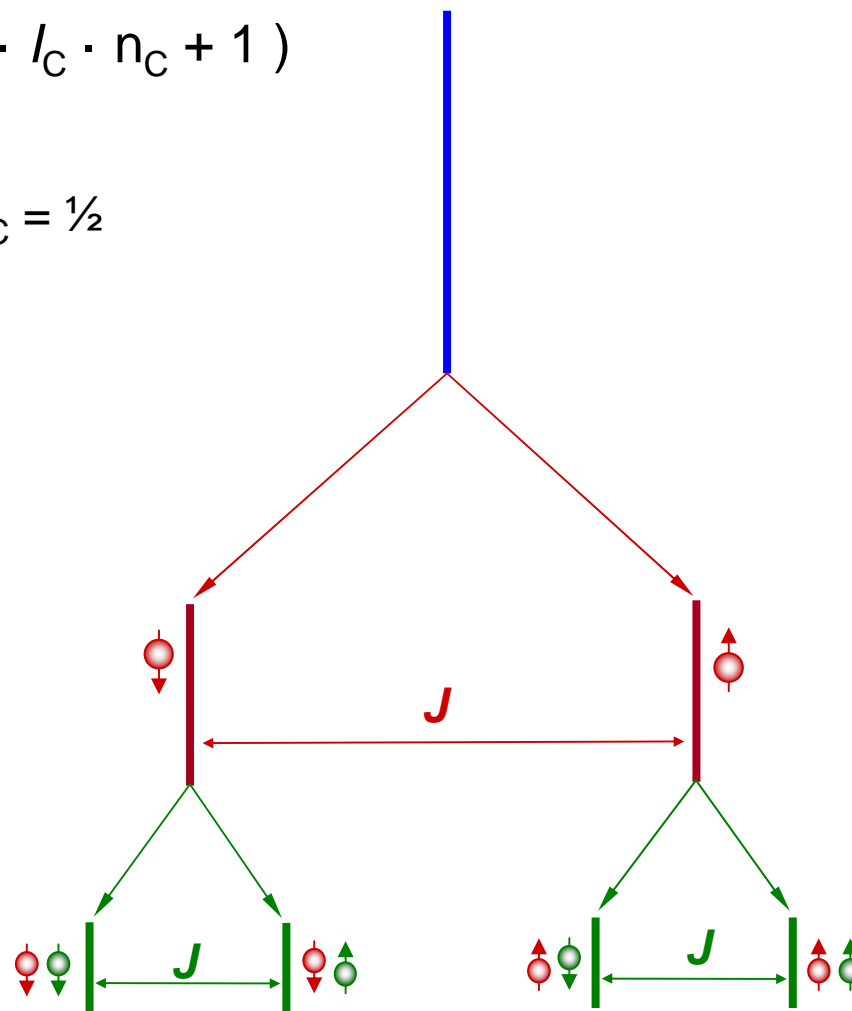
$$\text{Multiplicita A} = (2 \cdot I_B \cdot n_B + 1) \cdot (2 \cdot I_C \cdot n_C + 1)$$

