

NMR MULTINUCLEARE

Nuclei di atomi presenti nei composti organici

130 isotopi con $I > 0$

33 isotopi con $I = \frac{1}{2}$

TABELLA 6.1 Dati di risonanza magnetica nucleare utili relativi ad alcuni nuclidi discussi in questo capitolo.

Isotopo	Numero quantico di spin	Abbondanza naturale %	Ricettività relativa ^a	Frequenza (MHz) a 7046 T	Composto di riferimento primario	Intervallo tipico di chemical shift (ppm)
¹ H	$\frac{1}{2}$	99.9885	1.000	300.000	Si(CH ₃) ₄	da 10 a 0
² H	1	0.0115	3.7×10^{-2}	46.052	Si(CD ₃) ₄	da 10 a 0
³ H	$\frac{1}{2}$	0	0	319.993	Si(CT ₃) ₄	da 10 a 0
¹¹ B	$\frac{3}{2}$	80.1	0.132	96.269	BF ₃ · Et ₂ O in CDCl ₃	da 135 a -130
¹³ C	$\frac{1}{2}$	1.07	1.70×10^{-4}	75.451	Si(CH ₃) ₄	da 220 a 0
¹⁴ N	1	99.632	1.00×10^{-3}	21.686	¹⁴ NH ₃ (1) ^b	da 900 a 0
¹⁵ N	$\frac{1}{2}$	0.632	3.84×10^{-6}	30.419	¹⁵ NH ₃ (1) ^b	da 900 a 0
¹⁷ O	$\frac{5}{2}$	3.7×10^{-2}	2.81×10^{-2}	40.670	H ₂ O	da 1700 a -50
¹⁹ F	$\frac{1}{2}$	100	0.834	282.387	CFCl ₃	da 276 a -280
²⁷ Al	$\frac{5}{2}$	100	0.207	78.232	Al(NO ₃) ₃ (aq)	da 250 a -200
²⁹ Si	$\frac{1}{2}$	4.6832	3.68×10^{-4}	59.648	Si(CH ₃) ₄	da 175 a -380
³¹ P	$\frac{1}{2}$	100	6.65×10^{-2}	121.554	85% H ₃ PO ₄ (aq)	da 270 a -480
¹⁹⁵ Pt	$\frac{1}{2}$	33.832	3.51×10^{-3}	65.473	Na ₂ PtCl ₆ (aq)	da 7500 a -6500

^a Relativo a ¹H

^b A 25 °C

¹⁵N, ¹⁹F, ³¹P, ²⁹Si i più usati dal chimico organico

¹⁵N-NMR

Azoto importante in chimica organica delle sostanze naturali, farmacologia, biochimica

Molti composti azotati di interesse biologico (alcaloidi, peptidi, proteine, acidi nucleici)

¹⁴N, $I = 1$, $\gamma = 1.9338 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1}\text{s}^{-1}$, bassa frequenza di Larmor, nucleo quadrupolare, segnali molto allargati, non usato in NMR

¹⁵N, $I = \frac{1}{2}$, $\gamma = -2.7126 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1}\text{s}^{-1}$, bassa frequenza di Larmor, scarsa abbondanza isotopica
bassa sensibilità (superabile con arricchimento isotopico e tecniche inverse).
Lunghissimi tempi di rilassamento, ridotti con l'aggiunta di Cr(III) paramagnetico.

NOE nel disaccoppiamento dal protone

$$\text{NOE max} = \gamma_{\text{H}}/2\gamma_{\text{N}} = -5$$

Posta = 1 l'intensità del segnale originale si ha:

Aumento max di sensibilità = -4 (1 - 5)

Molti fattori concorrono al rilassamento dipolare,

per cui se per es NOE = -1 si ha scomparsa del segnale.  Inverse Gated decoupling

^{15}N -NMR – CHEMICAL SHIFT

Intervallo: 0 – 900 ppm

Riferimento: NH_3 liquida (standard esterno)

Da 0 a 500 la maggior parte delle risonanze

La presenza del doppietto elettronico conferisce proprietà peculiari al comportamento NMR dell'azoto.

