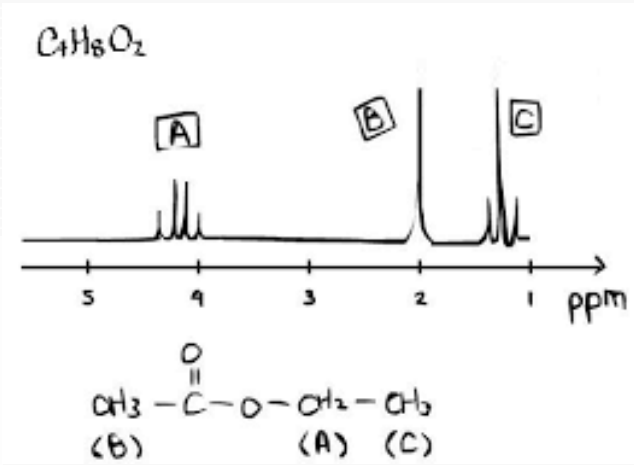
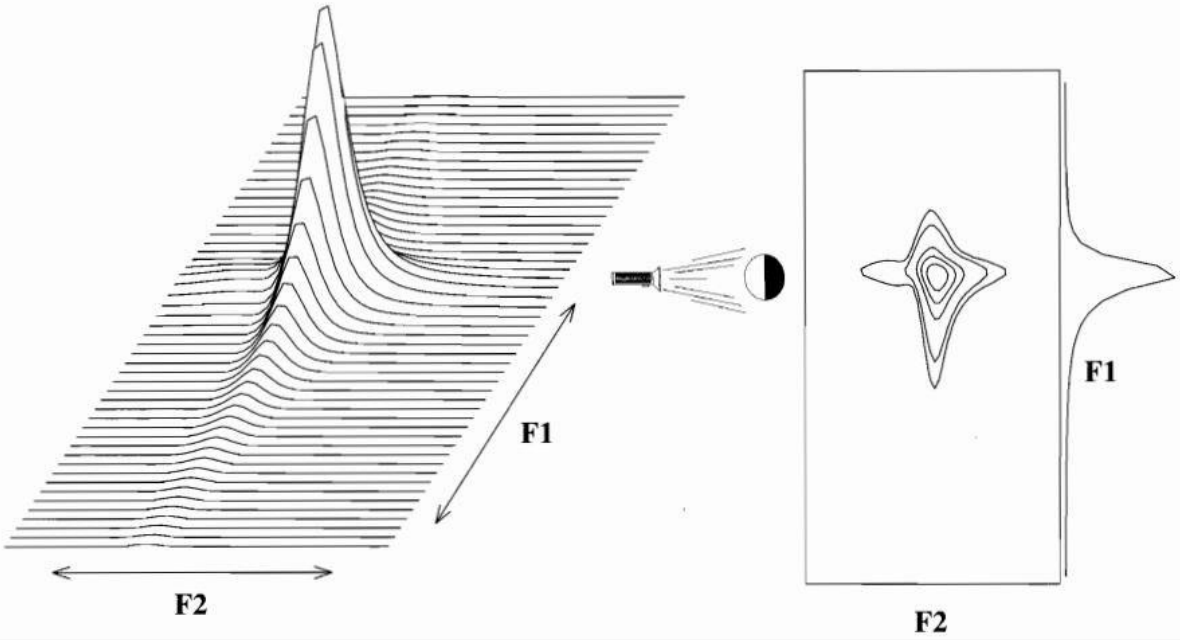
2D NMR Spectroscopy

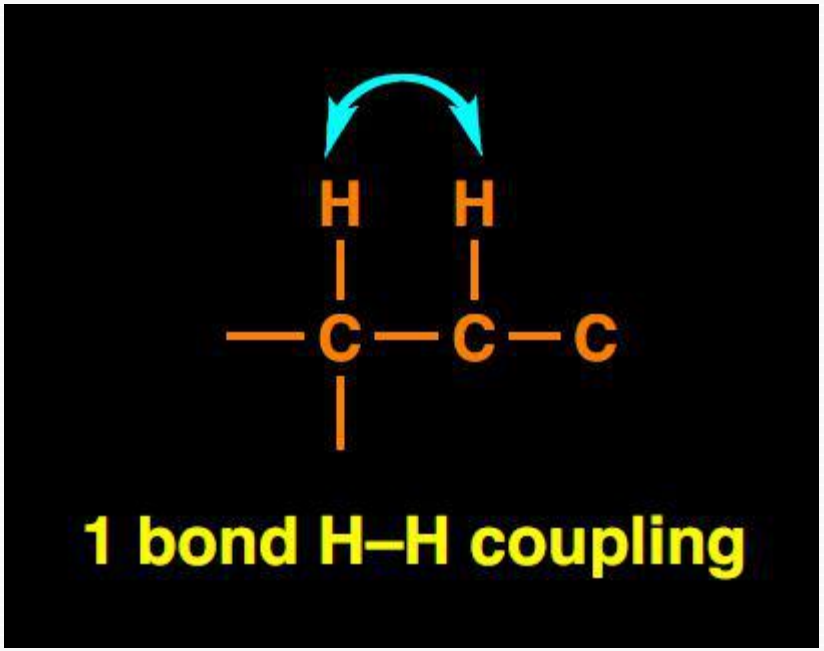
Kashan university
Dr. Javad Safaei Ghomi

همه ی طیف های NMRکه تا به حال بررسی کردیم دوبعدی بودند که عبارت بود از بعد افقی که متناظر با محور فرکانس بوده و نمایانگر جابه جایی شیمیایی می باشد و دیگری بعد قائم که بیانگر شدت پیام ها می باشد.
به هر حال وقتی در مورد طیف دوبعدی NMRبحث می شود این نتیجه می شود که طیف در هر دو بعد افقی و قائم محور های فرکانس(جابجایی شیمیایی) هستند که با وجود شدت می توان بعد سوم را تعریف کرد.

پس در طیف های دوبعدی که آن را ۲D NMR می نامیم بعد شدت حذف شده است.

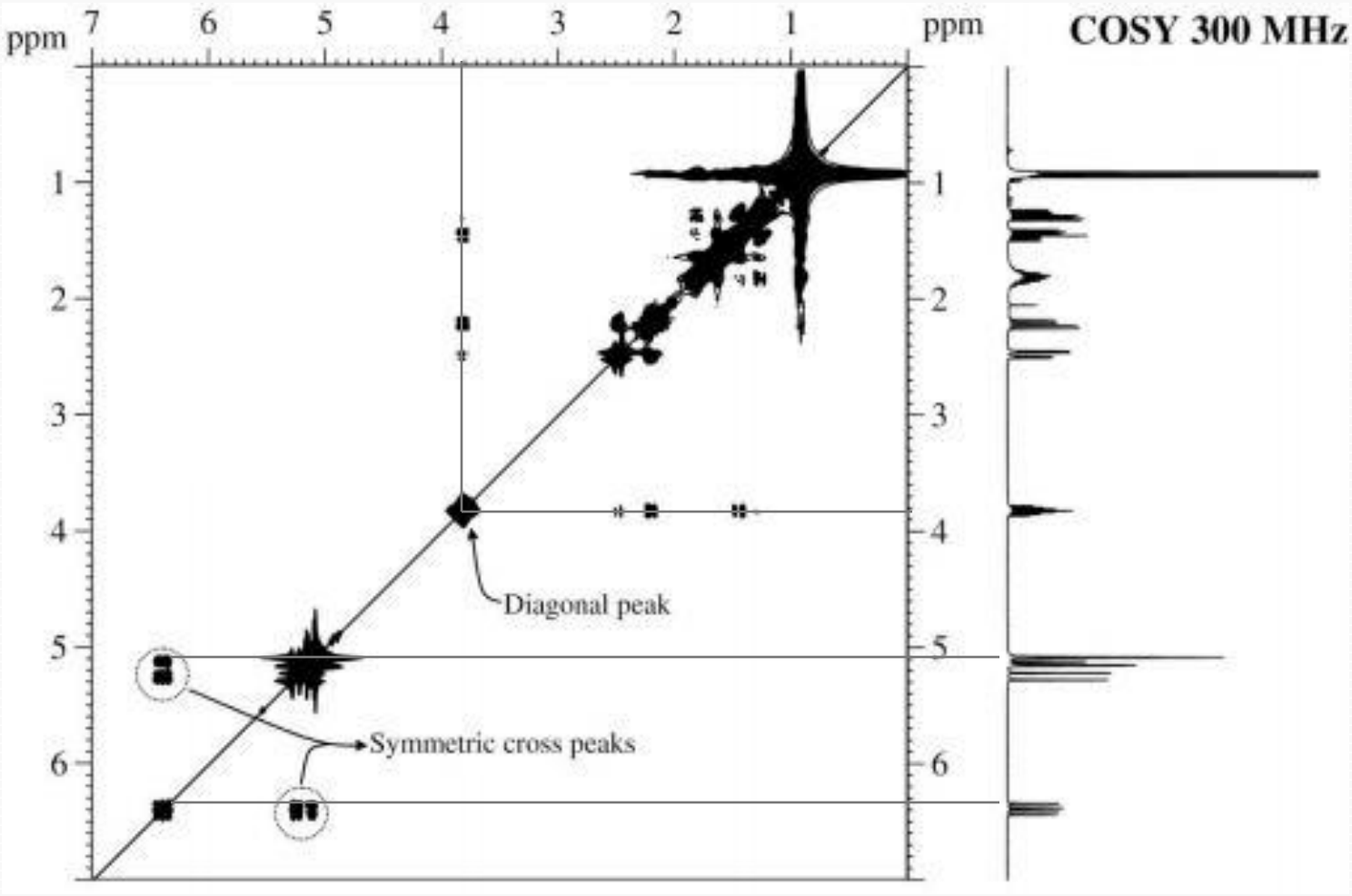






H-H COSY (COrrelation SpectroscopY)

در این نوع طیف ما دو نوع پیک داریم . پیک های عرضی یا Diagonalو پیک های مقطعی متقارن یا symmetric cross peaks



برای اینکه در یک طیف HH COSYبدانیم کذام هیدروژن با کذام هیدروژن در ارتباط است از همین cross pesksاستفاده می کنیم.

H-H COSY Spectrum

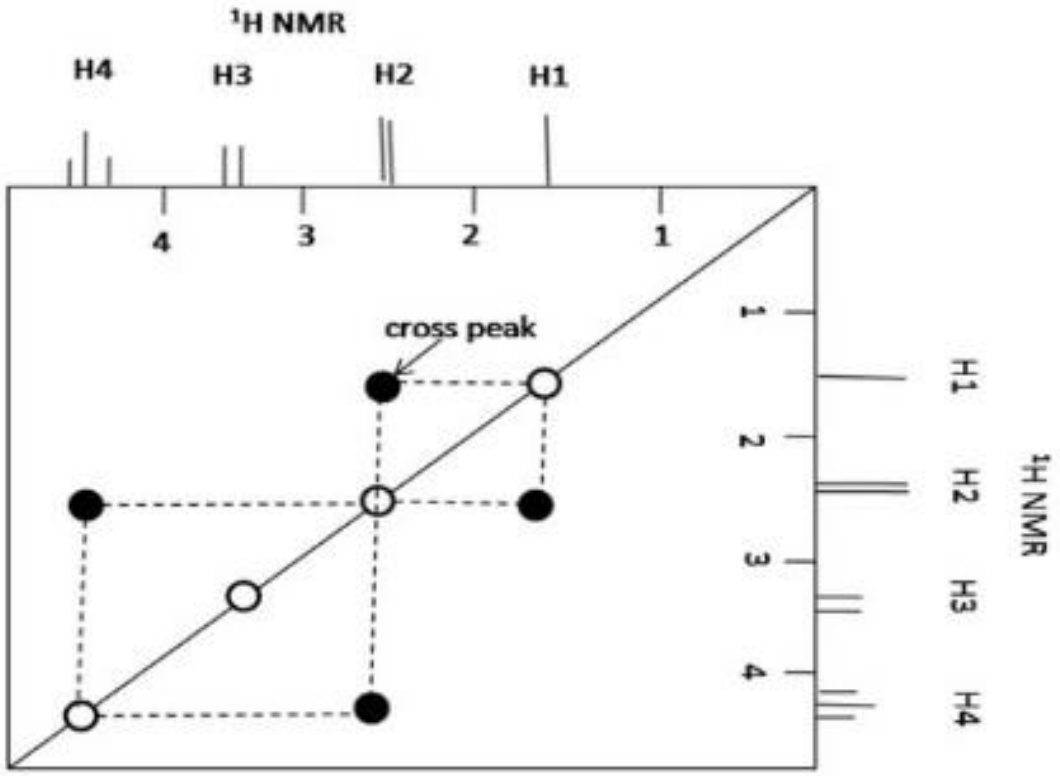
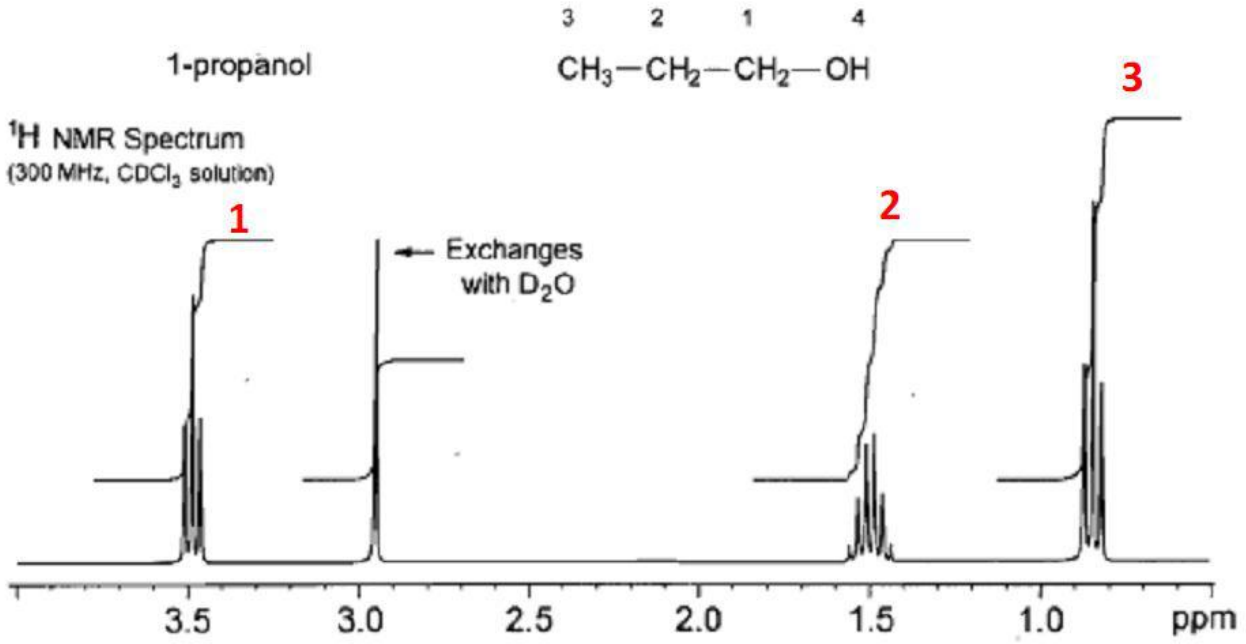


Fig 12. ^{1}H-^{1}H COSY spectrum

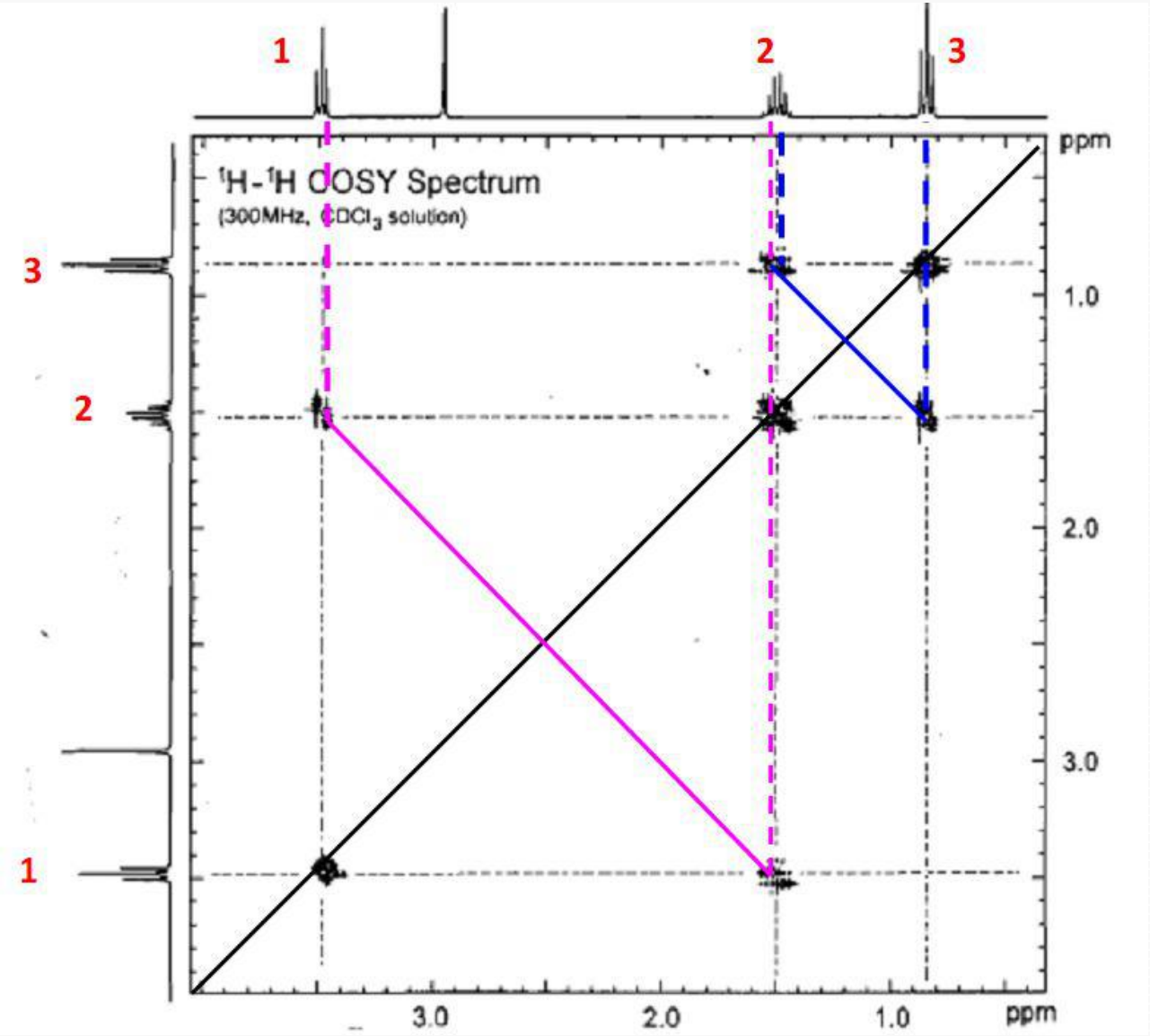
برای درک بهتر به حل یک تمرین می پردازیم. تمرین ۲۹۲ کالمن

Problem 292

The ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of 1-propanol (C_3H_8O) recorded in $CDCl_3$ solution at 298K are given below. The 2-dimensional ^{1}H-^{1}H COSY spectrum and the C-H correlation spectrum are given on the facing page. From the COSY spectrum, assign the proton spectrum and then use the C-H correlation spectrum to assign the ^{13}C spectrum *i.e.* determine the chemical shift corresponding to each of the protons and each of the carbons in the molecule.



ابتدا هیدروژنهای ترکیب ۱-پروپانول را با توجه به جابجایی شیمیایی آنها حدس می زنیم سپس با طیف HHCOSYآن را تایید می کنیم.



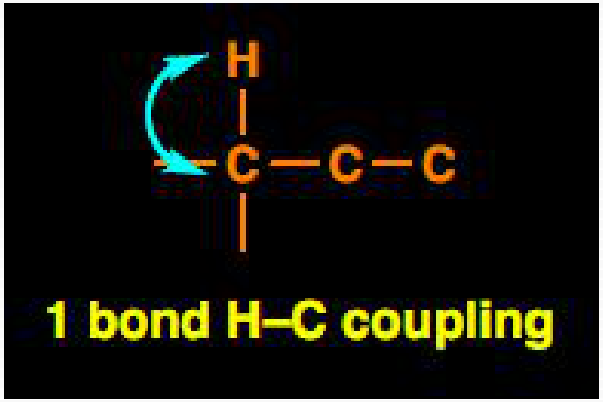
در اینجا هم طیف HHCOSYرا مشاهده می کنید. همانطور که می بینید هیدروژن های ۳ با ۲ در ارتباط است اما با ۱ در ارتباط نیست از طریق (cross peaks)

و هیدروژن های ۲ هم با ۳ و هم با ۱ در ارتباط است.

طیف 2D NMR که باید در مورد آن بدانیم :

که ارتباط بین هیدروژن و کربن را نشان می دهد.

که انواع مختلفی دارد از جمله HMQC , HMBC, HSQC, HETCOR,...



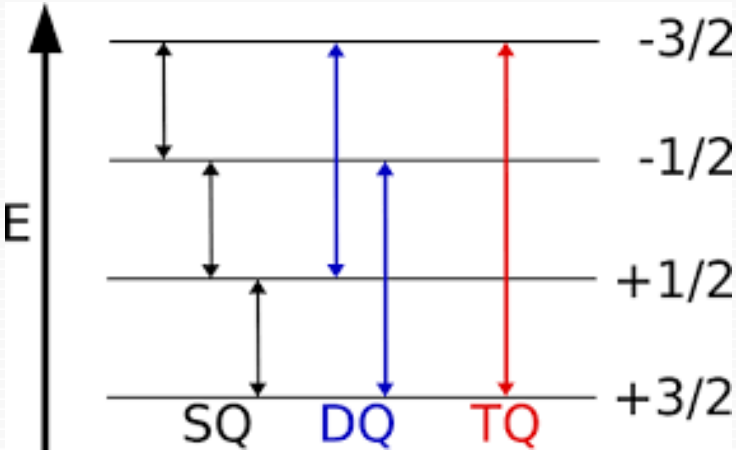
در HMQC یا HETCOR ارتباط بین کربن ۱۳ و هیدروژن هایی که مستقیما به آن متصل است را نمایش می دهد. این کوپلاژهای یک پیوندی 1J می باشد.

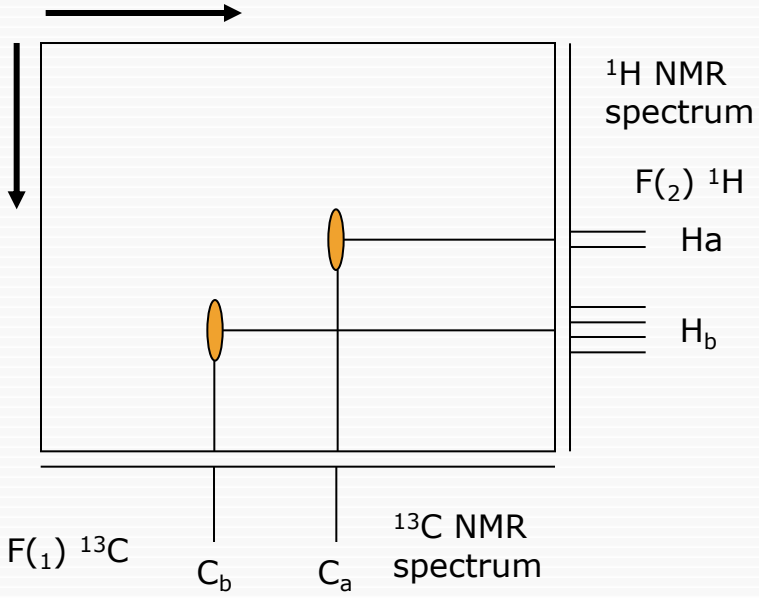
HMQC – Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

- ^{13}C-^{1}H COSY.
- Cross peaks are usually seen only for protons directly attached to the carbon.

- Peaks occur at a position where the protons in the spectrum on the F2 axis is coupled to a carbon in the spectrum on the F1 axis.

