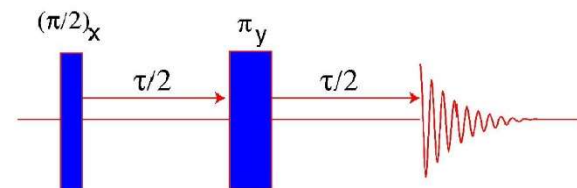


(Nuclear) Magnetic Resonance ((N)MR)

(Kern.....) magnetische Resonanz

- Entdeckung im Jahre 1945
- wichtige Methode für Untersuchungen zu Molekülstrukturen
- mittlerweile Standardverfahren in (org.-)chem. und biochem. Labors
- rasante Entwicklung zu hoher Komplexität
- Expertenverfahren, aber viele Anwendungen und damit Nutzer von Spektren

- Literatur
 - allg.: alle (Instr.) Analytik-Bücher (Cammann nicht)
 - biolog. Anwendungen: Winter/Noll
 - phys. Hintergrund: Skoog/Leary oder
- Internet
 - Hornak „*The Basics of NMR*“ www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/
 - Bruker BioSpin Corporation, <https://www.theresonance.com/>
 - www.chemgapedia.de



Einfache Pulsfolge

Quelle (2019): <https://warwick.ac.uk/fac/sci/physics/>

Inhalte und Lernziele

Inhalte

- ◆ Physikalische Grundlagen
 - Kernspin
 - Relevante Größen
- ◆ Messprinzip und -aufbau
- ◆ (Beispielspektren (^{13}C und ^1H))
- ◆ Abgleich mit UV/Vis, IR

Lernziele

- ◆ Grundverständnis der Methode
- ◆ Umgang mit relevanten Größen und deren Abschätzung
- ◆ Kenntnis des Messprinzips und der grundlegenden Geräte und Datenverarbeitung
- ◆ Grundlegende Spektreninformationen
- ◆ Stärken und Schwächen, Abgrenzung zu anderen Methoden

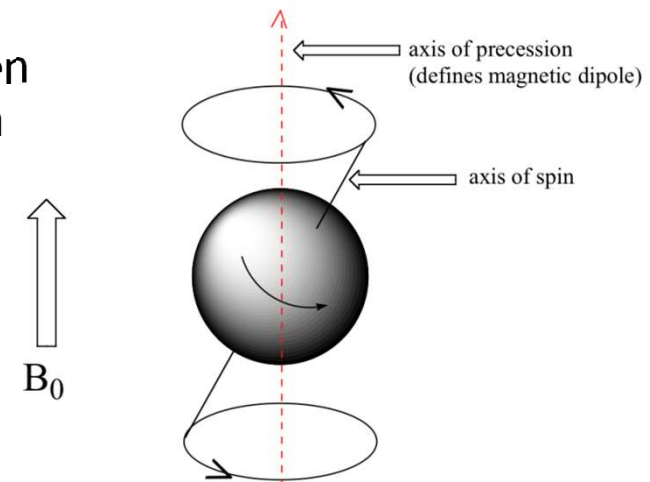
Keine Inhalte/Lernziele

- ◆ Praktische Umsetzung in Messverfahren
- ◆ Kenntnisse zur Datenbearbeitung

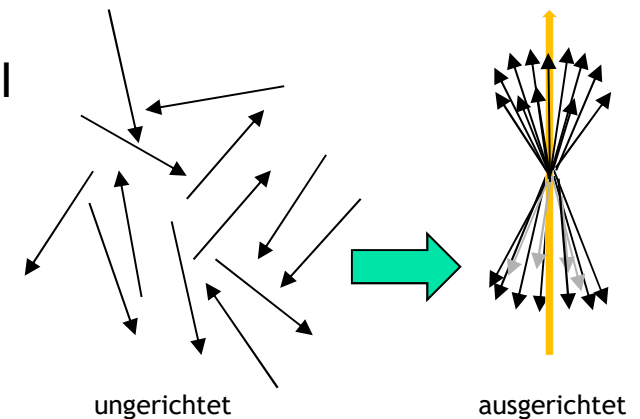
Sollte bei Bedarf dazu erweiterbar sein

Kernspin

- Protonen und Neutronen haben wie Elektronen einen Spin, mit **zwei Einstellmöglichkeiten** im magnetischen Feld (und Energieunterschied)
- Es ergeben sich vier Möglichkeiten
gg: gerade Anzahl Protonen und Neutronen
ug: ungerade Anzahl p, gerade Anzahl n
sowie gu und uu
- In den Fällen ug, gu, uu liegen ungepaarte Spins vor, mit einem Gesamtkernspin $\neq 0$; für gg ist er gleich **null (bei z.B. ^{12}C , ^{16}O)**
- Kernspinquantenzahl I
Daraus ergeben sich $(2I+1)$ diskrete Zustände, mit magn. Spinquantenzahl: $m = I, I-1, I-2, \dots, -I$
 $I = \frac{1}{2} \rightarrow m = \frac{1}{2}, -\frac{1}{2}$; **wichtigste Variante**
 $I = 1 \rightarrow m = 1, 0, -1$
 $I = \frac{3}{2} \rightarrow m = \frac{3}{2}, \frac{1}{2}, 0, -\frac{1}{2}, -\frac{3}{2}$
- Energieabstände zwischen diesen Zuständen sind sehr klein und sind resonant anregbar



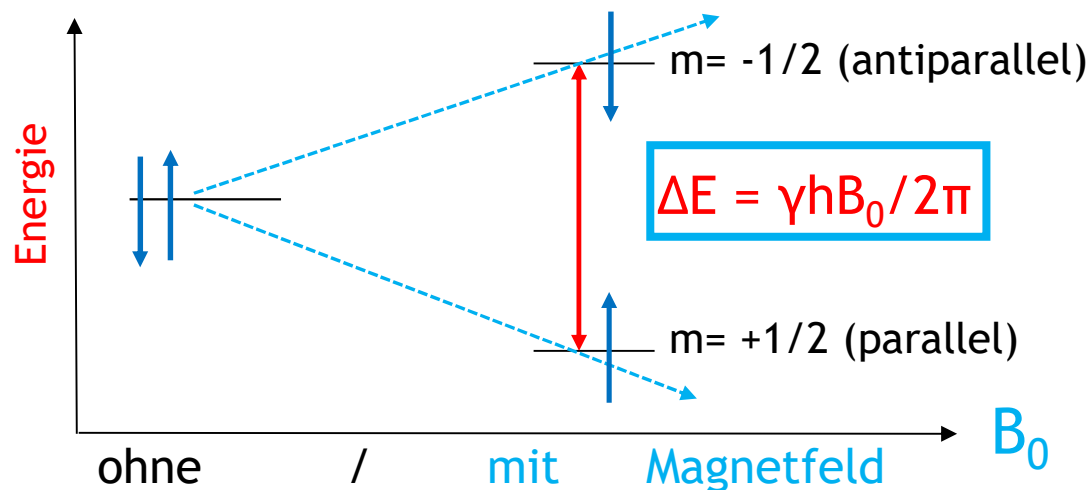
Quelle: <https://courses.lumenlearning.com/suny-mcc-organicchemistry/chapter/the-nature-of-nmr-absorptions/>



Quantenmechanische Grundlage

Im magnetischen Feld, bei einem Kernspin ungleich null, erfolgt Aufspaltung in mehrere Energieniveaus; (quantenmechanisch) erlaubte Übergänge mit $\Delta m=1$;

Bsp. für Kernspin $\frac{1}{2}$:



Kompass
Quelle(2019): Evan-Amos, gemeinfrei
<https://de.wiktionary.org/>

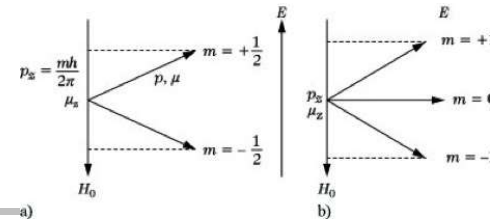
- Dieses System entspricht einer umrichtbaren Kompassnadel;
- Hinweis auf klassische Beschreibung (Skoog/L.):
Spin entspricht Drehimpuls \Rightarrow Kraftwirkung im magnetischen Feld

- $\Delta E = \gamma h B_0 / 2\pi$
 γ : gyromagnetisches Verhältnis [$\text{Tesla}^{-1} \text{s}^{-1}$], kernspezifische Konstante (^1H : $2,68 \cdot 10^8 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1}$)
 h : Plancksches Wirkungsquantum
 B_0 : Stärke des Magnetfeldes [Tesla]

- $E_{\text{res}} = h \cdot \nu_{\text{res}} = \Delta E = \gamma h B_0 / 2\pi \Rightarrow \nu_{\text{res}} = \gamma B_0 / 2\pi$

- **sehr kleine Werte für ΔE** , beispielhaft für ^1H : bei $B_0 = 4,69 \text{ T}$; $\nu_{\text{res}} = 200 \text{ MHz}$; $\Delta E = 1,3 \cdot 10^{-25} \text{ J}$
 $\Delta E(\text{molar}) = \Delta E \cdot N_A = 0,08 \text{ J/mol}$
(vgl. $R \cdot T = 2,5 \text{ kJ/mol}$ bei 25°C)
- Beispiel: Frequenz und Magnetfeld anhand der Tabelle (nächste Folie)
Berechnen Sie entsprechende Werte für ^{13}C im gleichen Magnetfeld.

