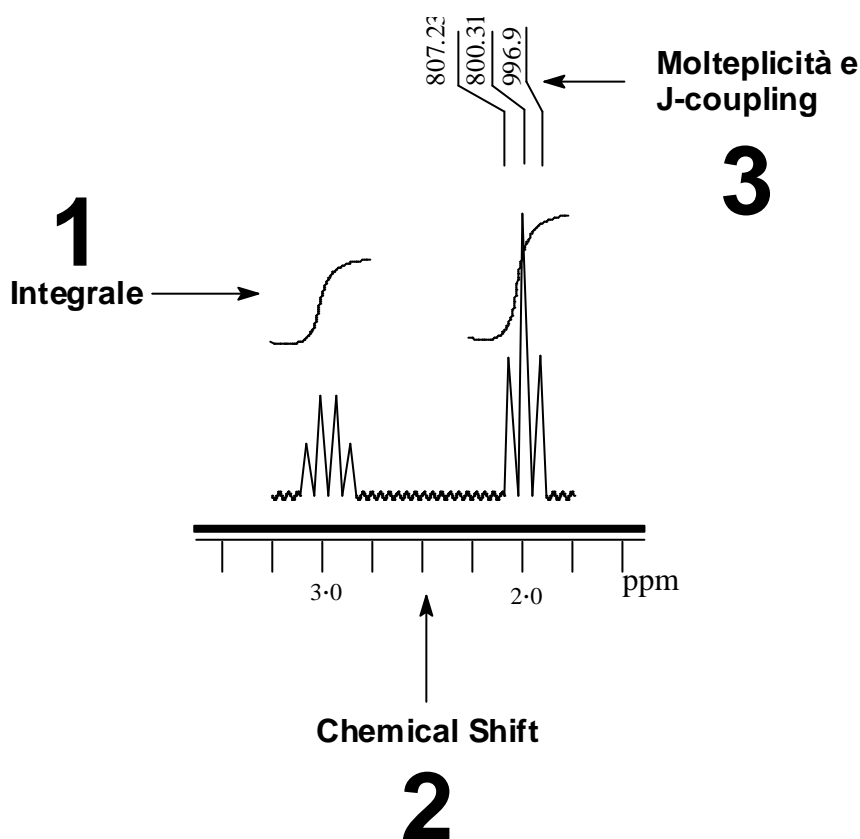


CAPITOLO 4 NMR

Spettroscopia ^1H -NMR**1. INTRODUZIONE**

Senza dubbio la spettroscopia NMR del protone rappresenta per il chimico organico la spettroscopia più importante per l'interpretazione e la determinazione di una struttura.

Inizieremo ora la sua trattazione prendendo in considerazione i tre tipi di informazione che possono essere ricavati da uno spettro ^1H -NMR, la trattazione verrà fatta seguendo il percorso che solitamente si segue nella interpretazione di uno spettro.



Lo spettro appare in genere nella forma rappresentata nello schema. Le informazioni che cercheremo di ricavare saranno quindi nell'ordine: **l'integrale** (per capire quanti protoni sono presenti nella molecola), il

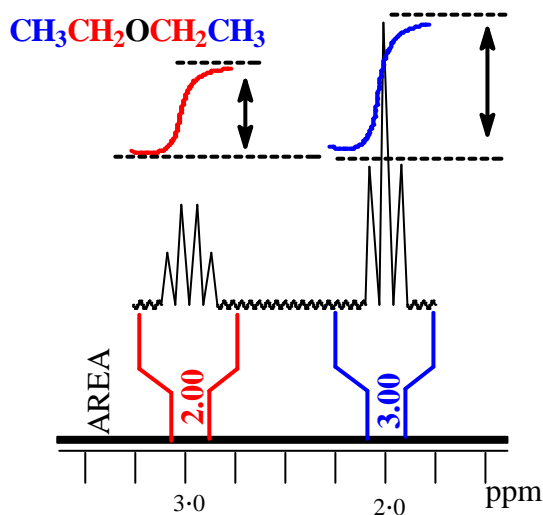
chemical shift (per capire l'intorno chimico di ciascun protone), **la molteplicità e le costanti di accoppiamento** (per capire come sono disposti i vari protoni nella molecola).

2. INTEGRALI E CALCOLO DEI PROTONI

L'area sottesa a ciascuno dei picchi che compongono uno spettro NMR viene definita come *intensità* del segnale e viene rappresentata con una curva a gradino detta **integrale**.

Comparando le altezze dei vari gradini si ricava il rapporto fra i protoni della molecola. Questo è possibile poiché nella spettroscopia ^1H le aree associate ai vari picchi sono direttamente proporzionali al numero dei protoni che danno origine al segnale stesso. Come vedremo, nella spettroscopia del carbonio 13, questo calcolo non ha senso poiché per problemi legati ai diversi tempi di rilassamento tra i vari atomi di carbonio questa corrispondenza non è rispettata.

Vediamo ora un esempio pratico: nello spettro dell'etere etilico compariranno due segnali, poiché, da quanto già detto nel precedente capitolo a riguardo dell'intorno chimico, ci si deve aspettare una differente risonanza tra i protoni indicati in rosso (CH_2) e quelli indicati in azzurro (CH_3).



Calcolando le aree di questi segnali si ottengono due integrali le cui altezze sono esattamente nel rapporto di 2:3. Questo significa che il segnale a 3,0 ppm è dato da $n \times 2$ protoni e quello a 2,0 ppm da $n \times 3$ protoni. A volte il valore dell'area viene riportato numericamente al di sotto del picco, in questi casi non è più necessario misurare la curva a gradino.

Appare evidente che il parametro “integrale” riveste una notevole importanza nella determinazione di una struttura, e **nel nostro caso è il parametro che ci permette di contare i protoni durante l’attribuzione di una formula bruta**. L’integrazione trova importanti applicazioni nella chimica analitica, allo scopo di determinare la composizione di miscele o la percentuale di impurezze.

Ad esempio una massa m_A del composto **A** in una miscela può essere calcolata se una quantità nota m_B di un composto **B** viene aggiunta ad un campione pesato della miscela. Si vanno ad integrare i segnali attribuiti ad A e B, per minimizzare l’errore si effettuano 5 letture.

La massa del composto A è quindi data dall’equazione

$$m_A = m_B \frac{N_B}{N_A} \frac{A_A}{A_B} \frac{M_A}{M_B}$$

dove N è il numero di protoni responsabili per ciascuno dei segnali scelti, A è l’area dell’integrale e M il peso molecolare.

Va comunque tenuto conto che le misure quantitative utilizzando la spettroscopia NMR sono viziate da un errore sperimentale piuttosto alto, in genere compreso tra il 2% ed il 4%.

3. CHEMICAL SHIFT ED INTORNO CHIMICO

Abbiamo già detto che i nuclei, in virtù della presenza degli elettroni, sono magneticamente schermati, ciò vuol dire che risentono di un campo effettivo che è minore rispetto al campo magnetico applicato.

Ci sono stati numerosi tentativi di calcolare teoricamente il coefficiente di schermo ma nessuno ha dato una corrispondenza esatta con i valori misurati sperimentalmente. Quello che sappiamo e che si può estrapolare sia dalla teoria che dalla pratica sperimentale è che le frequenze di risonanza di un composto sono strettamente legate alla distribuzione elettronica sulla molecola. Il chemical shift è pertanto influenzato dalla presenza di tutti quei sostituenti che modificano tale distribuzione.

Per l’atomo di idrogeno, che possiede un elettrone ed una distribuzione di carica simmetrica (sferica), lo schermo è principalmente dato da quello che viene definito **termine di schermo diamagnetico**, (σ_{dia}) che viene calcolato facendo riferimento al moto di un elettrone su un’orbita circolare sulla base della legge di Lamb ed è uguale a 17.8×10^{-6} . Questo effetto di schermo è in realtà molto piccolo ma estremamente importante in NMR. Il modello classico di Lamb fallisce quando si prendono in considerazione i protoni

all'interno di una molecola. A questo punto viene meno l'assunto iniziale della distribuzione di carica sferica e simmetrica. Deve essere pertanto introdotto un secondo parametro, **termine di schermo paramagnetico**, (σ_{para}) che non può essere ridotto a modelli di trattazione matematica semplificati e quindi non può essere calcolato con precisione se non per molecole piccolissime come H_2 o LiH .

Avremo quindi che lo schermo effettivo di un protone, considerato nel suo intorno chimico, sarà, in prima approssimazione, dato dalla somma dei contributi di schermo diamagnetico e paramagnetico.

$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}}$$

Abbiamo tuttavia detto che questi due termini non sono comunque sufficienti a rendere conto del reale schermo misurato sperimentalmente, per questo motivo vengono introdotti anche altri fattori che rendono l'equazione più precisa e più simile alla realtà:

1. **Contributo dell'anisotropia magnetica dei sostituenti (σ_{N})**
2. **effetto della corrente d'anello negli areni (σ_{R})**
3. **effetto del campo elettrico (σ_{C})**
4. **effetto delle interazioni intermolecolari (σ_{i}), es. legami ad idrogeno e solvatazione**

per cui l'equazione diviene:

$$\sigma = \sigma_{\text{dia}} + \sigma_{\text{para}} + \sigma_{\text{R}} + \sigma_{\text{C}} + \sigma_{\text{i}}$$

Diciamo subito che per quanto riguarda la spettroscopia $^1\text{H-NMR}$ i contributi più importanti sono σ_{N} e σ_{R} ,

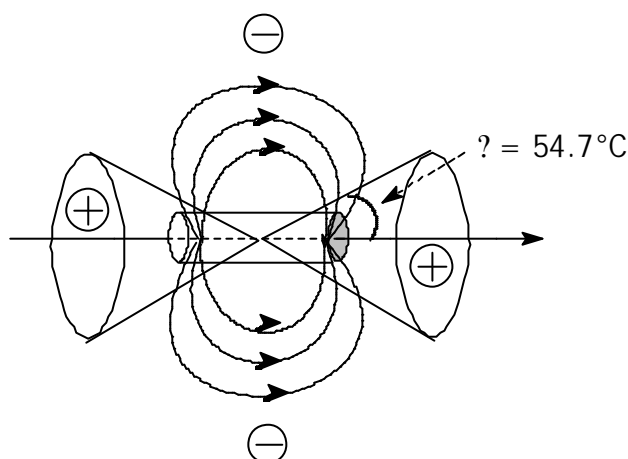
4. ANISOTROPIA MAGNETICA DEI GRUPPI ADIACENTI

I legami chimici sono in genere magneticamente anisotropi, equivale a dire che hanno un comportamento magnetico differente nelle tre direzioni dello spazio cartesiano.

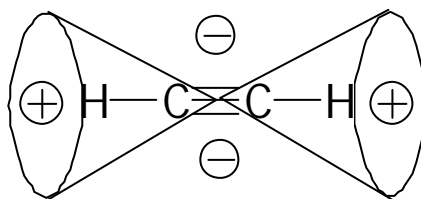
Il momento magnetico indotto da un campo applicato non è quindi uguale in tutte le direzioni dello spazio e lo schermo di un nucleo dipende essenzialmente dalla sua posizione nella geometria della molecola.

Per i gruppi con una distribuzione di carica con simmetria assiale si ha che questo contributo dipende dalla geometria e dalla suscettibilità magnetica e non dal nucleo, sulla base di un'equazione nella quale non ci addentreremo ma che stabilisce che σ_R diviene zero per tutti quei punti che si congiungono al centro del dipolo con un angolo di 54.7° rispetto all'asse centrale.

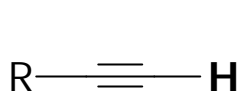
L'insieme di questi punti descrivono un doppio cono in cui il contributo è nullo e che delimitano il passaggio da valori positivi a valori negativi del coefficiente di schermo σ_R .



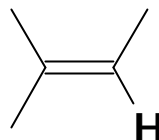
L'esempio più classico di un gruppo magneticamente anisotropo è l'acetilene. I coni ed i segni dello schermo e del deschermo sono riassunti nella seguente figura:



L'idrogeno, che si trova direttamente sull'asse del cono di schermo risuonerà a frequenze più basse ($\delta = 2.88$ ppm) rispetto ad un normale CH ad esempio rispetto ad C=CH (5.28 ppm).

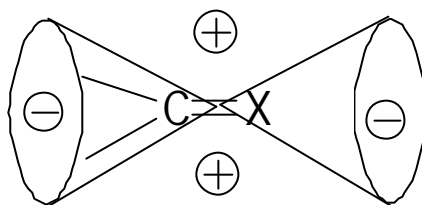


2.28 ppm

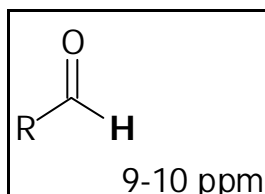
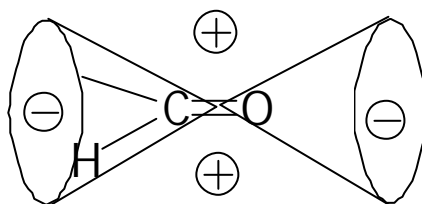


5.88 ppm

Anche se la densità elettronica dei doppi legami C=C e C=O non è proprio a simmetria assiale, l'anisotropia per questi gruppi può essere calcolata, osservando che i coni di schermo e deschermo risultano invertiti rispetto a quelli visti per l'acetilene.