- Ha is coupled to Ca and Hb is coupled to Cb
- Does not have diagonal peaks



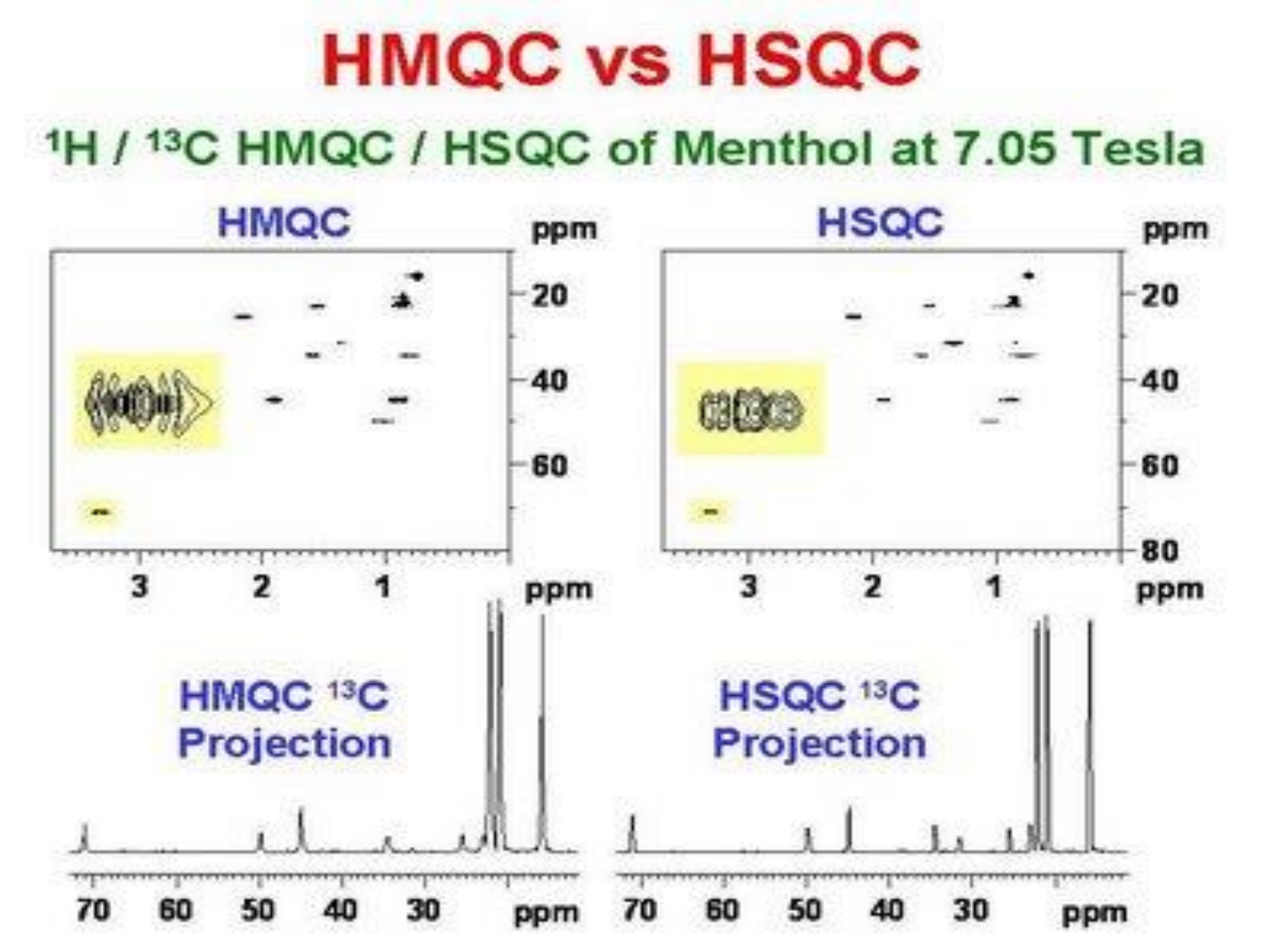


HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation

- A 2D proton-detected heteronuclear shift correlation experiment which provides the same information as the closely related HMQC, that is, one-bond ^{1}H-^{13}C correlations.
- Principle advantage - slightly better resolution (in homonuclear proton couplings) than in HMQC.
- For most routine applications this difference is barely noticeable, but where crowding occurs, the HSQC should provide better results.

Both the HSQC and HMQC provide the exact same information. The differences are technical and involve signal-to-noise ratio.

The HSQC provides improvement in sensitivity for methine protons (only) and amide nitrogen. If you are interested in CHs and NHs then choose the HSQC.



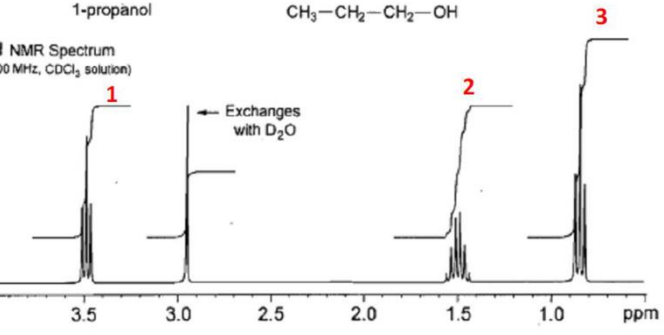
Problem 292

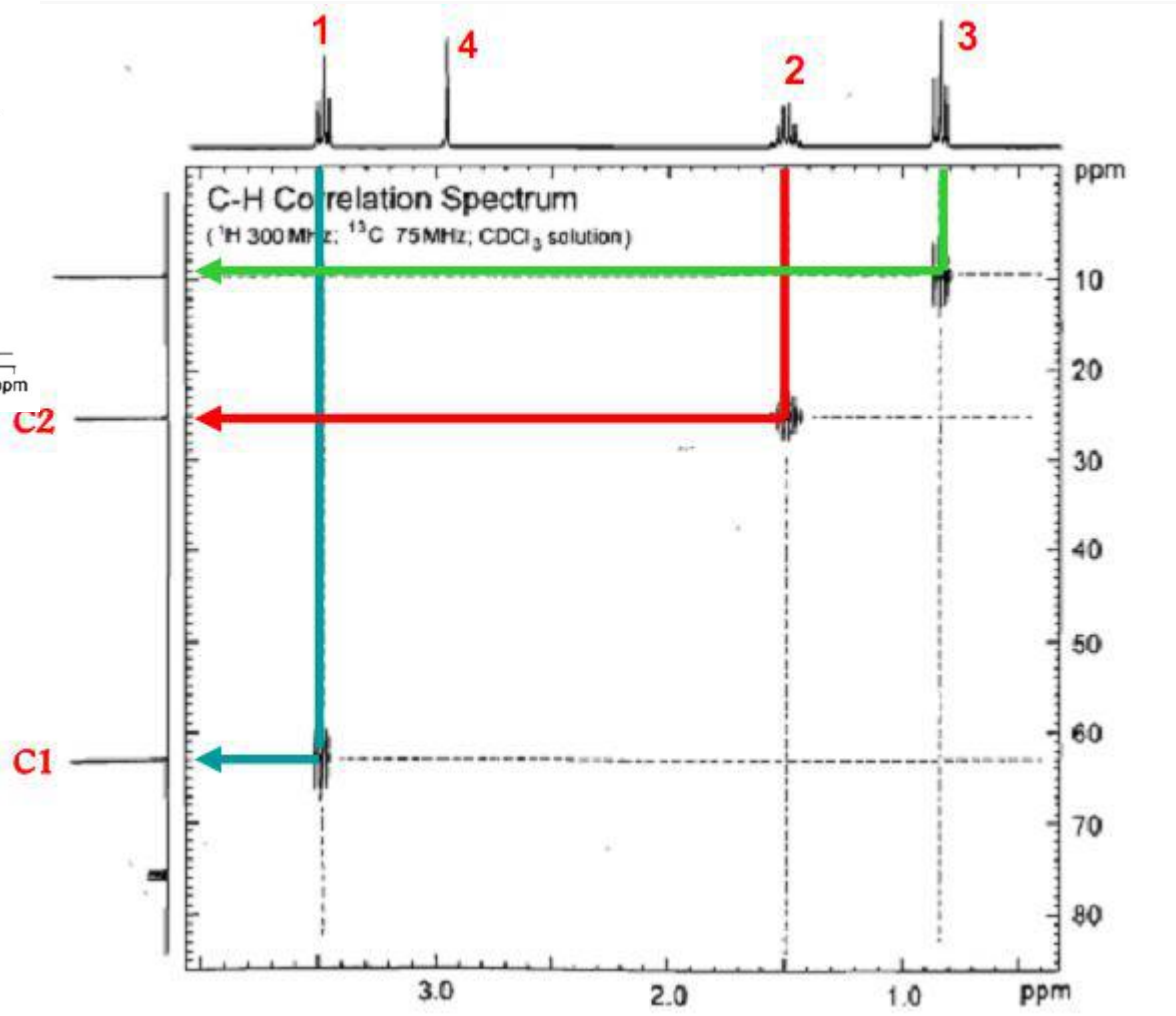
and ^{13}C NMR spectra of 1-propanol (C_3H_8O) recorded in $CDCl_3$ solution at are given below. The 2-dimensional ^1H-^1H COSY spectrum and the C-H tion spectrum are given on the facing page. From the COSY spectrum, assign ton spectrum and then use the C-H correlation spectrum to assign the ^{13}C m *i.e.* determine the chemical shift corresponding to each of the protons and each carbons in the molecule.

1-propanol

$CH_3-CH_2-CH_2-OH$ (3 2 1 4)

NMR Spectrum
00 MHz, $CDCl_3$ solution)

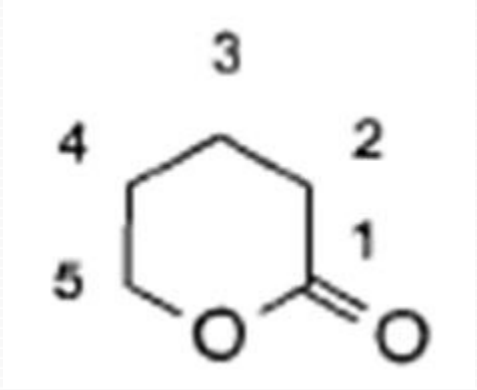


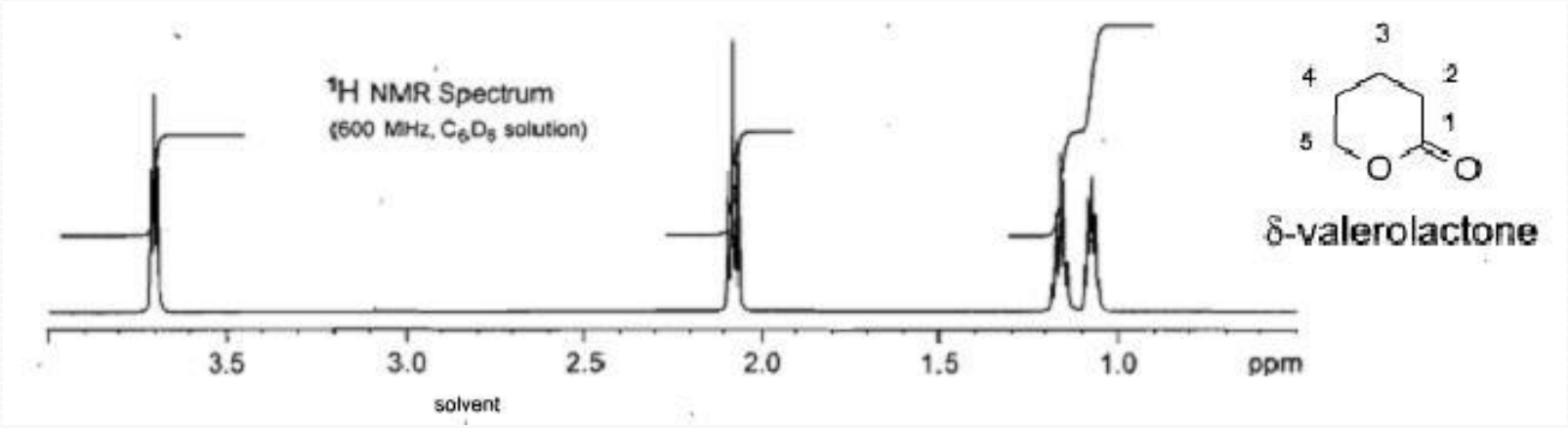


همانطور که می بینید در این طیف قطر و یا تقارنی وجود ندارد . این پدیده در هر موردی که F1و F2نشانگر هسته های متفاوت هستند وجود دارد. این طیف در محور F1برای کربن و در محور F2برای پروتون می باشد.

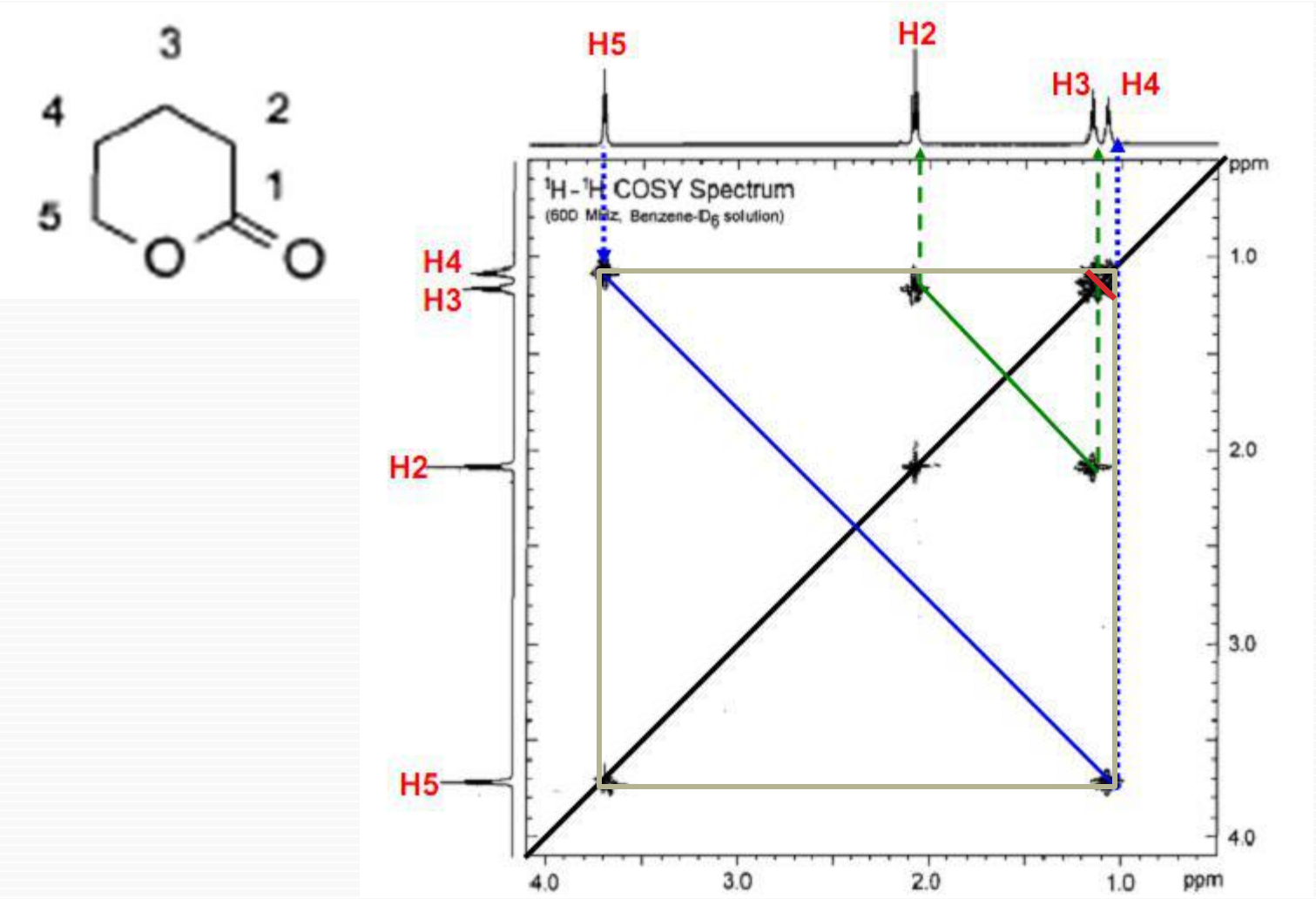
حال در ادامه سوال ۲۹۲ کالمن طیف HMQCآن را بررسی می کنیم.

طیف دو بعدی مربوط به والرولاکتون می باشد. مسئله ۲۹۶ کالمن.



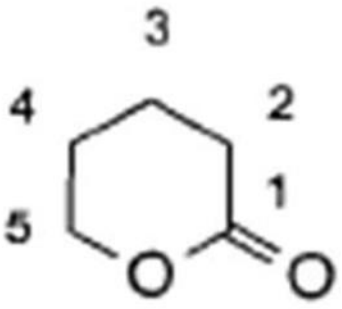


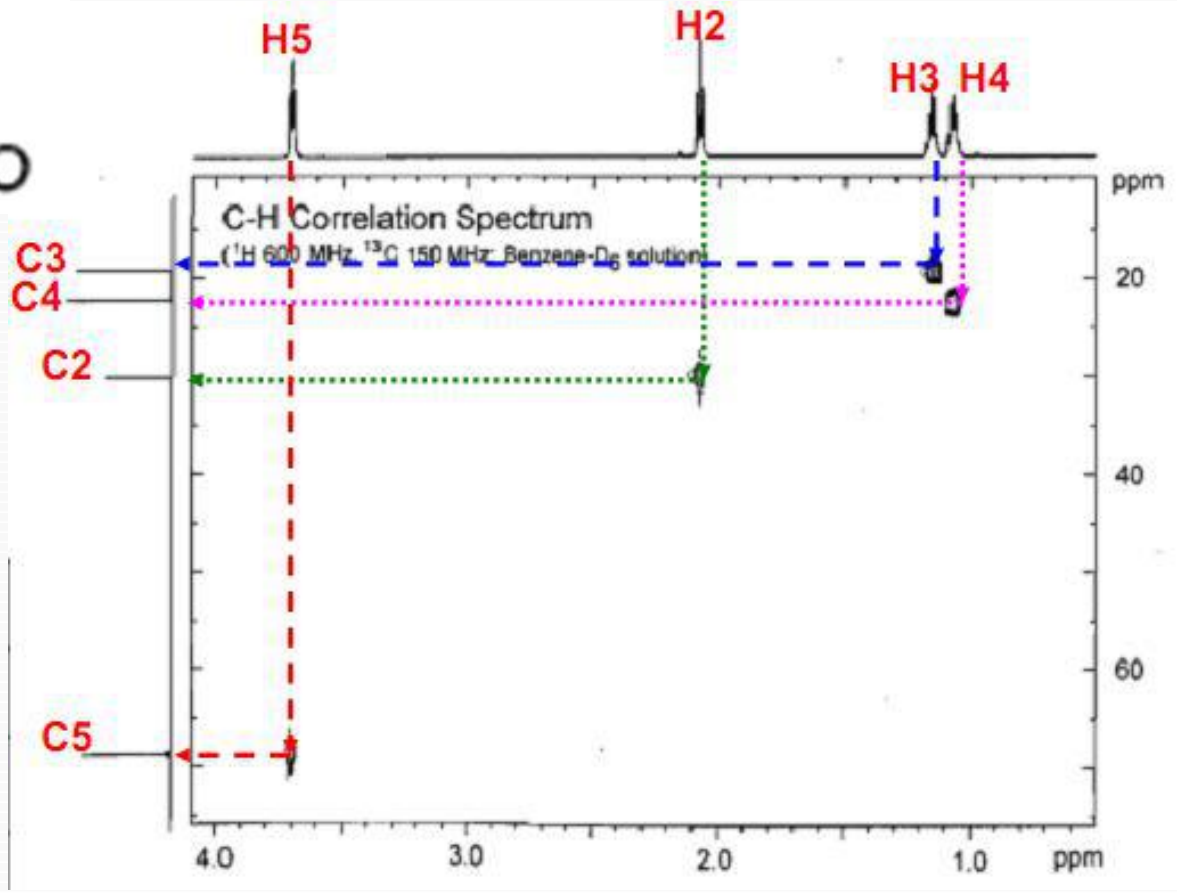
همینطور که در HNMR آن مشاهده می کنید به دلیل مشابهت چندگانگی در هیدروژن های ۳و ۴ تشخیص آن می تواند مشکل باشد از این رو می توان از طیف 2D NMR استفاده کرد.



طیف HHCOSY ترکیب را مشاهده می کنید. در ابتدا هیروژن ۵ به دلیل مجاورت با اکسیژن الکترونگاتیو تشخیص داده می شود. با توجه به این هیدروژن و ارتباطش با یکی از چندتایی ها در ناحیه 1 ppm میتوان هیروژن های ۴ را تشخیص داد در حالی که هیدروژن ۵ با هیدروژن های ۳ ارتباطی را نشان نمی دهد.

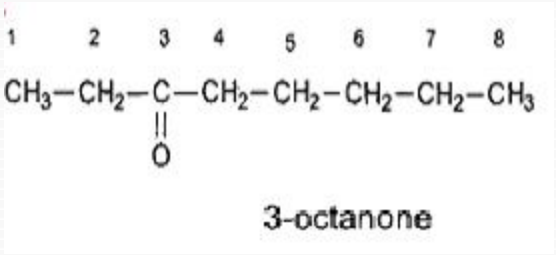
با استفاده از C_H COSY نیز کربن های آن تشخیص داده می شود.

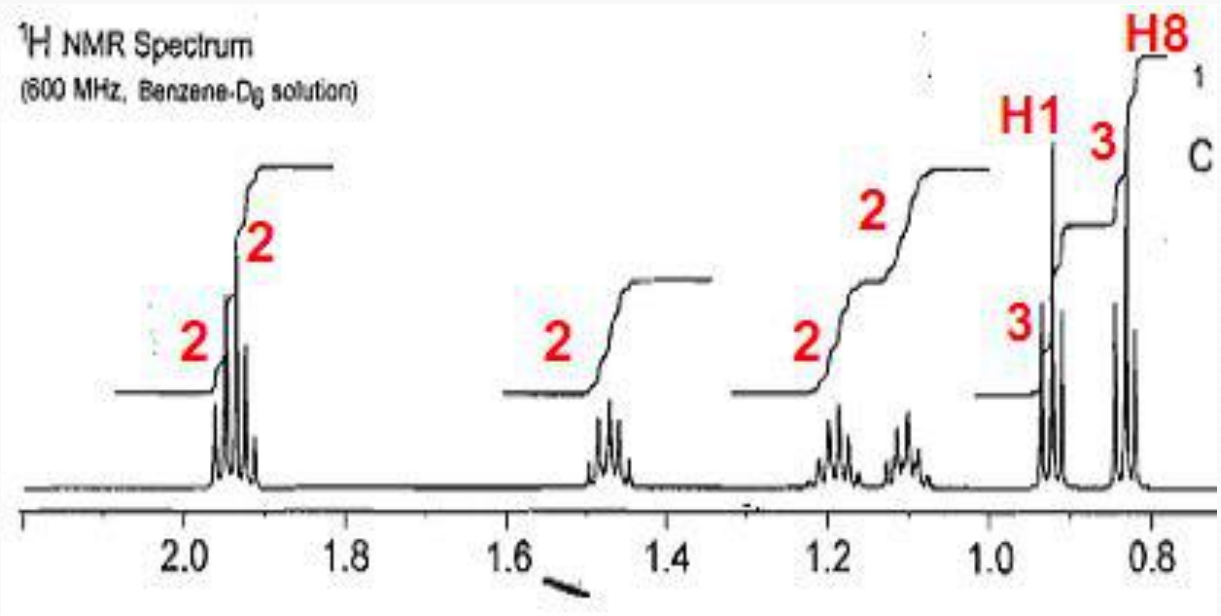




ارتباط هر کربن با هیدروژن مربوطه اش با J_1

اما مثال دیگری که به بررسی آن می پردازیم مسئله ۲۹۸ کالمن می باشد.