Eigenschaften von biologisch relevanten Atomkernen



Instrumentelle Bioanalytik

Biotechnologie 6. Sem. (HSWT)

Quelle: <https://www.spektrum.de/lexikon/chemie/nmr-spektroskopie/6406>

Kern	I	γ [$10^8 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1}$]	ν_{res} (14 T) [MHz]	Häufigk. [%]	rel. Emp. [% zu ^1H]
^1H	$\frac{1}{2}$	2,68	600	99,985	100
^2H	1	0,41	92	0,015	0,96
^{12}C	0	-	-	98,89	0
^{13}C	$\frac{1}{2}$	0,67	151	1,11	1,6
^{14}N	1	0,19	43	99,63	0,1
^{15}N	$\frac{1}{2}$	-0,27	61	0,37	0,1
^{16}O	0	-	-	99,76	0
^{17}O	$\frac{5}{2}$	-0,36	81	0,04	2,9
^{18}O	0	-	-	0,2	0
^{19}F	$\frac{1}{2}$	2,52	564	100	83
^{23}Na	$\frac{3}{2}$	0,71	158	100	9,3
^{31}P	$\frac{1}{2}$	1,08	243	100	6,6

Vgl. NMR Periodic Table (Parella): <http://triton.iqfr.csic.es/guide/eNMR/chem/NMRnuclei.html>

Kerne mit Spin $\frac{1}{2}$ sind leichter zu messen. Solche mit $I > \frac{1}{2}$ haben mehr als zwei Energieniveaus. Daher ist ^{15}N ggü. ^{14}N im Vorteil, siehe z.B.: www.chemgapedia.de/vsengine/tra/vsc/de/ch/3/anc/kernresonanz_1.tra/Vlu/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/andere_kerne.vlu/Page/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/m_46/nmr_8_2/n1415einl_m46te0203.vscml.html

Messplätze mit Kryomagneteten für hohe Felder

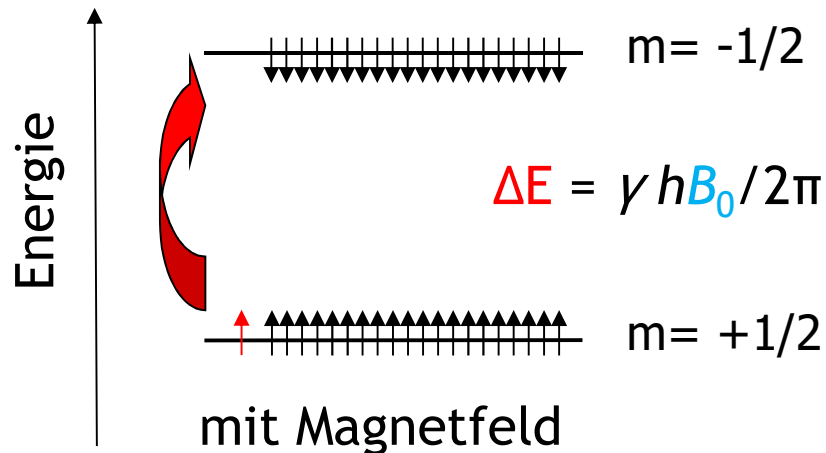


NMR-Ausstattung der
TUM in Garching
Quelle:
<https://www.tum.de>



Standard-NMR-Messplatz (300 MHz) in der
Organischen Chemie der Uni Heidelberg
Quelle: [https://www.uni-heidelberg.de/
fakultaeten/chemgeo/oci/](https://www.uni-heidelberg.de/fakultaeten/chemgeo/oci/)

Verteilung auf die Zustände ergibt niedrige Intensitäten im Resonanzfall



⇒ NMR ist sehr wenig empfindlich,
schlechtes S/N
bzw. braucht lange Messzeiten,
(S/N steigt nur mit \sqrt{n})

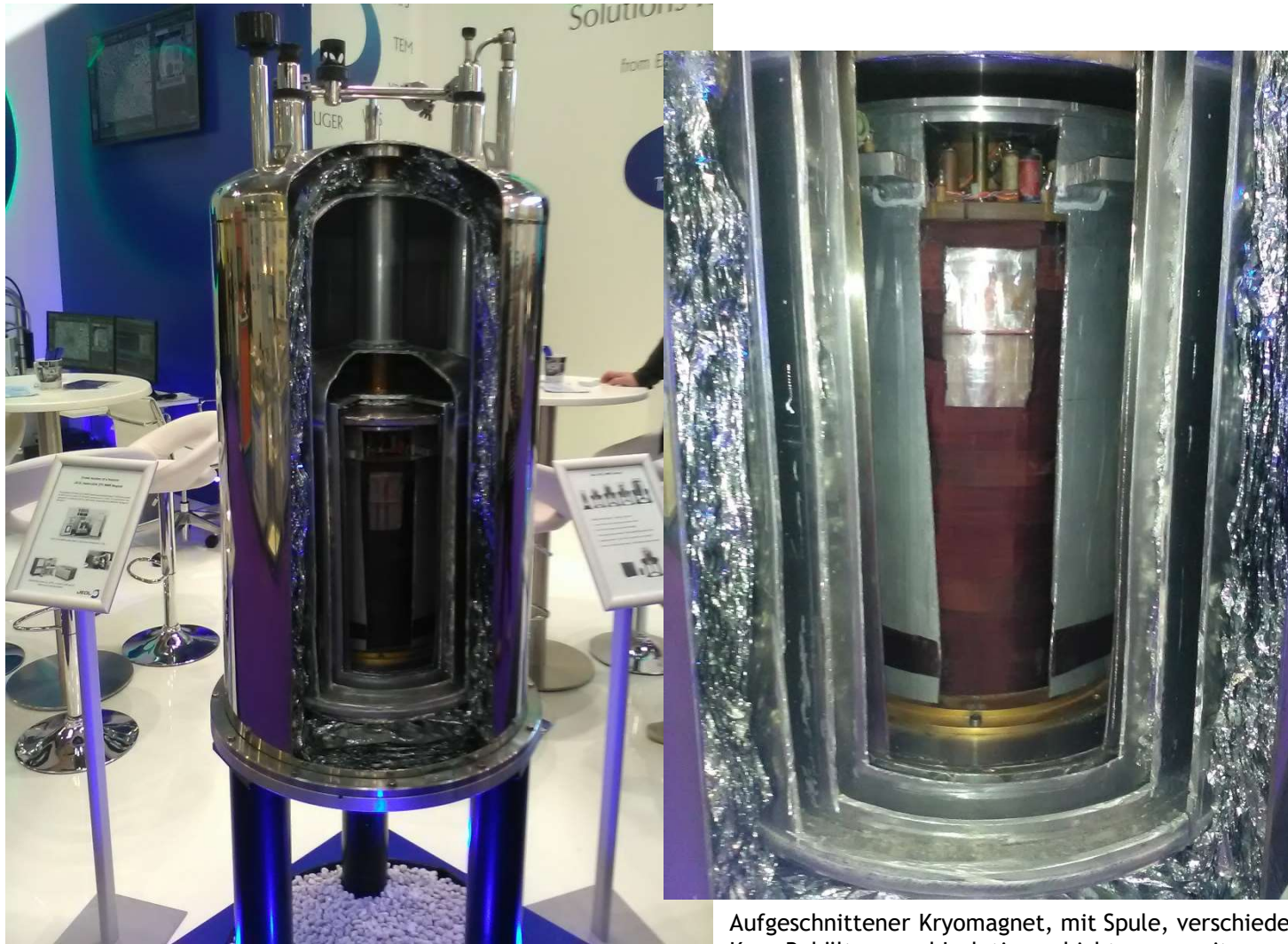
- Verhältnis der Anzahl der Kernspins im Grundzustand N_0 zu angeregtem Zustand N_j aus Boltzmann-Verteilung; als $f(B_0; T)$
$$N_j/N_0 = \exp(-\Delta E/kT) = \exp(-\gamma h B_0 / 2\pi k_B T)$$

$$\approx 1 - (\nu_{\text{res}} h B_0 / 2\pi k_B T)$$
- sehr kleiner Bruchteil, wegen kleiner Energiedifferenz
- Anwendungsbeispiel: ^1H ; 4,69 T; 20°C
⇒ nur 33 ppm der Protonen mehr im Grundzustand
(bei 17,6 T und 20°C: 123 ppm; bei 4,7 T und 0°C: 132 ppm)
Quelle (2021): http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/3/anc/nmr_spek/nmr_grundlagen.vlu.html
- Im Erdmagnetfeld, mit etwa $3 \cdot 10^{-5}$ T, praktisch gleich verteilt

Kryomagnet mit Supraleitung

Stand von Jeol (Analytica 2018)

Instrumentelle
Bioanalytik
Biotechnologie und
Bioinformatik, 5.
Sem.

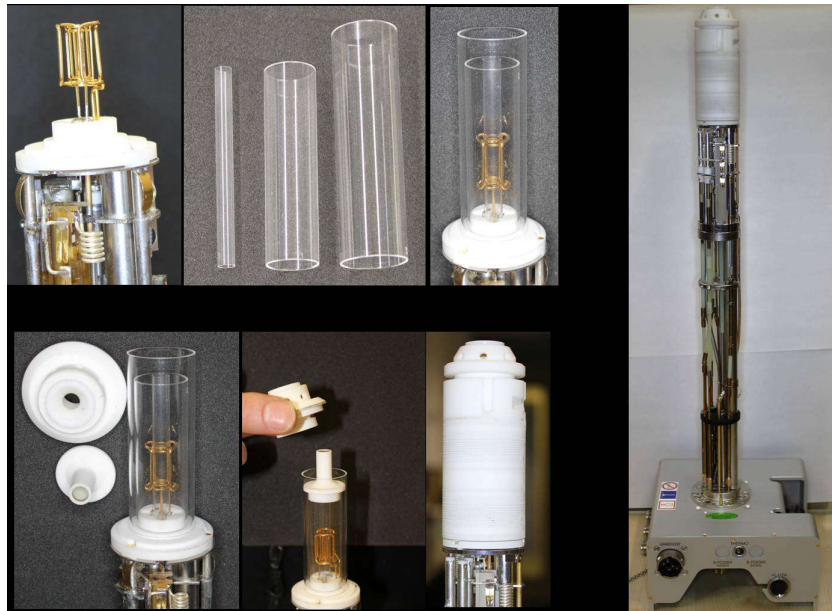


Aufgeschnittener Kryomagnet, mit Spule, verschiedenen Kryo-Behältern und Isolationsschichten aus mit Aluminium verspiegeltem Polypropylen
Fotos: M. Schrader