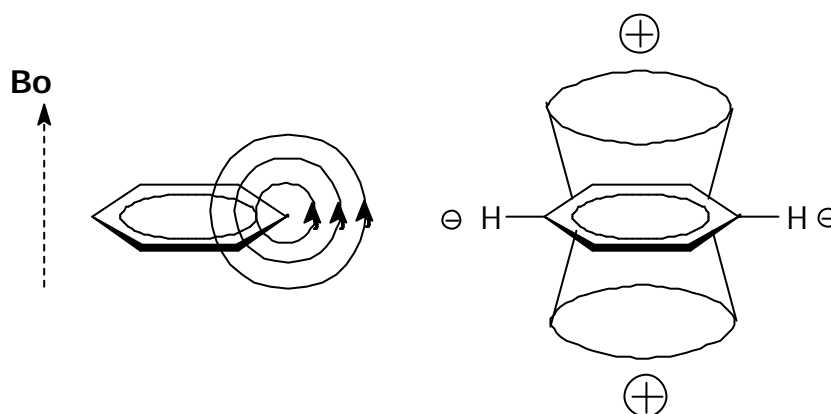


L'anisotropia del gruppo carbonilica spiega per esempio perché gli idrogeni aldeidici risuonano a 9-10 ppm. Il protone aldeidico infatti si trova nel cono dove il contributo di schermo è negativo per cui risulterà fortemente deschermato.



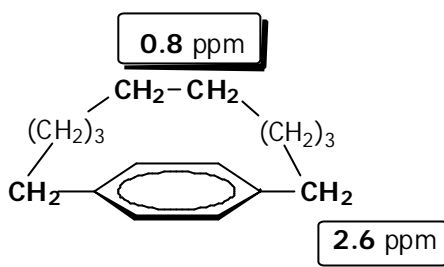
5. EFFETTO DELLA CORRENTE D'ANELLO

I segnali $^1\text{H-NMR}$ dei protoni del **benzene** si trovano a **7.27 ppm** mentre quelli dell'**etilene** a **5.28**. Questa osservazione trova un'applicabilità generale, tutti i protoni di sistemi aromatici risultano molto schermati. Questo fenomeno può essere spiegato in termini di **correnti indotte d'anello** che si instaurano quando una molecola con un sistema di elettroni π delocalizzato viene posta in un campo magnetico. La corrente d'anello genera un campo magnetico le cui linee di forza al centro del sistema aromatico sono opposte al campo applicato e pertanto determineranno un effetto di schermo (+). Gli idrogeni dell'anello aromatico si trovano invece in una regione dello spazio in cui le linee di forza hanno la stessa direzione per cui si sommano producendo un effetto di deschermo (-).



L'effetto prodotto dalle correnti d'anello dipende dall'orientazione dell'anello aromatico rispetto al campo magnetico. La situazione riportata in figura in cui il piano dell'anello è perpendicolare all'asse del campo è quello ottimale, quello cioè che produce l'effetto maggiore, quando l'anello è invece parallelo il contributo sarà nullo. Sperimentalmente, è ovvio, si misura una media di tutte le possibili orientazioni.

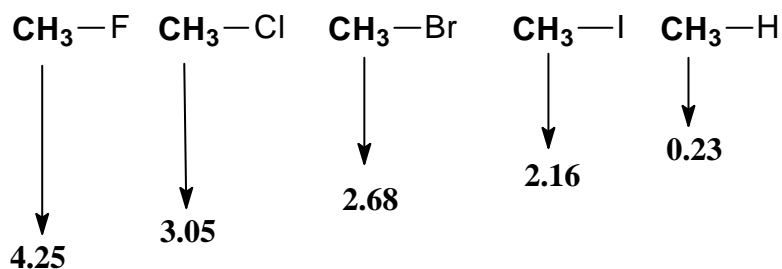
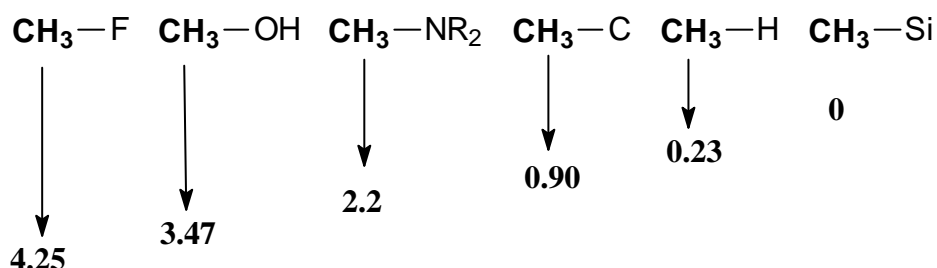
Un esempio dello schermo prodotto dai sistemi aromatici è dato dall'1,4-decametilenbenzene. Nello spettro $^1\text{H-NMR}$ di questa molecola si osserva che i CH_2 al centro della catena sono molto più schermati ($\delta = 0.8 \text{ ppm}$) di quelli direttamente legati all'anello ($\delta = 2.6 \text{ ppm}$)



6. EFFETTO DEL CAMPO ELETTRICO (induttivo)

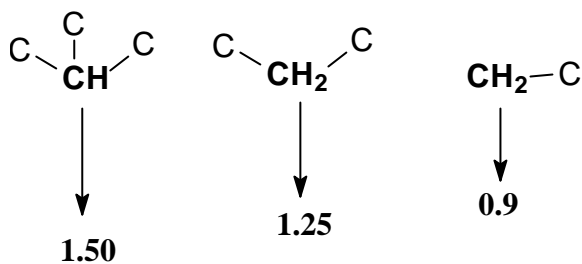
In una molecola contenete gruppi polari come carbonili o nitro gruppi esiste un campo elettrico che influenza la distribuzione della densità elettronica all'interno della molecola e quindi lo schermo magnetico dei nuclei.

Così ad esempio, prendendo come termine di riferimento il metano i cui protoni risuonano a 0.23 ppm, e sostituendo un idrogeno con atomi via via più elettronegativi i chemical shift del gruppo CH_3 aumentano regolarmente.



L'effetto dei sostituenti è poi di tipo additivo nel senso che, se ci sono più atomi elettronegativi il chemical shift sarà più elevato.

Questo è alla base del fatto che idrogeni alifatici primari, secondari e terziari risuonano a valori di ? via via più alti. L'elettronegatività del carbonio è bassa per cui tutti e tre i tipi d idrogeno si trovano al di sotto dei 2 ppm



Come è ben noto poi l'effetto induttivo diminuisce con la distanza: ciò è messo bene in evidenza dalla sequenza in questo bromo derivato..

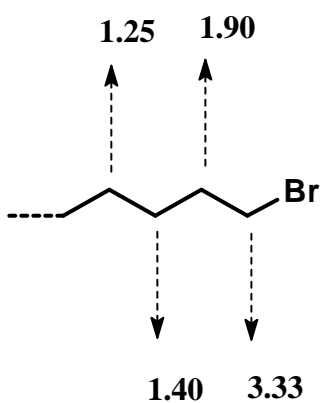


Table 5.2. Average Chemical Shifts (δ) of α -Hydrogens in Substituted Alkanes*

<i>Functional group X</i>	CH_2X	$-\text{CH}_2\text{X}$	$-\text{CH}-\text{X}$
H	0.233	0.9	1.25
CH_3 or CH_2	0.9	1.25	1.5
F	4.26	4.4	—
Cl	3.05	3.4	4.0
Br	2.68	3.3	4.1
I	2.16	3.2	4.2
OH	3.47	3.6	3.6
O—Alkyl	3.3	3.4	—
O—Aryl	3.7	3.9	—
OCO—Alkyl	3.6	4.1	5.0
OCO—Aryl	3.8	4.2	5.1
SH	2.44	2.7	—
SR [†]	2.1	2.5	—
SOR	2.5	—	2.8
SO ₂ R	2.8	2.9	3.1
NR ₂	2.2	2.6	2.9
NR—Aryl	2.9	—	—
NCOR	2.8	—	3.2
NO ₂	4.28	4.4	4.7
CHO	2.20	2.3	2.4
CO—Alkyl	2.1	2.4	2.5
CO—Aryl	2.6	3.0	3.4
COOH	2.07	2.3	2.6
CO ₂ R	2.1	2.3	2.6
CONH ₂ ‡	2.02	2.2	—
CR=CR'R' [‡]	2.0–1.6	2.3	2.6
Phenyl	2.3	2.7	2.9
Aryl§	3.0–2.5	—	—
C=CR	2.0	—	—
C=N	2.0	2.3	2.7

7. INTERAZIONI INTRAMOLECOLARI

Legame ad idrogeno

Protoni legati ad ossigeni attraverso legami ad idrogeno sono particolarmente deschermati il valore di chemical shift è in molti casi superiore a 10. L'esatto valore non può essere predetto poiché dipende sia dalla concentrazione che dalla temperatura. Questo è anche il caso di protoni scambiabili di tipo NH ed SH.

Ancora più deschermato è il protone legato all'ossigeno di un enolo. Es. l'acetil acetone in forma enolica mostra un segnale a 15.5 ppm.

Effetto del Solvente

Quando un composto viene sciolto lo spettro di risonanza magnetica nucleare, o meglio i valori di chemical shift dipenderanno dalla interazione con le molecole di solvente. Anche se non è possibile fare una generalizzazione si può sicuramente affermare che effetti diversi si avranno passando da un solvente apolare, (CHCl_3) ad un solvente polare (DMSO) o ad un solvente anisotropo (Benzene).

8. IL CHEMICAL SHIFT IN COMPOSTI ORGANICI

Come abbiamo già detto un calcolo preventivo dei reali coefficienti di schermo è raramente possibile. Lo spettroscopista deve quindi procedere all'interpretazione in maniera empirica facendo riferimento da un lato alla sua esperienza dall'altro ai dati riportati in letteratura e tabulati nei testi o nelle banche dati. L'esperienza insegna che i segnali di più del 95% dei composti organici rientra nel range tra 0 e 10 ppm. Alcune tabelle dividono tale range sulla base dell'influenza dei vari gruppi funzionali.

Tale suddivisione va comunque considerata indicativa poichè molti fattori concorrono al valore finale di chemical shift, ne deriva che, ad esempio, protoni olefinici possono occasionalmente trovarsi nella regione degli aromatici così come nella regione degli alifatici.

ALCANI E CICLOALCANI

La principale influenza nel chemical shift (c.s.) dei protoni negli alcani è dovuto alla presenza di sostituenti. I segnali relativi agli alcani sono distribuiti su un range piuttosto vasto di c.s. come abbiamo già visto negli esempi che illustrano l'effetto induttivo di alogeni su un metile.

Abbiamo visto che c'è una relazione tra cs. ed elettronegatività del sostituente.

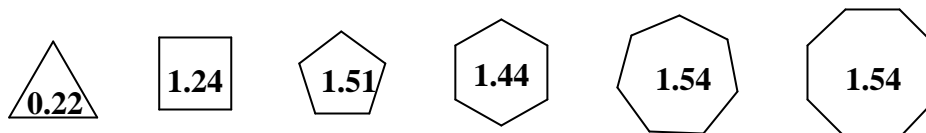
Alcune regole generali possono tornare utili:

1. l'effetto induttivo di deschermo è direttamente proporzionale alla elettronegatività del sostituente
2. considerando lo stesso sostituente i protoni metilici (CH_3) sono più schermati dei metilenici (CH_2) e dei metinici (CH).

X	$\delta(X-\text{CH}_3)$	$E_X^{a)}$
Li	-1	1.0
R_3Si	0	1.8 (Si)
H	0.4	2.1
CH_3	0.8	2.5 (C)
NH_2	2.36	3.0 (N)
OH	3.38	3.5 (O)
I	2.16	2.5
Br	2.70	2.8
Cl	3.05	3.0
F	4.25	4.0
COOH	2.08	
NO_2	4.33	

^{a)} E_X : electronegativities according to Pauling [4]

Nei cicloalcani il c.s. dei protoni dipende innanzitutto dalle dimensioni dell'anello, dalla sua mobilità conformazionale e da eventuali costrizioni steriche.



La costrizione d'anello nel ciclopropano produce una forte anisotropia diamagnetica che porta a segnali molto schermati (0.22 ppm). Tale schermo diminuisce avvicinandosi al cicloeptano, oltre il quale non si osserva più variazione considerevole di c.s..

ALCHENI

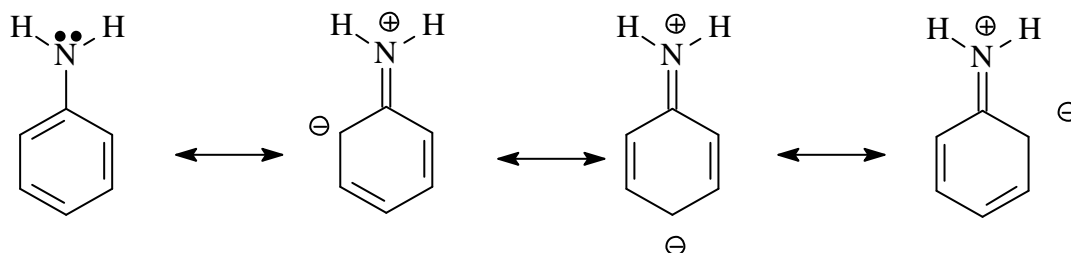
Come si ricava dalla tabella i protoni olefinici di etileni variamente sostituiti si incontrano solitamente nel range compreso **tra 4 e 7.5 ppm**.