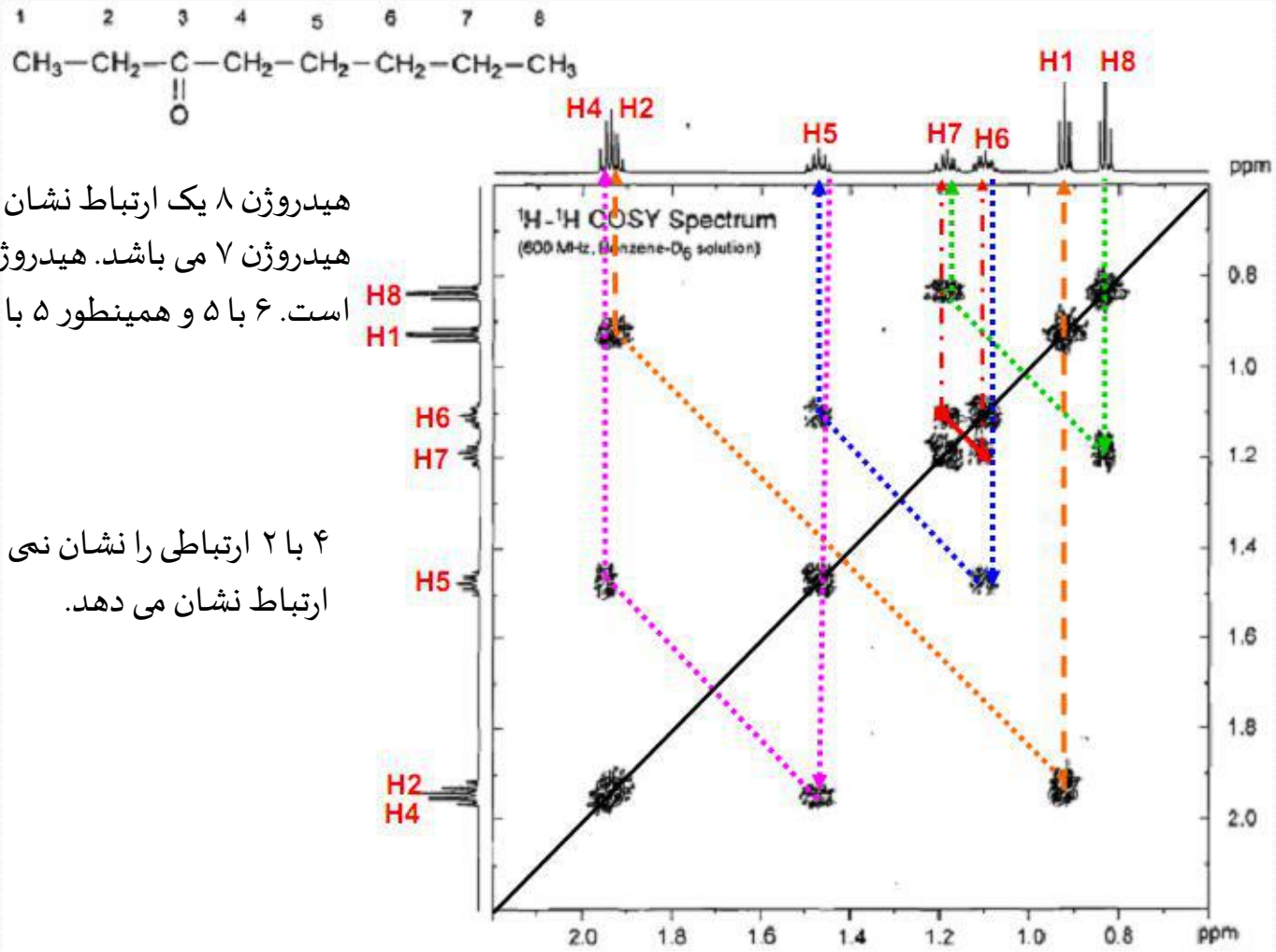


با نگاه به طیف HNMR آن و با توجه به انتگرال هر هیدروژن تا حدودی هیدروژن ها را تشخیص داد اما نه به طور کامل.

برای ادامه کار به طیف HHCOSY آن مراجعه می کنیم.

ابتدا پروتونی که میتوان در اینجا با اطمینان تشخیص داد هیدروژن های ۸ می باشد که شیلدترین پروتون است.

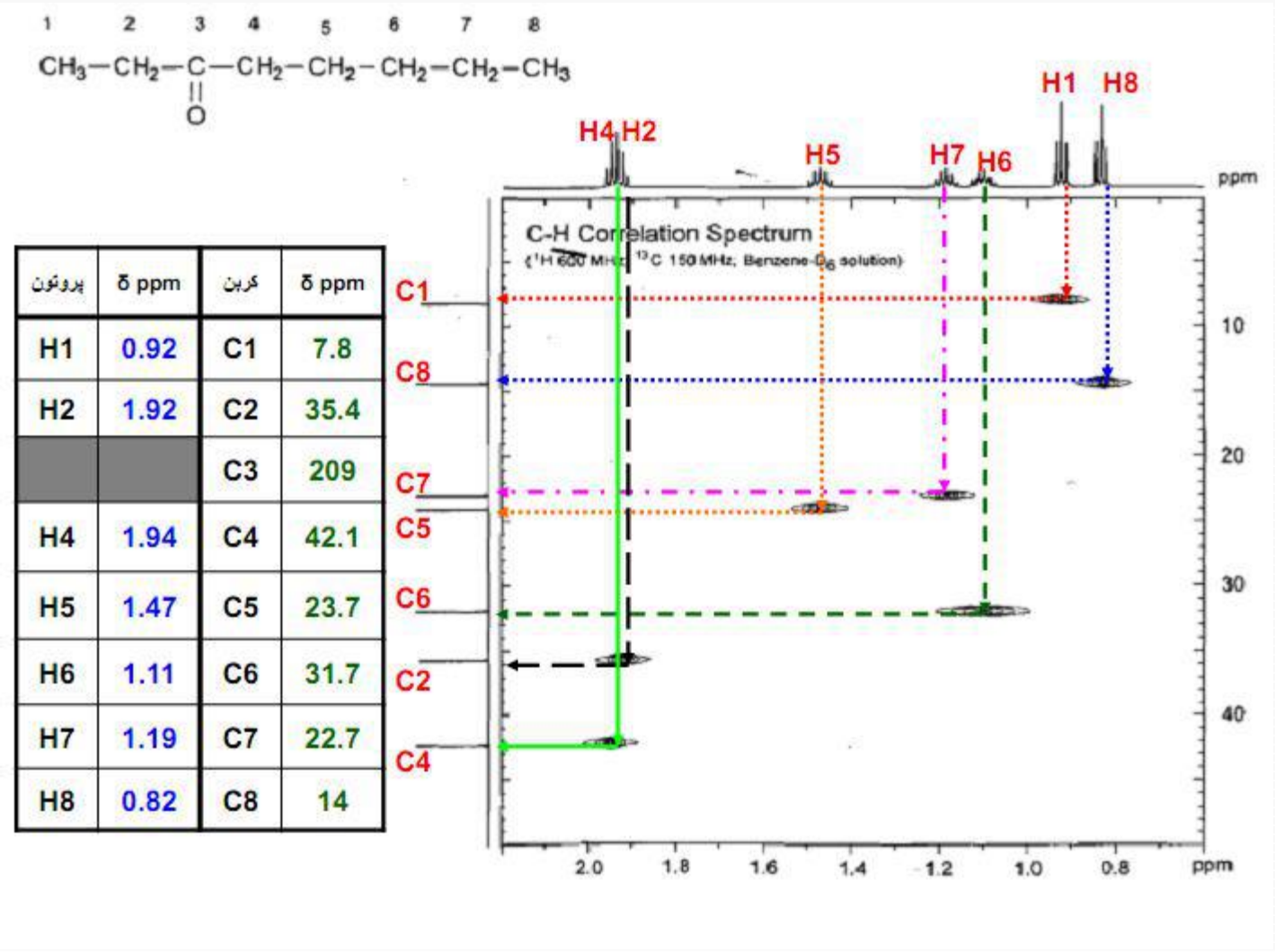
پس از همین هیدروژن استفاده می کنیم و بقیه ی ارتباط ها را مشخص می کنیم.



هیدروژن ۸ یک ارتباط نشان می دهد آن هم با هیدروژن ۷ می باشد. هیدروژن ۷ با ۶ در ارتباط است. ۶ با ۵ و همینطور ۵ با ۴.

۴ با ۲ ارتباطی را نشان نمی دهد اما ۲ با هیدروژن ۱ ارتباط نشان می دهد.

همینطور ارتباط هیدروژن ها با کربن را در طیف C-H COSY آن مشاهده می کنید.



پروتون	δ ppm	کربن	δ ppm
H1	0.92	C1	7.8
H2	1.92	C2	35.4
		C3	209
H4	1.94	C4	42.1
H5	1.47	C5	23.7
H6	1.11	C6	31.7
H7	1.19	C7	22.7
H8	0.82	C8	14

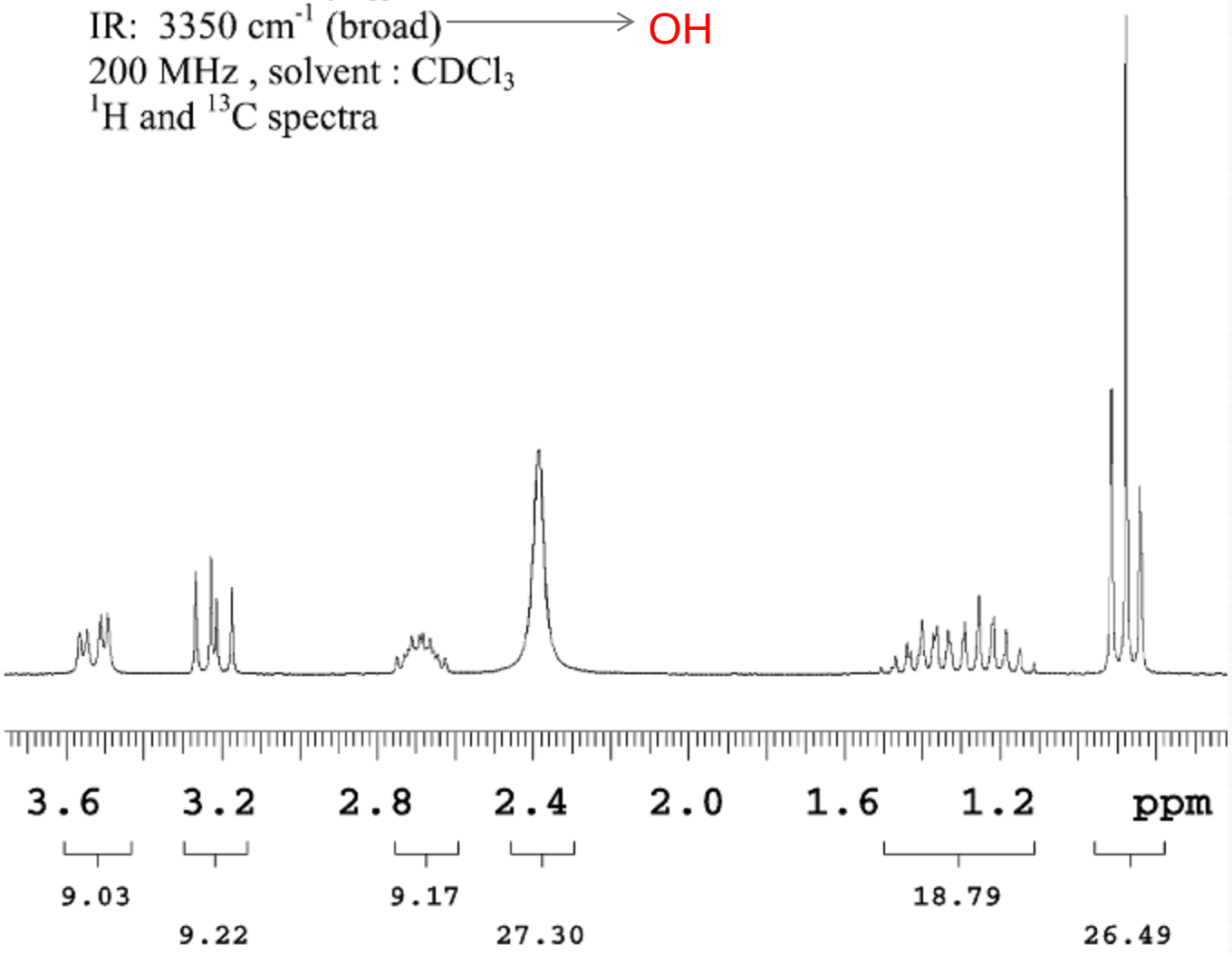
Problem 4 : $C_4H_{11}NO$

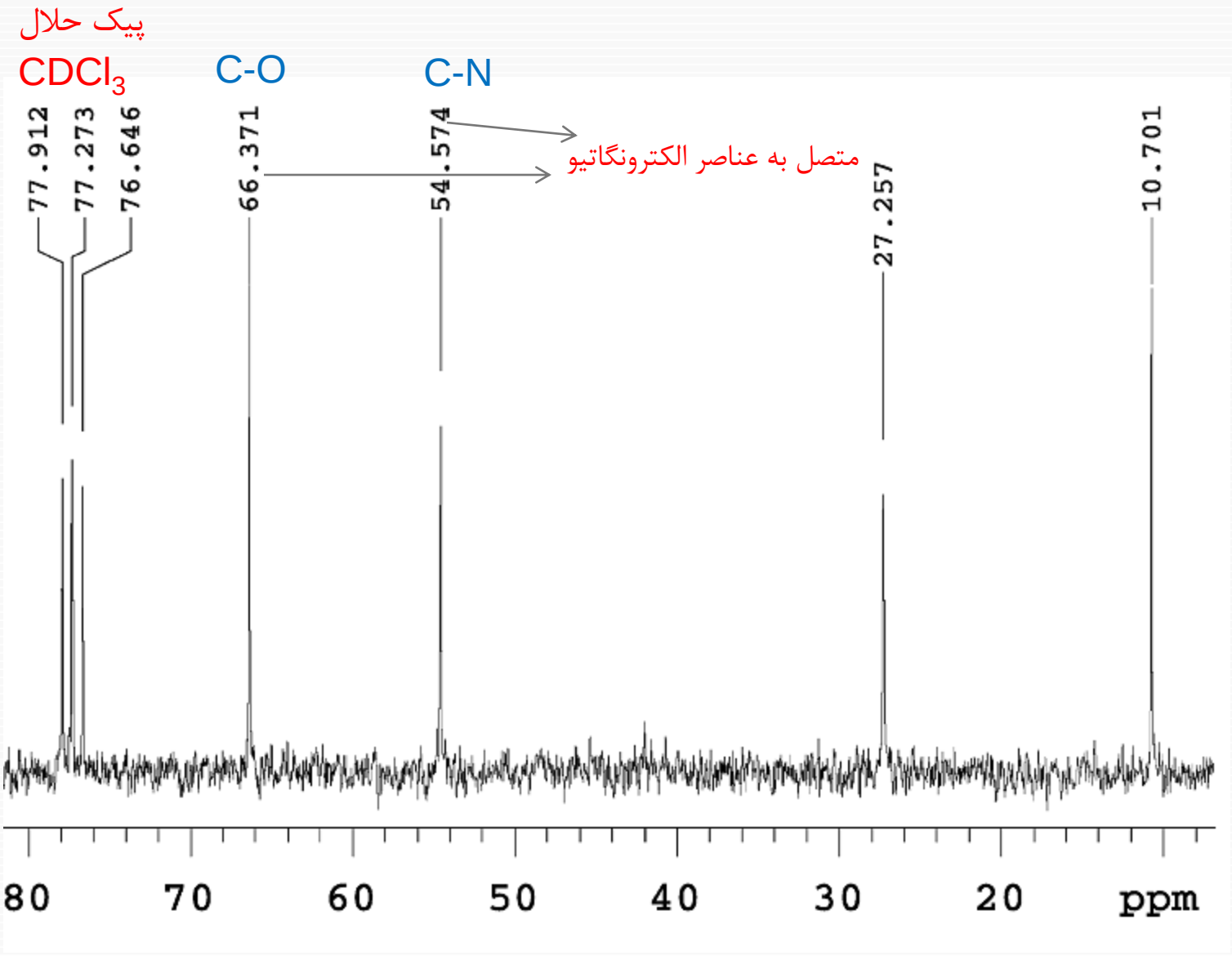
D.U: 0

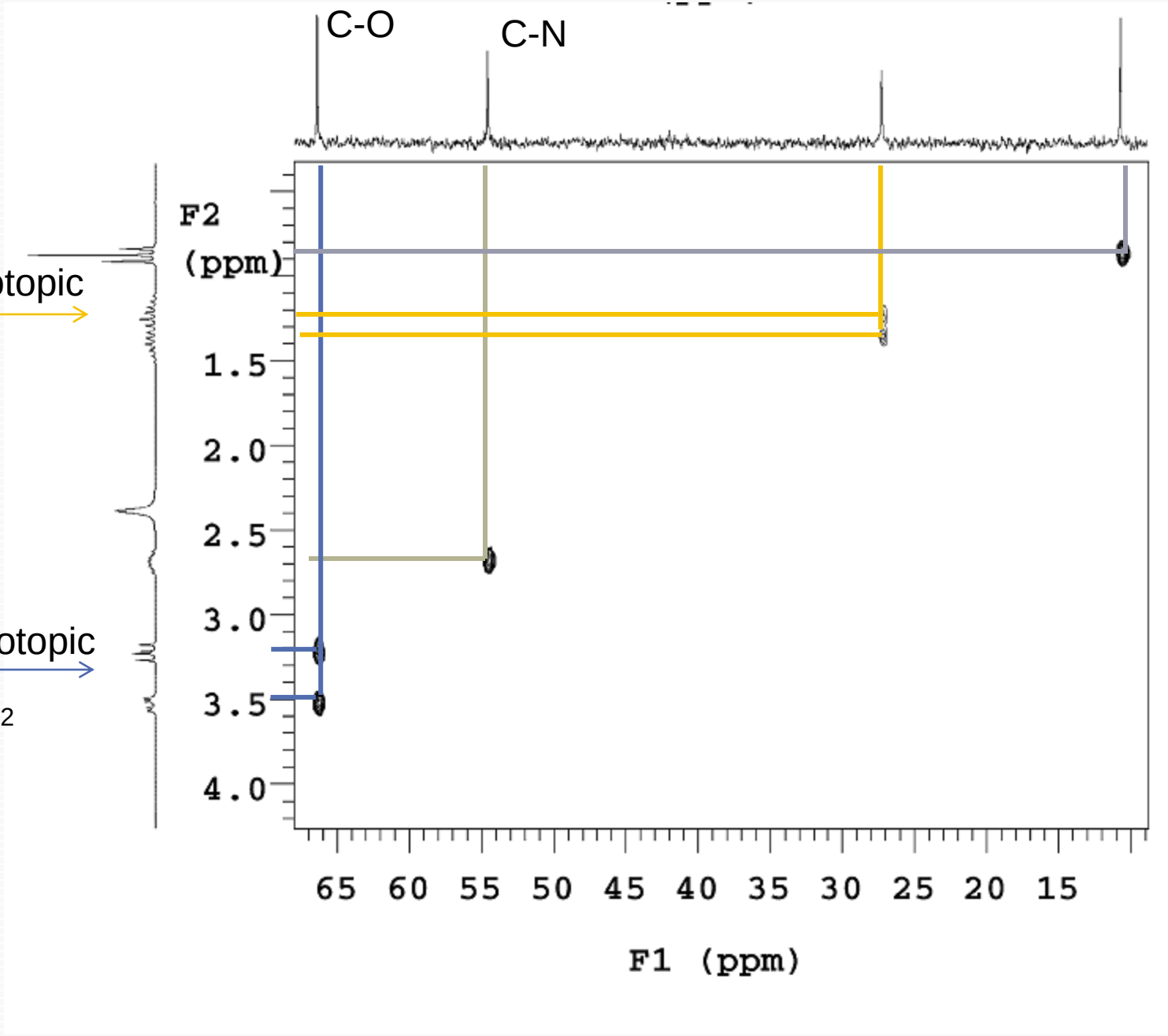
IR: 3350 cm^{-1} (broad) → OH

200 MHz , solvent : $CDCl_3$

^1H and ^{13}C spectra



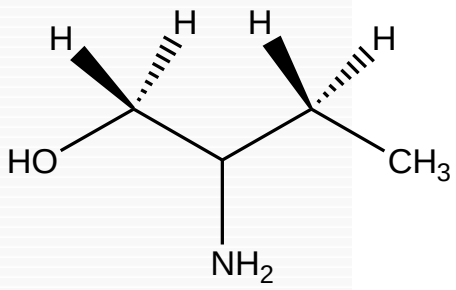

پیک حلال
$CDCl_3$
C-O
C-N
متصل به عناصر الکترونگاتیو
77.912
77.273
76.646
66.371
54.574
27.257
10.701
80
70
60
50
40
30
20
ppm

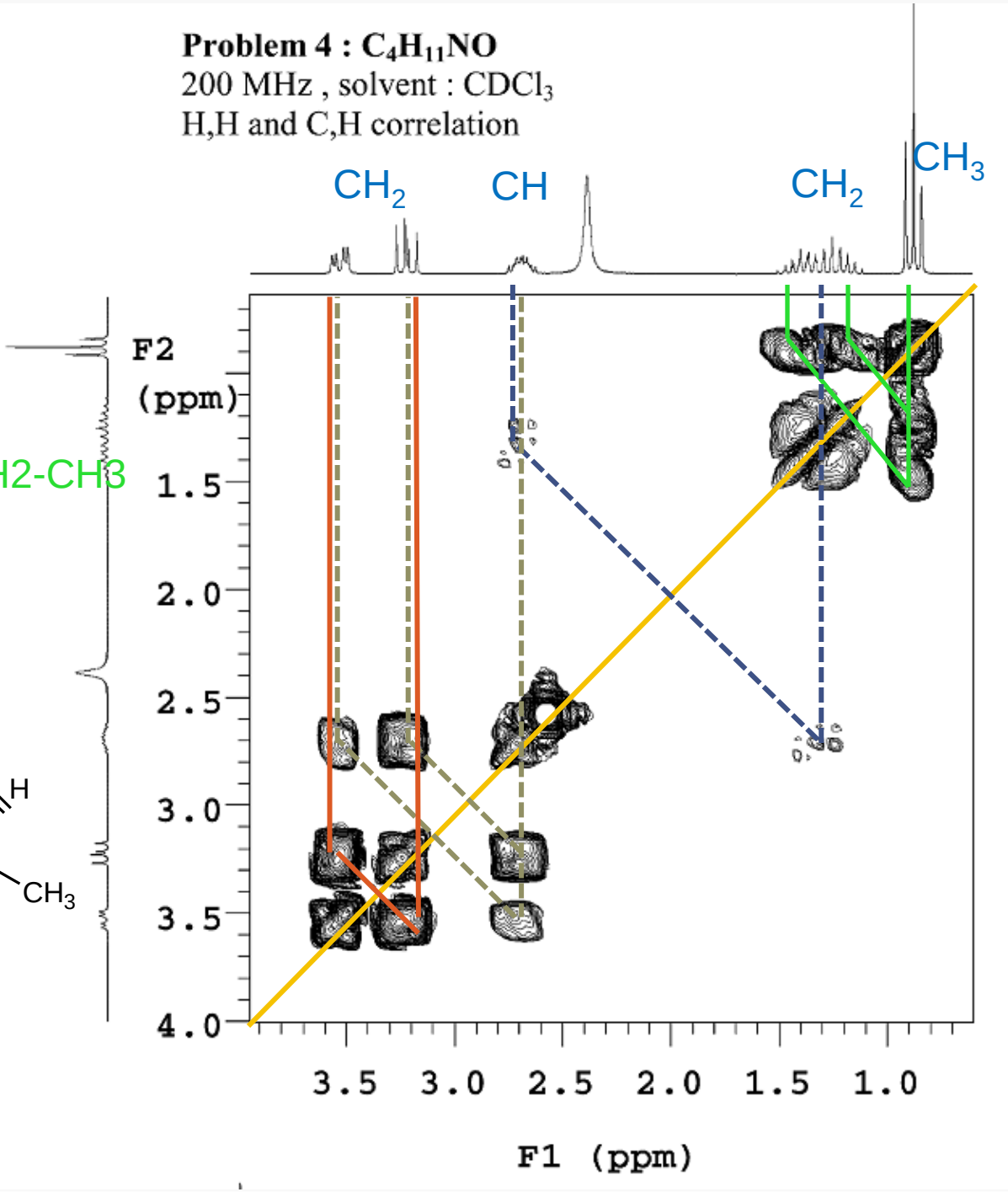

C-O
C-N
F2
(ppm)
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15
F1 (ppm)
Diastereotopic
CH2
Diastereotopic
CH2