NMR-Messapparatur

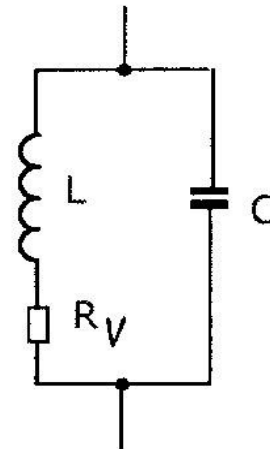
Schwingkreis ist um Probe angeordnet

- üblicherweise käufliche Probenköpfe, abgestimmt für einen bestimmten Kern
- üblich ist auch Kombination $^1\text{H}/^{13}\text{C}$
- Eigenbau für andere Kerne möglich oder T-abhängige Messungen



Diverse (Eigenbau-) Probenköpfe

Quelle: https://www.unimuenster.de/Chemie.ac/service_orga/service/nmr-spektroskopie/Geraete.html



$$\begin{aligned} \nu_{\text{res}} &= \gamma B_0 / 2\pi \\ &= (2\pi \sqrt{L \cdot C})^{-1} \end{aligned}$$

(L und C sind in der Regel abhängig von Temperatur)

Frühes Messverfahren: Continuous wave NMR,
Frequenz wird kontinuierlich geändert \Rightarrow langsam
Elektromagnet, mit eingeschränkter Feldstärke (ca. 2 T)

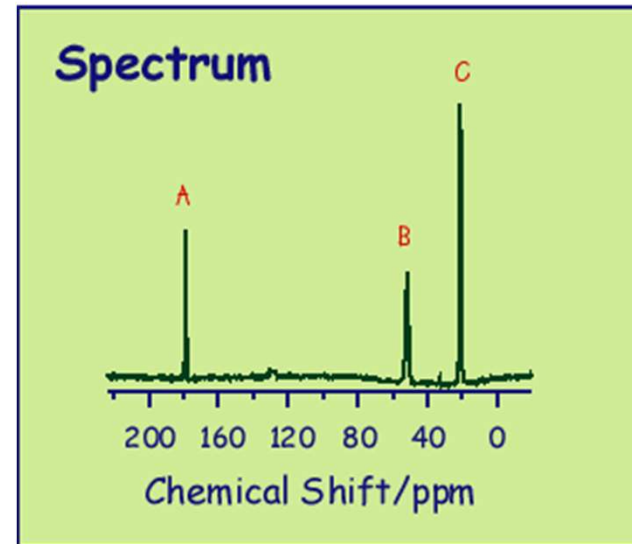
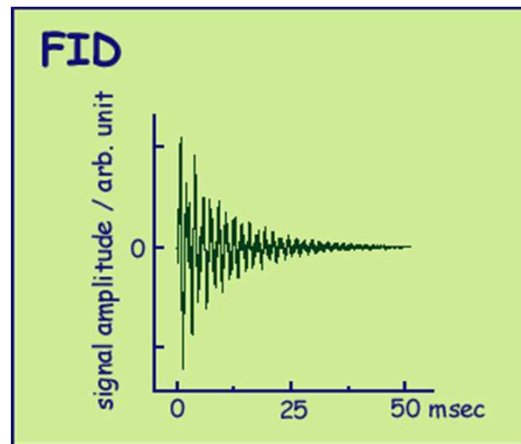
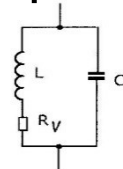
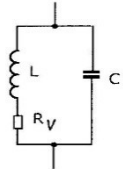


Elektromagnet,

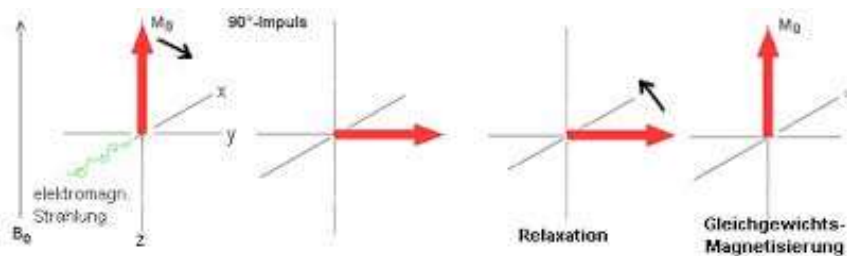
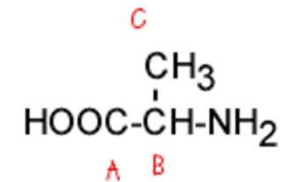
Quelle: <https://www.innovent-jena.de>

Beispiel-FID und ¹³C-Spektrum Aminosäure L-Alanin (allg. s. nächste Folie)

Pulsen + Umschalten Fast-FT Aus-/Bewertung
Sender → Empfänger → Spektrum

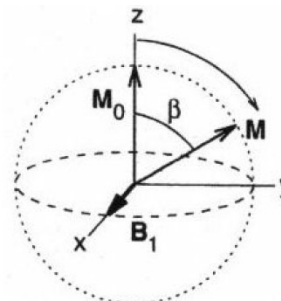


L-alanine



Verlauf der Magnetisierung
Quelle Quelle: <http://www.chemgapedia.de/>

Free Induction Decay and exemplary of alanine
Quelle http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/bun/FAQ/Whats_FT.html



$$\nu_{\text{res}} = \gamma B_{\text{eff}} / 2\pi$$

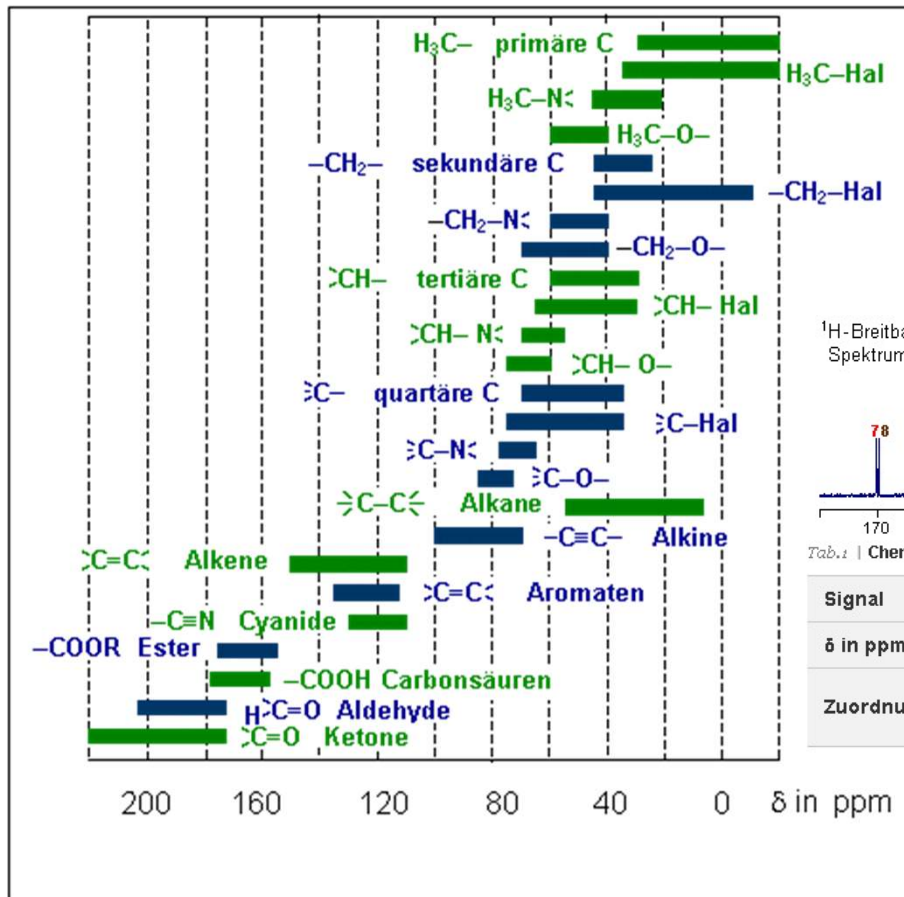
Tabellen zur chem. Verschiebung bei ^{13}C -NMR

Beispielhafte Zuordnung von Signallagen

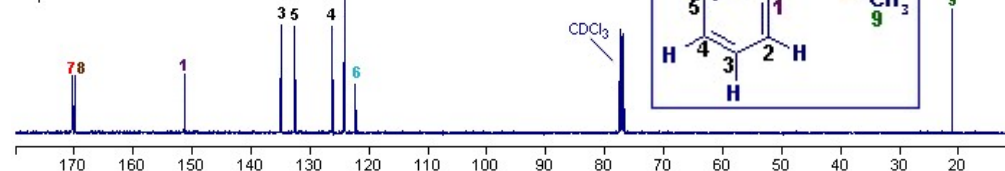
Ursprünge der chem. Verschiebung
(^{13}C -NMR: 0 bis 220 ppm):

$$\sigma_{\text{ges}} = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma_{\text{sonst}}$$

- σ_{dia} : nicht so prominent wie bei ^1H (über EN)
- σ_{para} : p-Elektronen überwiegen bei ^{13}C -NMR
- σ_{sonst} : je nach Nachbargruppen und Umgebung



^1H -Breitband-entkoppeltes
Spektrum



Tab. 1 | Chemische Verschiebungen ASS

Signal	9	6	2	4	5	3	1	8	7
δ in ppm	21,0	122,2	124,0	126,1	132,5	134,9	151,2	169,8	1
Zuordnung	aliph.	aromat.	aromat.	aromat.	aromat.	aromat.	aromat.	Carbonsäure oder Carbonsäureester	C