Es:

sensibilità alle variazioni di solvente maggiore rispetto al ^{13}C (intervallo di 45 ppm)

Comportamento alla protonazione diverso per N eterociclici (schermaggio)
o ammine alifatiche (deschermaggio)

¹⁵N-NMR – CHEMICAL SHIFT

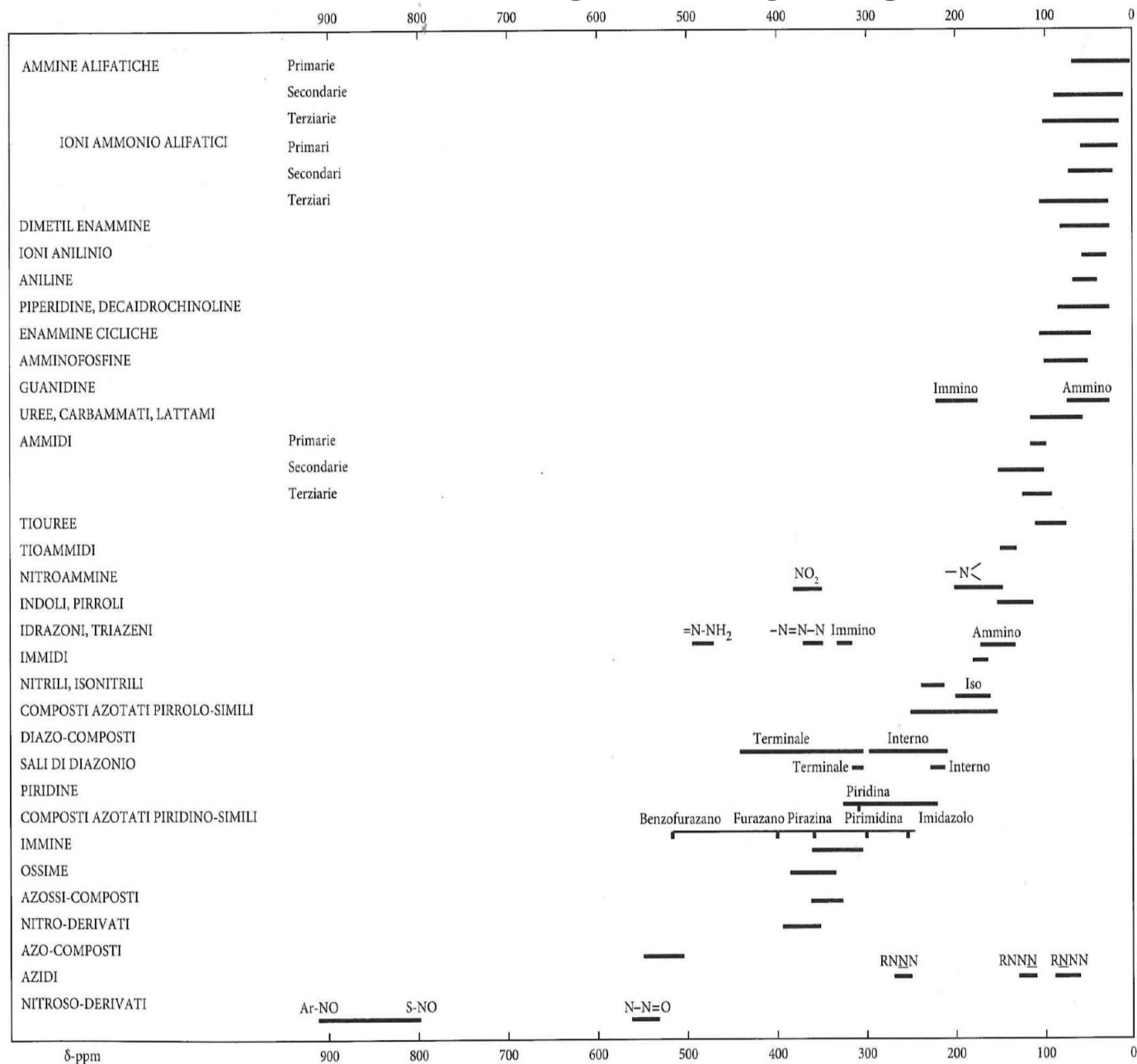


FIGURA 6.1 Intervalli di spostamenti chimici per vari composti e gruppi funzionali azotati. Adattata da Levy e Lichter (1979).