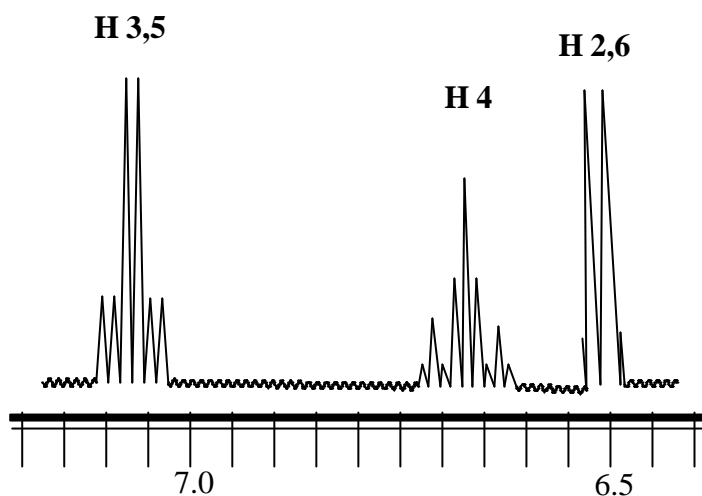
I sostituenti sul doppio legame influenzano il chemical shift dei protoni olefinici per effetto induttivo, mesomerico o sterico.

Esiste un metodo empirico per il calcolo dei c.s. teorici che verrà trattato nel prossimo capitolo.

ARENI

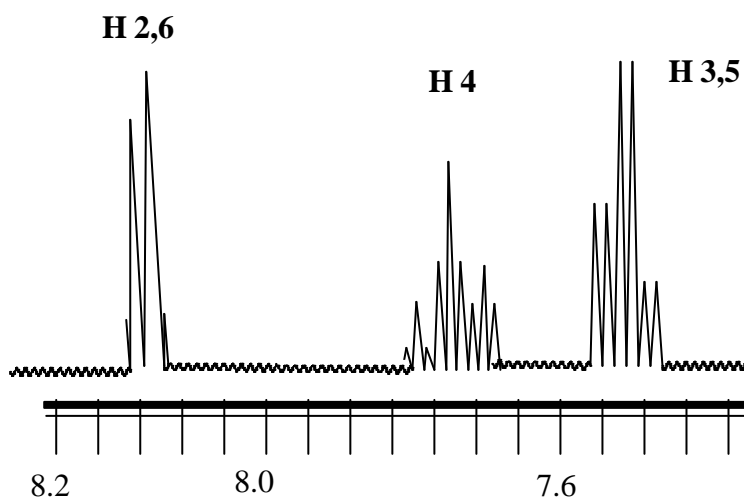
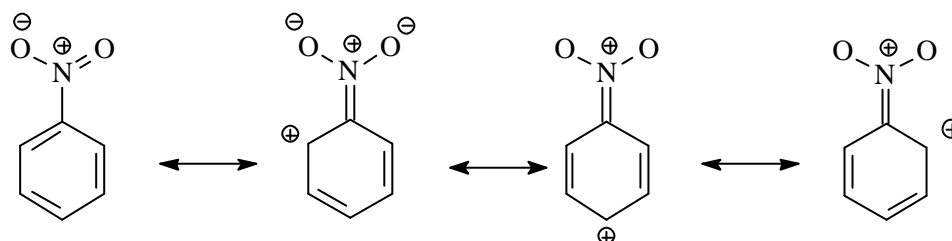
Per quanto riguarda i composti aromatici, lo schermo è principalmente determinato dall'effetto mesomerico dei sostituenti. Ad esempio nell'anilina le posizioni orto e para sono più schermate rispetto alle meta poiché, come si ricava dalle strutture limite, sono le posizioni dove la densità di carica negativa è maggiore.





E' evidente come i protoni 2,4 e 6 sono schermati rispetto al classico valore di risonanza degli idrogeni del benzene (7,27 ppm).

Questo schermo è quindi dovuto all'effetto mesomerico (+M) del gruppo amminico. Cambiando sostituente, considerando ad esempio un gruppo nitro, cambia l'effetto mesomerico (-M) e quindi cambierà il chemical shift dei protoni. Questa volta nelle posizioni orto e para viene delocalizzato una carica positiva per cui queste posizioni risulteranno deschermate ed avranno un c.s. superiore ai 7.27 ppm.



9. REGOLE EMPIRICHE

Come nel caso delle spettroscopie di assorbimento anche per l'NMR è possibile formulare alcune regole di additività che permettono di prevedere, con ragionevole approssimazione, il chemical shift dei vari nuclei.

Per quanto riguarda la spettroscopia protonica il calcolo è ristretto a 1) **derivati metilenici** 2) **derivati etilenici**.

REGOLE DI SHOOLERY PER I DERIVATI METILENICI

Serve per calcolare il chemical shift di derivati del tipo **X-CH₂-Y**.

Si parte dal c.s. del metano (**0.233 ppm**) e si addizionano i contributi tabulati per i vari sostituenti:

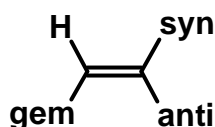
Come si vede dalla tabella la regola non può essere applicata a derivati metinici

fotocopie

REGOLE DI PASCAUL, MAYER E SIMON PER I DERIVATI ETILENICI

Si tratta ancora di una regola di additività. Viene considerato come valore di partenza il c.s. dell'etilene **5,28ppm**.

Gli effetti di schermo – deschermo Z_i vanno quindi sommati tenendo presente la relazione geometrica (gem, sin anti) rispetto all'idrogeno considerato.



$$\delta = 5.28 + \sum Z_i$$

fotocopie

10. CHEMICAL SHIFT DEGLI X-H

Fino a questo punto sono stati presi in considerazione solo protoni legati ad atomi di carbonio.

Vediamo ora come può variare il valore di chemical shift nel caso di protoni legati ad eteroatomi come O, N, S, Se....

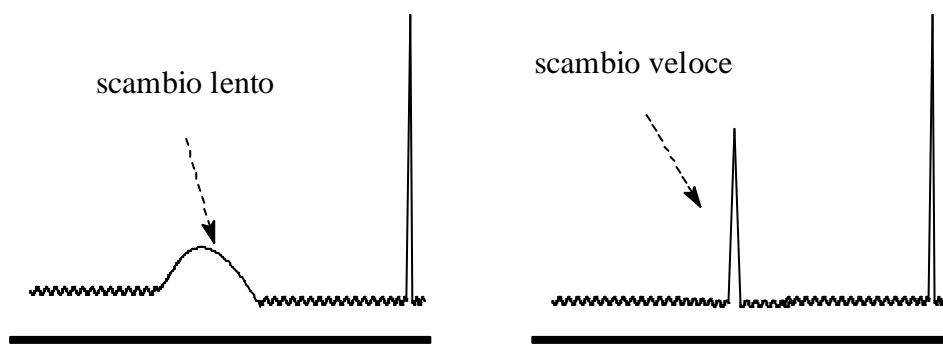
Acidi Carbossilici	R-COOH	? 9-12
Fenoli	Ar-OH	? ? ? ? ?
Alcoli	R-OH	? ? ? ? ?
Enoli	C=C-OH	? ? ? ? ?
Alchil Ammine	RNH ₂	? ? ? ?
Aril Ammine	ArNH ₂	? ? ? ? ? ?
Mercaptani	RSH	? ? ? ? ?
Tiofenoli	ArSH	? ? ? ? ?

Soprattutto l'idrogeno degli alcoli, ma in parte anche quello di altri X-H, dà luogo ad un segnale la cui posizione e la cui larghezza è fortemente influenzata da vari fattori: concentrazione, temperatura, possibilità di formare legami ad idrogeno e possibilità di dare luogo a fenomeni di scambio chimico.

Come conseguenza di ciò il chemical shift degli alcoli viene assegnato in un range piuttosto vasto, e per la stessa molecola può variare anche in virtù delle condizioni di registrazione dello spettro (temperatura e concentrazione).

In genere sono segnali allargati poiché contengono il contributo di tutte le specie intermedie di scambio. Ragionevolmente, aumentando la temperatura, aumenterà la velocità di scambio per cui il segnale diverrà più stretto.

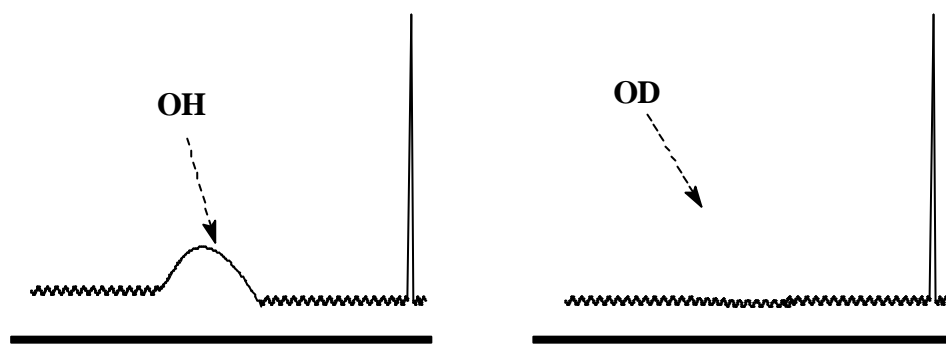
Segnale allargato -> scambio lento rispetto ai tempi NMR
Segnale stretto -> scambio veloce rispetto ai tempi NMR.



Bisogna tener conto che lo scambio è catalizzato da acidi per cui l'allargamento di riga può essere ridotto anche utilizzando solventi aprotici ed estremamente puri, esenti da qualsiasi traccia di acido.

Un metodo per mettere in evidenza la presenza di idrogeni di tipo X-H è quello di sfruttare la loro acidità e quindi la loro facilità a dare processi di scambio.

Per trattamento con acqua deuterata, più o meno velocemente, questi idrogeni vengono scambiati con deuterio. Come risultato, dal punto di vista spettroscopico, si ha che scompariranno dallo spettro NMR protonico tutti i segnali relativi a protoni X-H.



Tale espediente è particolarmente utile per lo studio di composti poliossidrilici come ad esempio gli zuccheri.

11. ACCOPPIAMENTO SPIN SPIN

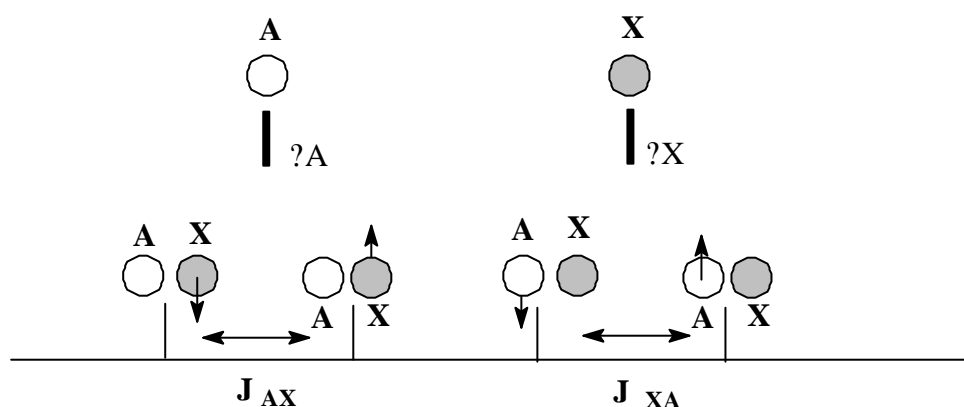
Prendiamo ora in considerazione altri due parametri da considerare nell'interpretazione di uno spettro NMR: la **molteplicità** e la relativa (o le relative) **costanti di accoppiamento**.

Entrambi originano da un fenomeno che prende il nome di **accoppiamento spin-spin** o **accoppiamento scalare**.

SISTEMA A 2 SPIN (AX)

Iniziamo a considerare il caso più semplice, relativo ad un sistema a due spin (A-X) che posseggono due differenti chemical shift che indicheremo come ν_A e ν_X .

Se A ed X sono tra loro accoppiati, si osserveranno due righe per A e due righe per X.



Focalizziamo ora la nostra attenzione sul nucleo A. Per capire il fenomeno che porta allo sdoppiamento della riga, dobbiamo distinguere tra due situazioni:

1. il nucleo X , accoppiato ad A si trova nello stato ν_X (a bassa energia).
2. il nucleo X , accoppiato ad A si trova nello stato ν_X' (ad alta energia).

Come conseguenza di queste due possibili situazioni si ha che una parte di nuclei A risuoneranno ad un ν inferiore a ν_A , ($\nu_A - J/2$) ed un'altra parte ad una frequenza superiore ($\nu_A + J/2$).

Un discorso analogo va ripetuto per il nucleo X che sarà sempre un **doppietto**.

La distanza in Hz tra le righe del segnale di A e di X è detta **costante di accoppiamento** e deve essere uguale.

La costante di accoppiamento è un parametro che, come vedremo più avanti, non dipende dal campo magnetico applicato ma solo da alcune caratteristiche strutturali e geometriche della molecola.

Il chemical shift in questo caso corrisponde al centro del doppietto, ovvero il chemical shift osservabile in assenza di accoppiamento.