Problem 4 : $C_4H_{11}NO$
200 MHz , solvent : $CDCl_3$
H,H and C,H correlation

CH_2-CH_3

OH-CH2-CH-CH2-CH3





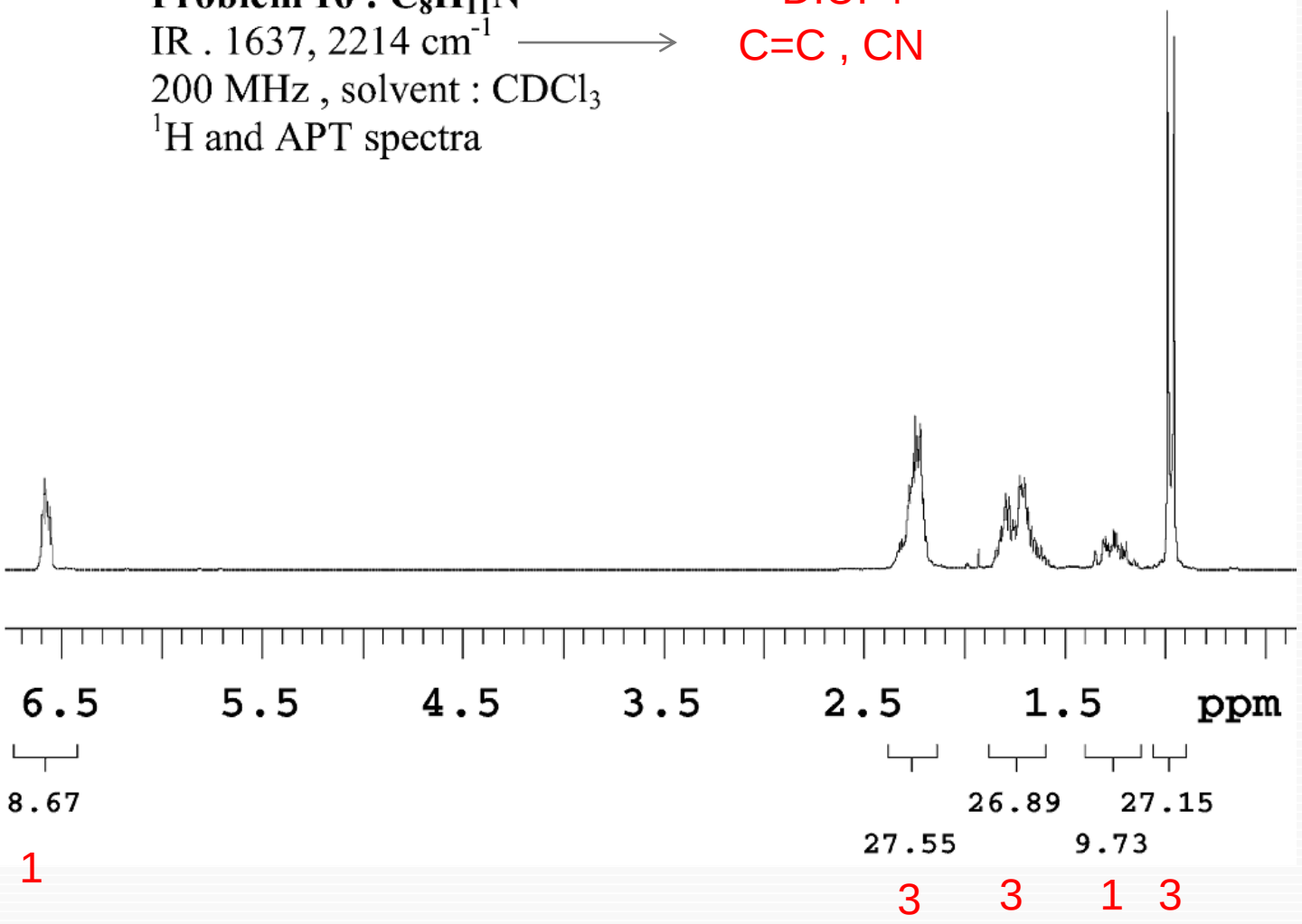
Problem 16 : $C_8H_{11}N$

IR . 1637, 2214 cm^{-1} ⟶ D.U: 4

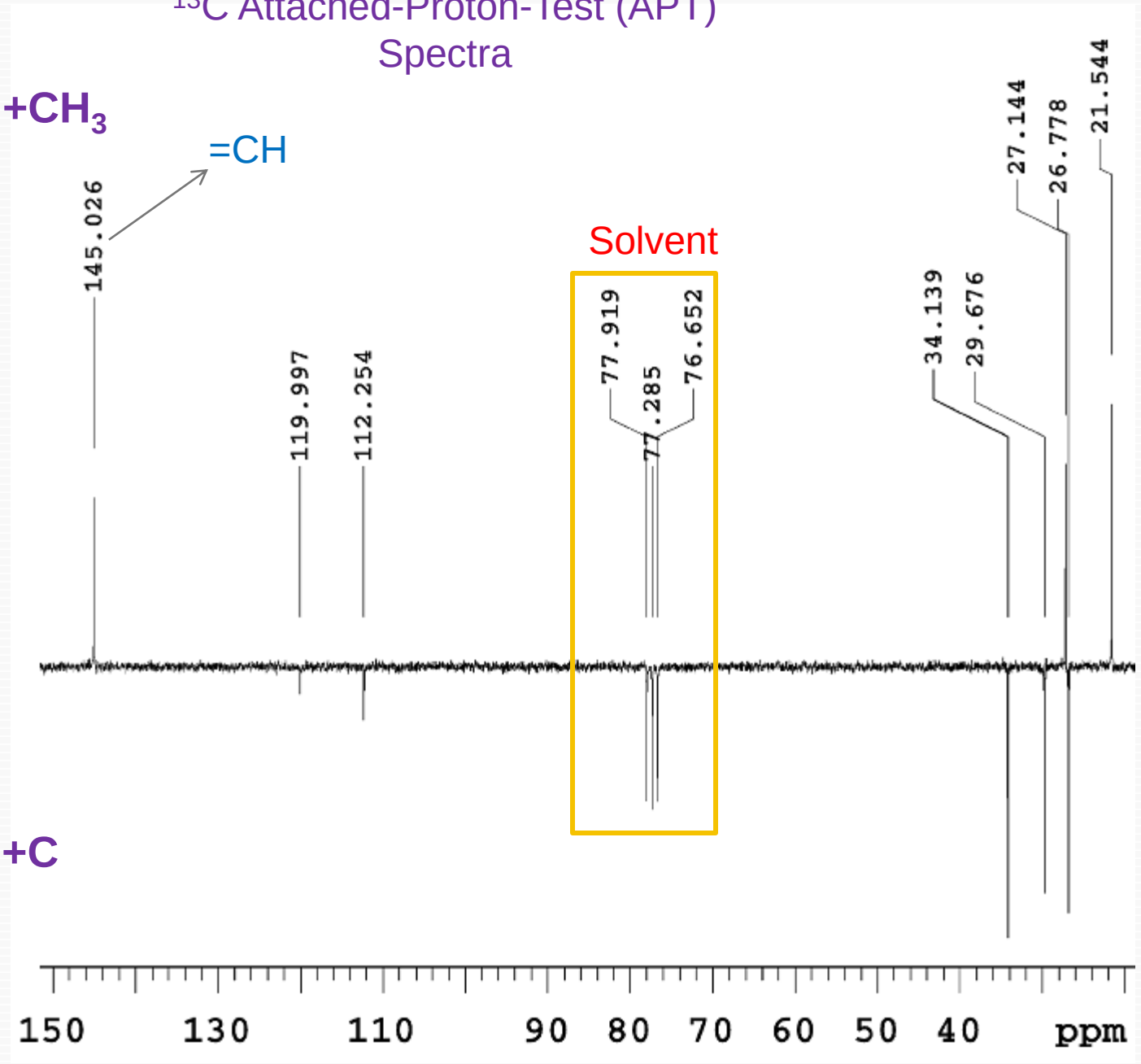
C=C , CN

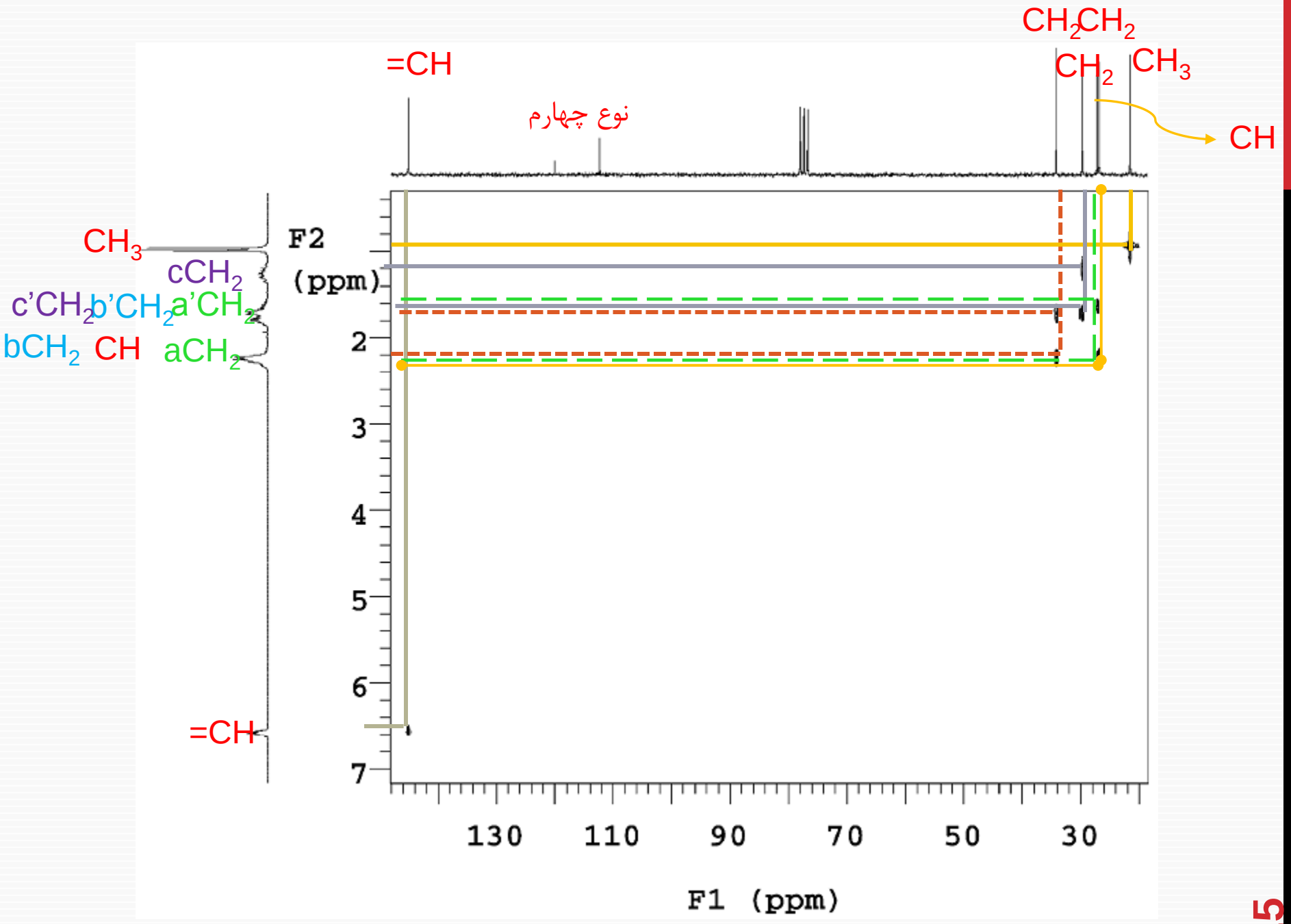
200 MHz , solvent : $CDCl_3$

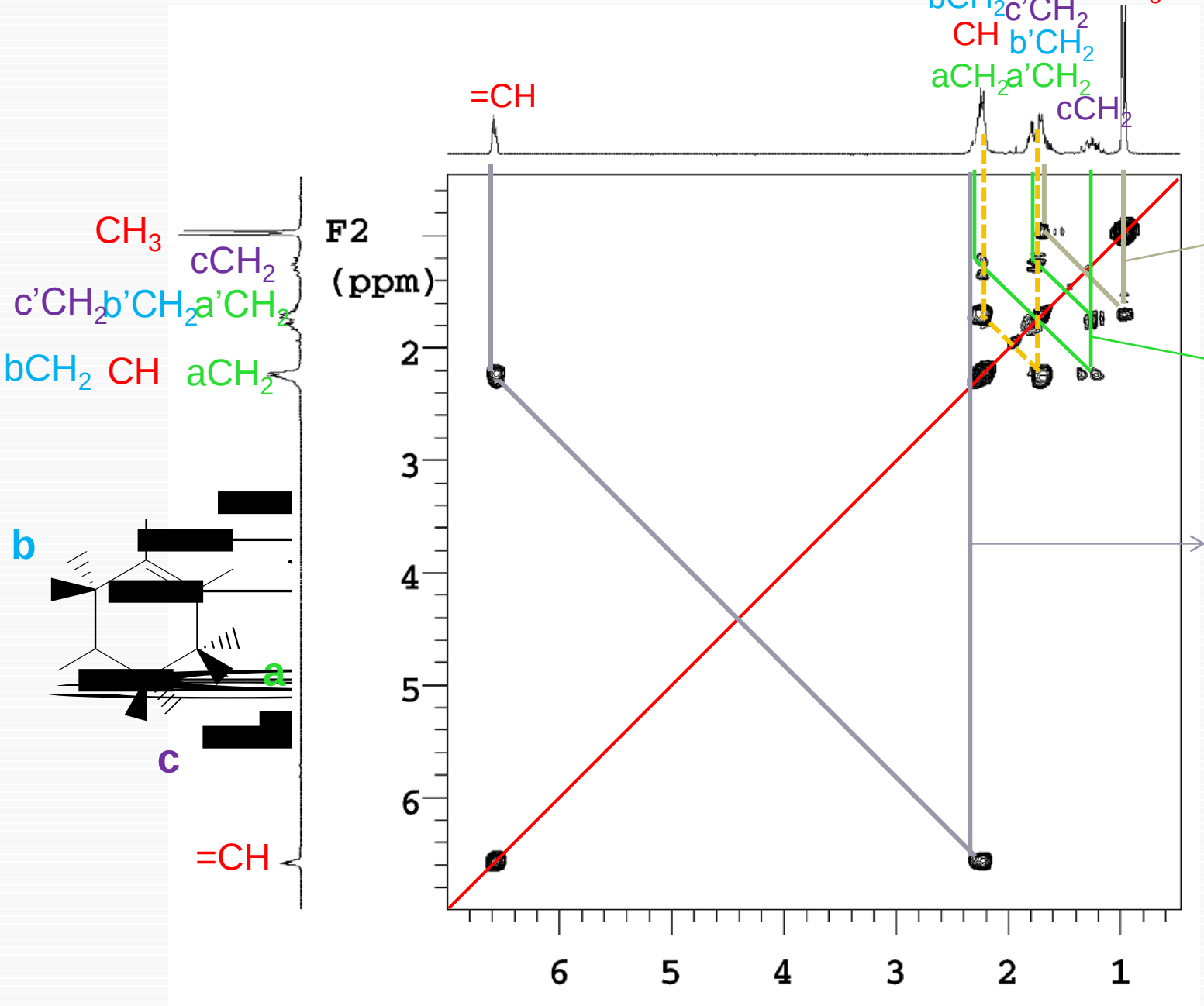
^1H and APT spectra



^{13}C Attached-Proton-Test (APT) Spectra




=CH
نوع چهارم
CH2CH2
CH2
CH3
CH
CH3
cCH2
c'CH2b'CH2a'CH2
bCH2 CH aCH2
=CH
F2
(ppm)
2
3
4
5
6
7
130
110
90
70
50
30
F1 (ppm)


CH3
cCH2
c'CH2b'CH2a'CH2
bCH2 CH aCH2
b
a
c
=CH
F2
(ppm)
bCH2c'CH2
CH b'CH2
aCH2a'CH2
cCH2
CH3
=CH
CH3-CH2
CH2-CH2
c a
CH2-CH=
b
2
3
4
5
6
6 5 4 3 2 1

Nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY)

همانطور که از نام این نوع طیف بر می آید از اثر تقویت هسته ای اورهاوزر یا NOEدر آن استفاده شده است.

وقتی یک طیف ۱۳ Cواجفت شده از پروتون به دست می آید شدت بسیاری از رزونانسهای کربن نسبت به طیف جفت شده با پروتون به طور قابل توجهی افزایش می یابد . اتم های کربنی که اتم های هیدروژن به آن متصل است بیشترین افزایش شدت را تجربه کرده و هر قدر تعداد هیدروژن های متصل افزایش یابد میزان شدت بیشتر می شود . این اثر به نام اثر هسته ای اورهاوزر شناخته می شود و این میزان افزایش در سیگنال را تقویت هسته ای اورهاوزر گویند.

در واقع یک طیف NOEاطلاعات کمی و کیفی از فاصله بین هسته ها به ما میدهد یعنی پروتون هایی که از طریف فضا کوپل می شود اطلاعاتش را به ما می دهد.

در یک طیف ۱۳ Cواجفت شده از پروتو ن، هر قدر تعداد هیدروژن های همسایه افزایش یابد NOE کل برای یک کربن به خصوص افزایش می یابد. پس شدت سیگنال ها در یک طیف کربن ۱۳ Cبه ترتیب زیر است.;

$$CH_3 > CH_2 > CH \gg C$$

این اثر همچنین با فاصله ارتباط دارد و با افزایش فاصله این اثر کم میشود.

$$C \xrightarrow{r} H \qquad NOE = f\left(\frac{1}{r^3}\right)$$

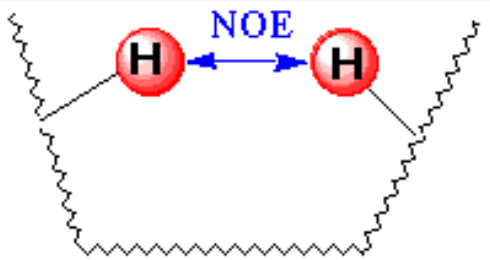
حال مجدد به NOESYبر میگردیم در این نوع طیف از این اثر استفاده می شود و در آن دوهسته ای که فاصله ی کمتر از ۵ آنگستروم دارند با یکدیگر کوپل میگردد . و در واقع ارتباط از طریق فضا صورت می گیرد.

NOESY

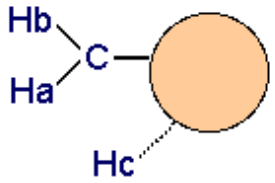
NOESY – Relies on the Nuclear overhauser effect (NOE) and shows that pairs of nuclei are close together in space.

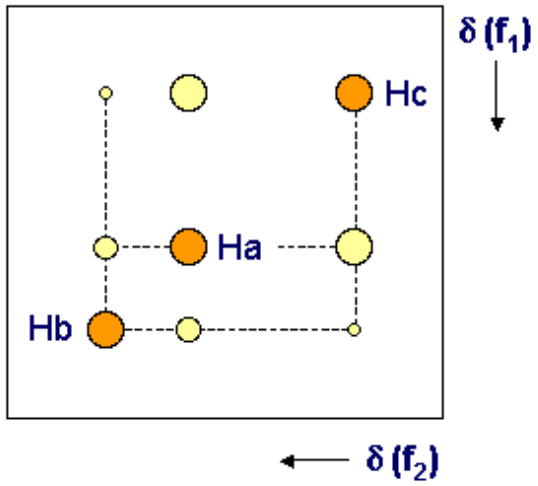
Similar in appearance to COSY, consisting of a symmetrical spectrum that has the ^{1}HNMR spectrum of the substance as both of the chemical shift axis (F_1 and F_2).

NOESY: gives information on through-space coupling (stereochemistry and configuration).



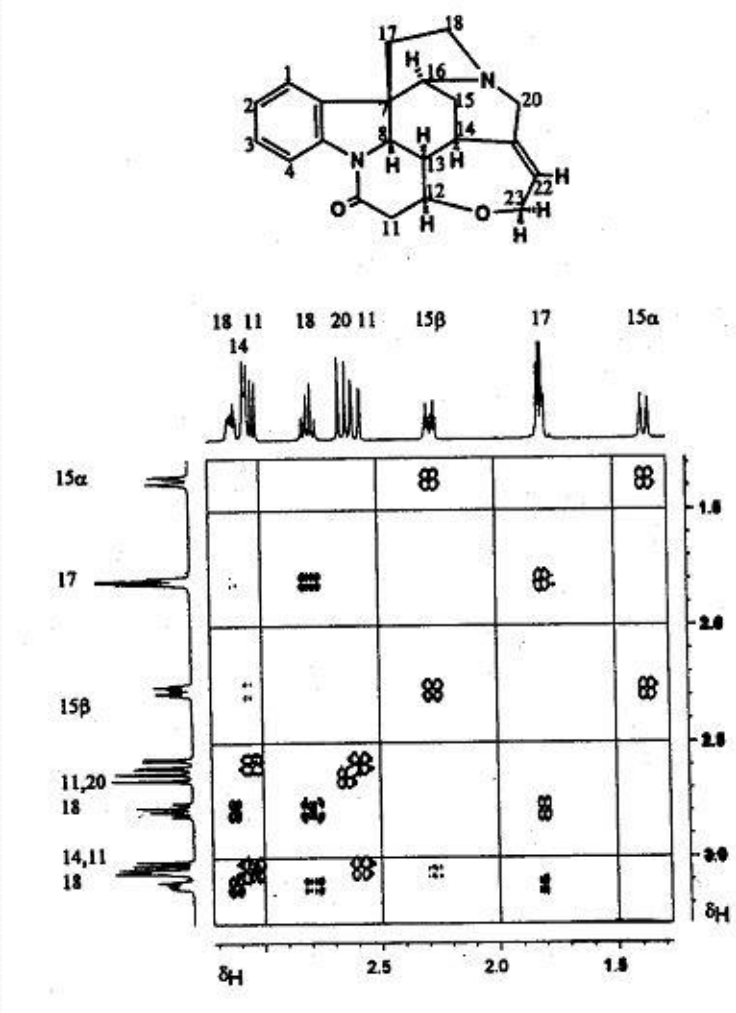
The intensity of the crosspeak often quantifies the interaction.

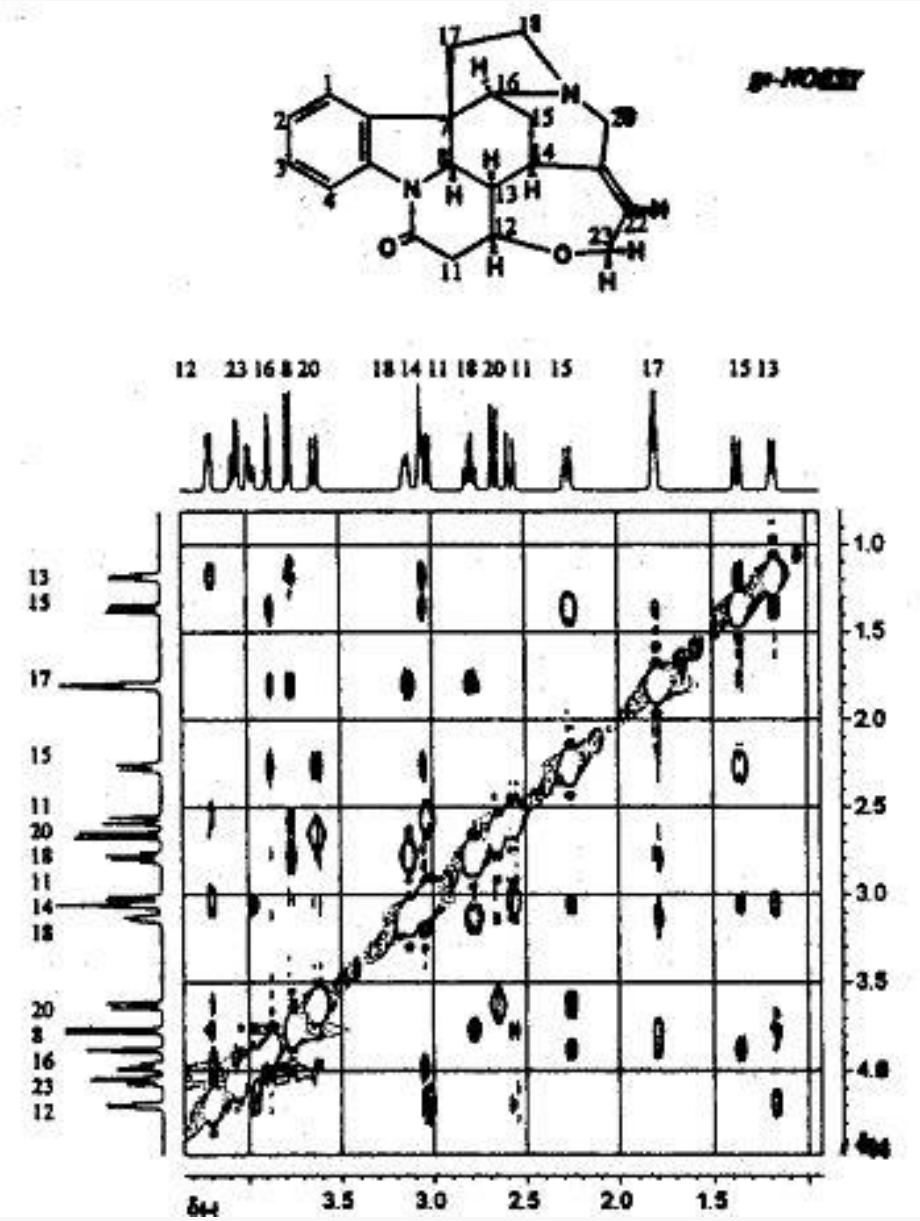




این نوع طیف نیز کاملا شبیه HH COSY می باشد.

تنها یکی از تفاوت هایی که طیف COSY با NOESY دارد این است که پیک های عرضی یا Diagonal یعنی آنها که روی قطر هستند بسیار قویتر دیده می شوند.

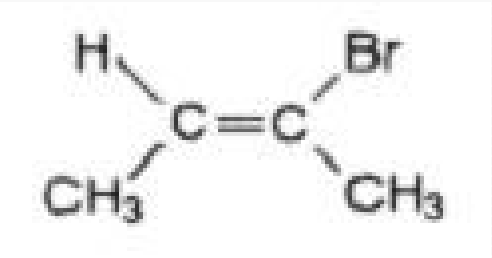


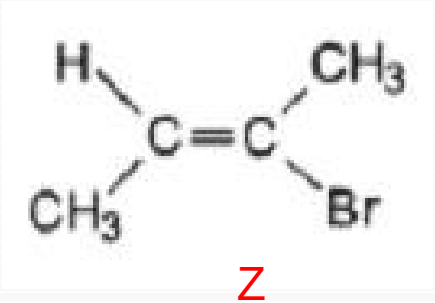


و به صورت تو خالی می افتد.