Quelle: www.chemgapedia.de

Quelle: www.chemgapedia.de

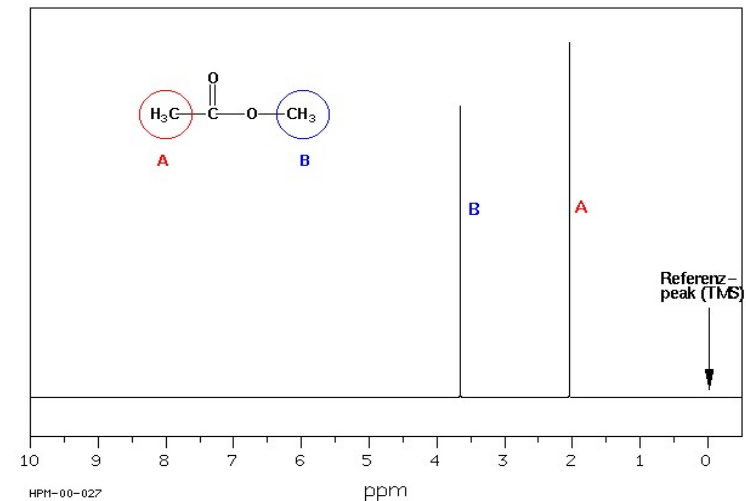
Chemische Verschiebung bei $^1\text{H-NMR}$

- Gleichartige Kerne unterscheiden sich durch **elektronische Abschirmung** (Resonanzfrequenzen); lokale Felder schirmen ab, direkt proportional zum externen Feld: $B_{\text{lokal}} = B_0 - \sigma B_0 = B_0 (1 - \sigma)$
- Einführung einer Referenzsubstanz, mit $\sigma_{\text{Ref}} = 0$
 $(\nu_{\text{Ref}} - \nu_{\text{Probe}}) / \nu_{\text{Ref}} = \sigma_{\text{Ref}} - \sigma_{\text{Probe}}$, z.B.
 Tetramethylsilan (TMS)

- Definition: $\delta = (\sigma_{\text{Ref}} - \sigma_{\text{Probe}}) \cdot 10^6$

relative Größe δ ist **magnetfeldunabhängig**,
 Angabe in ppm, lokale Felder demnach um Faktor
 10^6 niedriger als B_0

- $^1\text{H-NMR}$: δ von **0 bis etwa 12 ppm**;
 Auch hier, chem. Versch.: $\sigma_{\text{ges}} = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma_{\text{sonst}}$
 - σ_{dia} : induziertes Gegenfeld durch kernnahe Elektronen
 - σ_{para} : p-Elektronen, entgegengesetzt zu σ_{dia}
 - σ_{sonst} : Nachbargruppen/Umgebung (schwächend oder verstärkend)

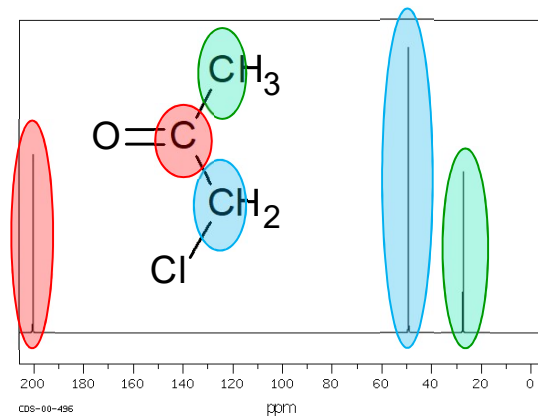
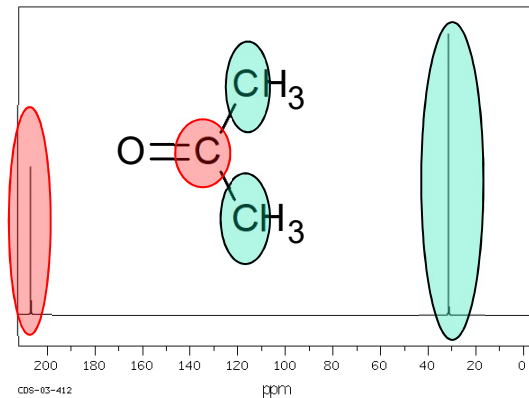


Beispiel- ^1H -Spektrum von Methylacetat

Quelle: www.oci.unizh.ch/.../AC_BII/Kap14/kap14.html

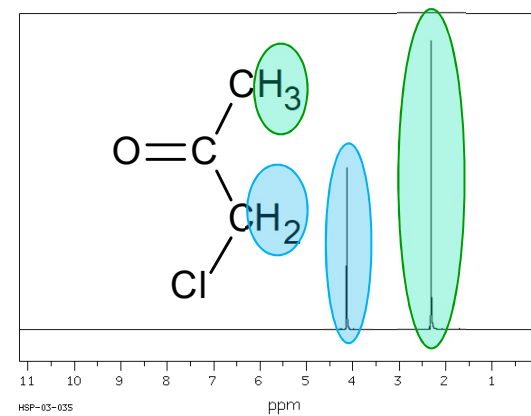
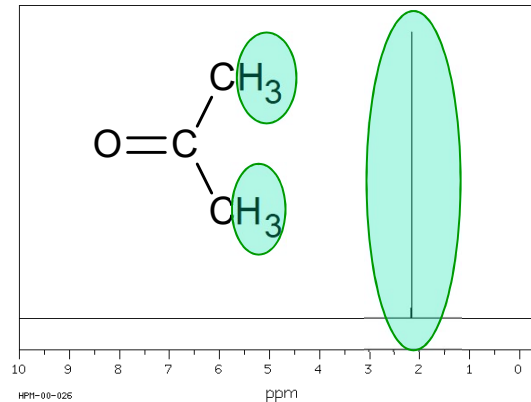
Wichtige Spektren-Informationen (einfache Beispiele: Aceton und Chloro-Aceton)

^{13}C -NMR



^{13}C -NMR (25 MHz) in CDCl_3
Aus 2 Signalen werden drei gleich intensive
Quelle (2023): <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/>

^1H -NMR



^1H -NMR (300 bzw. 90 MHz) in CDCl_3
Aufspaltung in zwei Signale, identische Skala
Quelle (2023): <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/>

Intensität

- Schmale Signale
- Signalfläche ist direkt **quantifizierend**:
doppelte Fläche,
doppelte Kernzahl

Chem. Verschiebung

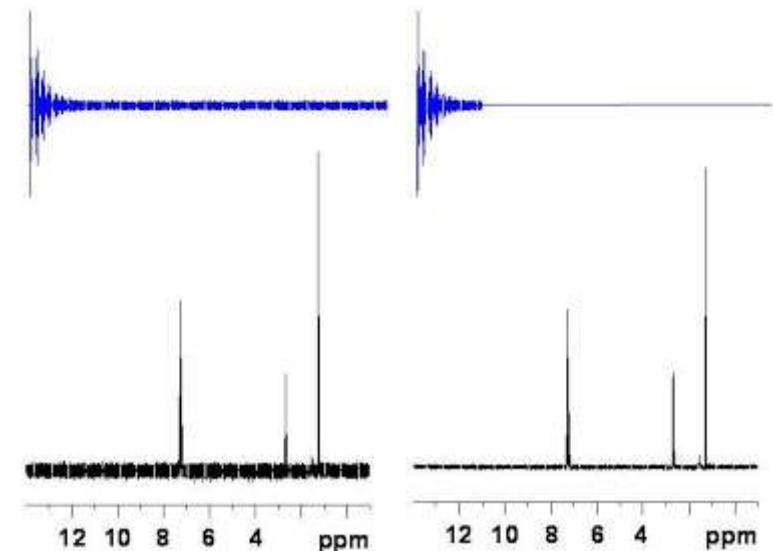
- Je geringer die **Elektronendichte**
desto mehr „ppm“
(Orbitale werden
messbar)
- Verschiebung ist
magnetunabhängig
- Stärkere relative
Verschiebungen bei
 ^{13}C (mehr Elektronen)

Gepulste Fourier-Transform-NMR (FT-NMR)

Messgrößen und Informationen

- Einziges modernes Verfahren (von Ernst 1964), keine Frequenz-“Monochromatoren“
- Alle Kerne werden gleichzeitig angeregt, durch einen kurzen (μs) Radiofrequenz-Puls; nach dem Puls: Schwingkreis auf Empfang
- Kerne relaxieren in Gleichgewichtssituation (mit T_1 und T_2 ; wechselwirkungsspezifisch, zwischen Sonden und/oder Umgebung), gemessen wird zeitlicher Induktionsabfall (*FID*, *free induction decay*), auch für Bildgebung
- Addition von bis zu Tausenden von Messungen, um Signal/Rausch-Verhältnis zu verbessern (Wurzel-Gesetz)
- Signal wird über Reihenzerlegung (Fourier-Transformation) vom Zeitraum in den Frequenzraum umgerechnet, in molekulspezifische bzw. strukturspezifische Verschiebungen und Intensitäten; auch quantitativ nutzbar

Throwing Away Noise to Improve Your Data



Rausch-Reduktion in FT-NMR,
Quelle: <http://u-of-o-nmr-facility.blogspot.com>

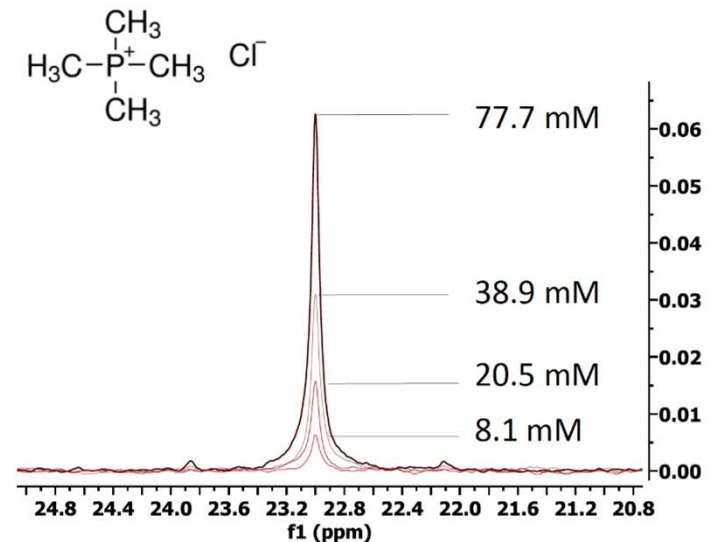
Kurzversion

- Relaxationszeiten T_1 und T_2 in Zeitdomäne (über FIDs, nach vorherigen Pulsfolgen)
- Chemische Verschiebung und Intensitäten (in Frequenzdomäne, nach FT)

Einige praktische Aspekte

- NMR-Experimente meist von Lösungen, schnelle Bewegungen der Teilchen führen zu scharfen Linien
- Signalaufspaltung oder Signalverbreiterung in Festkörpern, durch unterschiedliche räumliche Orientierungen
- Signal ist direkt proportional zu Konzentration, Gase zu gering konzentriert
- S/N steigt mit Wurzel der Anzahl Messungen (wie in MS) und mit $(B_0)^{3/2}$, siehe nächste Folie
- Lösungsmittel kann zu Signalen führen, daher Messkern eliminieren (z.B. CDCl_3 in $^1\text{H-NMR}$)
- Referenzsubstanz meist als *interner Standard* zur Probe oder als *externer Standard* im Probenkopf
- Die Temperatur spielt eine Rolle für die Signale, muss also konstant eingestellt werden bzw. erlaubt temperaturabhängige Strukturuntersuchungen.