pro jádra s jaderným spinem  $I_B = I_C = \frac{1}{2}$

$$\text{Multiplicita A} = (n_B + 1) \cdot (n_C + 1)$$

pro případ  $n_B = n_C = 1$

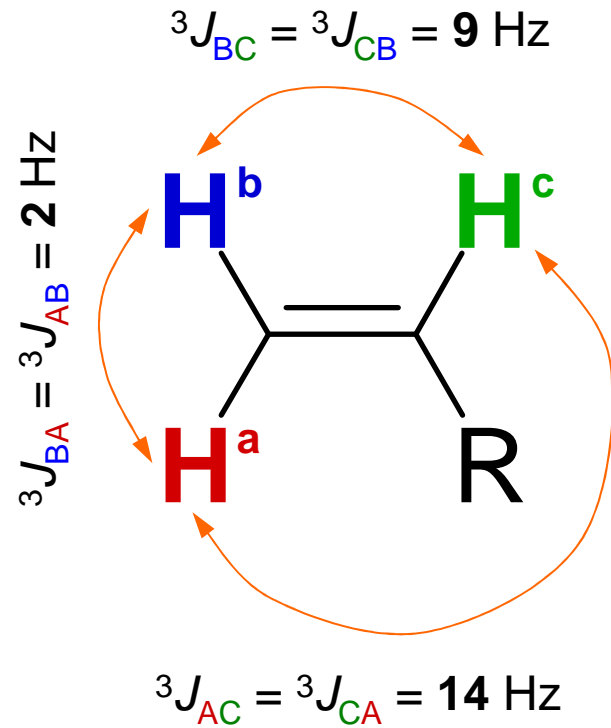
$$\text{Multiplicita A} = 4$$



**dublet dubletů 1:1:1:1**

# Multiplicita signálu v NMR spektru

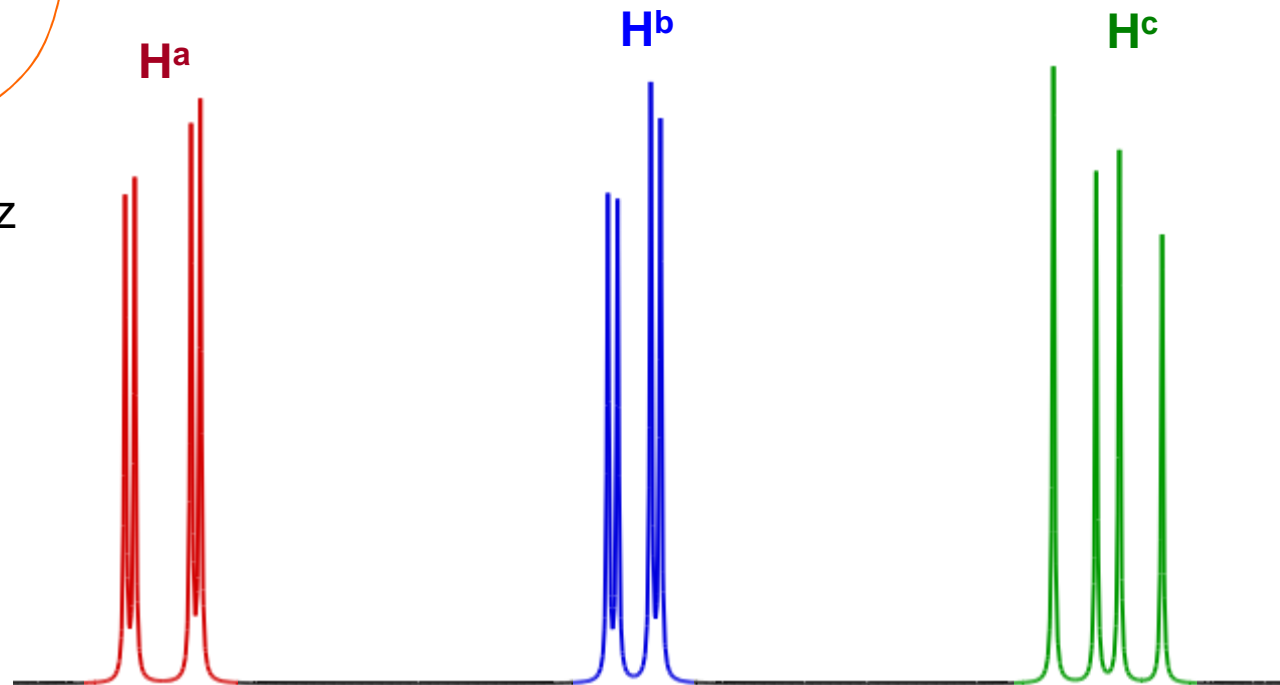
## Interakce s různými jádry



Multiplicita  $\text{H}^a = (n(\text{H}^b) + 1) \cdot (n(\text{H}^c) + 1) = 4$

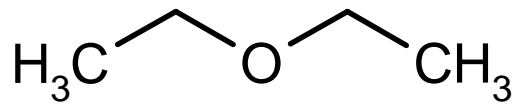
Multiplicita  $\text{H}^b = (n(\text{H}^a) + 1) \cdot (n(\text{H}^c) + 1) = 4$

Multiplicita  $\text{H}^c = (n(\text{H}^a) + 1) \cdot (n(\text{H}^b) + 1) = 4$

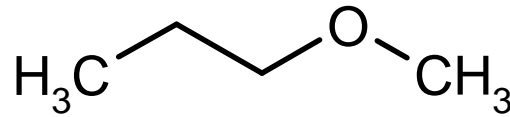


**počet signálů** / **integrální poměr signálů** / **multiplicita**

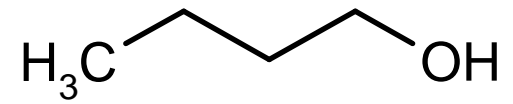
Uvažujeme interakce pouze přes 3 vazby a uvažujeme všechny interakční konstanty budou mít stejnou hodnotu, neuvažujeme interakci s protonem hydroxylové skupiny.