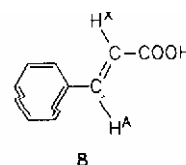
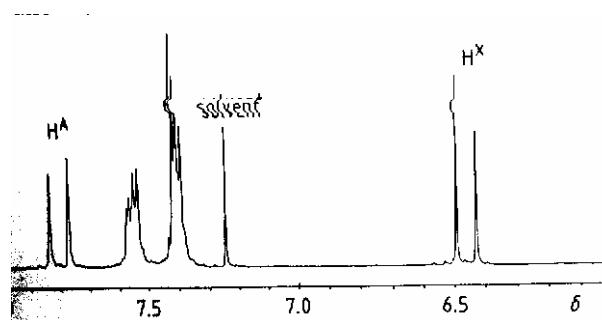
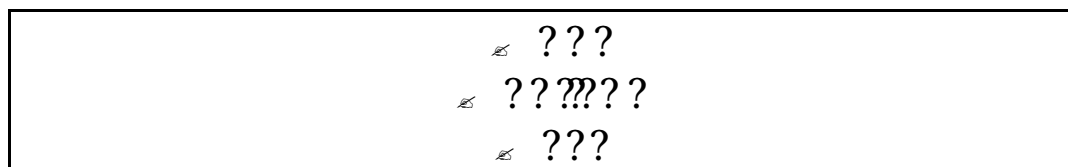


Figure I-19.
Part of the 250 MHz ^1H NMR spectrum of cinnamic acid (**8**) in CDCl_3 ; $\delta(\text{OH}) \approx 11.8$.

SISTEMA A 3 SPIN (AX_2)

Andiamo quindi a vedere cosa succede se l'accoppiamento avviene tra un CH ed un CH_2 che indichiamo come A ed X_2 rispettivamente.

In questo caso il nucleo A vede 4 differenti combinazioni degli spin del sistema X_2 e cioè:



per cui il suo segnale sarà composto da tre righe in un rapporto di intensità di 1:2:1 (tripletto). La riga centrale coincide anche con il chemical shift ed il valore di costante di accoppiamento si legge misurando la distanza in hertz fra la prima e la seconda riga o tra la seconda e la terza.

La porzione X dello spettro sarà ancora un doppietto, con le stesse caratteristiche di quelli già descritti nel paragrafo precedente, ovviamente l'integrale di questo segnale sarà il doppio rispetto a quello della parte A.

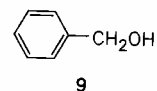
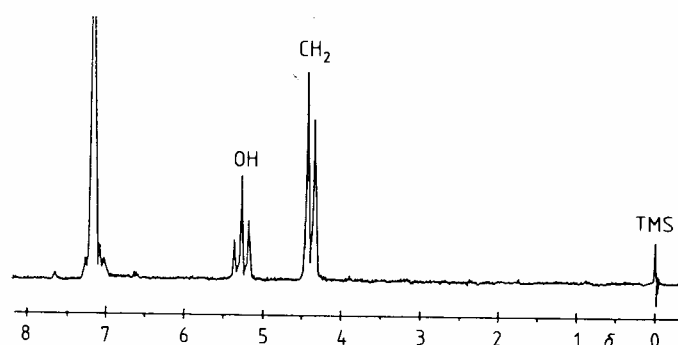
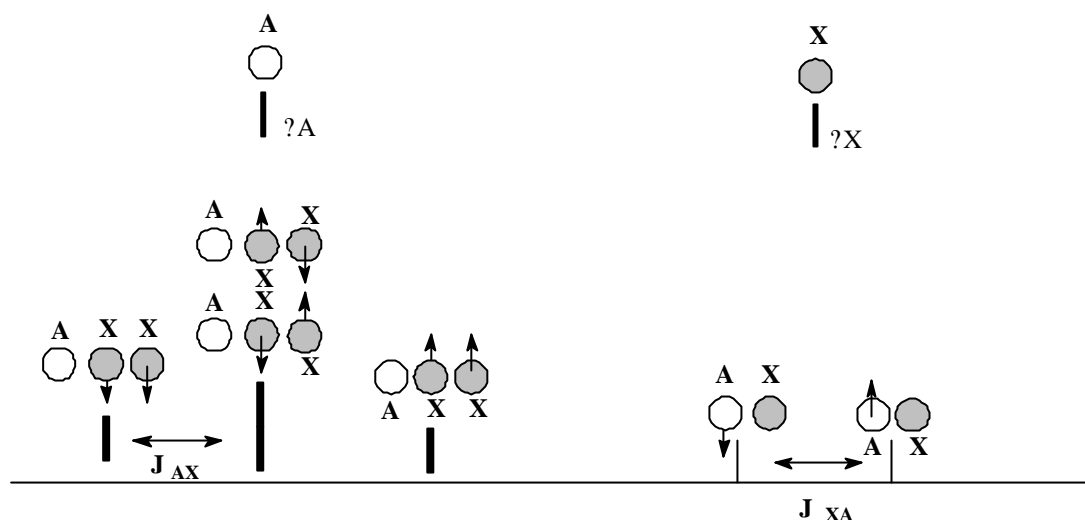


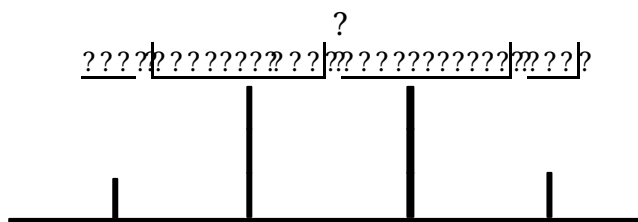
Figure 1-21. 60 MHz ^1H NMR spectrum of benzyl alcohol (**9**).

26

SISTEMA A 4 SPIN (AX_3)

Con un discorso analogo a quello fatto sino a questo punto si possono quindi prevedere le molteplicità di sistemi ancora più complessi come ad esempio AX_3 o... AX_n .

Ad esempio il sistema AX_3 di un **CH-CH₃** darà luogo a due segnali, il **CH** sarà un **quartetto** poichè vede le quattro possibili combinazioni degli spin dei tre protoni del metile:



Come si ricava dallo schema, **le intensità delle righe di un quartetto rispondono al rapporto 1:3:3:1** ed il valore della costante di accoppiamento può essere letto misurando la distanza tra qualsiasi coppia di righe consecutive ($1^\circ-2^\circ = 2^\circ-3^\circ = 3^\circ-4^\circ$). La porzione X3 sarà ancora una volta un doppietto, che integrerà 3 volte l'area del quartetto e che possiederà la stessa costante misurata nella porzione A,

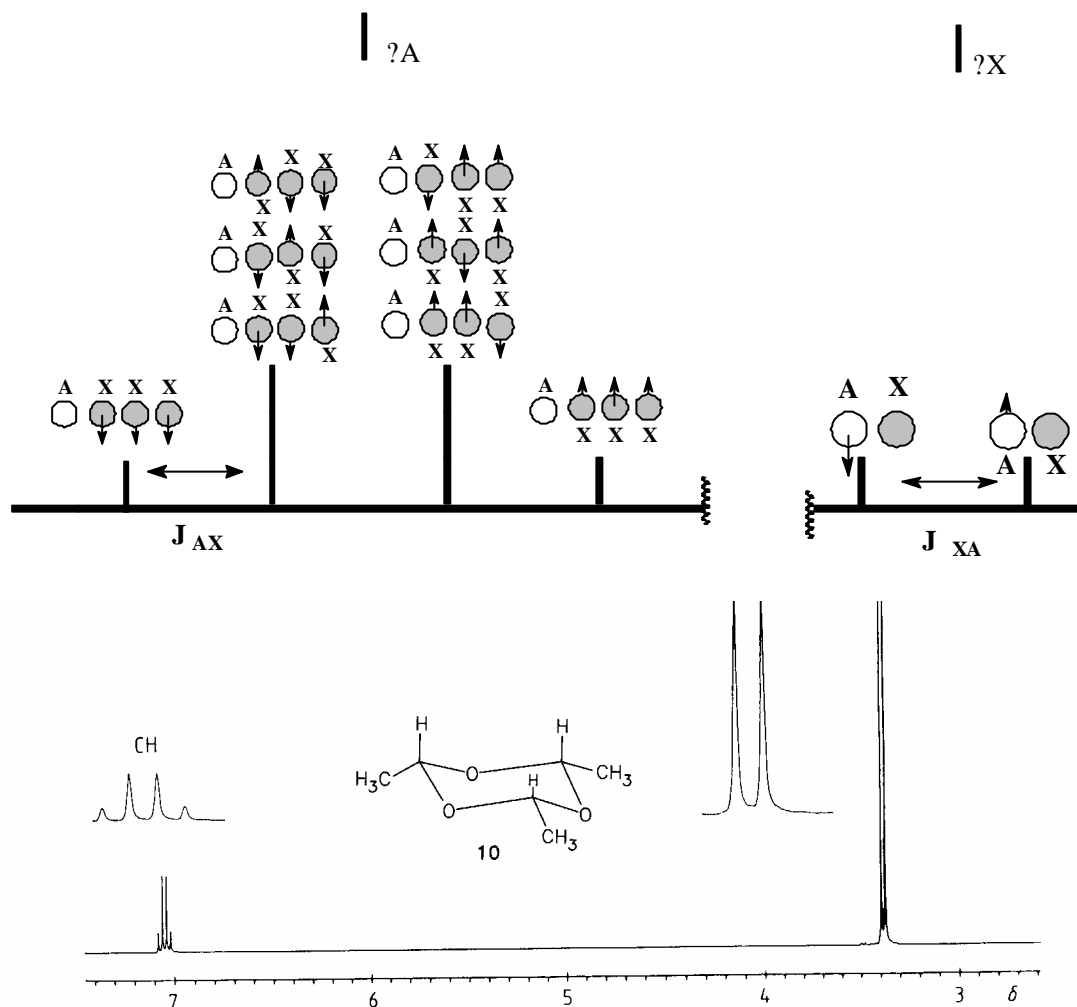


Figure 1-23. 250 MHz ^1H NMR spectrum of paraldehyde (10). The quartet and doublet are shown expanded, both by the same factor.

REGOLE DI MOLTEPLICITA'

La molteplicità dei segnali, come quelli visti nella prima parte di questo paragrafo, può essere calcolata tramite l'equazione:

$$M = 2nI + 1$$

Dove n è il numero di nuclei equivalenti con cui si ha l'accoppiamento. Per i nuclei con spin $\frac{1}{2}$, quelli che a noi interessano di più, l'equazione si semplifica in

$$M = 2n(1/2) + 1 = n + 1$$

Per cui si è soliti dire che :

- ≠ un CH che si accoppia con un protone è un doppietto
- ≠ un CH che si accoppia con 2 protoni equivalenti è un tripletto
- ≠ un CH che si accoppia con 3 protoni equivalenti è un quartetto
- ≠ un CH che si accoppia con 4 protoni equivalenti è un quintetto
- ≠ un CH che si accoppia con 5 protoni equivalenti è un sestetto
- ≠

sempre per nuclei con spin $\frac{1}{2}$ le intensità relative delle righe di un multipletto possono essere calcolate sulla base del triangolo di Pascal:

$n=0$						1						<i>singoletto</i>
$n=1$					1		1					<i>doppietto</i>
$n=2$				1		2		1				<i>tripletto</i>
$n=3$			1		3		3		1			<i>quartetto</i>
$n=4$		1		4		6		6		1		<i>quintetto</i>
$n=5$	1		5		10		10		5		1	<i>sestetto</i>

Ora siamo in grado di capire e descrivere completamente uno spettro semplice come ad esempio quello dell'etile acetato:

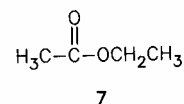
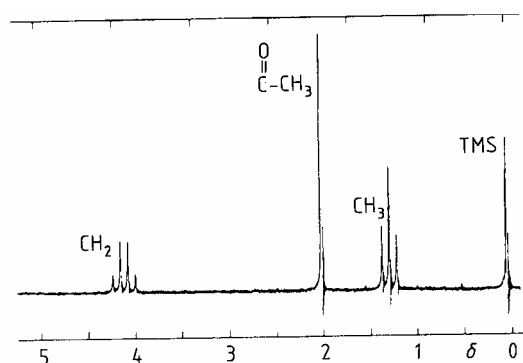


Figure 1-17.
90 MHz ^1H NMR spectrum of ethyl acetate $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ (7).

Abbiamo 3 tipi di segnali a circa 4 ppm c'è un quartetto, un singoletto a 2 ppm ed un tripletto a 1,5 ppm. Gli integrali (non riportati nel disegno ci danno un rapporto di 2:3:3.

Il quartetto è sicuramente un CH_2 che si accoppia con un metile, quindi con 3 protoni equivalenti, è inoltre molto deschermato e questo ci indica che è un gruppo direttamente legato ad un ossigeno.

Il metile che si accoppia con il CH_2 non può essere quello a 2 ppm perchè è un singoletto, sarà quindi il tripletto che si accoppia con 2 protoni equivalenti.

Andando a misurare la costante di accoppiamento nel quartetto e nel tripletto dovremmo inoltre trovare lo stesso valore, (nei limiti di tolleranza dell'errore sperimentale).

ACCOMPIAMENTO TRA TRE NUCLEI NON EQUIVALENTI (SISTEMA A TRE SPIN AMX).