^{15}N NMR – ACCOPPIAMENTI

Tabella 6.2 Tipiche costanti di accoppiamento J relative a $^{15}\text{N}^a$.

Costante di accoppiamento	Intervallo tipico di valori (Hz)
$^1J_{\text{NH}}$	da -40 a -136
$^2J_{\text{NH}}$	da -15 a +15
$^1J_{\text{NC}}$	da -77.5 a +36
$^1J_{\text{NN}}$	da -25 a +15
$^1J_{\text{NP}}$	da -82 a +92
$^1J_{\text{NSi}}$	<20

^a Vedi Witanowski *et al.* (1986, 1993) e Berger *et al.* (1997).

Accoppiamenti $^{15}\text{N} - ^1\text{H}$ non osservabili negli spettri ^1H NMR

Accoppiamenti $^{15}\text{N} - ^1\text{H}$, $^{15}\text{N} - ^{19}\text{F}$, $^{15}\text{N} - ^{31}\text{P}$ osservabili negli spettri ^{15}N NMR

Accoppiamenti $^{15}\text{N} - ^{13}\text{C}$ non osservabili nei rispettivi spettri

SPETTRI ^{15}N -NMR

^{15}N NMR 30.4 MHz

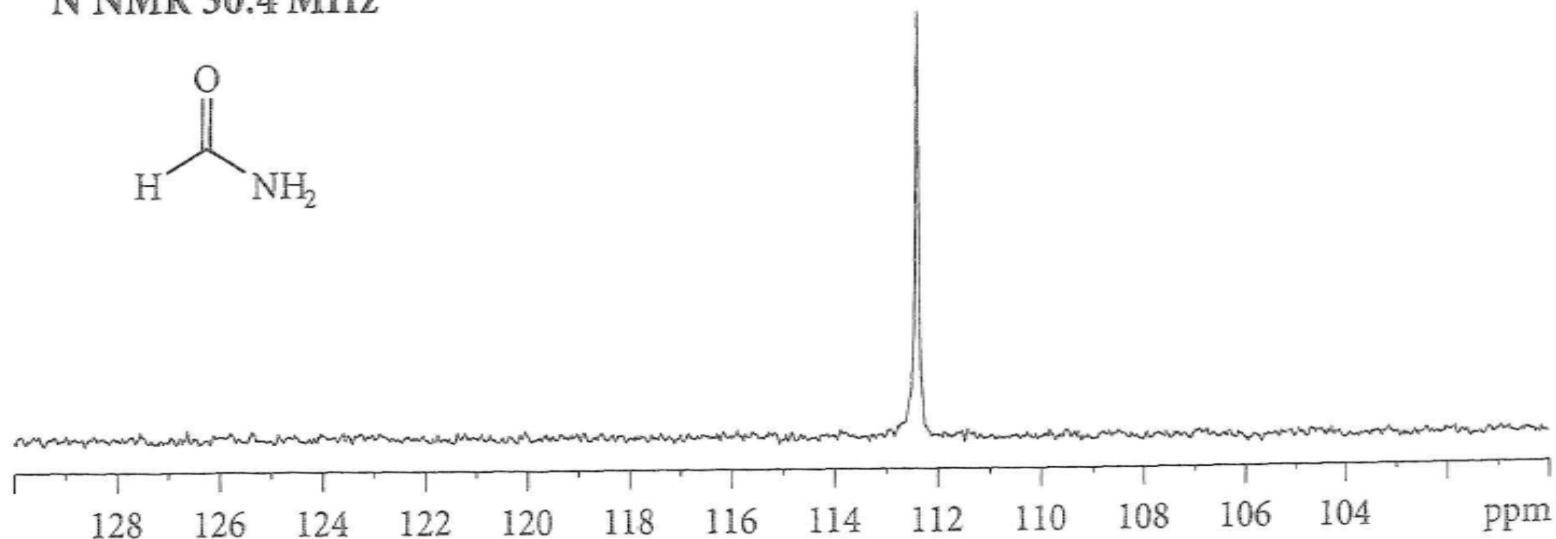
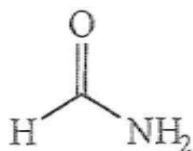


FIGURA 6.2 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della formammide in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno.