حال به بررسی یک مثال ساده از کتاب کالمن می پردازیم . تمرین ۳۰۳

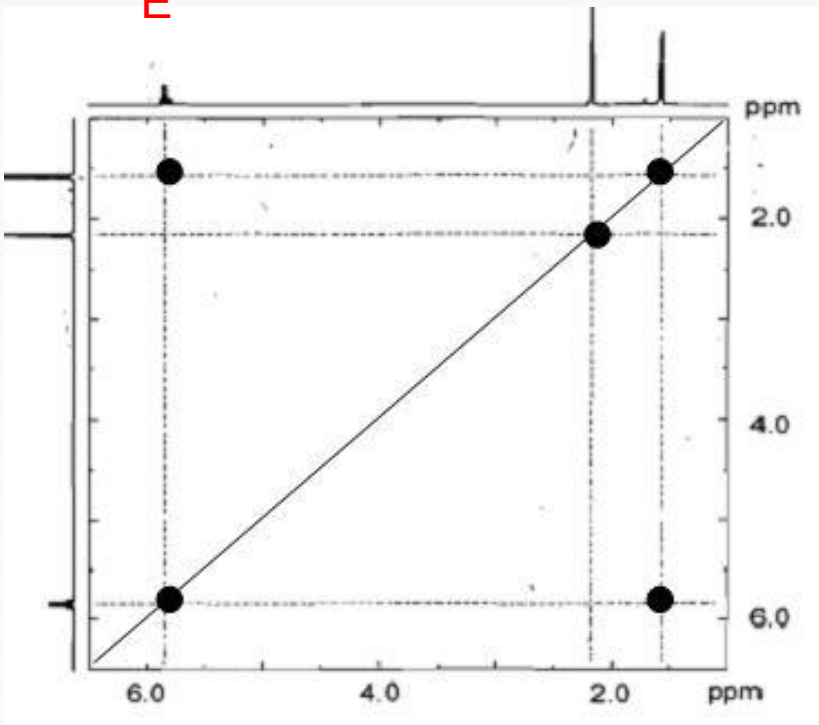
سوال در واقع تشخیص دو ایزومر Z , Eترکیب ۲-برومو ۲- بوتن می باشد. که راه تشخیص آن از NOESY است.



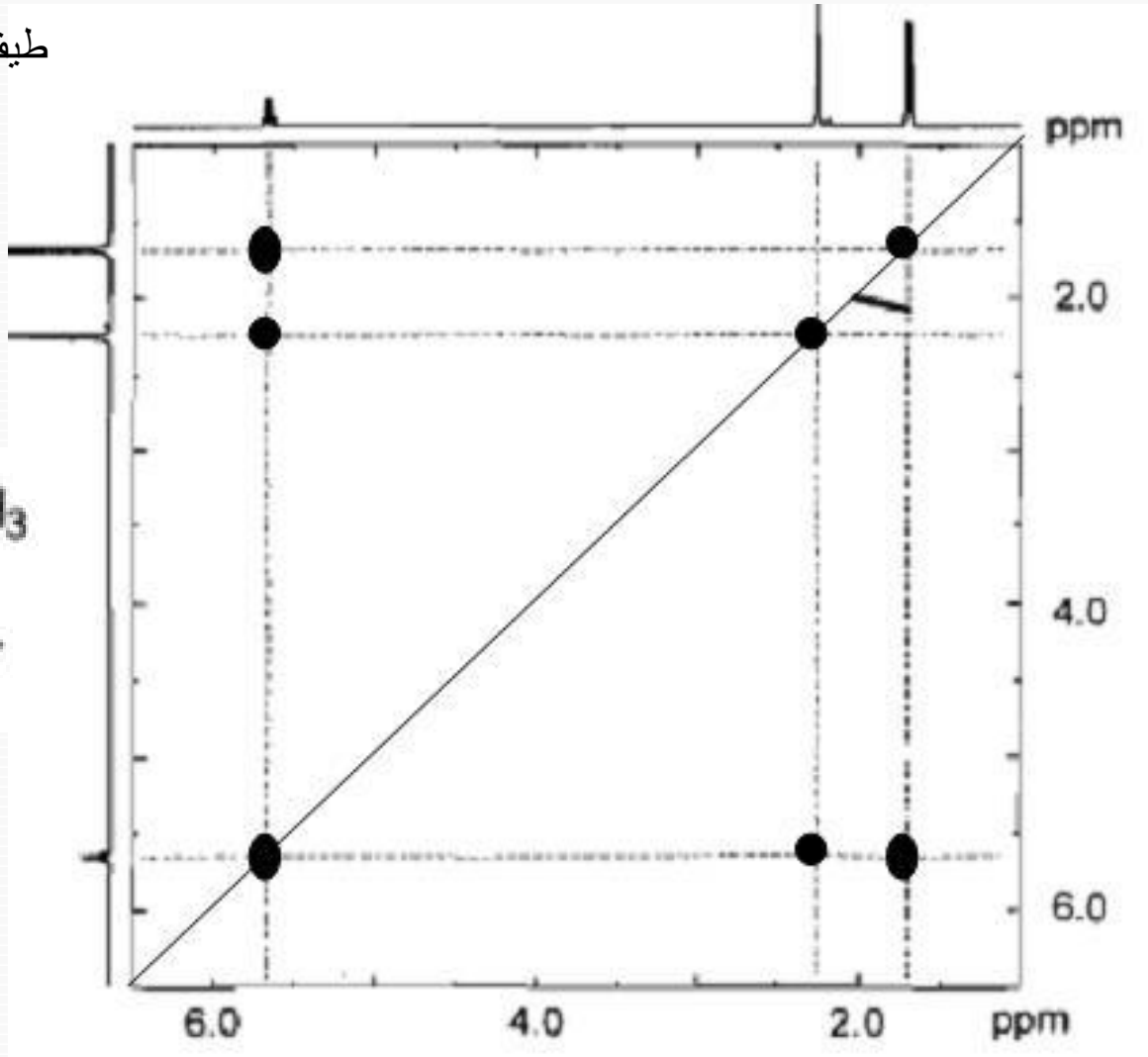


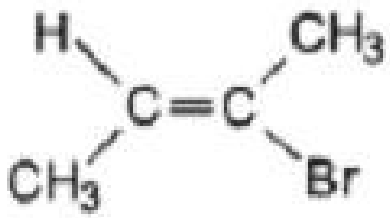
Z

E



طیف مربوط به ایزومر Z





Z

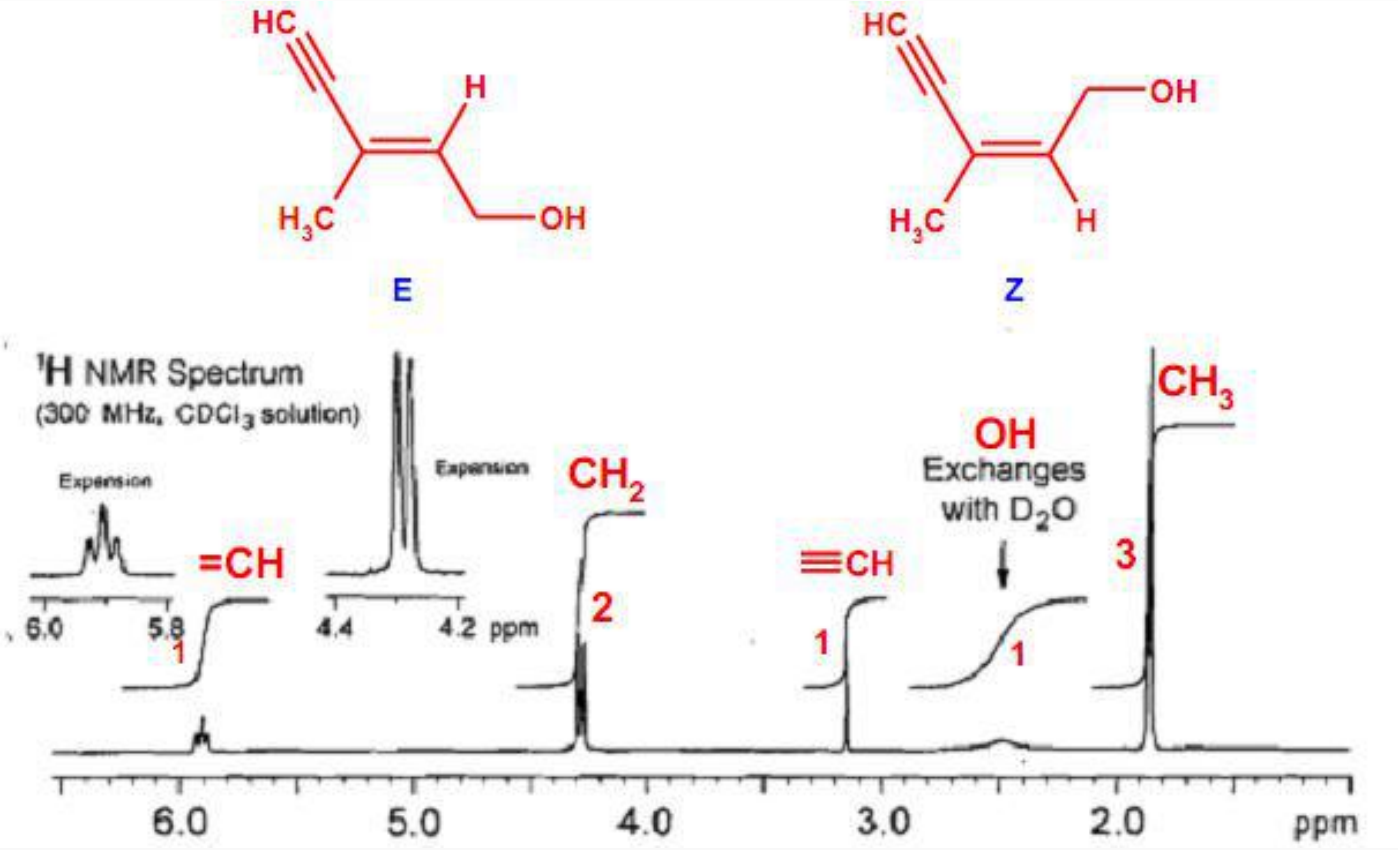
با توجه به دو ترکیب ایزومری مشاهده می شود هر دو ترکیب تعداد پیک های یکسانی می دهند که تنها راه تشخیص آن از طریق طیف دوبعدی H NOESY می باشد.

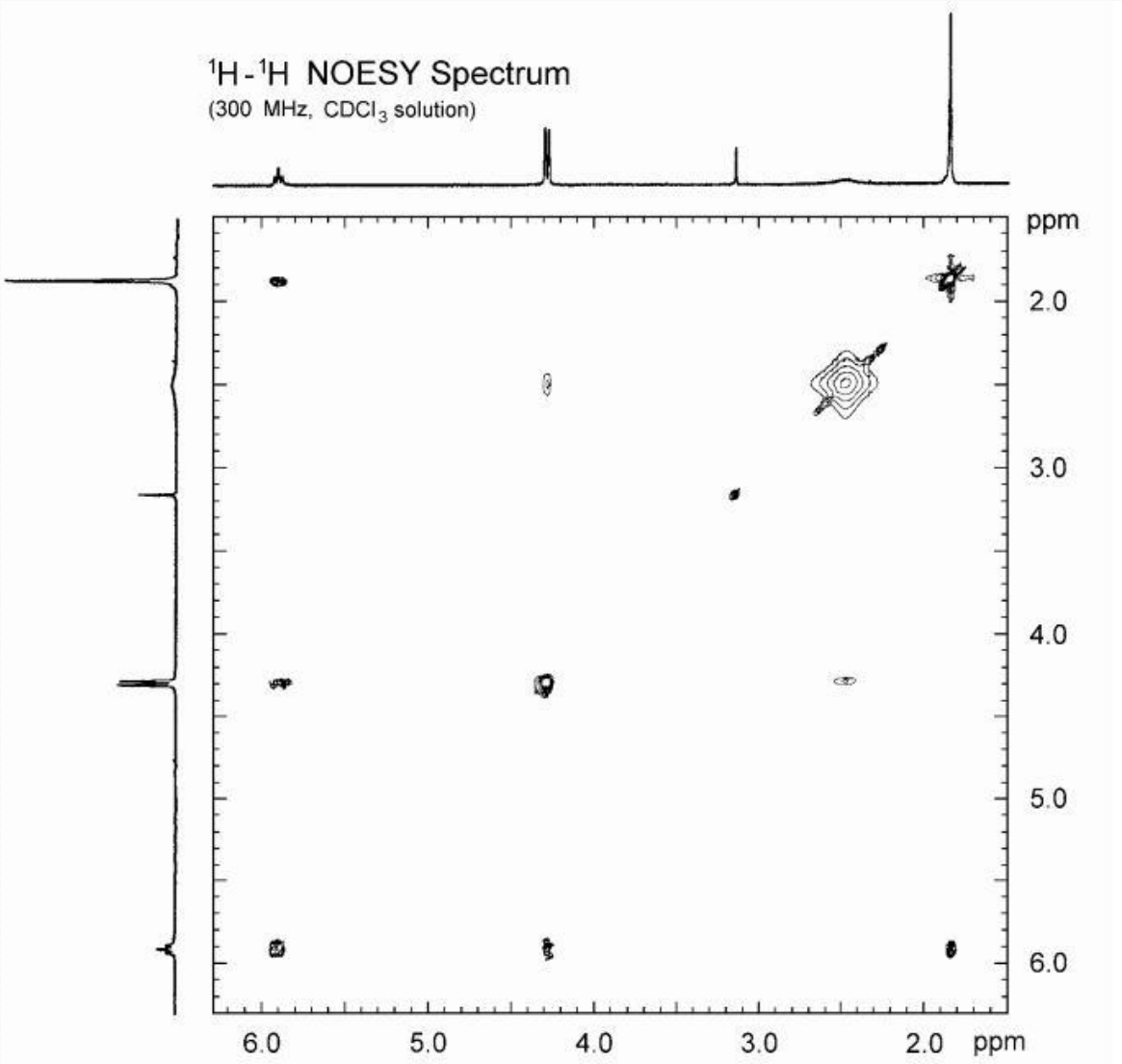
که در ایزومر E تنها یکی از متیل ها با H وینیلی ارتباط نشان داده و کوپل شده در حالی که در ایزومر Z هر دو هیدروژن با هیدروژن وینیلی از طریق فضا ارتباط نشان می دهد.

تمرین ۳۰۴ کتاب کالمن:

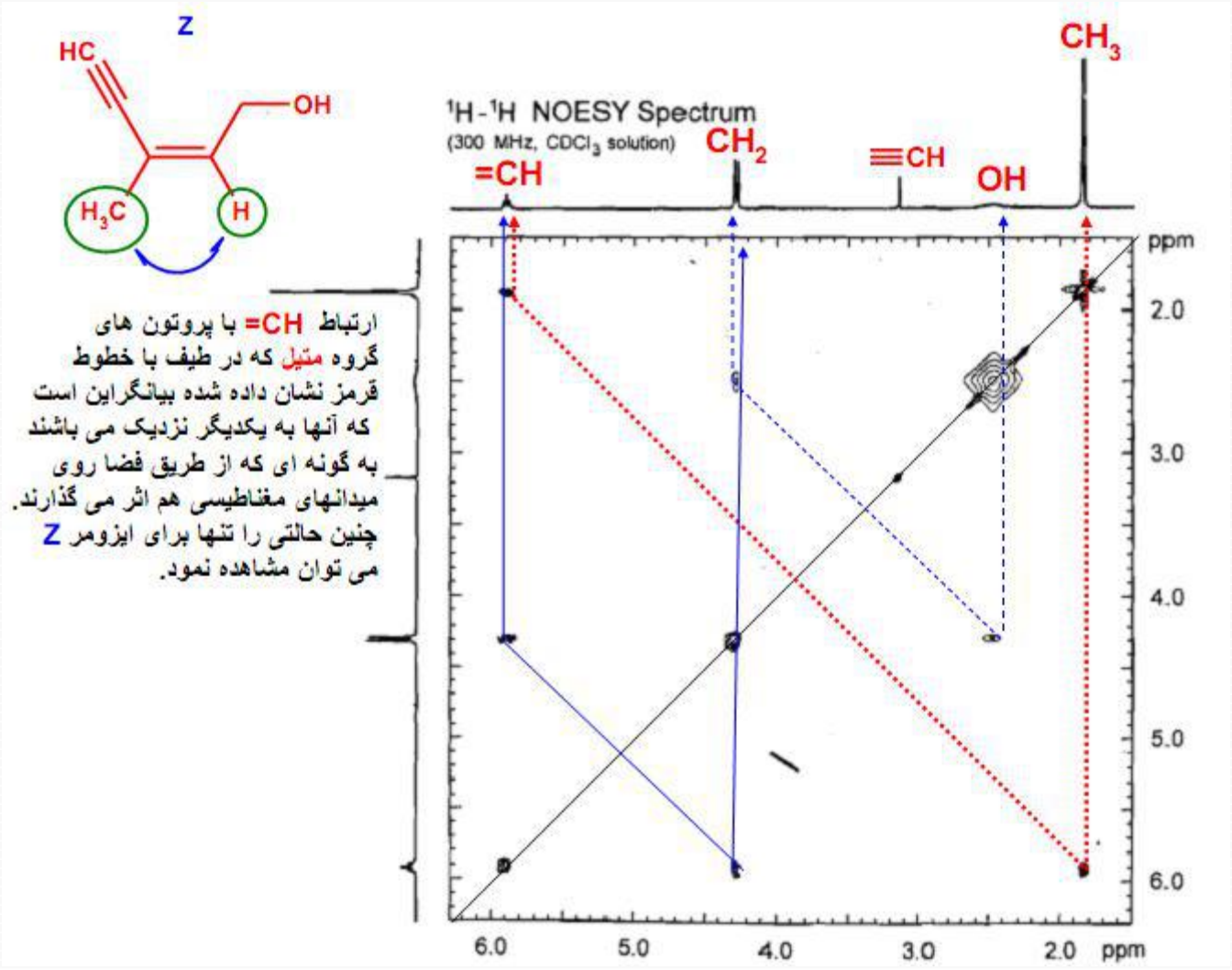
The ^{1}H NMR spectrum of one stereoisomer of 3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol [$HC{\equiv}C(CH_3)C{=}CHCH_2OH$] is given below. The 2-dimensional ^{1}H NOESY spectrum is also given. Determine the stereochemistry of the compound and draw a structural formula for the compound indicating the stereochemistry.

این تمرین نیز مجدد مربوط می شود به تشخیص دو نوع ایزومر E , Z



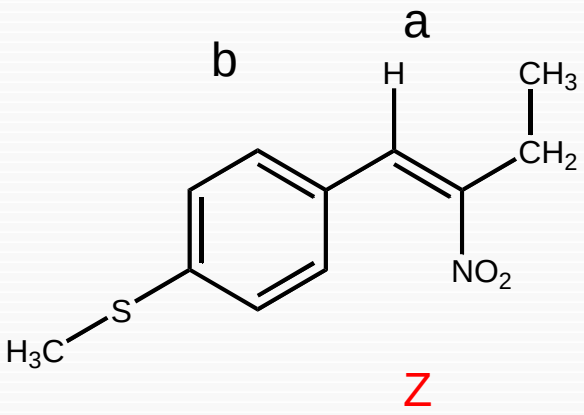


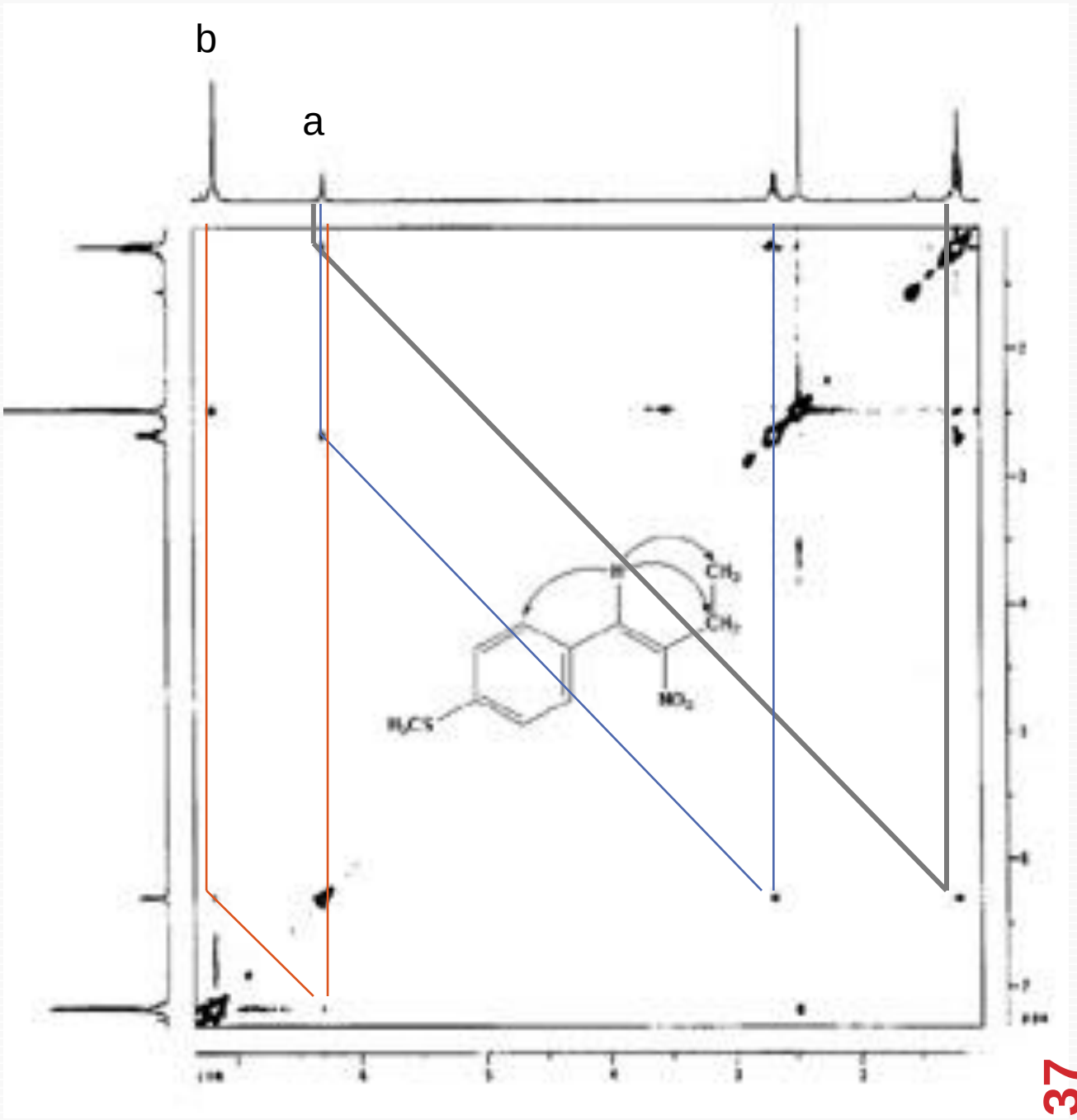
به نظر شما با توجه به طیف HH NOESY کدام ایزومر می باشد؟



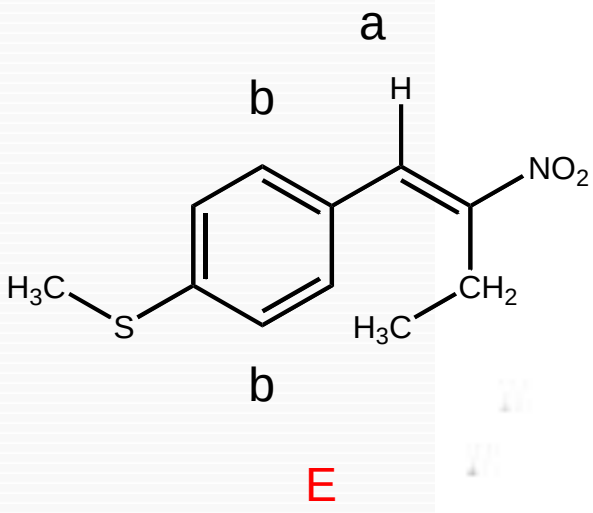
ارتباط =CH با پروتون های گروه متیل که در طیف با خطوط قرمز نشان داده شده بیانگراین است که آنها به یکدیگر نزدیک می باشند به گونه ای که از طریق فضا روی میدانهای مغناطیسی هم اثر می گذارند. چنین حالتی را تنها برای ایزومر Z می توان مشاهده نمود.