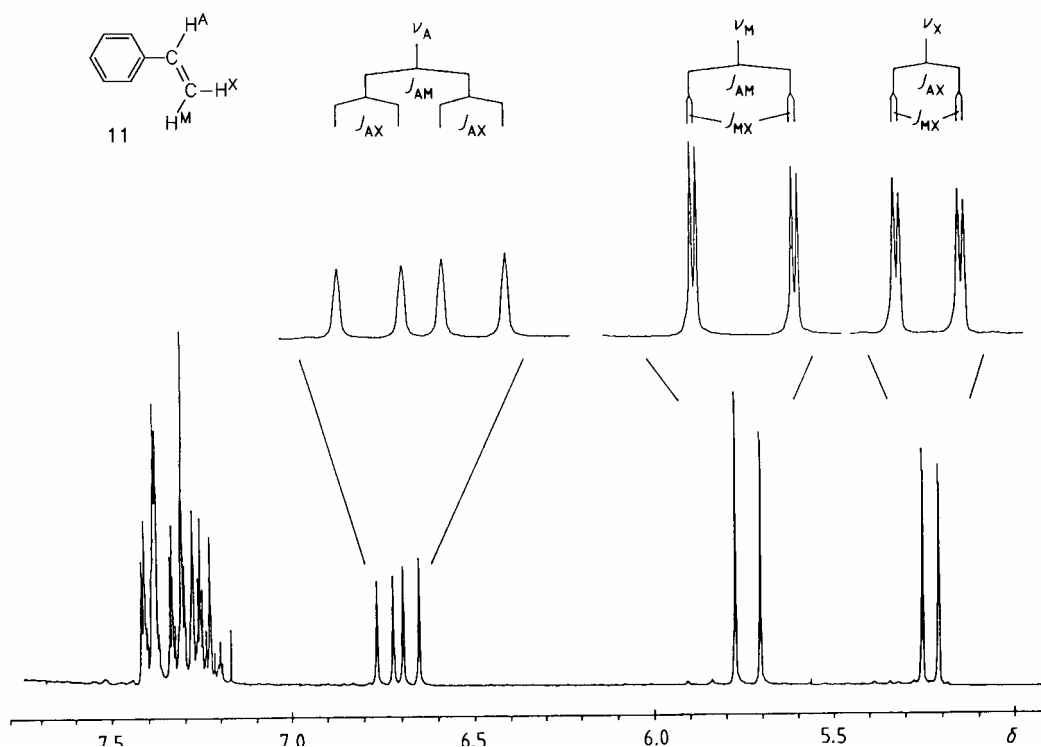
Si parla di sistema a tre spin quando ci sono almeno 3 nuclei non equivalenti reciprocamente accoppiati, come ad esempio nello stirene.

Il sistema a tre spin più semplice è l'AMX, in cui ciascun protone ha un suo chemical shift ben diverso dagli altri ed appare come un **doppietto di doppietti**. Vediamo come si genera un multipletto composto, come quello appena presentato.

Senza entrare nel merito dei valori esatti di accoppiamento, che sarà argomento delle lezioni successive generalizziamo il sistema di spin dello spettro dello stirene dicendo che il sistema AMX presenta tre costanti, una grande una media ed una piccola.

Il protone H si accoppia sia con M che con X, rispettivamente con una costante grande ed una media. La riga di H_A sarà quindi sdoppiata prima in un doppietto con una costante grande, poi, ciascuna linea del doppietto verrà a sua volta sdoppiata dalla costante media con X.

Il risultato finale è un **doppietto di doppietti**, 4 righe di intensità uguale caratterizzato dalla presenza di 2 costanti di accoppiamento. Una si legge tra la prima e la seconda riga ed una tra la prima e la terza.

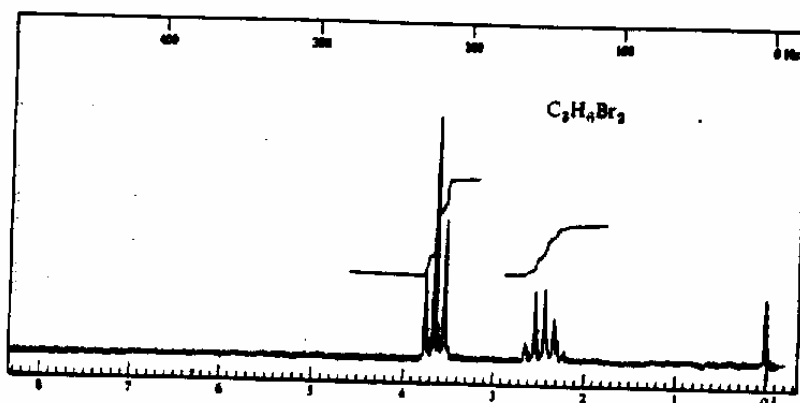
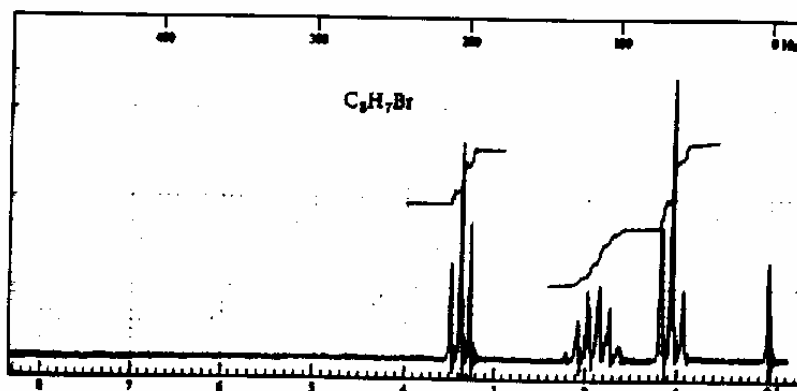
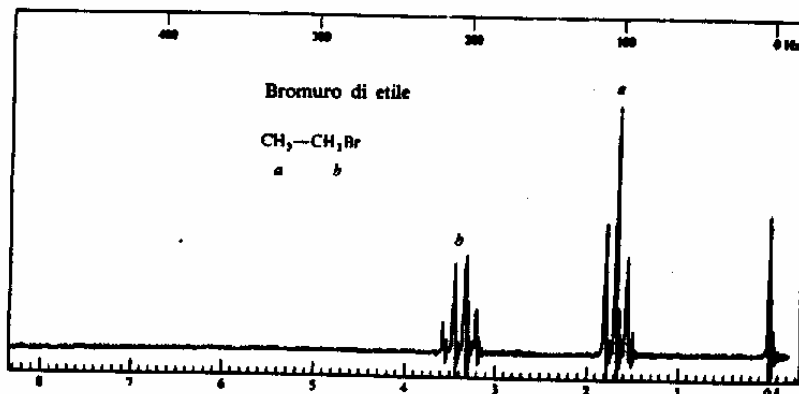


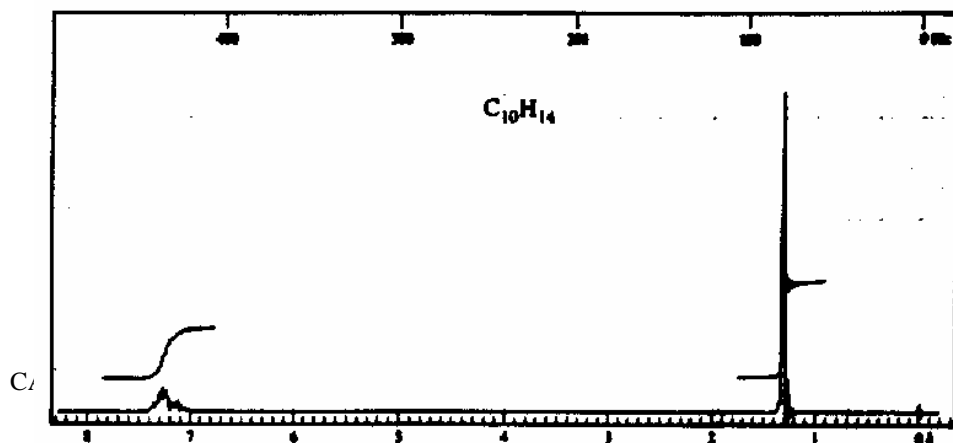
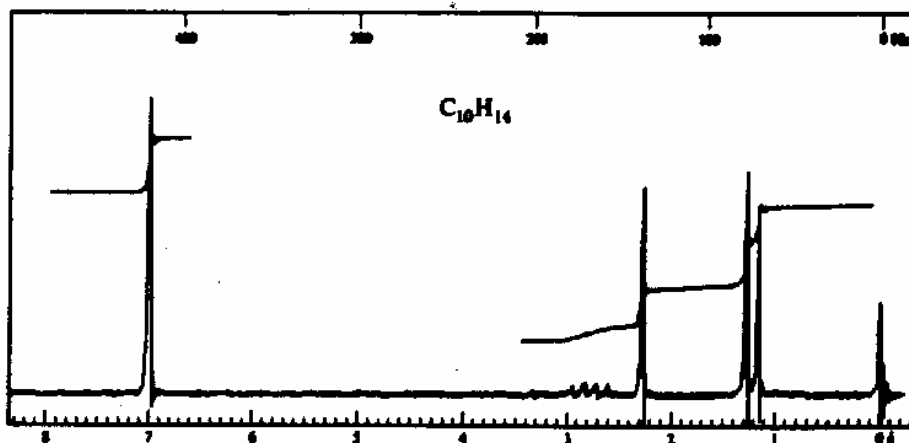
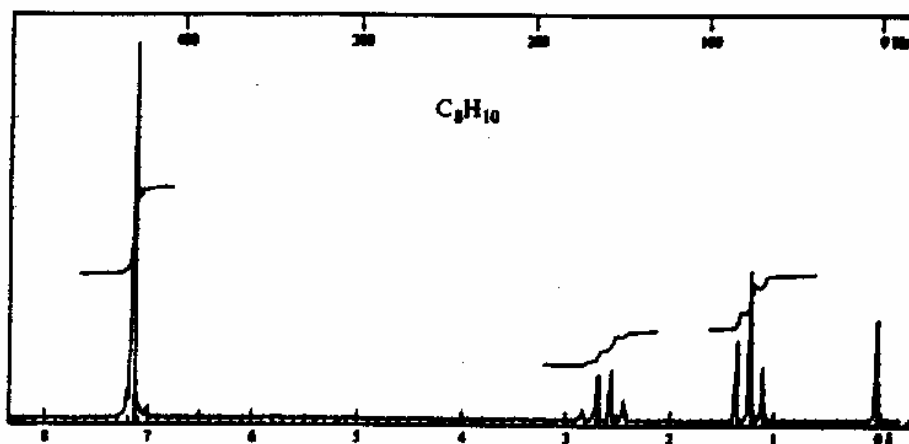
La stessa cosa va ripetuta per i protoni M ed X nei quali troveremo rispettivamente le costanti grande e piccola e media e piccola.

L'attribuzione appena fatta ci porta a concludere che in questo caso la costante che abbiamo definito grande è la $J_{A,M}$, la media è la costante $J_{A,X}$ e la piccola la $J_{M,X}$.

Sulla base di quanto detto sino a questo punto si può affermare che:

- ⚡ **NON E' POSSIBILE MISURARE LA COSTANTE DI ACCOPPIAMENTO TRA NUCLEI EQUIVALENTI**
- ⚡ **SISTEMI A DUE SPIN (DUE GRUPPI DI PROTONI EQUIVALENTI) SI ACCOPPIANO CON 1 COSTANTE e DANNO LUOGO A MULTIPLETTI SEMPLICI (singoleto, Doppietto....)**
- ⚡ **SISTEMI AD n SPIN (n GRUPPI DI PROTONI EQUIVALENTI) SI ACCOPPIANO CON n COSTANTI e DANNO LUOGO A MULTIPLETTI COMPOSTI (doppietto di doppietti, doppietto di tripletti ...)**





ckkkk

12. EQUIVALENZA SIMMETRIA E CHIRALITA'

Abbiamo visto che per uno spettro NMR sono valide le due regole:

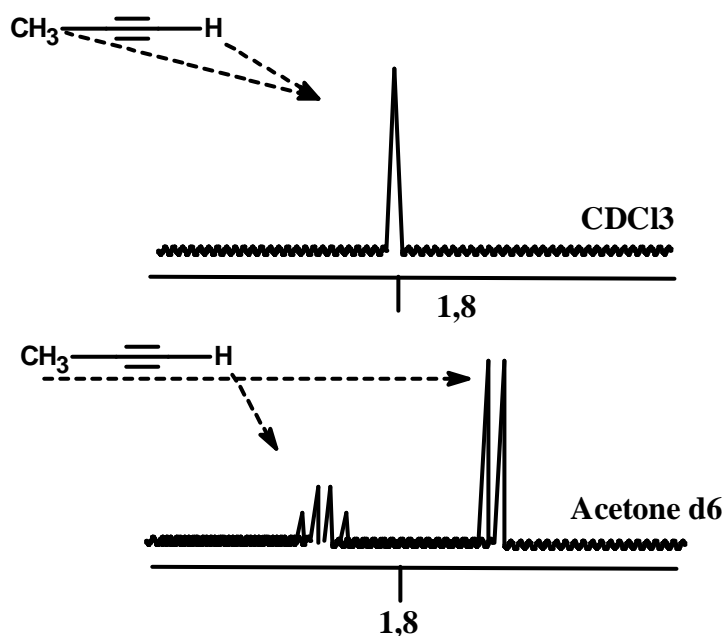
1. Nuclei equivalenti hanno la stessa frequenza di risonanza
2. e la costante di accoppiamento tra nuclei equivalenti non può essere osservata in spettri del primo ordine.

Vediamo quindi i vari tipi di equivalenza che possono esistere tra i protoni di una molecola.