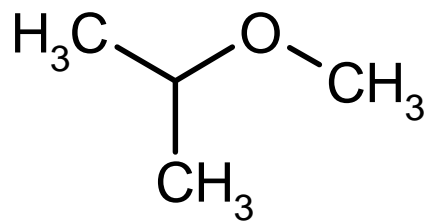
**2**  
**3 : 2**  
**t q**



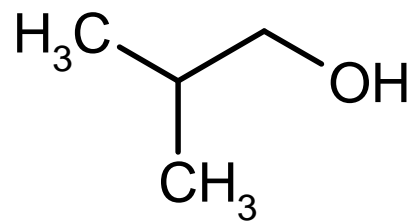
**4**  
**3 : 2 : 2 : 3**  
**t sex t s**



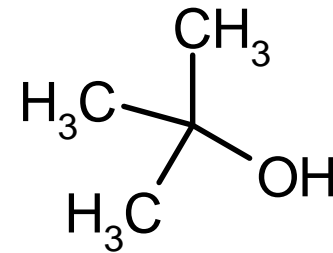
**5**  
**3 : 2 : 2 : 2 : 1**  
**t sex qui q t**



**3**  
**6 : 1 : 3**  
**d sep s**

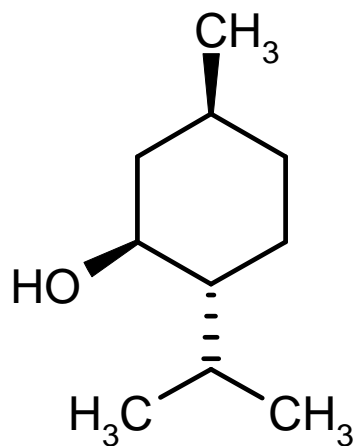


**4**  
**6 : 1 : 2 : 1**  
**d non t t**



**2**  
**9 : 1**  
**s s**

# $^{13}\text{C}$ NMR ... Počet signálů

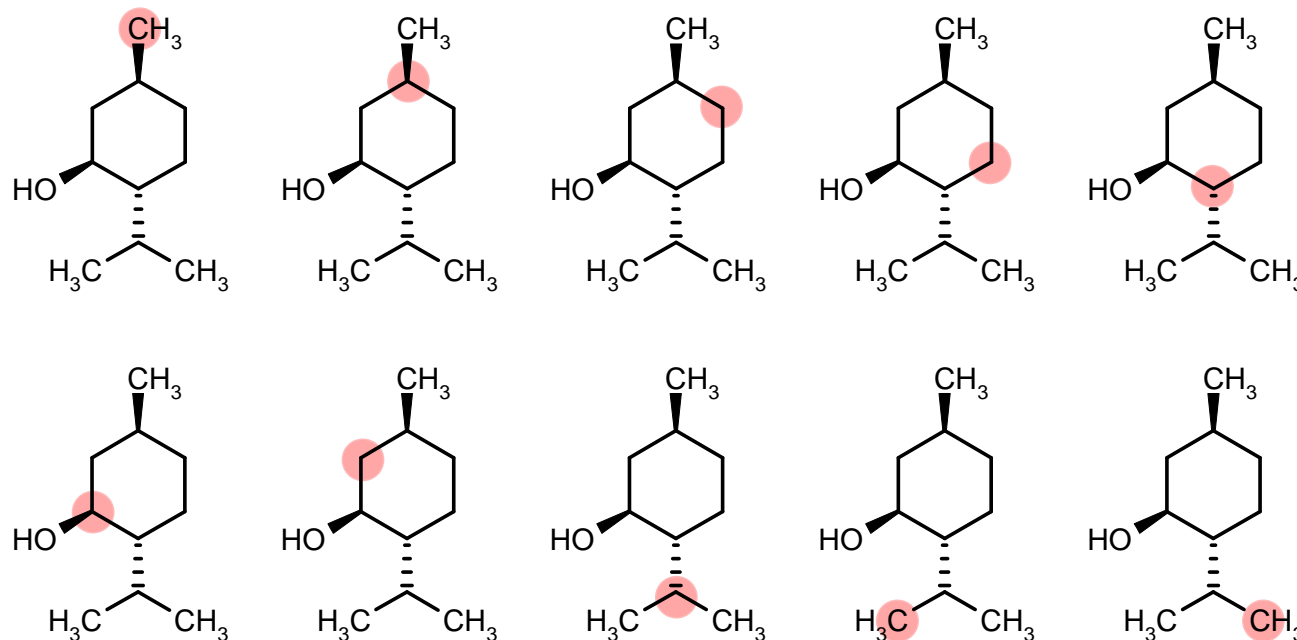


Kolik signálů bude mít látka v  $^{13}\text{C}$  NMR spektru?

**Deset. Stejné principy jako u  $^1\text{H}$  NMR.  
Methyly *i*-Pr skupiny jsou diastereotopní.**

Budou všechny signály od jedné „látky“ ?

**Ne. Přirozený výskyt  $^{13}\text{C}$  je 1,07 %**



**Isotopology**  
se liší  
isotopovým  
složením

**Isotopomery**  
se liší pozicí  
isotopů

Jádro	Spin	Přirozený výskyt	$\gamma$ [ $10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ]	NMR frekvence (11,74 T)	Citlivost
$^1\text{H}$	1/2	99,99	26,75	500,0 MHz	100
$^2\text{H}$	1	0,01	4,11	76,8 MHz	0,0001
$^3\text{H}$	1/2	-	28,54	533,3	0
$^{12}\text{C}$	0	98,93	-	-	-
$^{13}\text{C}$	1/2	1,07	6,73	125,7 MHz	0,02
$^{14}\text{N}$	1	99,63	1,93	36,1 MHz	0,1