Formammide

Il segnale prima del processamento dello spettro è negativo causa effetto NOE.

SPETTRI ^{15}N -NMR

^{15}N NMR 30.4 MHz

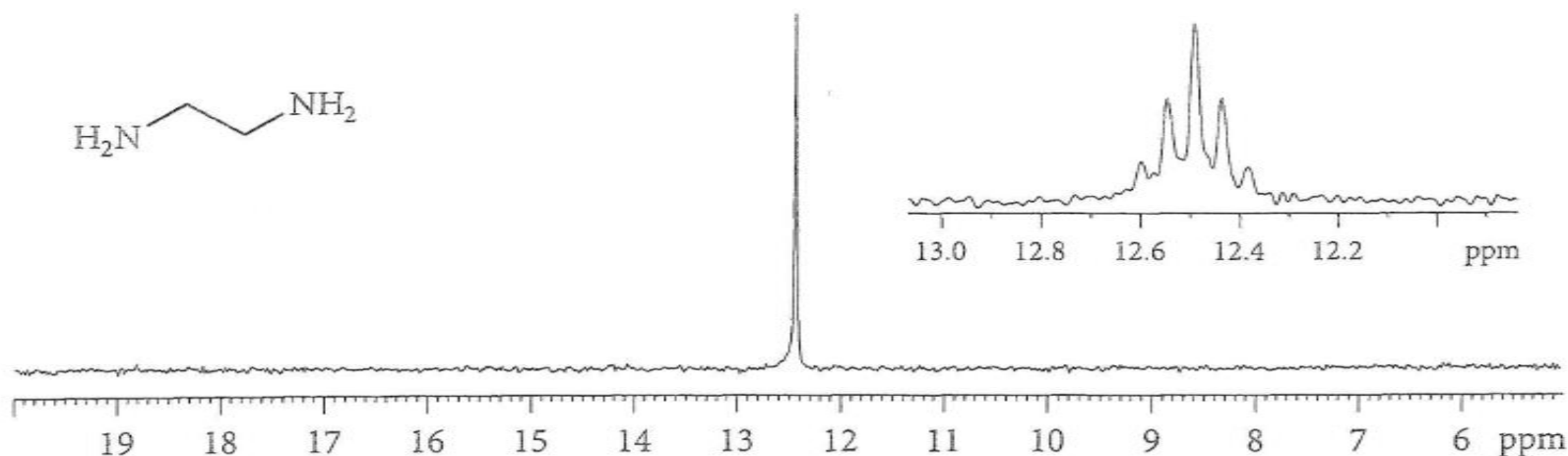


FIGURA 6.3 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della etilendiammina in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno. Lo spettro ^{15}N NMR accoppiato con il protone è mostrato nell'inserto.