EQUIVALENZA IN CHEMICAL SHIFT

E' l'ordine minore di equivalenza e non indica altro che una fortuita coincidenza di chemical shift. I nuclei possono essere chimicamente molto diversi tra loro

Una tale equivalenza può essere semplicemente rimossa cambiando il solvente di analisi

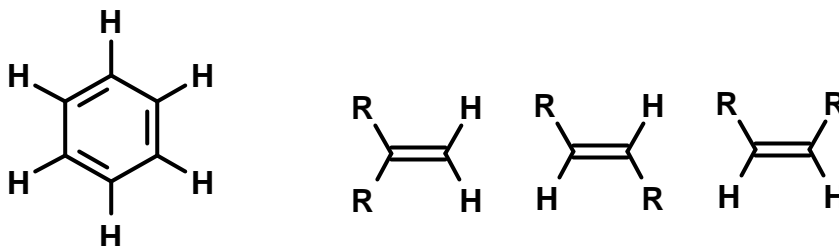


EQUIVALENZA PER SIMMETRIA MOLECOLARE

Si verifica quando la molecola possiede elementi di simmetria. In tal caso i vari protoni equivalenti avranno lo stesso chemical shift.

Numerosi sono gli esempi di questo tipo di simmetria:

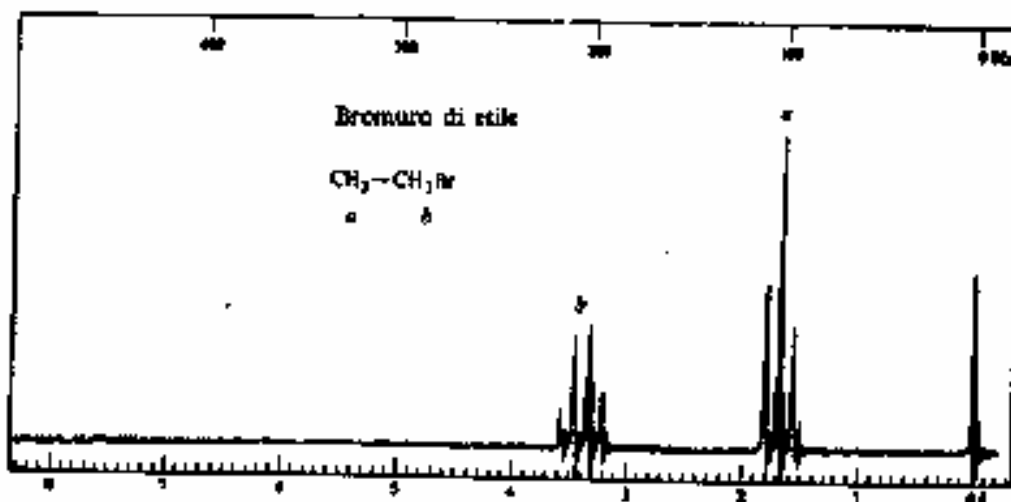
i sei idrogeni del benzene, o gli idrogeni di una olefina disostituita con due gruppi identici.



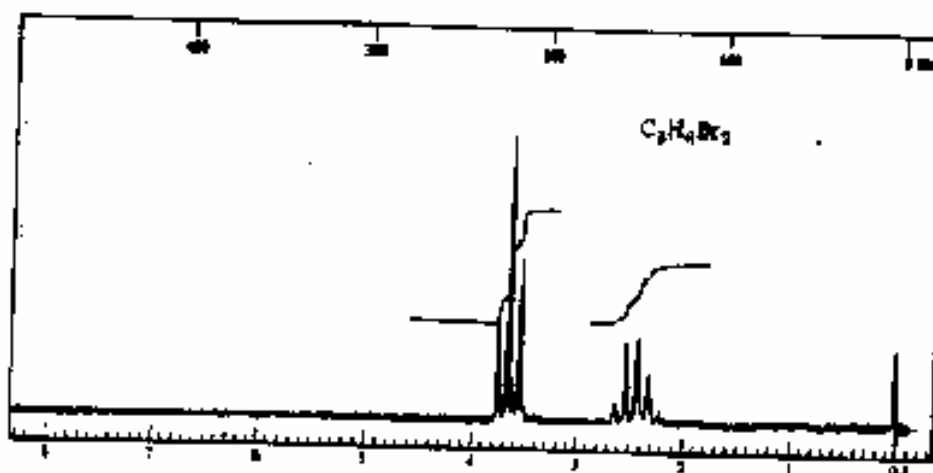
EQUIVALENZA MAGNETICA

Si definiscono magneticamente equivalenti quei nuclei che, non solo presentano lo stesso chemical shift, ma che si accoppiano nella stessa maniera con qualunque altro gruppo di protoni nella molecola.

Ad esempi nel caso del **bromuro di etile**, i tre idrogeno del metile sono magneticamente equivalenti così come i due protoni del metilene.

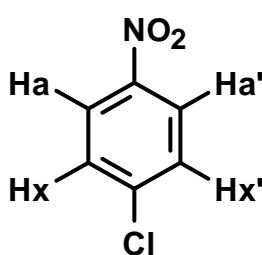


Oppure l'**1,3-dibromo propano** dove i metileni in 1 e 3 sono magneticamente e chimicamente equivalenti ma diversi dal metilene in posizione 2.



In molte molecole esistono protoni che sono tra loro chimicamente equivalenti e quindi hanno lo stesso c.s. , ma non sono magneticamente equivalenti perchè ciascuno di essi si accoppia con un altro protone con una costante di accoppiamento diversa.

Un esempio classico è quello dei derivati benzenici p-disostituiti:



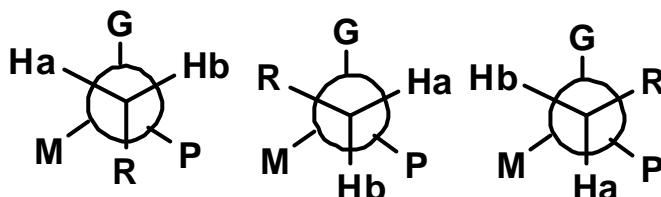
In questa molecola i due idrogeni in orto al nitro gruppo sono chimicamente equivalenti e lo stesso dicasi per gli idrogeni in orto al cloro. Essi però sono magneticamente non equivalenti poichè la J_{Ax} è differente dalla $J_{Ax'}$ e via dicendo.....

NON EQUIVALENZA CAUSATA DA CENTRI CHIRALI

Un gruppo metilenico legato ad un centro chirale è un gruppo prochirale di tipo diasterotopico.

I due atomi di idrogeno sono diasterotopici e quindi chimicamente non equivalenti. Il che significa che essi presentano un diverso chemical shift.

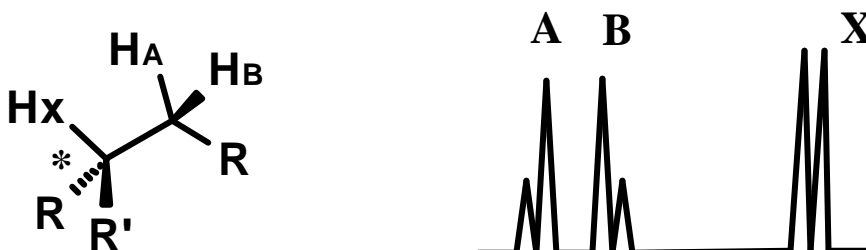
Cerchiamo di capire perché analizzando le proiezioni di Newman.



Non esistono elementi di simmetria, in ciascuno dei tre isomeri conformazionali Ha si trova in n intorno chimico diverso da Hb e pertanto avranno un diverso chemical shift.

Avendo un diverso chemical shift **i due protoni si accoppieranno tra di loro con una costante geminale e se sono presenti altri protoni si accoppieranno con questi con costanti diverse.**

In un caso come quello riportato nello schema si ottiene, dal punto di vista spettroscopico, un sistema a tre spin non equivalenti di tipo AMX



Quanto detto non è limitato all'atomo di carbonio chirale ma vale per tutti i centri chirali di una molecola.

La non equivalenza di chemical shift dovuta alla presenza di centri chirali si fa sentire anche su atomi o gruppi di atomi remoti rispetto al centro stesso. Un classico esempio è quello dei metili di un isopropile legato ad un centro chirale, come si vede nell'esempio seguente, i due metili danno luogo a due doppietti distinti.

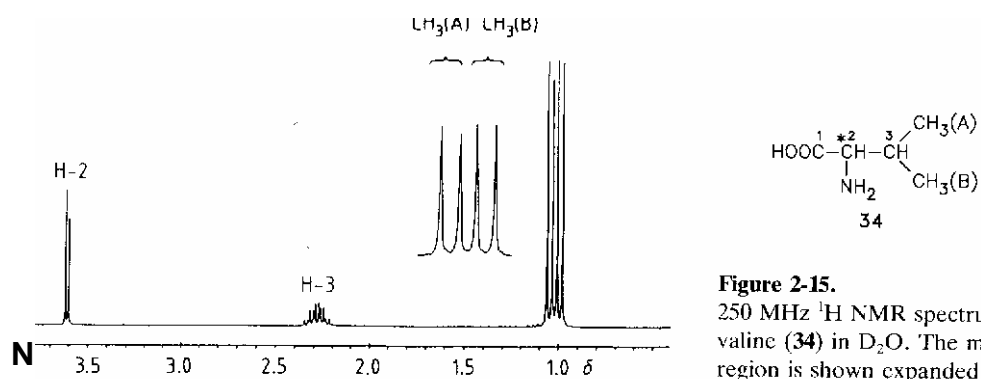


Figure 2-15.
250 MHz ^1H NMR spectrum of valine (**34**) in D_2O . The methyl region is shown expanded.

N
O
N

EQUIVALENZA PER EFFETTI CONFORMAZIONALI

Vi sono poi dei gruppi metilenici (CH_2) nei quali i due idrogeni risultano diastereotopici anche se la molecola è complessivamente achirale. Un esempio è il dietil acetale dell'etanaldeide, nel quale i due metileni di ciascun gruppo etile risultano diastereotopici, dando origine a multipletti più complessi rispetto al normale quartetto.

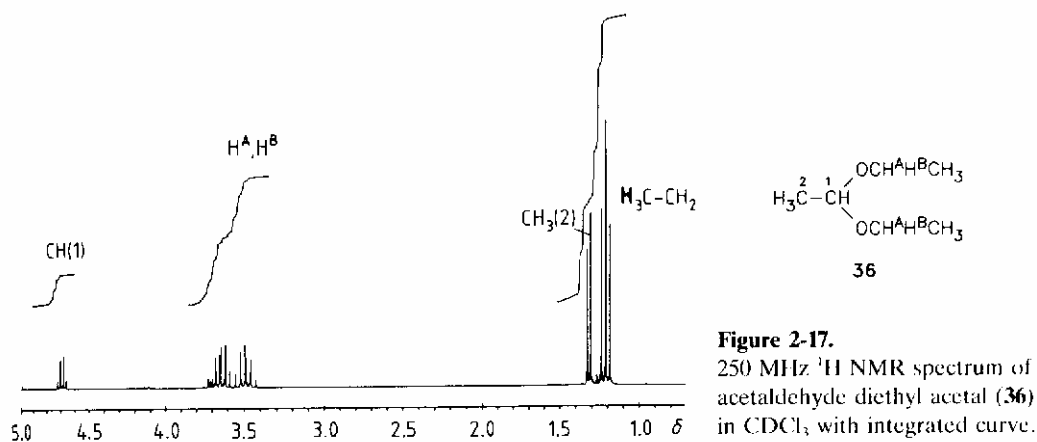
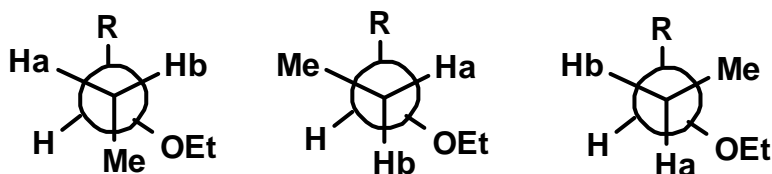


Figure 2-17.
250 MHz ^1H NMR spectrum of acetaldehyde diethyl acetal (**36**) in CDCl_3 with integrated curve.

Analogamente a quanto visto per i centri chirali, ricorrendo alle proiezioni di Newman si può facilmente rendere conto come l'intorno chimico dei due protoni metilenici sia sempre diverso.

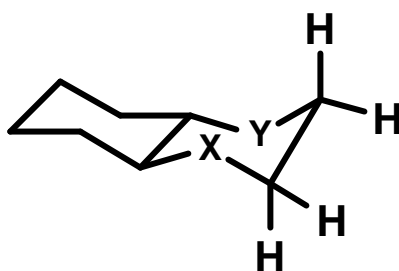


Questo comportamento non è tuttavia limitato ai diacetali.

La non equivalenza degli idrogeni metilenici del gruppo etile si riscontra anche nei solfossidi, negli esteri fosforici fononici etc.

Ragioni analoghe sono alla base del fatto che in derivati dell'etano 1,2-disostituiti con due gruppi diversi, i protoni metilenici non sono equivalenti.

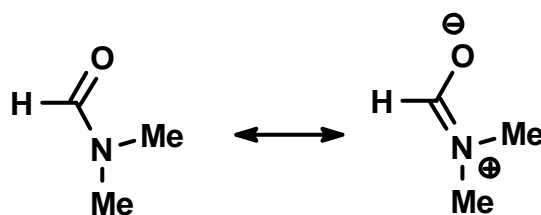
Questo è particolarmente evidente in molecole cicliche che non permettono la libera rotazione attorno al legame C-C dell'etano.