$^{15}\text{N}$	1/2	0,37	-2,71	50,7 MHz	0,0004
$^{16}\text{O}$	0	99,96	-	-	-
$^{19}\text{F}$	1/2	100	25,18	470,4 MHz	83
$^{31}\text{P}$	1/2	100	10,84	202,4 MHz	6,6

**Homonukleární interakce**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (100 %),  $^{19}\text{F}$ - $^{19}\text{F}$  (100 %),  $^{31}\text{P}$ - $^{31}\text{P}$  (100 %)

$^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  (0,01 %),  $^{15}\text{N}$ - $^{15}\text{N}$  (0,00001 %)

obtížně měřitelné

„neměřitelné“

Neplatí pro izotopově obohacené látky.



Jádro	Spin	Přirozený výskyt	$\gamma$ [ $10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ]	NMR frekvence (11,74 T)	Citlivost
$^1\text{H}$	1/2	99,99	26,75	500,0 MHz	100
$^2\text{H}$	1	0,01	4,11	76,8 MHz	0,0001
$^3\text{H}$	1/2	-	28,54	533,3	0
$^{12}\text{C}$	0	98,93	-	-	-
$^{13}\text{C}$	1/2	1,07	6,73	125,7 MHz	0,02
$^{14}\text{N}$	1	99,63	1,93	36,1 MHz	0,1
$^{15}\text{N}$	1/2	0,37	-2,71	50,7 MHz	0,0004
$^{16}\text{O}$	0	99,96	-	-	-
$^{19}\text{F}$	1/2	100	25,18	470,4 MHz	83
$^{31}\text{P}$	1/2	100	10,84	202,4 MHz	6,6

**Heteronukleární interakce**  $^1\text{H}$ - $^{19}\text{F}$  (100 %),  $^1\text{H}$ - $^{31}\text{P}$  (100 %),  $^{31}\text{P}$ - $^{19}\text{F}$  (100 %)