NOESY of 1-(4-methylthiophenyl)-2-nitroalkenes

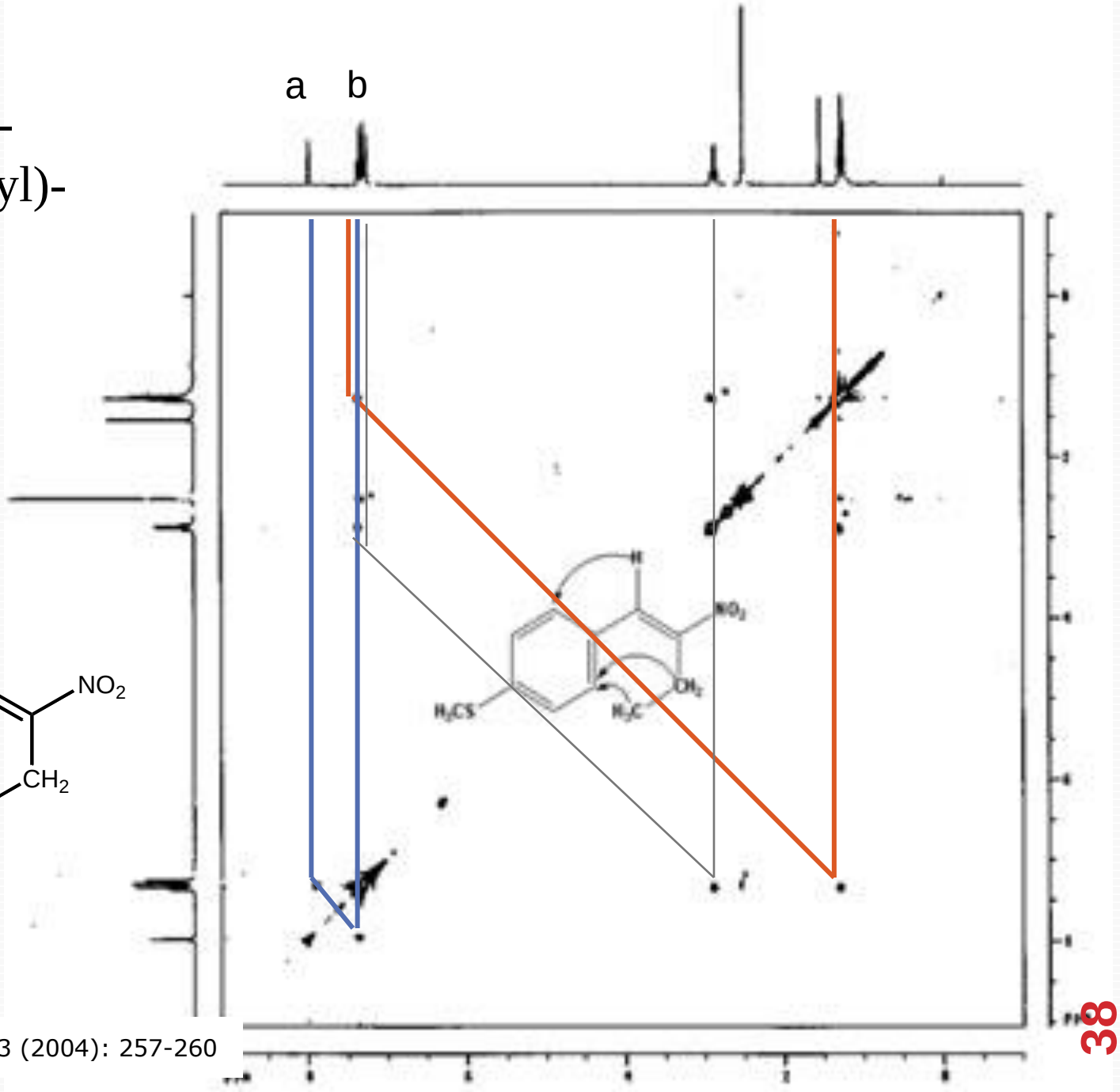




NOESY of 1-(4-methylthiophenyl)-2-nitroalkenes



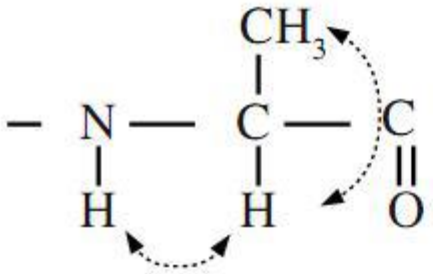
E



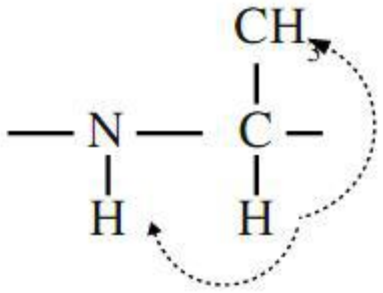
J. Chil. Chem. Soc., 49, N 3 (2004): 257-260

1H–1H TOCSY (Total Correlation Spectroscopy)

COSY

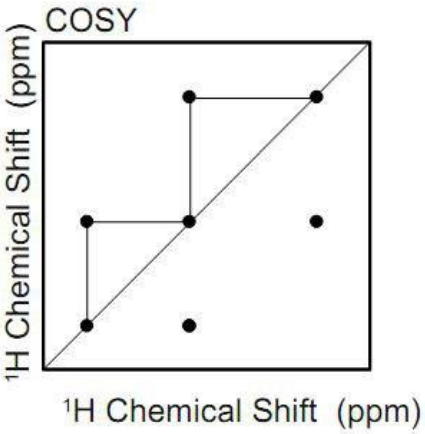


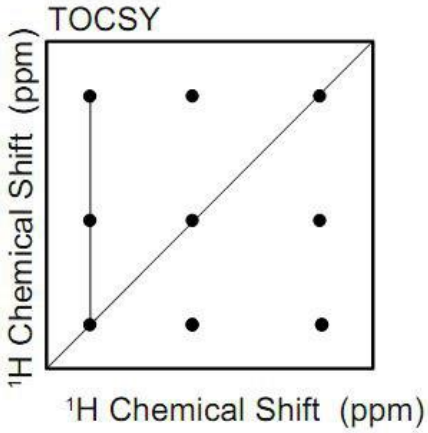
TOCSY



در واقع در این نوع طیف ،جفت شدن پروتون های یک سیستم اسپینی مجزا را به ما نشان میدهد.

این نوع طیف هم شبیه HHCOSYاست.



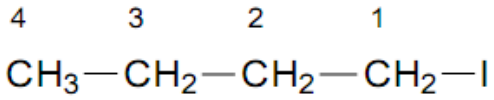


از این جهت این نوع طیف بسیار برای تشخیص مولکول های بزرگ از جمله DNAو گلوکز کاربرد فراوان دارد.

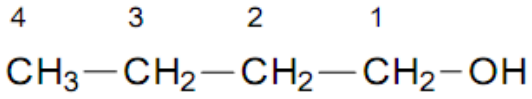
Problem 302

The ^{1}H NMR spectrum of a mixture of 1-iodobutane and 1-butanol recorded at 298K in $CDCl_3$ solution is given below. There is some overlap between the spectra of the components of the mixture. The TOCSY spectrum and the COSY spectrum are given on the facing page. Use the TOCSY and COSY spectra to determine the chemical shifts of all of the protons in 1-butanol and 1-iodobutane.

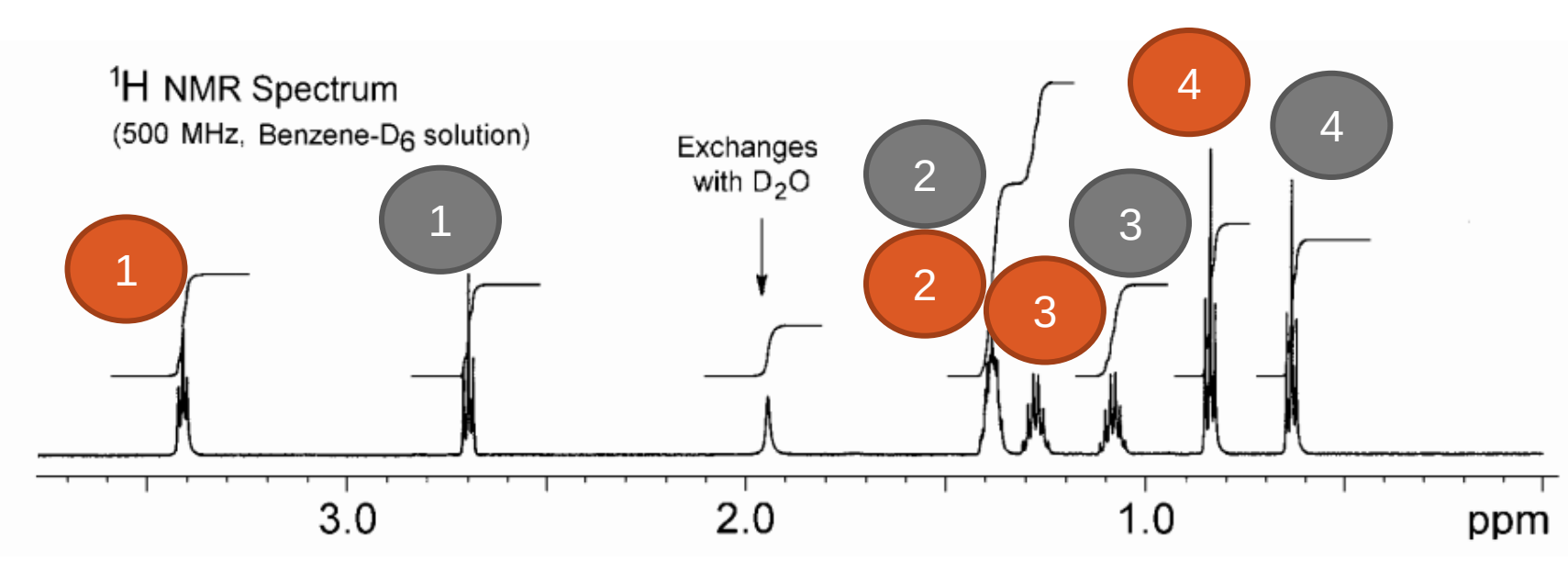
1-iodobutane



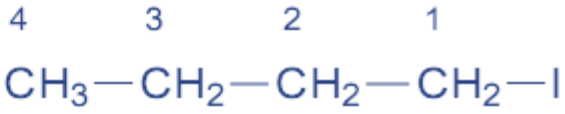
1-butanol



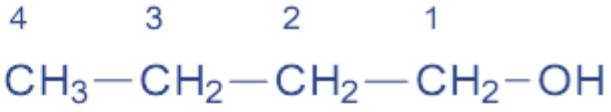
در اینجا از آنجایی که ید الکترونگاتیوته کمتری از اکسیژن دارد پس اولین tripletمربوط به ترکیب ۱-یدوبوتان است. حال ادامه کار را با طیف TOCSYدنبال می کنیم



1-iodobutane



1-butanol

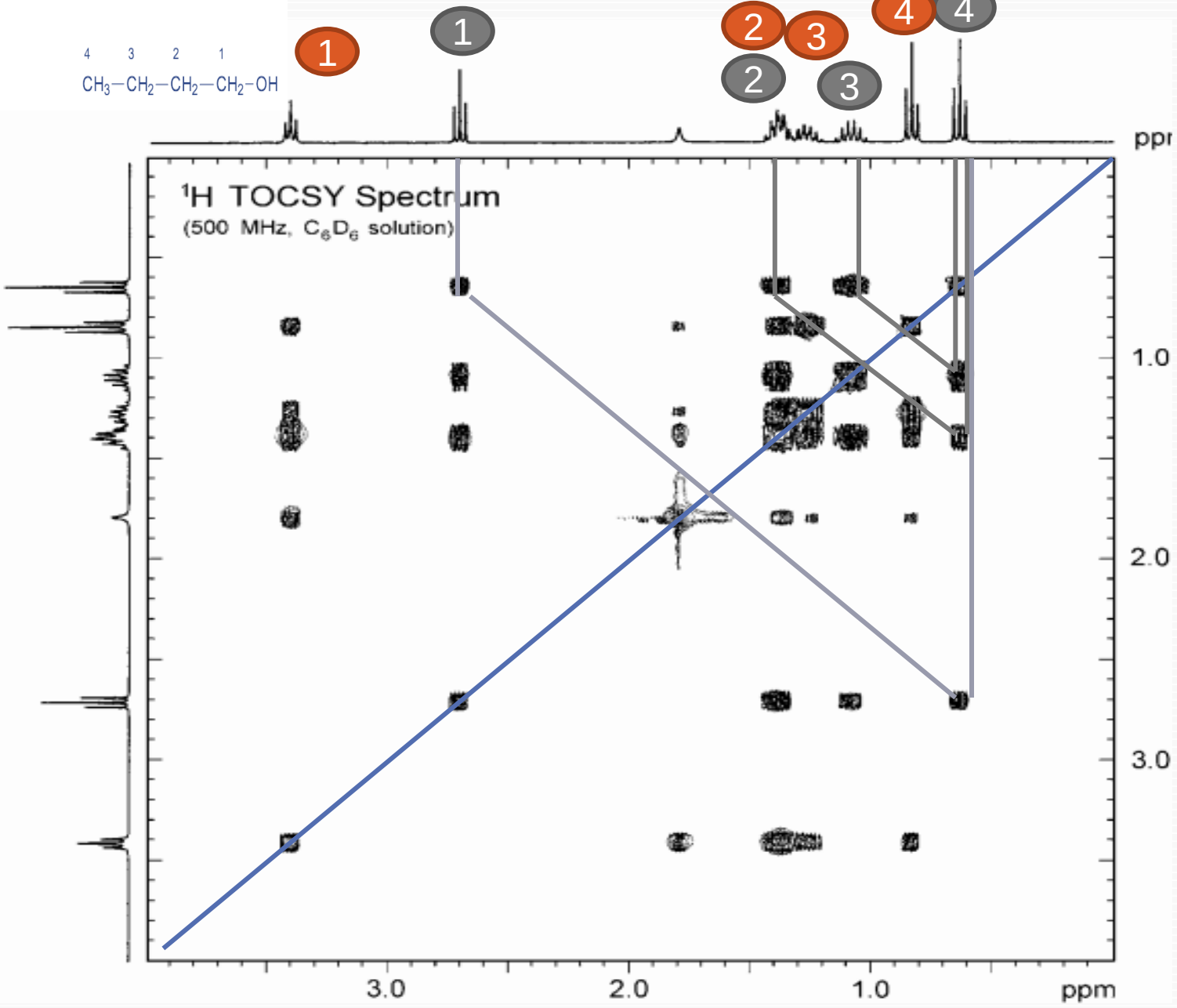


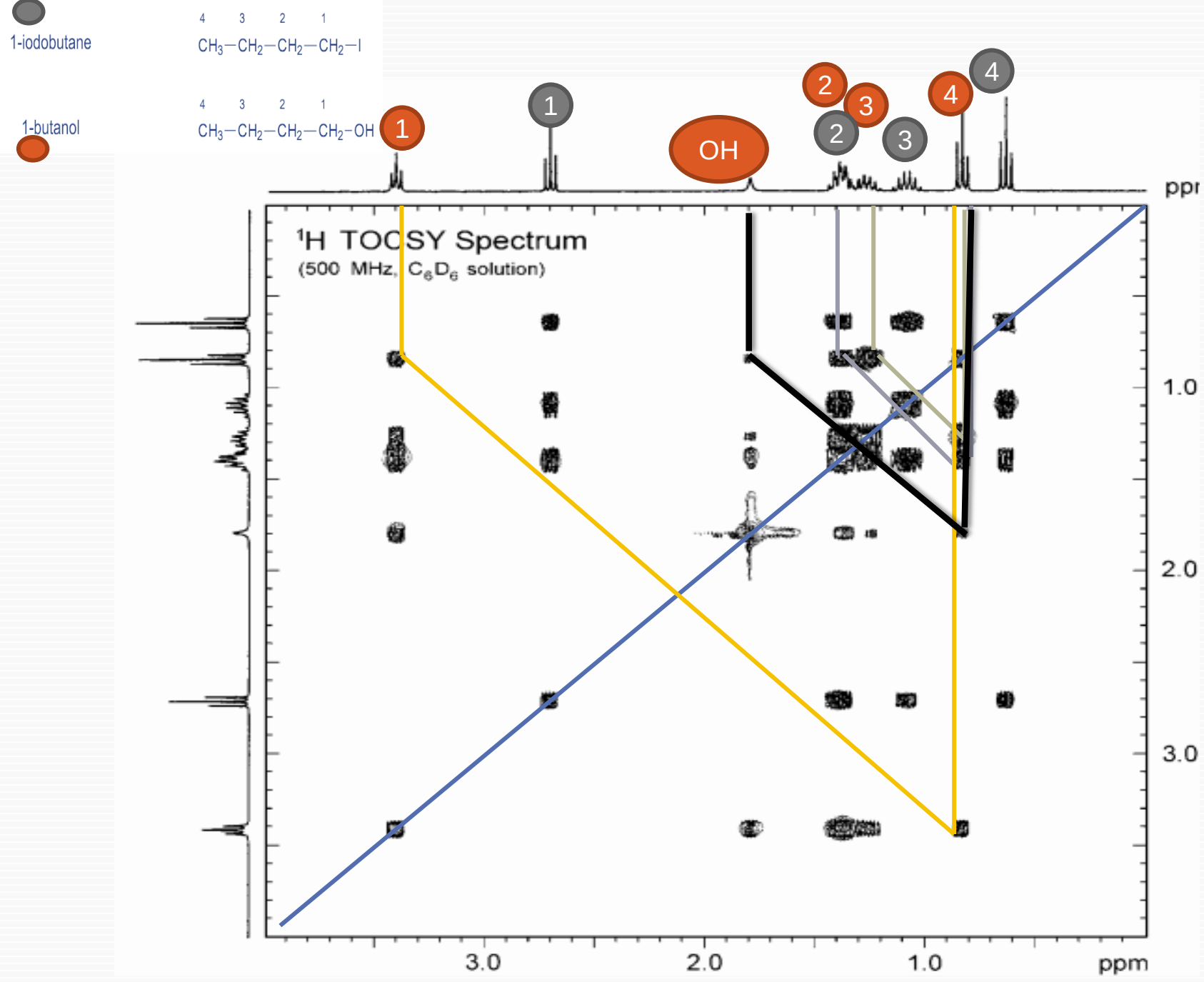
1-iodobutane

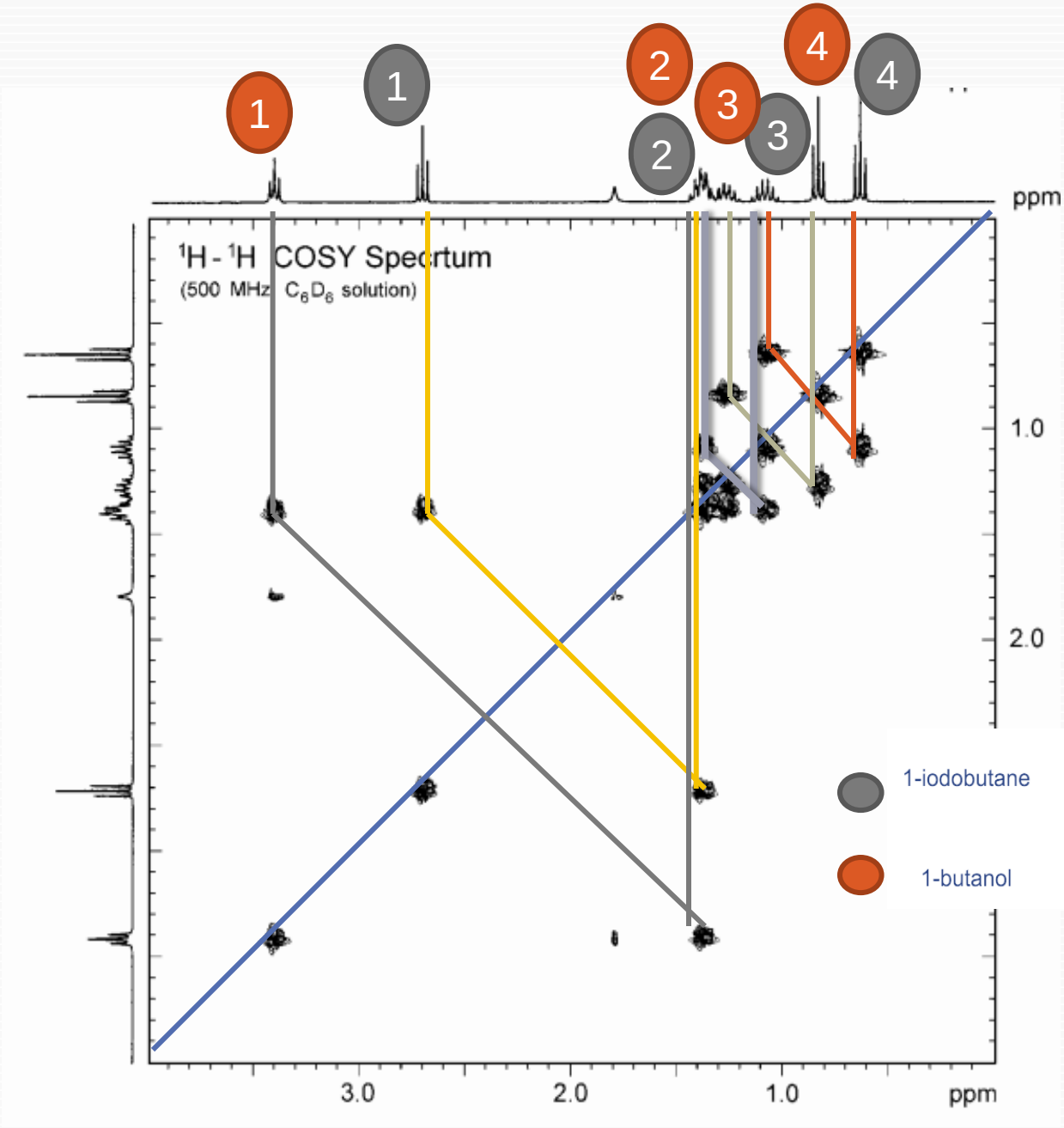
4 3 2 1
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-I$

1-butanol

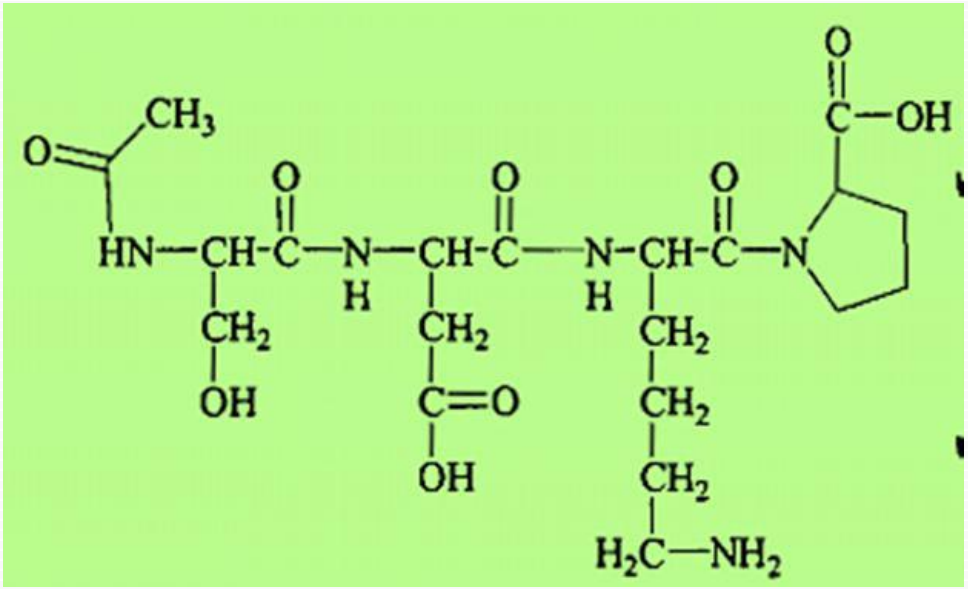
4 3 2 1
$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-OH$

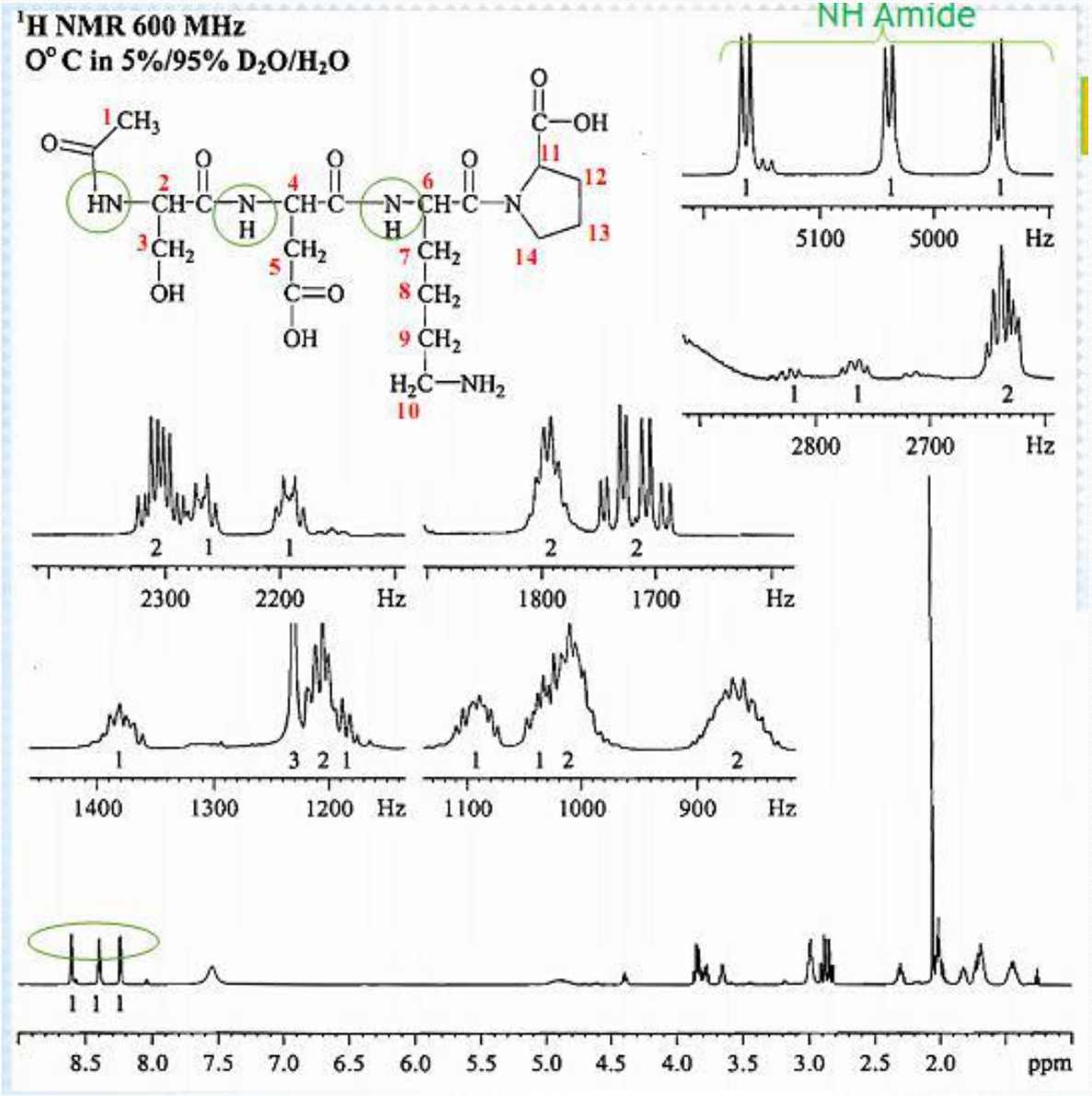



1-iodobutane
4 3 2 1
CH3—CH2—CH2—CH2—I
1-butanol
4 3 2 1
CH3—CH2—CH2—CH2—OH
1
1
OH
2
3
2
3
4
4
1H TOCSY Spectrum
(500 MHz, C6D6 solution)
1.0
2.0
3.0
3.0
2.0
1.0
ppm


1
1
2
2
3
3
4
4
ppm
^{1}H - ^{1}H COSY Spectrum
(500 MHz C_6D_6 solution)
1.0
2.0
3.0
2.0
1.0
ppm
1-iodobutane
1-butanol
4 3 2 1
$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—I$
4 3 2 1
$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—OH$

حال تمرینی که می خواهیم به حل آن بپردازیم تمرینی از کتاب سیلور اشتاین می باشد.