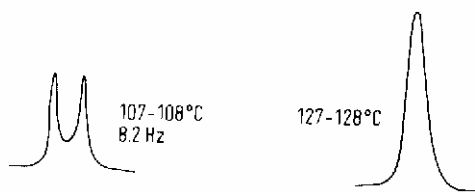
Dalla formula si può facilmente intuire di come i quattro nuclei siano confinati in intorni chimici differenti e posseggano pertanto un diverso valore di c.s.

Per concludere consideriamo il caso delle amidi. In questi composti la rotazione attorno al legame CN è lenta a causa della risonanza che conferisce a tale legame un parziale carattere di doppio legame.

Quando si osserva via NMR, lo strumento fotografa la molecola in una posizione ben definita in cui i due nuclei o gruppi di nuclei legati all'azoto risultano differenti.



In questi casi effettuando misure a temperature più elevate si può osservare la coalescenza dei due segnali relativi ai metili poichè aumentando l'energia del sistema aumenterà la velocità dello scambio per cui lo strumento vede una media del processo dinamico.



Il calcolo esatto del punto di coalescenza è un parametro molto interessante poiché permette di calcolare attraverso l'equazione di Enry (che non tratteremo) l'energia associata ad un processo dinamico lento, nel nostro esempio ci permette di calcolare l'energia associata alla rotazione del legame C-N.

13. SPETTRI DI ORDINE SUPERIORE

Nei paragrafi precedenti sono stati introdotti alcuni sistemi di spin che danno origine a spettri definibili di primo ordine (AX , AX_2 , AX_3 , AMX).

Uno spettro di primo ordine è composto da multipletti facilmente interpretabili, simmetrici, costituiti solo da righe fondamentali.

E si differenzia da uno **spettro di ordine superiore** che invece risulta di **difficile interpretazione, non simmetrico** e complicato dalla presenza di **righe di combinazione**.

Per convenzione, in uno spettro, indipendentemente dalla loro posizione assoluta in termini di chemical shift, i nuclei che si accoppiano (e che quindi costituiscono un sistema di spin) vengono indicati con delle lettere, utilizzando le prime lettere (A,B,C) e le ultime lettere dell'alfabeto (X,Y,Z) per indicare nuclei lontani, e le lettere intermedie (M,N,O) per nuclei più vicini.

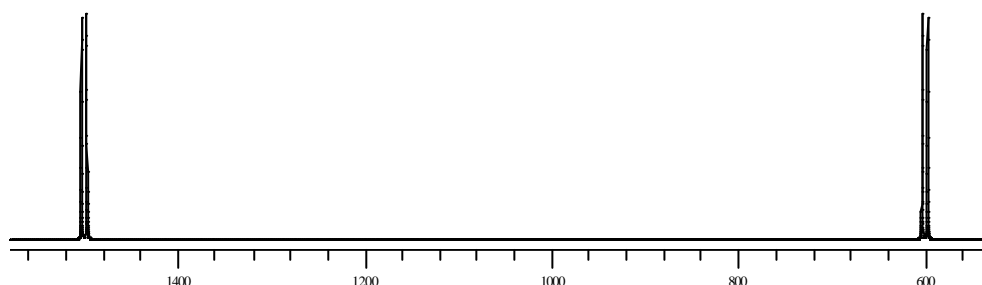
A,B,C.....M,N,O.....X,Y,Z

TMS

Se un insieme presenta più nuclei magneticamente equivalenti, che hanno cioè lo stesso c.s. si indica con i simboli A_2 , A_3 , M_2 , M_3 , X_2 , X_3etc..

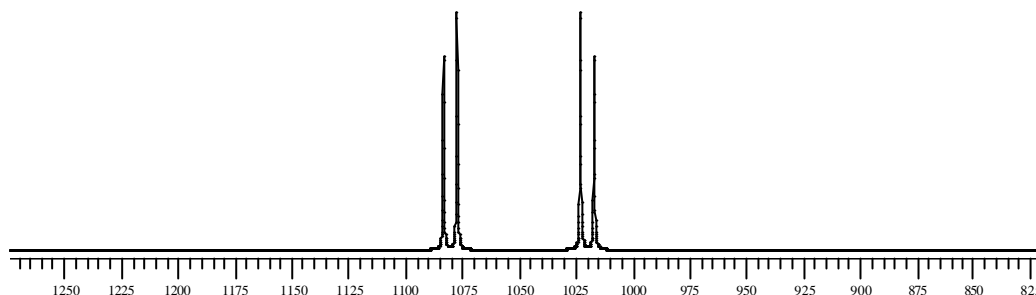
Iniziamo ora ad analizzare un esempio concreto cercando di capire come un sistema a due spin passa dal primo ordine ad un ordine superiore:

1. Un sistema a due spin si definisce **AX** quando il rapporto tra la differenza in chemical shift e la J_{AX} è superiore a 10. $J_{AX} > 10$. E' uno spettro di primo ordine, le quattro righe descrivono due doppietti simmetrici con le righe della stessa intensità

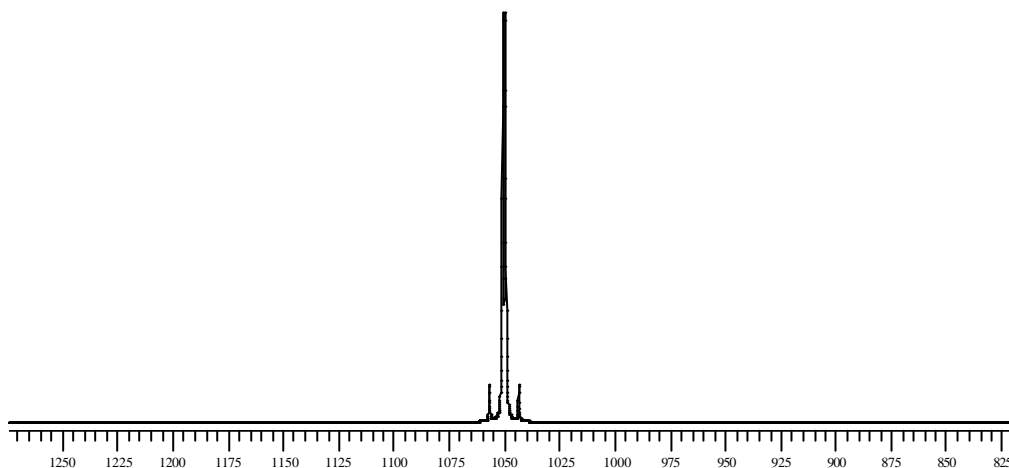


2. Lo stesso sistema viene definito **AM** quando $J_{AM} = 10$. Si inizia a passare in un ordine superiore, le righe dei doppietti non sono più

simmetriche e sono fortemente influenzate dall'effetto tetto. Lo spettro è ancora interpretabile solo perché il sistema di spin è molto semplice



3. Quando $\nu\nu/J_{AB} < 10$ si parla di sistema **AB** è un sistema pienamente di ordine superiore, le righe laterali iniziano a scomparire ed è impossibile misurare correttamente sia il valore di chemical shift che il valore di J.

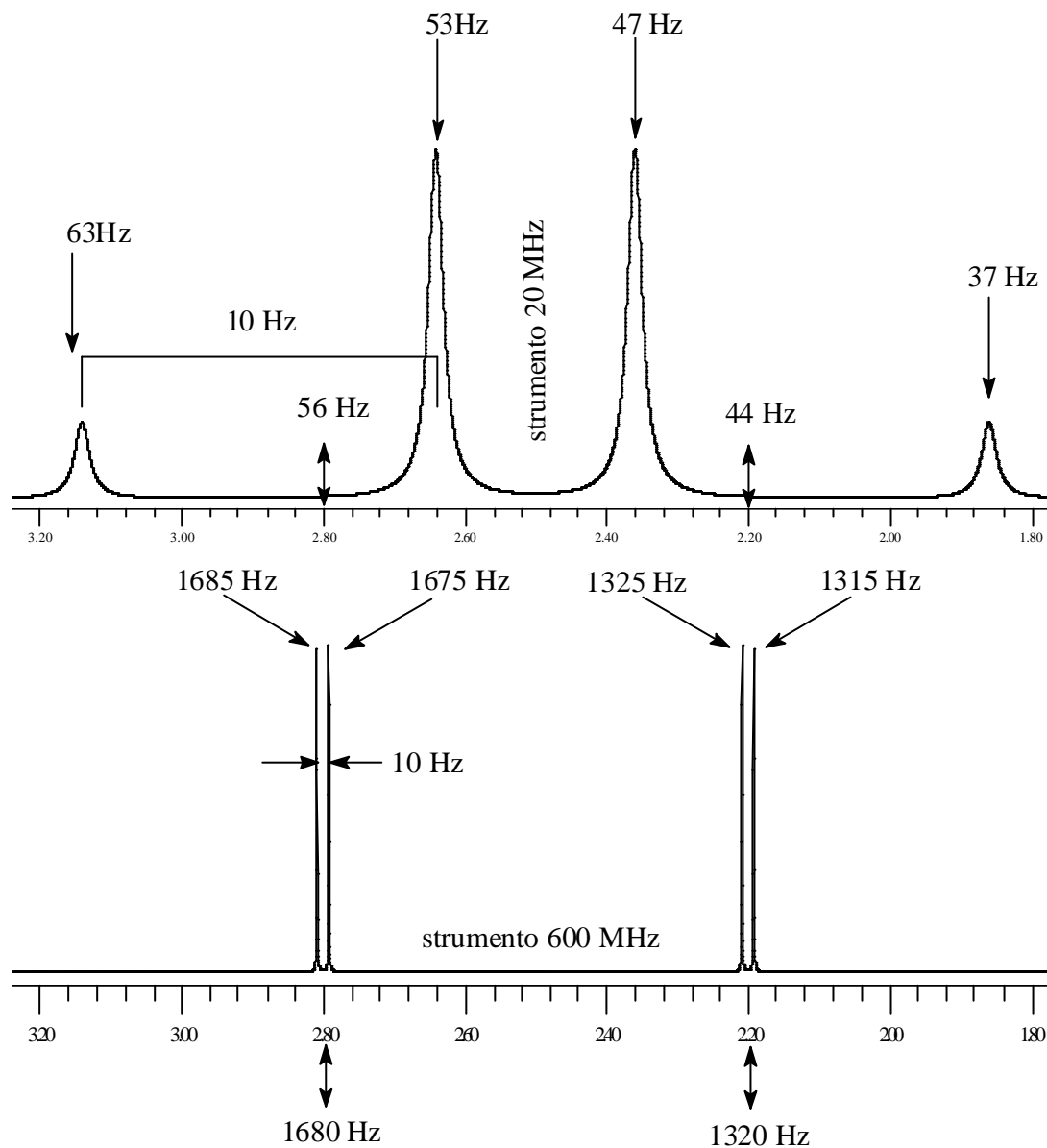


Dire $\nu\nu/J_{AB} < 10$, $\nu\nu/J_{AM} = 10$ o $\nu\nu/J_{AX} > 10$ equivale a dire $\nu\nu < 10 J_{AX}$, $\nu\nu = 10 J_{AM}$ o $\nu\nu > 10 J_{AX}$. Poiché il $\nu\nu$ è un parametro che è funzione del campo magnetico applicato ne consegue che anche l'ordine dello spettro sarà funzione del campo magnetico per cui un sistema di spin può apparire di ordine superiore in uno strumento a 60 MHz e risultare invece di primo ordine ad 900 MHz.

Dimostriamolo:

Consideriamo lo stesso sistema a 2 spin composto da due nuclei che risuonano rispettivamente a 2,2 ppm e 2,8 ppm e che si accoppiano con una costante di 10 Hz.