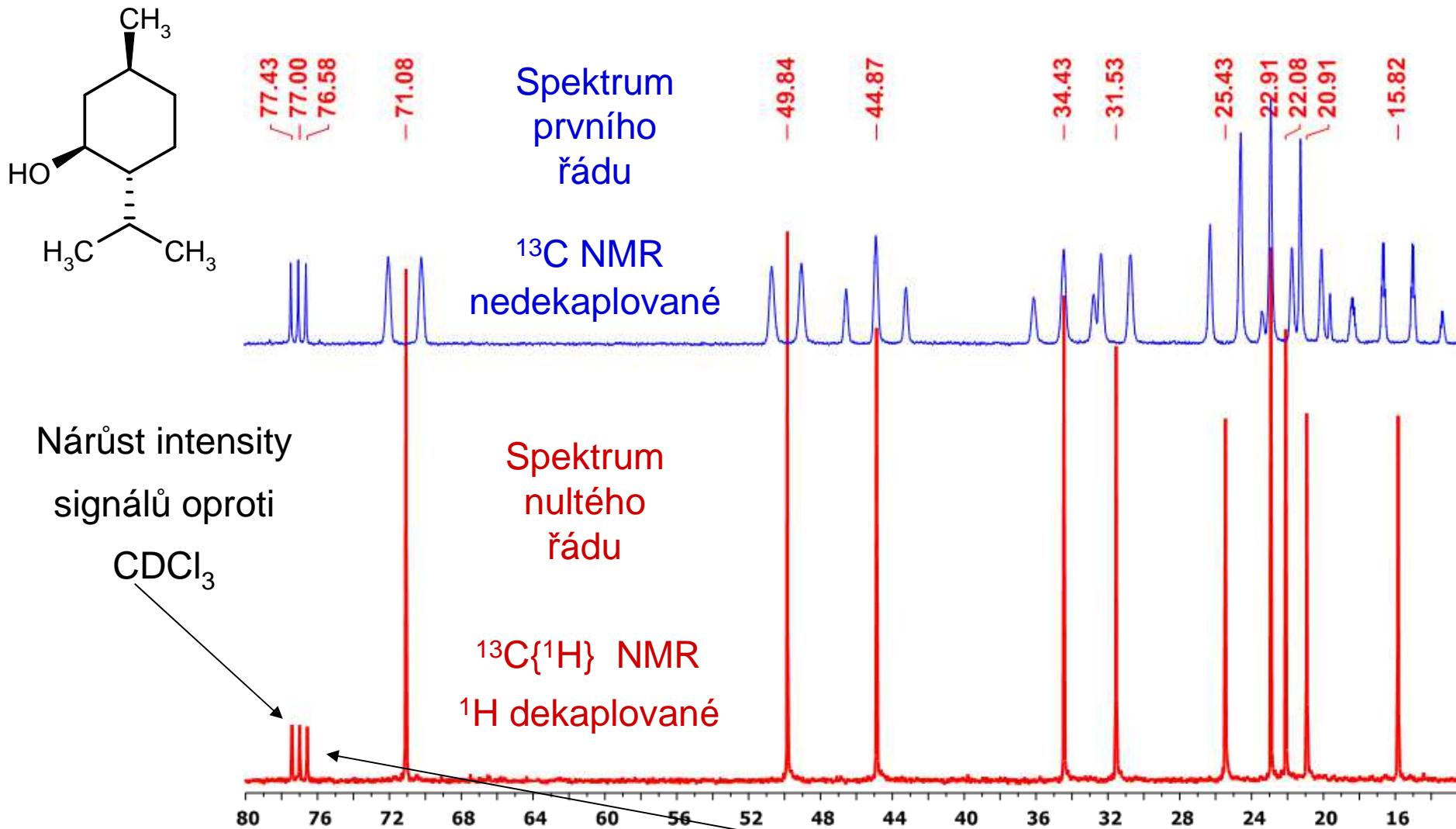
v  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$  je interakce s  $^{13}\text{C}$  pouze u 1,07 % atomů, s  $^{15}\text{N}$  pouze 0,37 %  
 → obvykle překryto šumem.

ale v  $^{13}\text{C}$  či  $^{15}\text{N}$  je interakce s  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  či  $^{31}\text{P}$  vždy přítomna!

Interakce  $^{13}\text{C}$ - $^{15}\text{N}$  je „neměřitelná“ (0,00004 %).

Standardně se  $^{13}\text{C}$  NMR spektra měří s šumovým dekaplinkem  $^1\text{H}$

→ Interakce s  $^1\text{H}$  jsou potlačeny



Při dekaplingu  $^1\text{H}$  zůstanou ostatní interakce zachovány, např. s  $^2\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  či  $^{31}\text{P}$ )