Videos mit vielen praktischen Aspekten:
http://www.stalke.chemie.uni-goettingen.de/virtuelles_labor/nmr/de.html



Konzentrationsabhängigkeit der Signale,
Quelle (2019): <http://www.magritek.com/2019/>

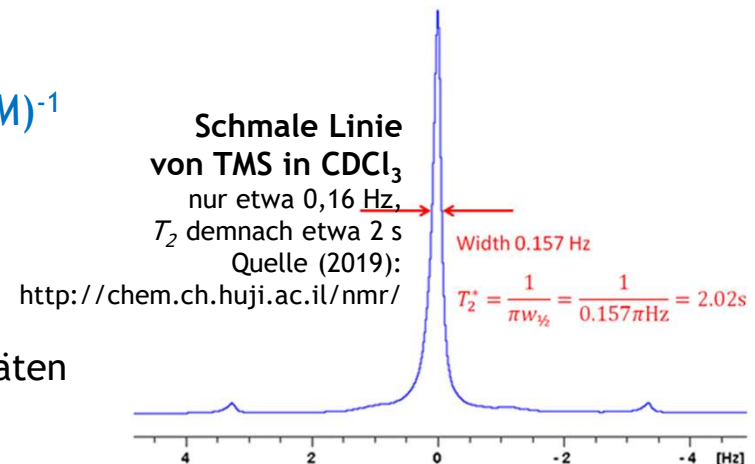
Messzeit (min)	Anzahl Scans	LOD (nM)
5,3	64	3,9
21,3	256	1,9
42,6	512	1,5

Wichtige analytische Parameter

Linienbreite und T_2 , Signal zu Rauschen (S/N)

- Linienbreite wird als FWHM angegeben, Verlauf ist so genannte Lorentz-Funktion

$$FWHM = 1 / (\pi * T_2^*)$$
 bzw. $T_2^* = (\pi * FWHM)^{-1}$
 T_2^* : Effektive Spin-Spin-Relaxationszeit; groß (einige Sekunden) in Lösungen, kleiner in Festkörpern und damit breite Linien z.B. T_2^* etwa 0,35 ms, demnach nahezu 1 kHz ebenso bei Fluktuationen oder Feldinhomogenitäten



- $$S/N = (N_{exc} * T_2 * B_0^{3/2} * \gamma^{5/2} * n^{1/2}) / T$$

 N_{exc} : Anzahl der angeregten (*excited*) Kerne
 T : Temperatur; T_2 : Spin-Spin-Relaxationszeit
 n : Anzahl der aufgenommenen Spektren

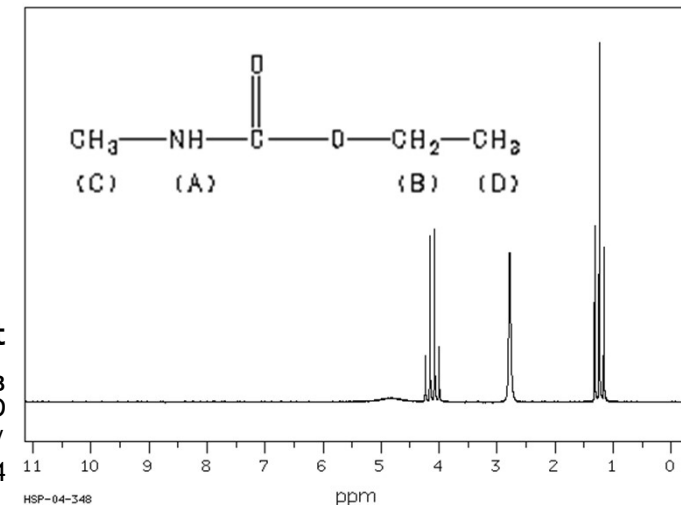
(proportional zu Messzeit)

z.B. Verdoppelung von S/N durch

- 4fache Messzeit ($4*n$)
- 1,6faches Magnetfeld ($1,6 * B_0$)
- Hälfte der Temperatur
- 1,3faches γ

Relaxationszeiten und weitere Theorie, siehe:
<http://chem.ch.huji.ac.il/nmr/techniques/other/t1t2/t1t2.html>
 (Institute of Chemistry, The Hebrew University of Jerusalem)

Ethyl-N-methylcarbamate
 1H -NMR (90 MHz) in $CDCl_3$
 breiter Bande A und Aufspaltungen bei B und D
 Quelle (2019): <https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/sdb/>
 SDBS No.: 504



Tabellen zur chem. Verschiebung bei $^1\text{H-NMR}$

Beispielhafte Zuordnung von Signallagen

Protonenlage	δ
Aliphatische Methylgr., R-CH_3	0,8 - 1,0
Aliphatische Methylengr., $\text{R}_2\text{-CH}_2$	1,0 - 1,3
Aromatische Methylgr., Ar-CH_3	2 - 2,5
Thiol, R-SH	1 - 4
Aliphatischer Alkohol, R-OH	1 - 6
Aromatische Hydroxylgr., Ar-OH	4,5-8
Aromatische Protonen, Ar-H	6 - 9
Aldehyd, R-CHO	9,5 - 10,5
Carbonsäure, R-COOH	> 9

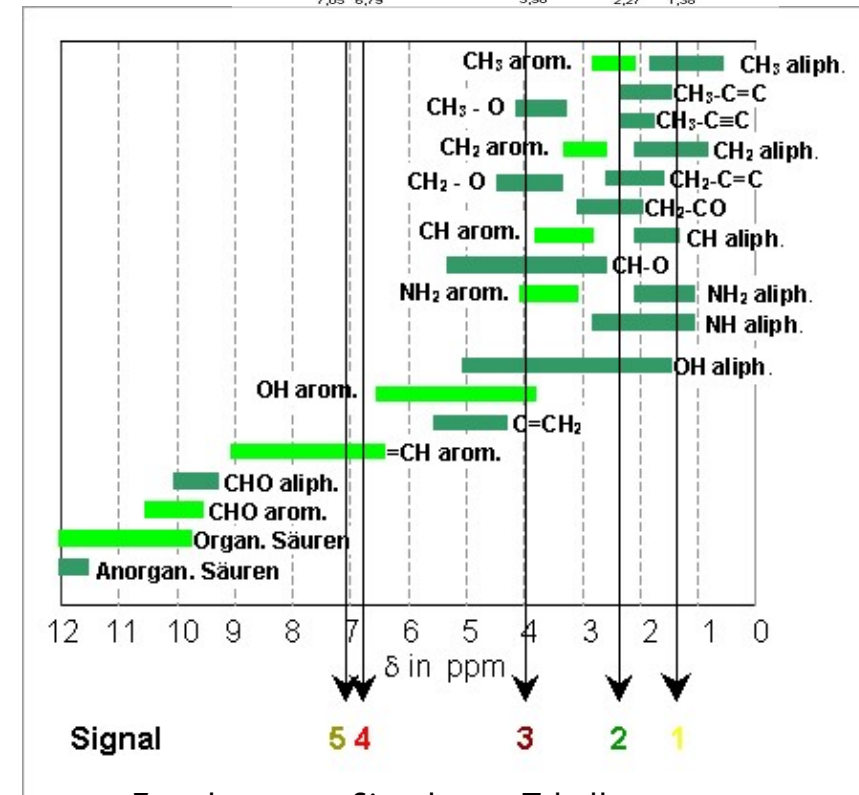
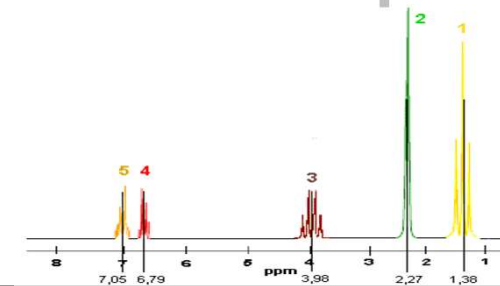
Ursprünge der chem. Verschiebung:

$$\sigma_{\text{ges}} = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma_{\text{sonst}}$$

- σ_{dia} : überwiegt bei $^1\text{H-NMR}$ (über EN)