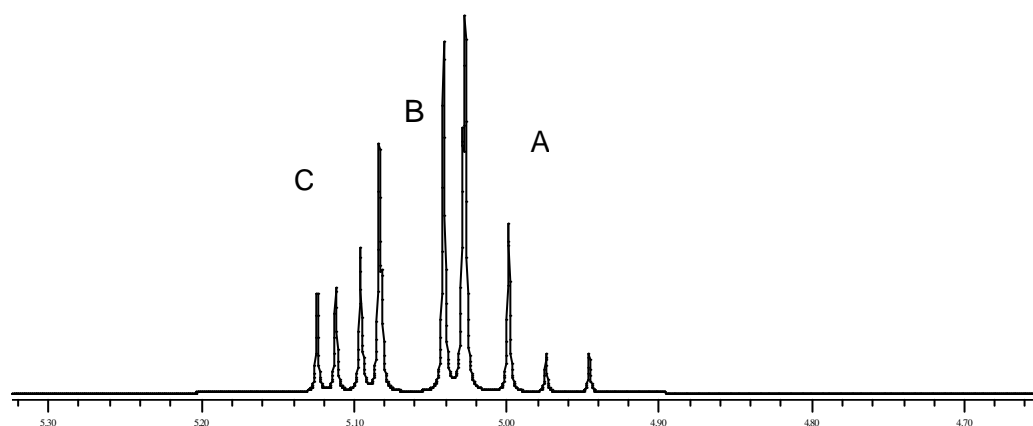
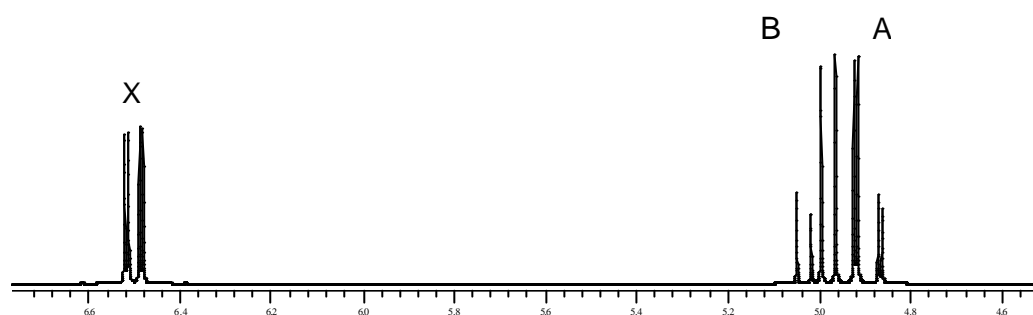
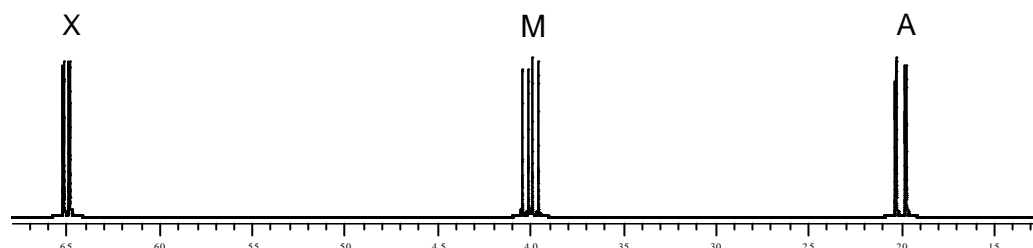
A questo punto simuliamo lo spettro di risonanza nucleare in due strumenti molto diversi : uno a 20 MHz ed uno a 600 MHz.



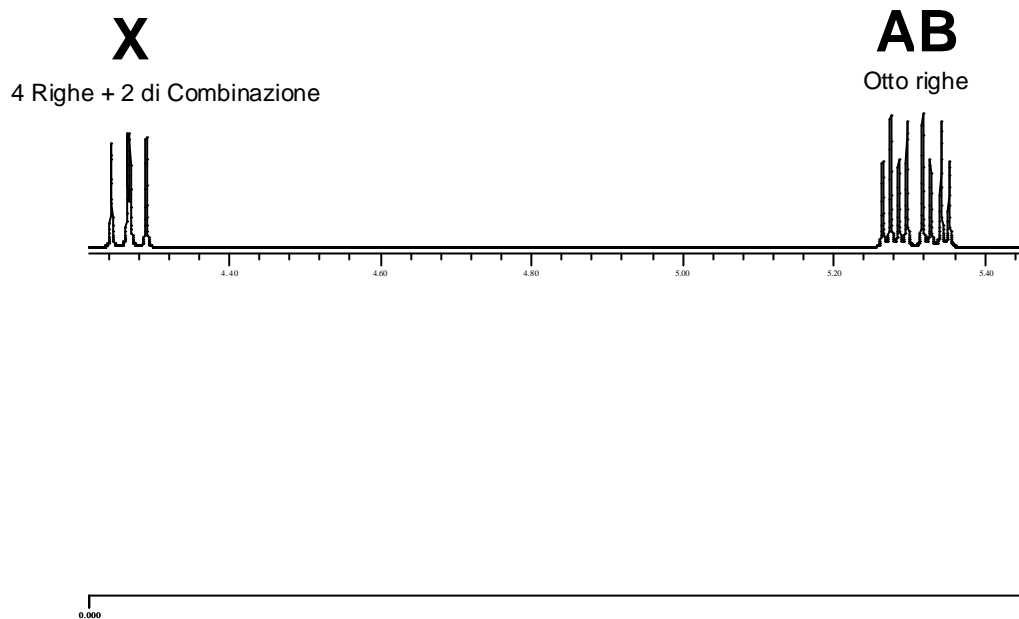
Si ottengono due spettri molto diversi, per capire perchè basta ricordare come viene calcolato il chemical shift e considerare che a 1 ppm di 20 MHz corrisponde a 20 Hz mentre 1 ppm di 600 MHz corrisponde a 600 Hz.

In gergo si dice che aumentando il campo magnetico aumenta la densità di hertz per ppm. Per questo motivo abbiamo che a 20 MHz $\Delta\nu = 12 \text{ Hz} \ll 10J$ ed il sistema è di ordine superiore (AB) mentre a 600 MHz $\Delta\nu = 360 \text{ Hz} \gg 10J$ ed il sistema è di primo ordine (AX).

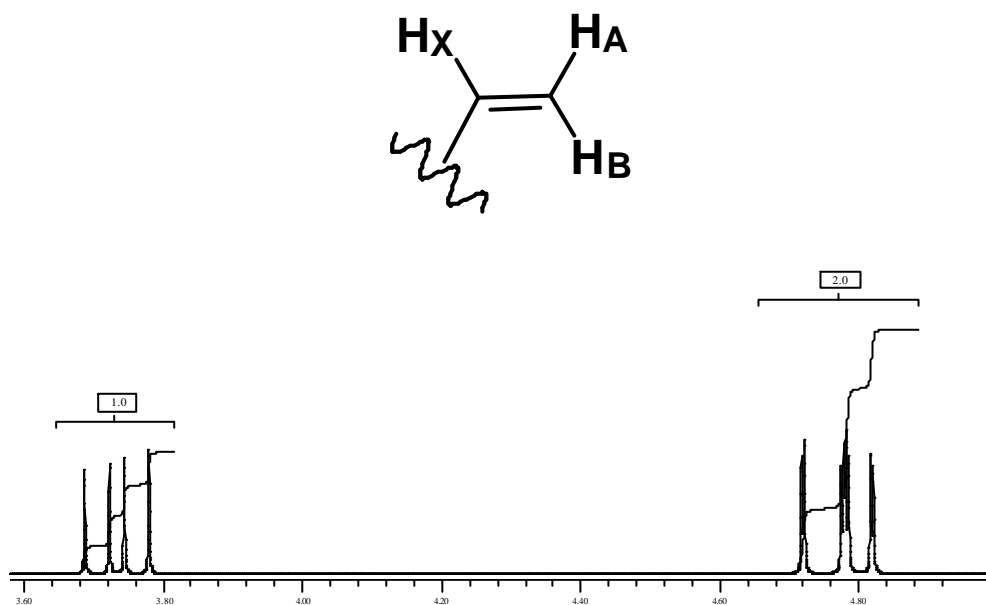
Con un ragionamento analogo è possibile capire come può variare l'ordine in un sistema a tre spin passando dal primo ordine (AMX) ad ordini superiori ABX e ABC.



Particolarmente interessante è il sistema di tipo **AMX**, in cui la porzione X dello spettro (4 righe) può essere trattata come un normale primo ordine anche se a volte (rarissimamente) compaiono due bande di combinazione di debolissima intensità che non vanno comunque considerate. La porzione **AB** rappresenta la parte dello spettro di ordine superiore e quindi non facilmente interpretabile è composta di otto righe la cui posizione ed intensità può variare notevolmente da caso a caso.



E' un caso molto frequente soprattutto nei sistemi allilici terminali come ad esempio:

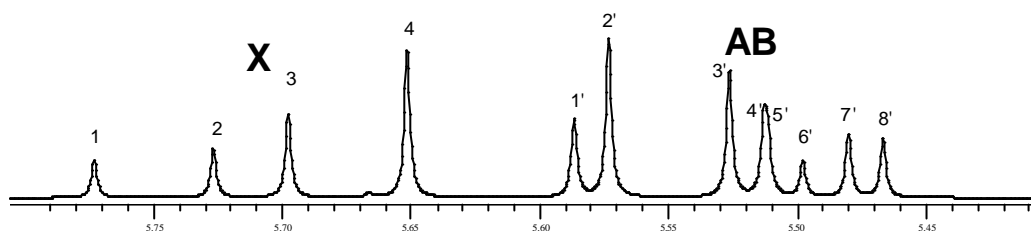


In un sistema come questo sono facilmente misurabili il chemical shift del protone X e le J_{XA} e J_{XB} , per quanto riguarda i chemical shift di A e B e la J_{AB} , sono parametri non direttamente ricavabili dall'analisi dello spettro,

bisogna ricorrere a programmi di simulazione in grado di ricostruire sistemi di ordine superiore.

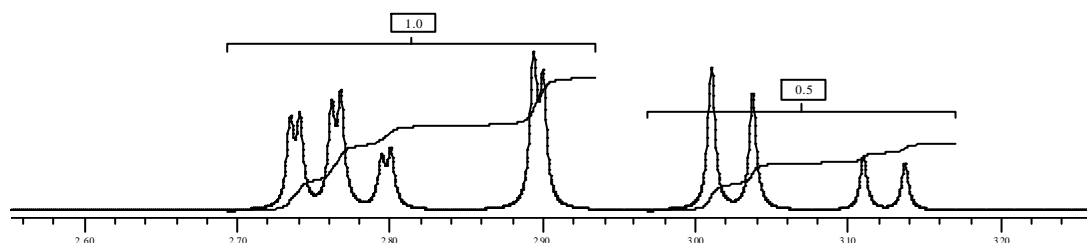
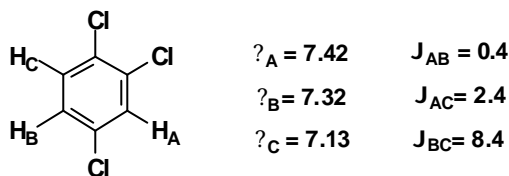
Se il Chemical shift del protone X è invece simile a quello di A e B si entra formalmente in un sistema ABC.

Con buona approssimazione esso può essere trattato come un sistema AB fintanto che l'effetto tetto non compromette la lettura della pseudo porzione X



Oltre questo punto la risoluzione di uno spettro di tipo ABC richiede una trattazione matematica tutt'altro che semplice. Abbiamo già detto che si ricorre a **programmi iterativi**. Il funzionamento di questi programmi è piuttosto meccanico, l'operatore imposta dei valori di τ e J abbastanza approssimati, a questo punto il computer inizia a calcolare spettri variando poco alla volta questi parametri fintanto che le righe ottenute non diventano sovrapponibili a quelle sperimentali.

Esempio di sistema ABC:

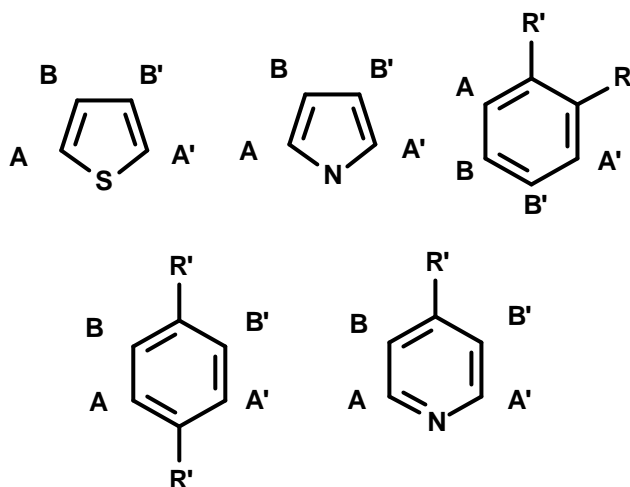


Classificazione dei Sistemi di Spin

N. di nuclei	Simbolo	Descrizione
1	A	H_A avente δ_A
2	AB	H_A ed H_B con δ_A e δ_B in cui $(\delta_A - \delta_B) < 10J_{AB}$
	AM	H_A ed H_M con δ_A e δ_M in cui $(\delta_A - \delta_M) \sim 10J_{AM}$
	AX	H_A ed H_X con δ_A e δ_X in cui $(\delta_A - \delta_X) > 10J_{AX}$
3	ABC	H_A, H_B, H_C con $\delta_A, \delta_B, \delta_C$ in cui tutte le $\Delta\delta$ sono minori di 10J.
	ABX	H_A, H_B, H_X con $\delta_A, \delta_B, \delta_X$ in cui $(\delta_A - \delta_B) < 10J_{AB}, (\delta_A - \delta_X) > 10J_{AX}$ e $(\delta_B - \delta_X) > 10J_{BX}$
	AMX	H_A, H_M, H_X con $\delta_A, \delta_M, \delta_X$ in cui $(\delta_A - \delta_M) \sim 10J_{AM}, (\delta_X - \delta_M) \sim 10J_{XM}$ $(\delta_A - \delta_X) > 10J_{AX}$.
4	AA'BB'	H_A, H_B con, $J_{AB}, J_{A'B'}, J_{AB'}$ e $J_{A'B}$
	AA'XX'	H_A, H_X con, $J_{AX}, J_{A'X'}, J_{AX'}$ e $J_{A'X}$

Tra i sistemi a 4 spin molto comune è il caso AA'BB', che coinvolgono protoni chimicamente ma non magneticamente equivalenti.

Alcune strutture che presentano questo tipo di spettro sono le seguenti:



In tutti questi casi è ovvio la natura dei sostituenti è fondamentale per cui si può passare con semplicità al primo ordine AA'XX'.

SISTEMA	N° LINEE
A _n	1
AX	4
AB	4
AMX	12
ABX	12 (+2 Combinazione)
ABC	12 (+3 Combinazione)
A ₂ X	5
A ₃ X	6
A ₃ X ₂	7
A ₆ X	9
AA'BB'	24
AA'XX'	20