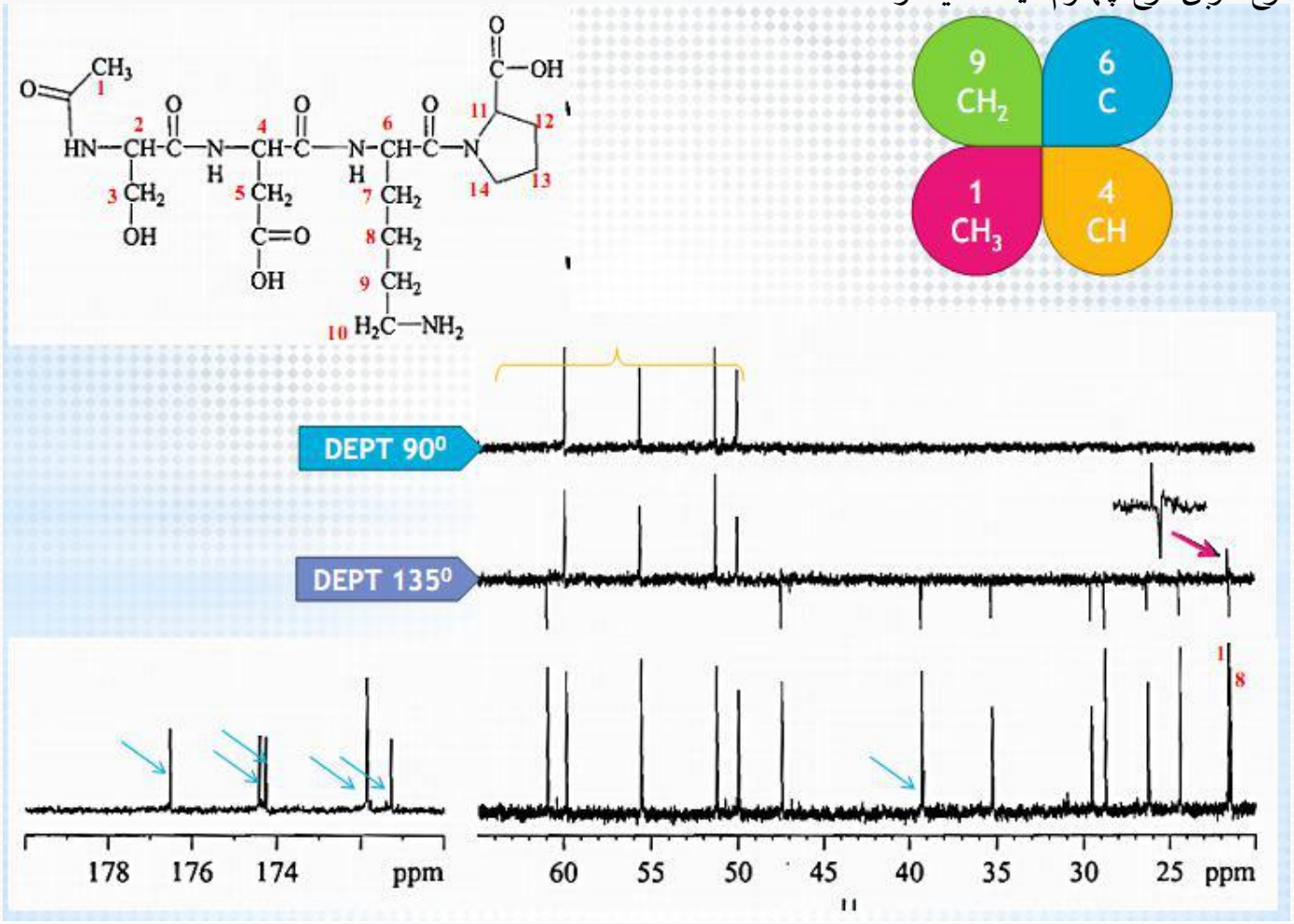
با نگاه به H NMR ترکیب میتوان هیدروژن های NH را تشخیص داد.

در اینجا نیز طیف CNMRرا بررسی می کنیم..

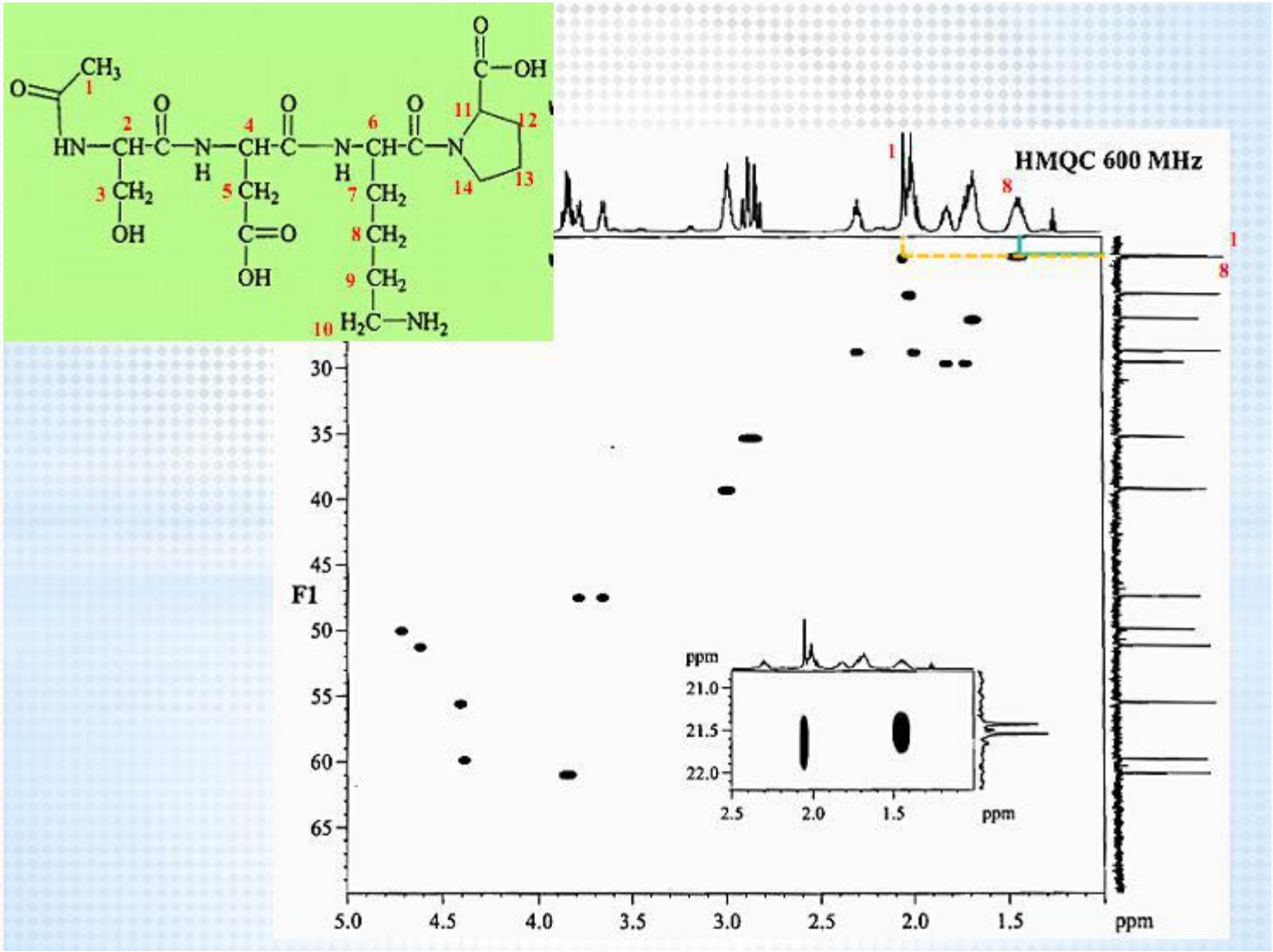
توضیحی که باید داده شود این است که در طیف DEPTانواع کربن ها را میتوان مشخص کرد. انواع طیف DEPTوجود دارد :۴۵ , ۹۰ و ۱۳۵

که در طیف ۹۰ فقط کربن های CHو به صورت مثبت ظاهر می شود.

در طیف ۱۳۵ کربن های CH3 , CHبه صورت مثبت و CH2به صورت منفی ظاهر میگردد. در هر سه نوع کربن نوع چهارم دیده نمیشود.

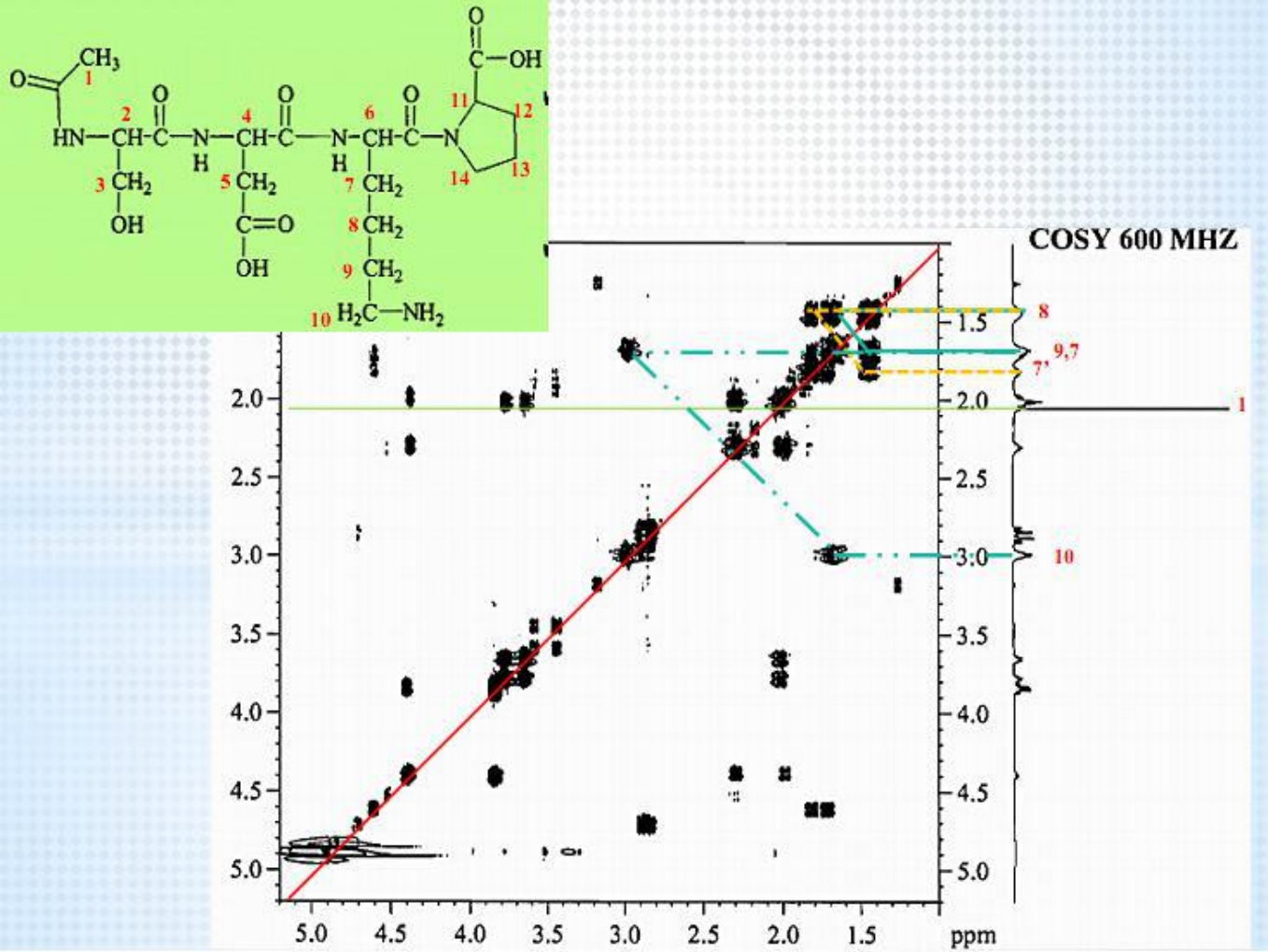


با توجه به شیلدترین کربن ها در C NMR در DEPT 135 یک متیل شیلد و یک CH2 داریم که آن را به ۱ و ۸ نسبت میدهیم و با HMQC هیدروژن های آن را مشخص می کنیم.

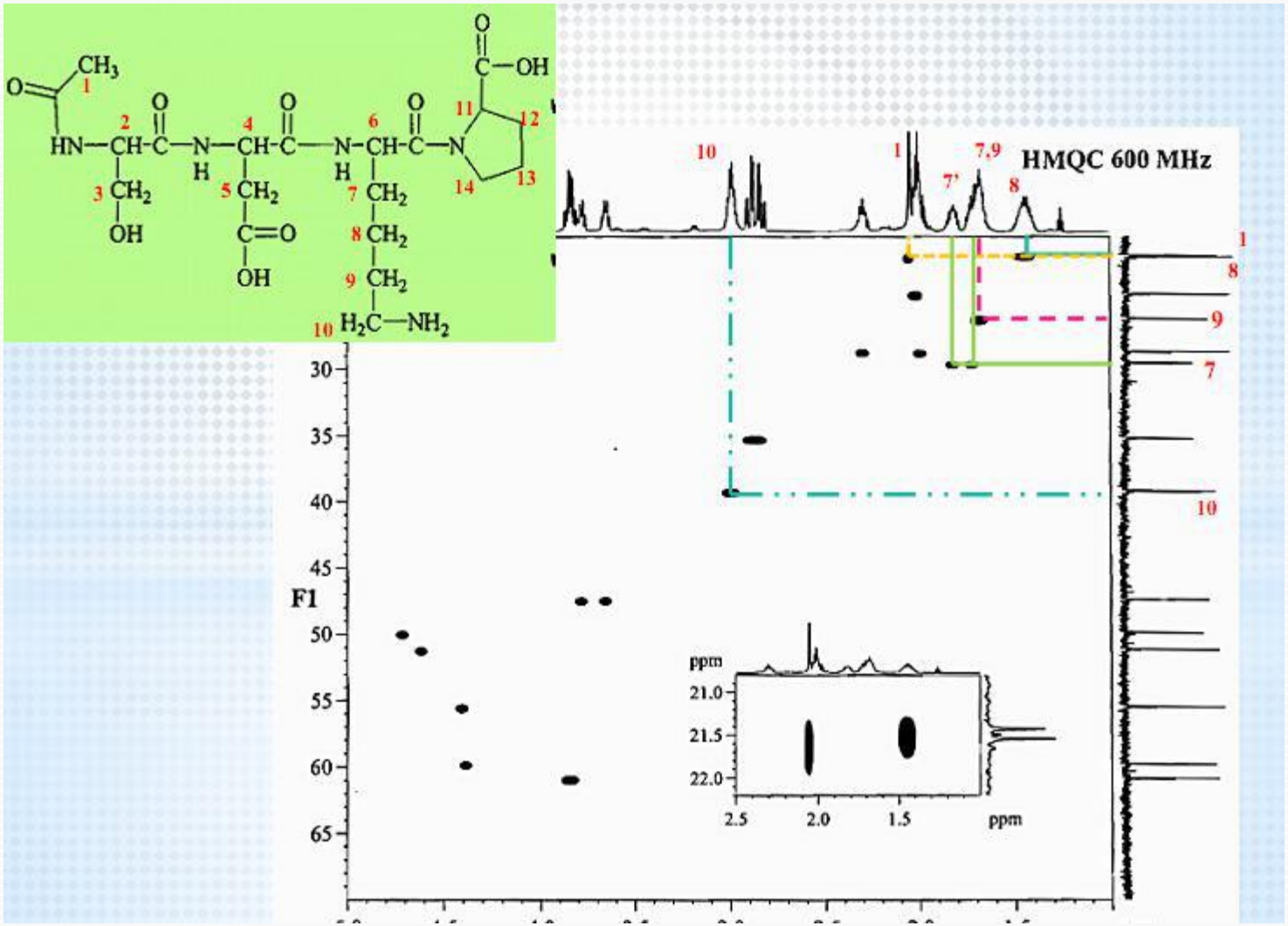


حال با توجه به این دو نوع هیدروژن ۱ و ۸ ادامه کار را با طیف HH COSYدنبال می کنیم.

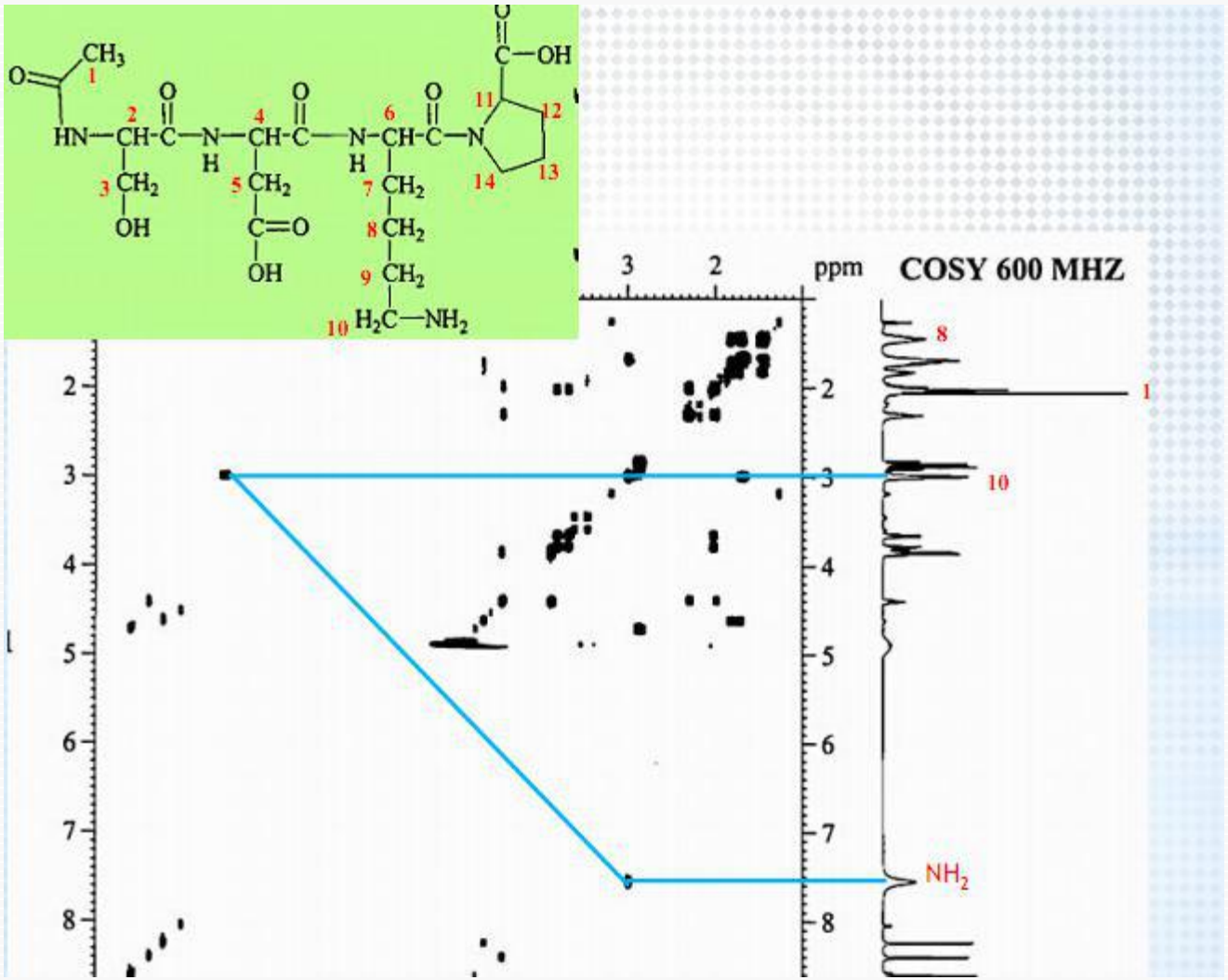
همانطور که می بینید ۸ با ۹ ارتباط خوبی را نشام میدهد ۹ هم با ۱۰ ارتباط دارد.