- σ_{para} : keine p-Elektronen in ^1H

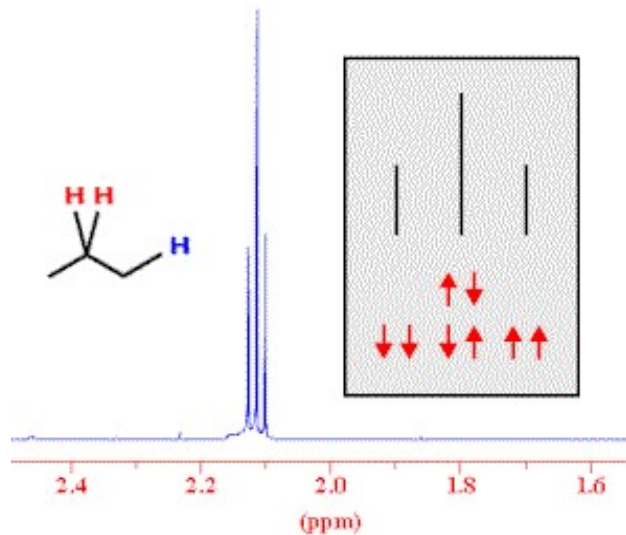
- σ_{sonst} : je nach Nachbargruppen



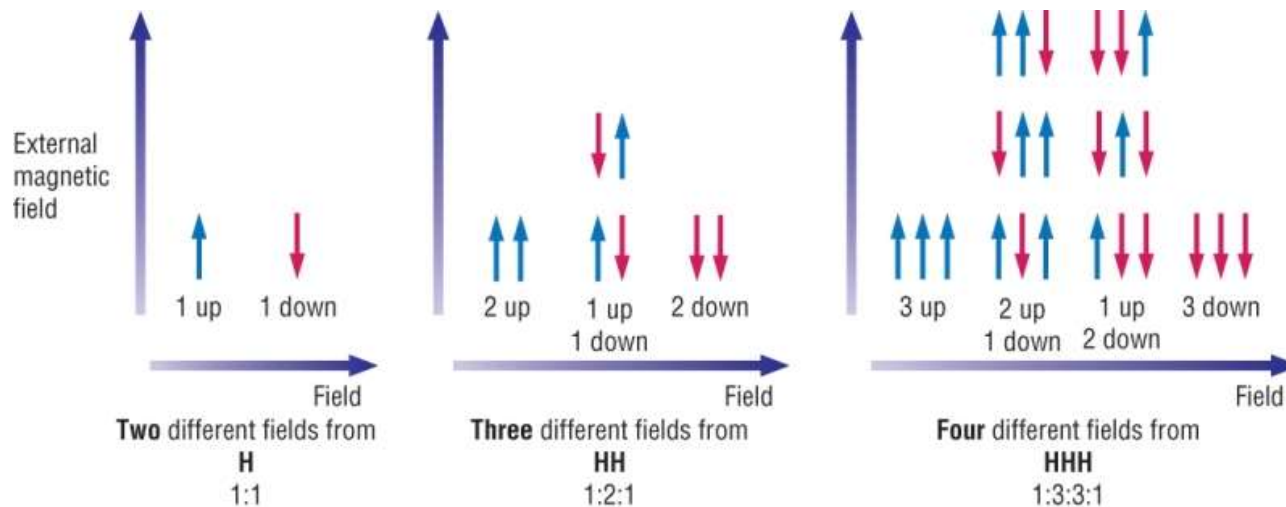
Zuordnung von Signalen zu Tabellen

Quelle: www.chemgapedia.de

(Homonukleare) Spin-Spin-Wechselwirkungen Einführung, als Ergänzung für Praktikum BT-7



Wechselwirkungen benachbarter Kerspins, die magnetisch nicht äquivalent sind, führen zu kleinen Änderungen des lokalen Magnetfeldes und damit zu Signalaufspaltungen (s. auch Kopie).



Aufspaltung ist unabhängig von äußerem Feld B_0 , pro Spin im Überschuss erhöht oder verringert sich jeweils die Resonanzfrequenz

für ^1H etwa
1 bis 20 Hz

Einfaches Beispiel mit einem Nachbarsystem

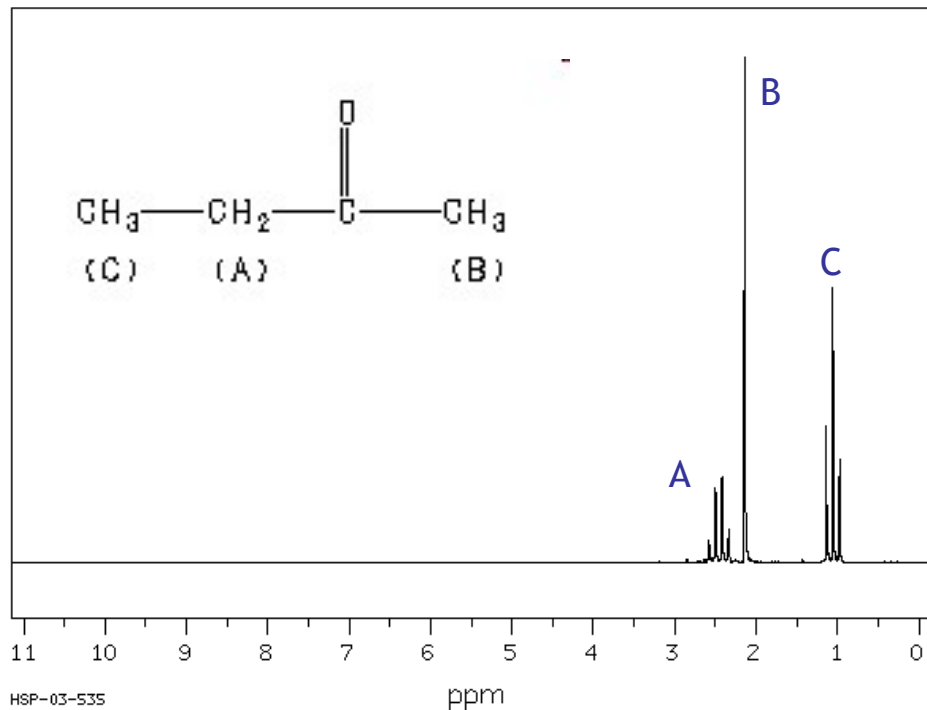
2-Butanon

SDBS-¹H NMR
No. 888HSP-03-535

89.56 MHz

C₄H₈O

0.04 ml : 0.5 ml CDCl₃

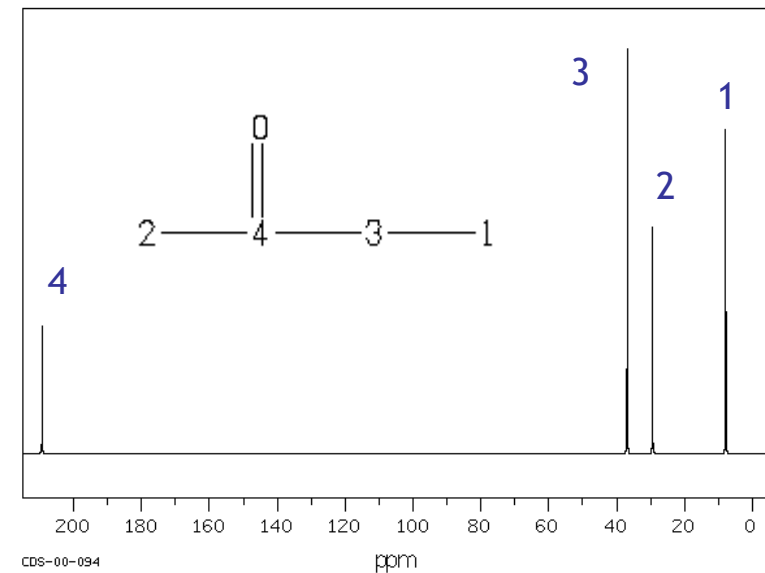


SDBS-¹³C NMR
No. 888CDS-00-094

15.09 MHz

C₄H₈O

0.25 ml : 0.75 ml CDCl₃

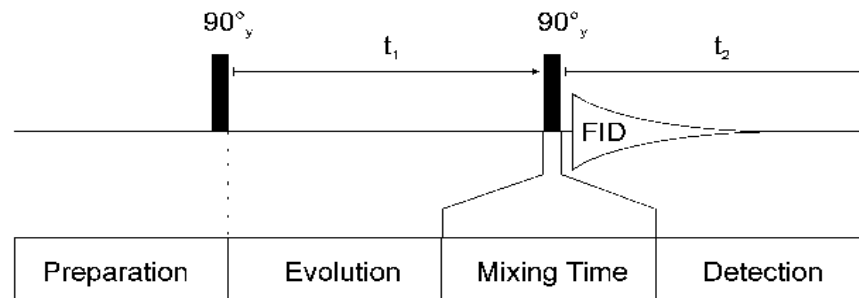


Wechselwirkungen benachbarter ¹³C
werden aufgrund der geringen
Wahrscheinlichkeit von (1,1 %) ²
praktisch nicht beobachtet.

Quelle: <http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/>

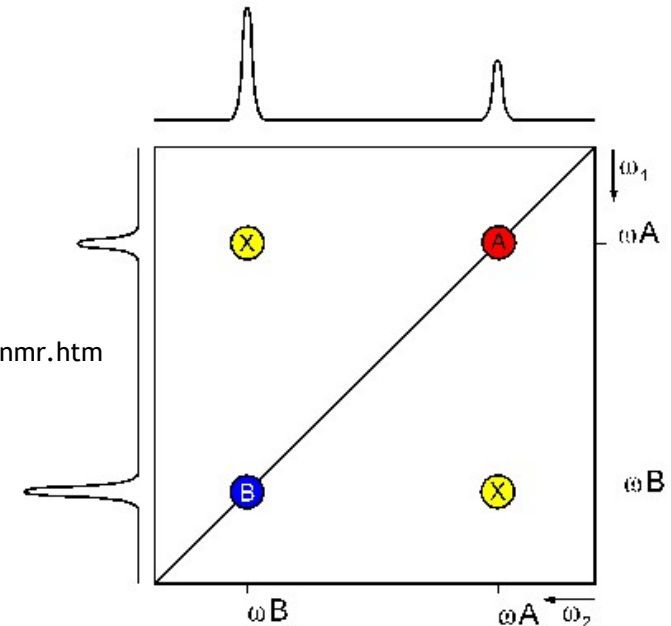
Weitergehende Themen

Zweidimensionale NMR (2D-NMR)



Source: <http://www.cryst.bbk.ac.uk/PPS2/projects/schirra/html/2dnmr.htm>

- Do something with the nuclei (preparation),
- let them precess freely (evolution),
- do something else (mixing),
- and detect the result (detection, of course)