مجدد کا را با HMQCدنبال می کنیم و کربن های مربوط به هیدروژن های ۹ و ۷ و ۱۰ را مشاهده می کنیم



ارتباط ۱۰ با NH2

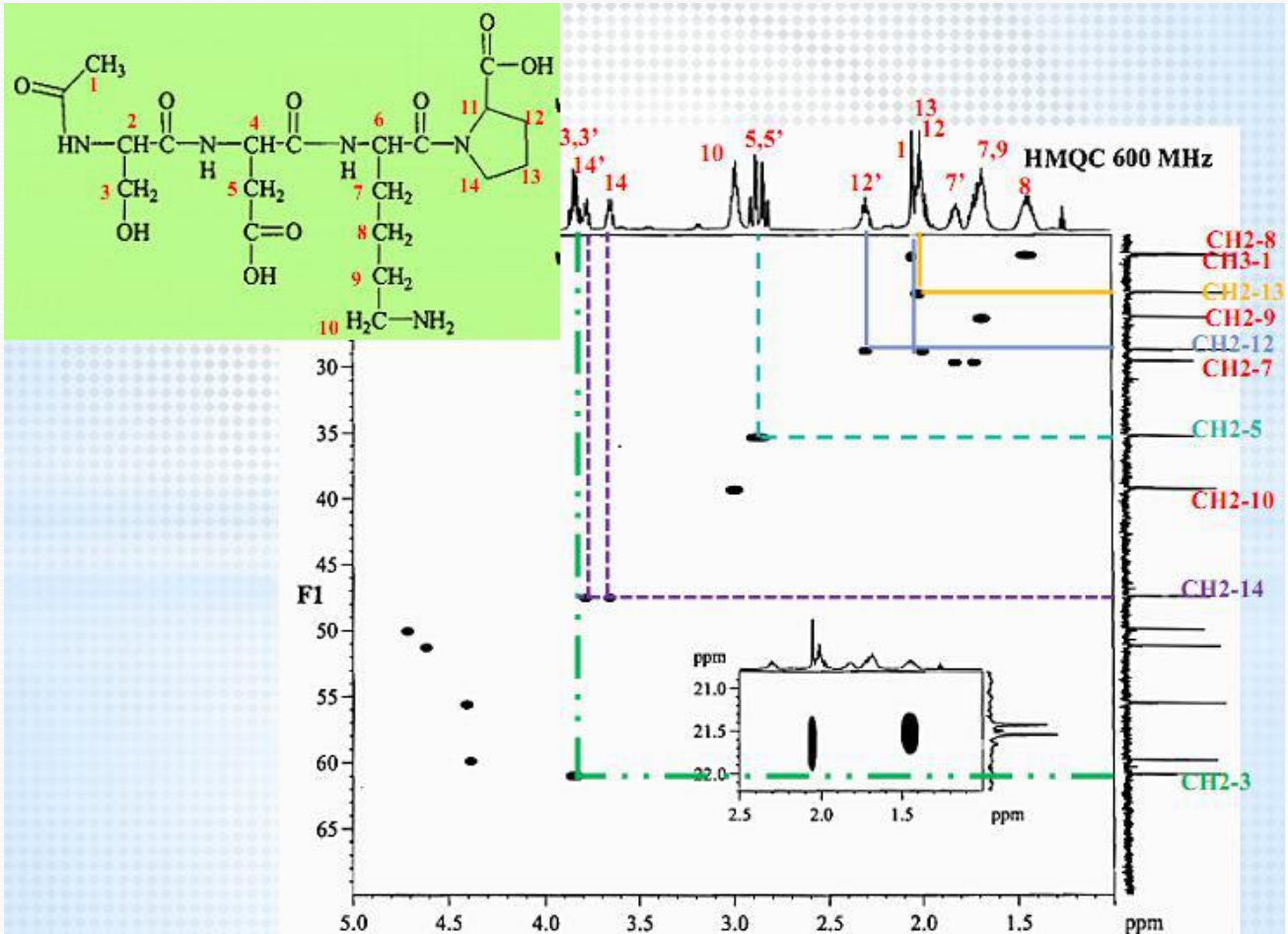


خوب حالا بر میگردیم به :HMQC

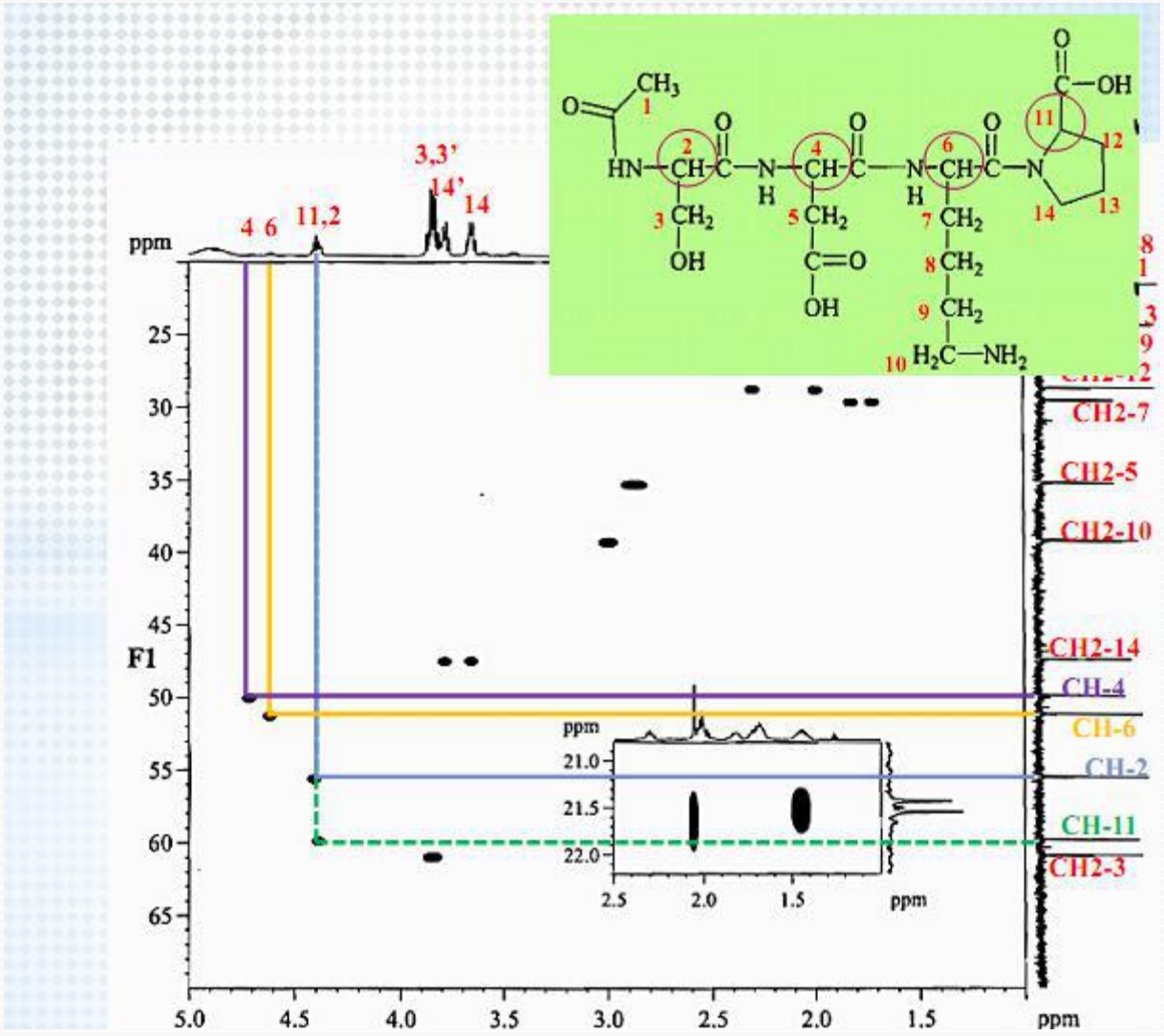
ابتدا CH2-3را می توان راحت تر تشخیص داد زیرا متصل به گروه الکترونگاتیو اکسیژن است. بعد از آن CH2-14را که متصل به عنصر الکترونگاتیو نیتروژن است

حال بین CH2های باقیمانده که ۱۲ و ۱۳ و ۵ و ۱۴می باشد ۵ دشیلد تر است زیرا تحت تاثیر آنیزوتروپی قرار می گیرد. و بعد از آن ۱۲ و ۱۳ و ۱۴.

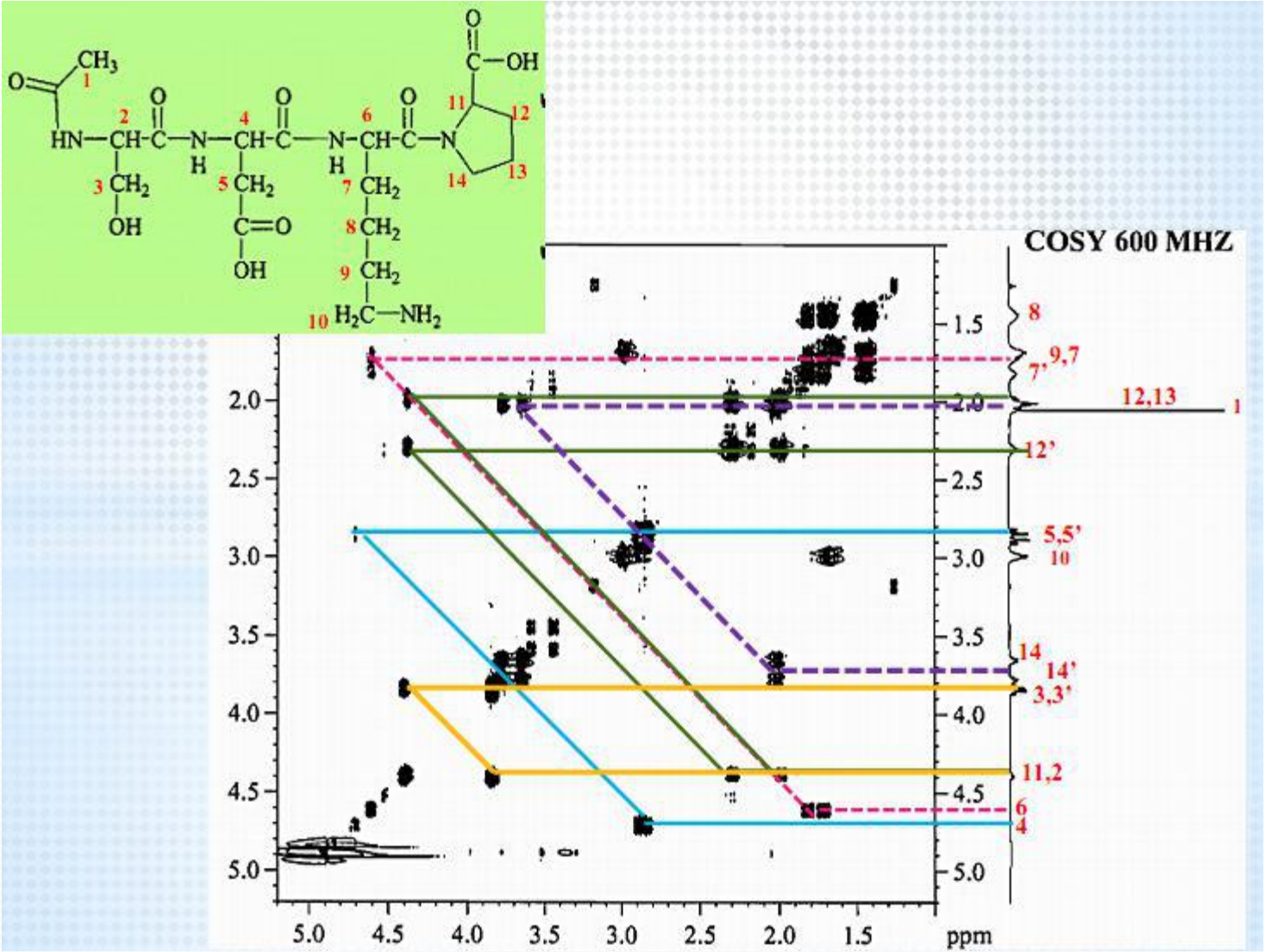
۱۴ از همه دشیلد تر است چون به عنصر الکترونگاتیو Nمتصل است. بین ۱۲ و ۱۳ در اینجا با نگاه به ترکیب می بینیم که ۱۲ دیاستروتاپیک است در کربن آن به دو نوع پیک هیدروژن متصل است. پس این دو هم مشخص شدند.

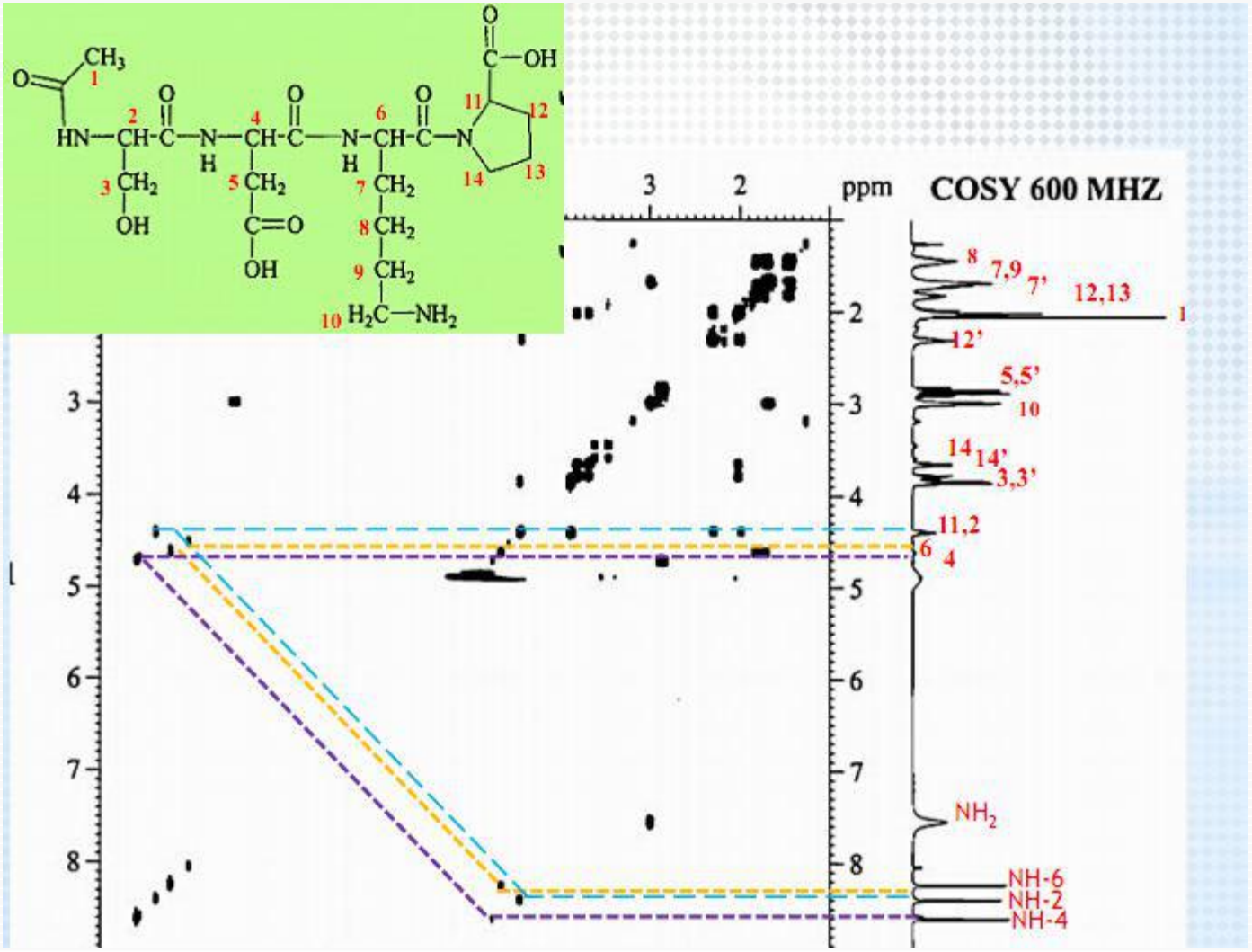


حال به بررسی CHها می پردازیم

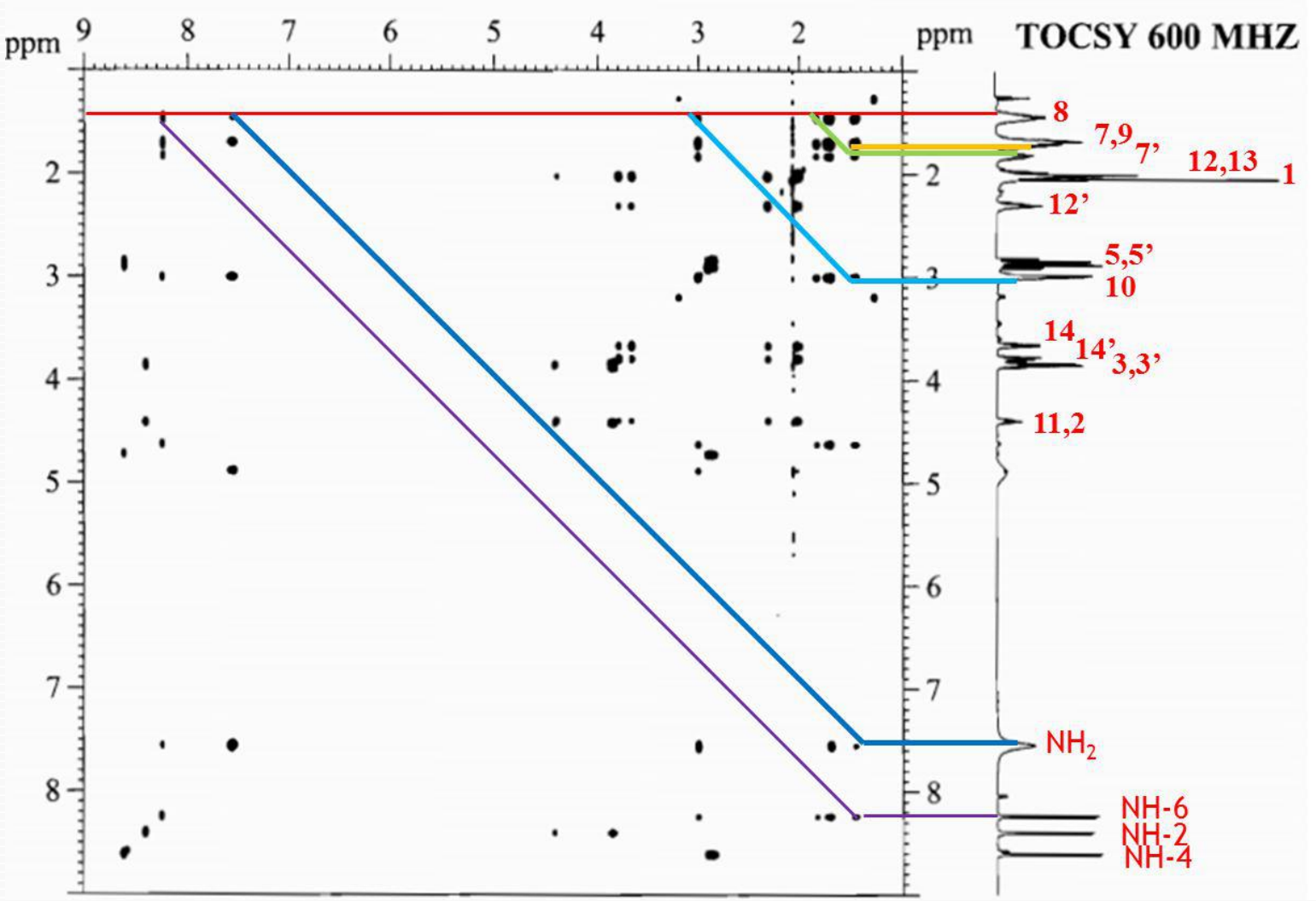


که در اینجا باید با توجه به کوزی میتوان آنها را دقیق تر مشخص کرد.



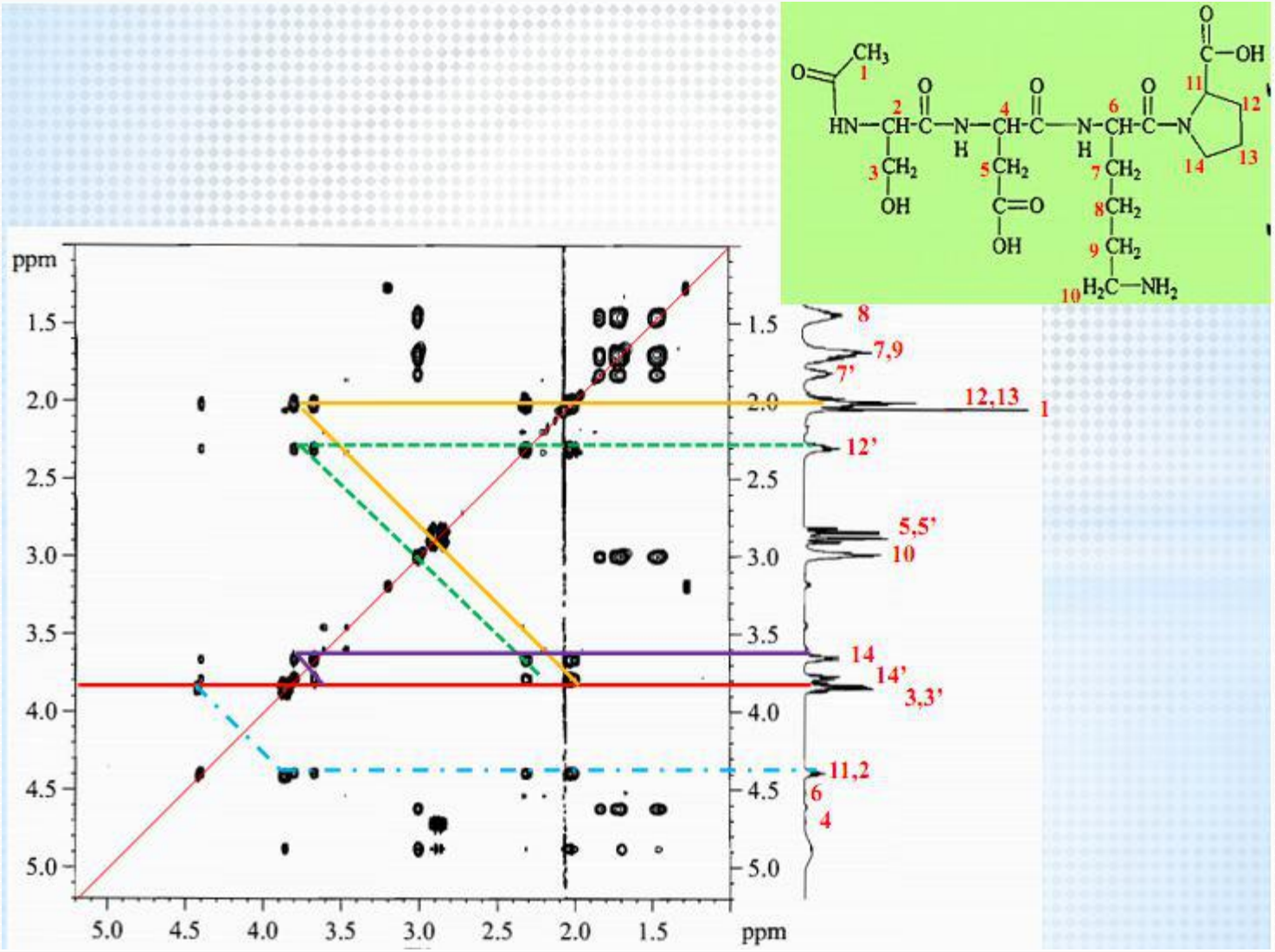

COSY 600 MHZ
ppm
3
2
8
7,9
7'
12,13
1
12'
5,5'
10
14
14'
3,3'
11,2
6
4
NH2
NH-6
NH-2
NH-4

در مرحله بعد برای تشخیص درست تر از HH TOCSY استفاده می کنیم.



در اینجا یک سیستم اسپینی نشان داده شده است. که ارتباط ۸ را با ۷ و ۹ و ۱۰ و NH2 و NH-6 به راحتی مشاهده می کنید.

در اینجا نیز سیستم اسپینی پرولین مورد بررسی قرار گرفته است. که ارتباط ۱۴′ را با ۱۳و ۱۲ و ۱۱ به خوبی نشان می دهد. همچنین ارتباط بین ۱۴ ۱۴′ نیز مشهود است.



Summary of 2D NMR experiments

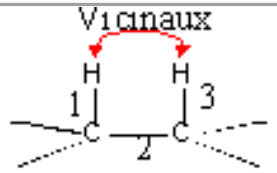
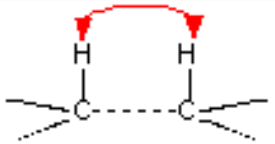
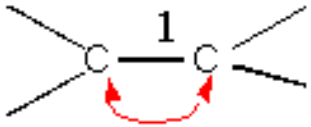
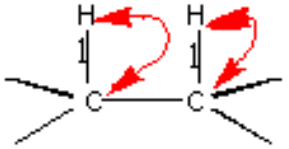
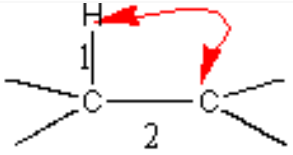
Homonuclear correlation

Through bond: COSY, TOCSY, 2D-INADEQUATE
Through space: NOESY, ROESY

Heteronuclear correlation

One-bond correlation: HSQC, HMQC, HetCOR
Long-range correlation: HMBC

Table summarising 2D NMR spectroscopy
2D Homonuclear and Heteronuclear

Experiments	F2 Dimension	F1 Dimension	Type of informations: (With n as the number of bonds).
Homonuclear Correlations:			
• COSY • TOCSY.	δ_H, J_{HH}	δ_H, J_{HH}	Vicinaux  $^nJ_{HH}$ ($n \leq 3$)
• NOESY. • ROESY.	δ_H, J_{HH}	δ_H, J_{HH}	 N.O.E
• 2D-Inadequate.	δ_C, J_{CC}	δ_C, J_{CC}	 $^1J_{CC}$
Heteronuclear Correlations:			
• HSQC • HMQC	ε_C	δ_H, J_{HH}	 $^1J_{CH}$
• Long-Range • HSBC	ε_C	δ_H, J_{HH}	 $^1J_{CH}$ ($n>1$)