Homonukleare 2D-NMR

Signale auf der Diagonalen
wie in 1D-NMR,

neue Signale außerhalb

⇒ mehr Information

⇒ komplexer

Weitergehende Themen

Heteronukleare Kopplungen

- NMR-aktive Kerne „sehen“ auch andere Kerne mit Gesamtspin >0 ; so treten kleine Magnetfeldänderungen auf.
- Bei ^1H -NMR wenig relevant, da ^{13}C , ^{17}O und ^{18}O zu selten sind
- Bei ^{13}C -NMR grundsätzlich relevant (^1H), aber bei 1D-Spektren „ausgeblendet“ durch Breitband-Entkopplung,; gelegentliche Nutzung z.B. mit ^{19}F (Näheres s. z.B. Hesse/Meier/Zeeh)
- In der 2D- ^{13}C -NMR oft genutzt, z.B. als HSQC- oder HMBC-Spektren (s. z.B. <http://www.chemgapedia.de>)

2D- ^1H - ^{15}N -NMR eines Proteins ohne und **mit** Entkopplung

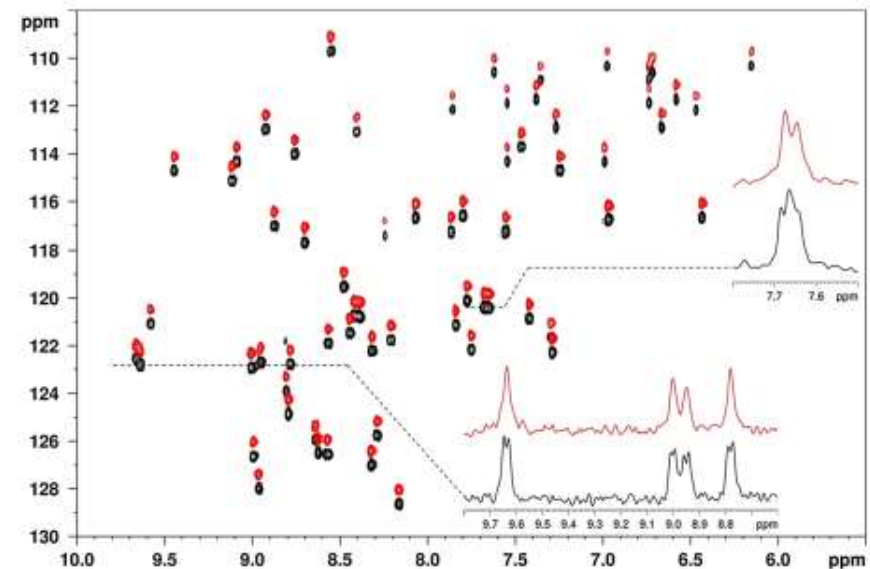
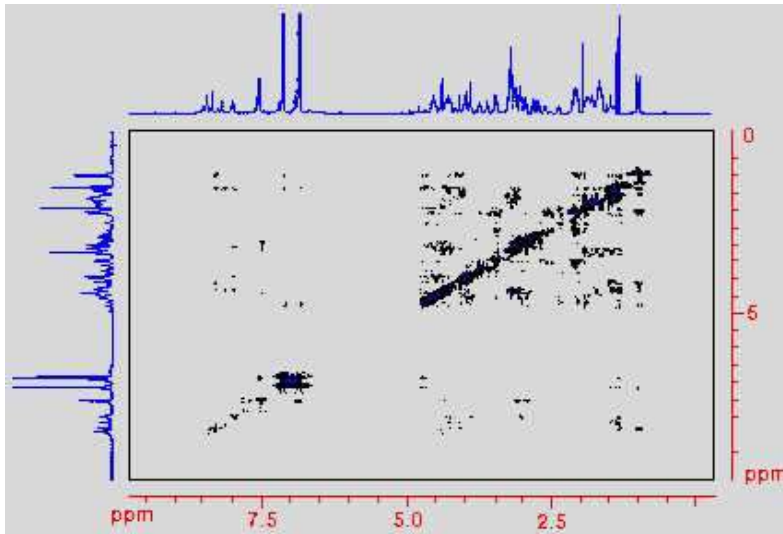


Fig. 6 ^1H - ^{15}N HSQC-SE spectra of unlabelled mutant PAF^{D55N} (**3**) in 95 % $\text{H}_2\text{O}/5$ % D_2O without (black, lower) and with (red, upper) real-time pure shift gBIRD acquisition. The pure shift spectrum is shifted in the nitrogen dimension for easier comparison. The top right inset shows two overlapping peaks

Quelle: Kiraly et al. Journal of Biomolecular NMR 62 (2015) pp 43-52
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10858-015-9913-z>

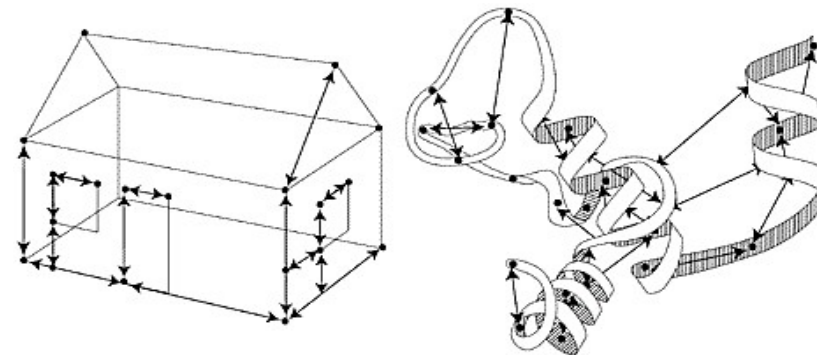
Sequentielle Signalzuordnung in Proteinen zur Bestimmung ihrer räumlichen Struktur

- Nobel Prize 2002, Wüthrich – he showed that NMR was possible for proteins.
- Idea, how to cover biological molecules (especially proteins), stems from the early 1980s,
- Systematic method of pairing each NMR signal with the right hydrogen nucleus (proton) (see fig.). The method is called sequential assignment and is
- Today a cornerstone of all NMR structural investigations in solution (main method still X-ray, which needs crystallisation)
- Subsequently, information is used with a mathematical method based on distance-geometry, to calculate a three-dimensional structure for the molecule."



NMR-Spektrum eines Peptides

Quelle (2009): <http://www.infai.com/>



Sequentielle Struktur-Zuordnung eines Peptides

Quelle (2009): <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2002/public.html>

Anwendungen der NMR, mit NMR-Messplätzen, Forschung bzw. Routine

Instrumentelle
Bioanalytik

Biotechnologie 6. Sem.
(HSWT)

Automatisierter Probengeber für Routine-Analytik kleiner Moleküle
Quelle: <https://www.analytik.chemie.uni-mainz.de/nmr/geraete/>

Strukturaufklärung (Elektronenumgebung und Nachbarkerne)

- organische Moleküle
- Peptide und Proteine
- Bindung zweier Moleküle
- (Anorganische Moleküle und Festkörper)

Quantifizierung (noch wenig genutzt)

- Quantifizierung von org. Substanzen
- Herkunftsnachweise (Deuterium-Gehalt)

Dynamik (über Relaxationszeiten)

- Molekülbewegungen/Strukturänderungen
- Reaktionen in Lösungen
- Diffusion in Festkörpern

Bildgebung

- (Resonanzfrequenz und) Relaxationszeiten
- Magnetische Tracer-Materialien



LC-NMR-Messplatz (Uni Bonn), Foto: M. Schrader



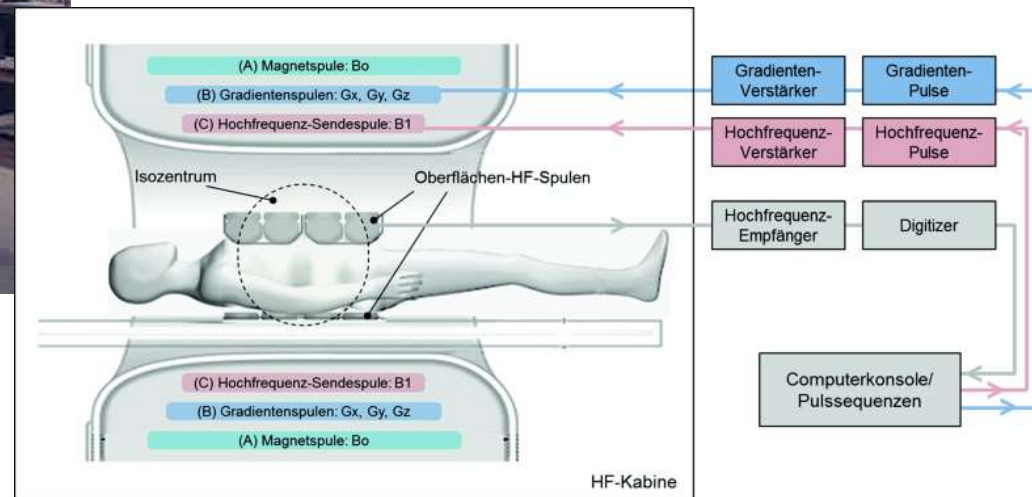
Eines der
Forschungslabors
der TUM (Garching)
zur Proteindynamik

Foto: M. Schrader

Magnetresonanz (MR) in der Medizin



- Geräte mit 1,5 Tesla im Routine-Einsatz (Freising)
- bis 7 Tesla in Pilotstudien
- Bislang keine irreversiblen Folgen bekannt



MR-Gerät, Quelle (2009):

www.st-vincenz.de/einrichtungen/geraete.htm



MR sicher



bedingt MR sicher



nicht MR sicher

Hinweisschilder zu MR-Kompatibilität

Quelle (2019): <https://buffportal.mdc-berlin.de/>

Schnitt durch Tomographen

Quelle (2021): Ladd M.E. et al. (2018) Magnetresonanztomographie und -spektroskopie. In: Schlegel W., Karger C., Jäkel O. (eds) Medizinische Physik. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54801-1_9

Magnetfeldeffekt auf Metallteile, siehe:

- <https://www.youtube.com/watch?v=ZAbScxHieJ8>
- https://buffportal.mdc-berlin.de/data/wiki_pages/51/MR_FELDER_MELONE.mp4

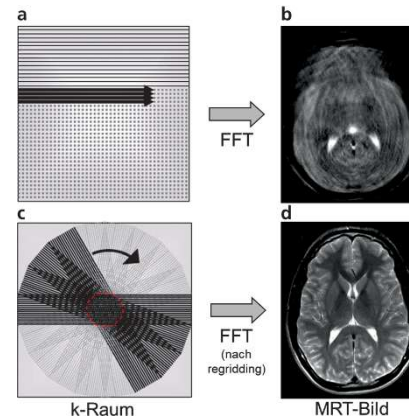
Bildgebung bei Magnetresonanztomographie (MRT)

Relaxationszeiten

- Unterschied wässrig, Fett
- Viskosität spielt Rolle

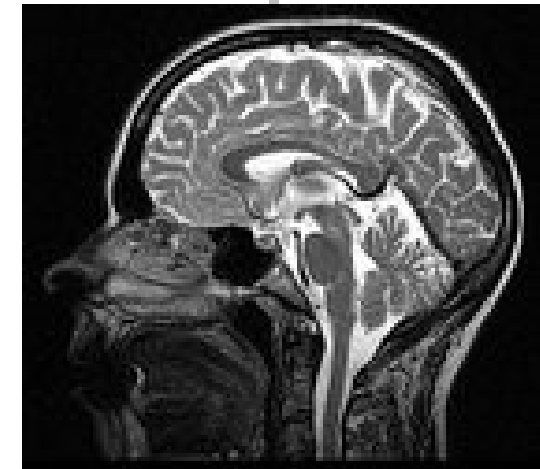
Gradienten zur 3D-Bildgebung

- Erzeugung führt zu Lärm
- Aufwändige Software zur Datenaufbereitung



Bewegungskorrektur

Quelle: Ladd et al. (2018):
s. unten (und Folie zuvor)



MR-Schnittbild eines Schädels

Quelle (2019): <https://www.diakovere.de>

Vergleich zu Röntgen

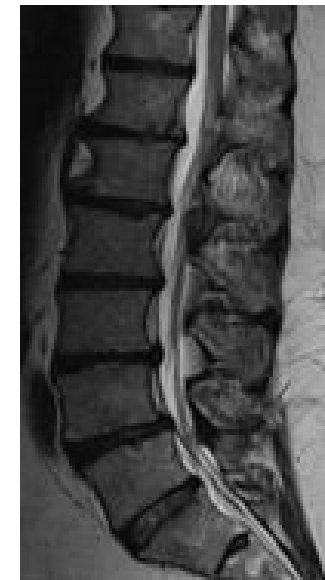
- Dichte Kerne nicht sichtbar
- Weiche Gewebe und Flüssigkeiten werden besser differenziert
- auch Kontrastmittel, aber paramagnetisch z.B. Gd-Salze

Literatur

- Weishaupt/Köchli/Marinček
„Wie funktioniert MRI“, Springer 7. Aufl. 2014
- Ladd et al.(2018) „Magnetresonanztomographie und -spektroskopie“. doi.org/10.1007/978-3-662-54801-1_9

MR-Schnittbild einer Wirbelsäule

Quelle (2019): <https://www.radiologie-aachen-land.de>



Anwendungen von „Kernspin“(-tomographie) bzw. „Magnetresonanz“(-tomographie)

Erkennung solider Tumore

- in vielen Organen
- auch im Gehirn

Gelenke und Knochenzwischenräume

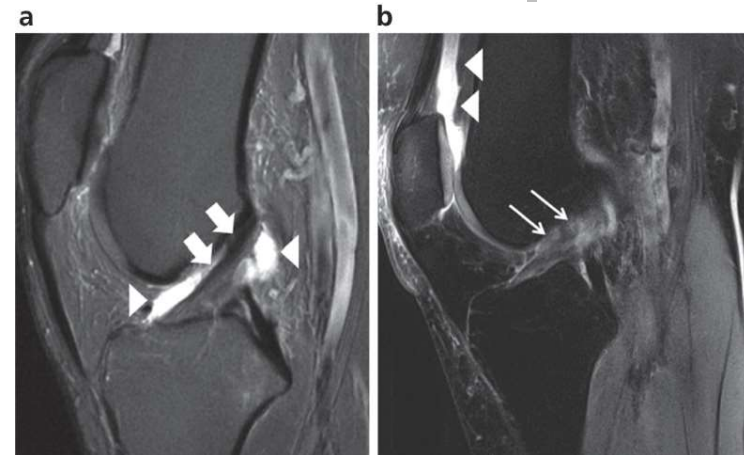
- Knorpel- oder Bänderveränderungen
- Bandscheibenanalytik

Bildgebung in biochem. Forschung

- versch. Schnittbilder
- Zeitverläufe, z.B. zur Physiologie

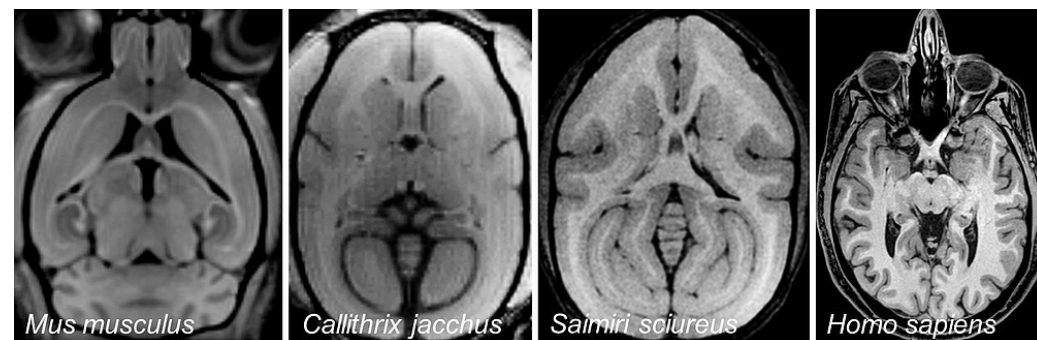
Praktische Aspekte

- Alle magnetisierbaren Metallteile verhindern
- Lange Messzeiten
- Laut durch bewegte Gradientenspulen



MR-Schnittbild vom Knie (Kreuzband)

Quelle: Ladd et al. (2018): s. Folien zuvor



MR-Schnittbild vom Gehirn verschiedener Säuger

Quelle (2021): Boretius, Dt. Primatenzentrum, Göttingen

<https://www.dpz.eu/de/infothek/wissen/magnetresonanztomographie.html>

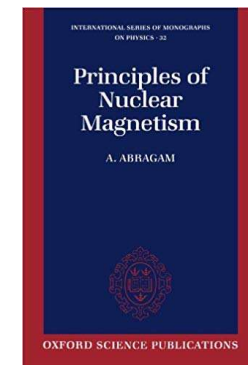
Historischer Verlauf der Entwicklung (vier Nobelpreise für NMR)

Historie

- 1945 Entdeckung durch Purcell und Bloch (Nobelpreis 1952)
- 1961 erstes kommerzielles Gerät (Varian)
- 1964 erstes FT-NMR durch Ernst (Nobelpreis 1991)
- 1971-1976 Entwicklung von 2D-NMR
- 1973 Prinzipien der Magnetresonanz (MR) als bildgebendem Verfahren (Nobelpreis 2003)
- 1985 erste Proteinstruktur durch Wüthrich (Nobelpreis 2002)

Nobelpreisträger Purcell und Bloch

Quelle (2019): <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/>



DAS Standardwerk meiner Doktorarbeit

Quelle (2019): <https://www.jeol.de/electronoptics/>

Wesentliche Hersteller

- für Laboranwendungen: Bruker (D/USA), Varian (USA), JEOL (JP; und Freising), Oxford (Magnete)
- für klin. Anwendung: Siemens (D), GE (USA und Garching) Philips (NL), Canon (JP)



Auslieferungsfertige NMR-Magnete

Quelle (2019): <https://www.jeol.de/electronoptics/>

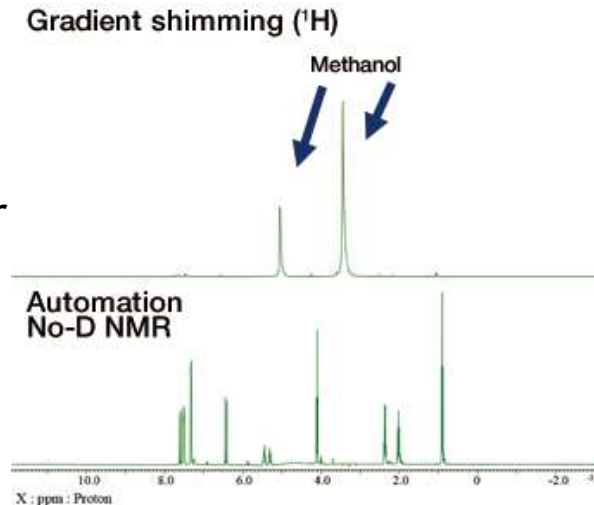
Vor- und Nachteile der (N)MR

Vorteile

- nahezu alle Kerne messbar
- durchgängig quantitative Aussagen
- Lösungen (und alle Aggregatzustände) messbar
- Deuterierte Lösungsmittel nötig (oder Lösungsmittel-Unterdrückung)
- zerstörungsfrei
- Proteine: keine Kristallisation nötig (anders als bei Röntgen-, Neutronenbeugung)
- Dynamische Messungen möglich

Nachteile

- relativ geringe Sensitivität, außer ^1H (und ^{19}F)
- komplexe Mischungen schlecht zuzuordnen
- Teure Geräte (>100 T€, laufende Kosten: He(l) + geschultes Personal)
- aufwändige Bedienung und teilw. Auswertung
- Hohe Magnetfelder



Lösungsmittelunterdrückung
Quelle (2019): <https://www.jeol.co.jp/en/>



He-Rückgewinnung
mittels Kompressor,
in Forschungslabor
der TUM (Garching)

Foto: M. Schrader