Etilendiammina spettro disaccoppiato e accoppiato

SPETTRI ^{15}N -NMR

^{15}N NMR 30.4 MHz

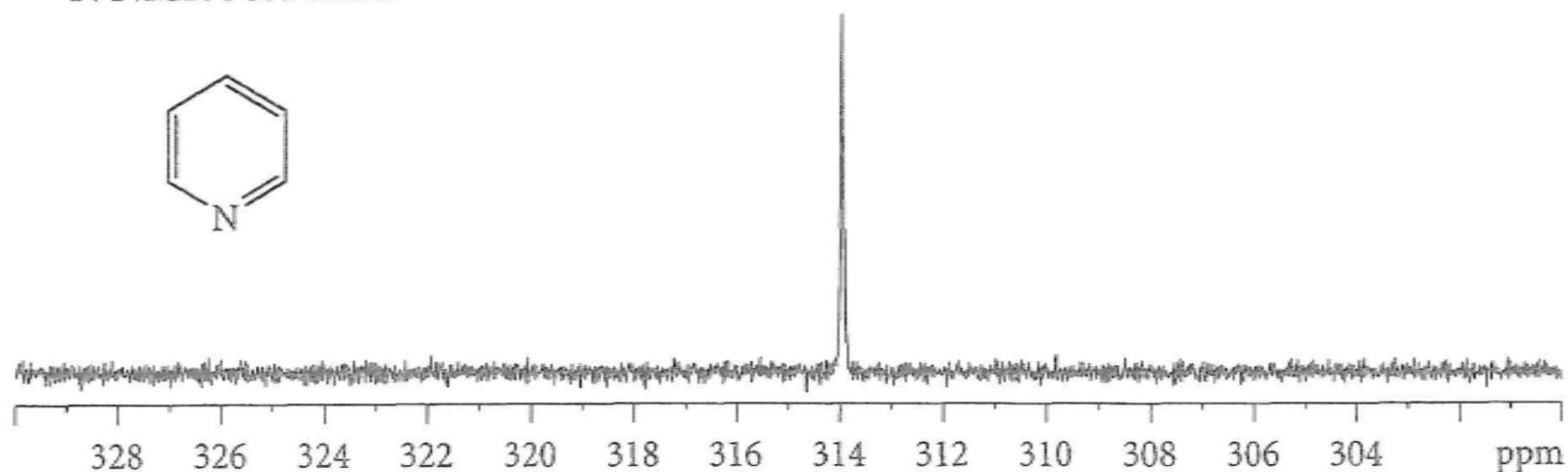


FIGURA 6.4 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della piridina in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno.

Piridina spettro disaccoppiato

SPETTRI ^{15}N -NMR

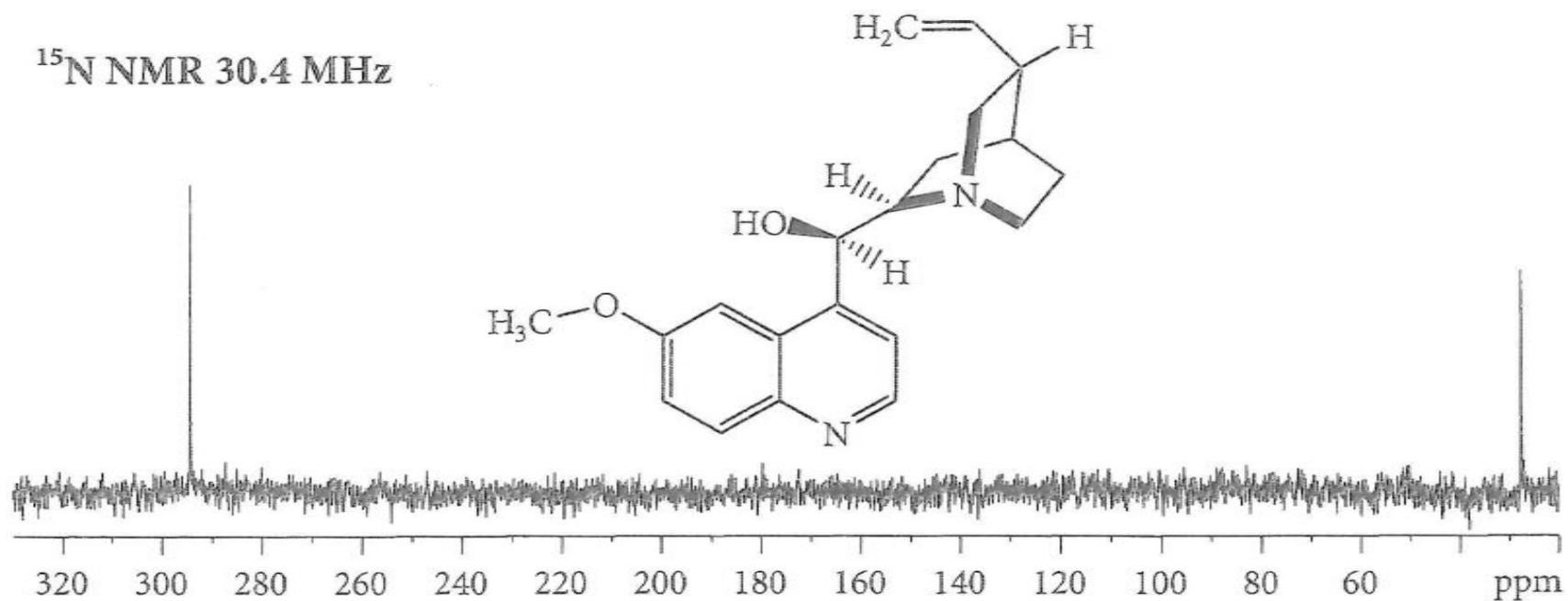
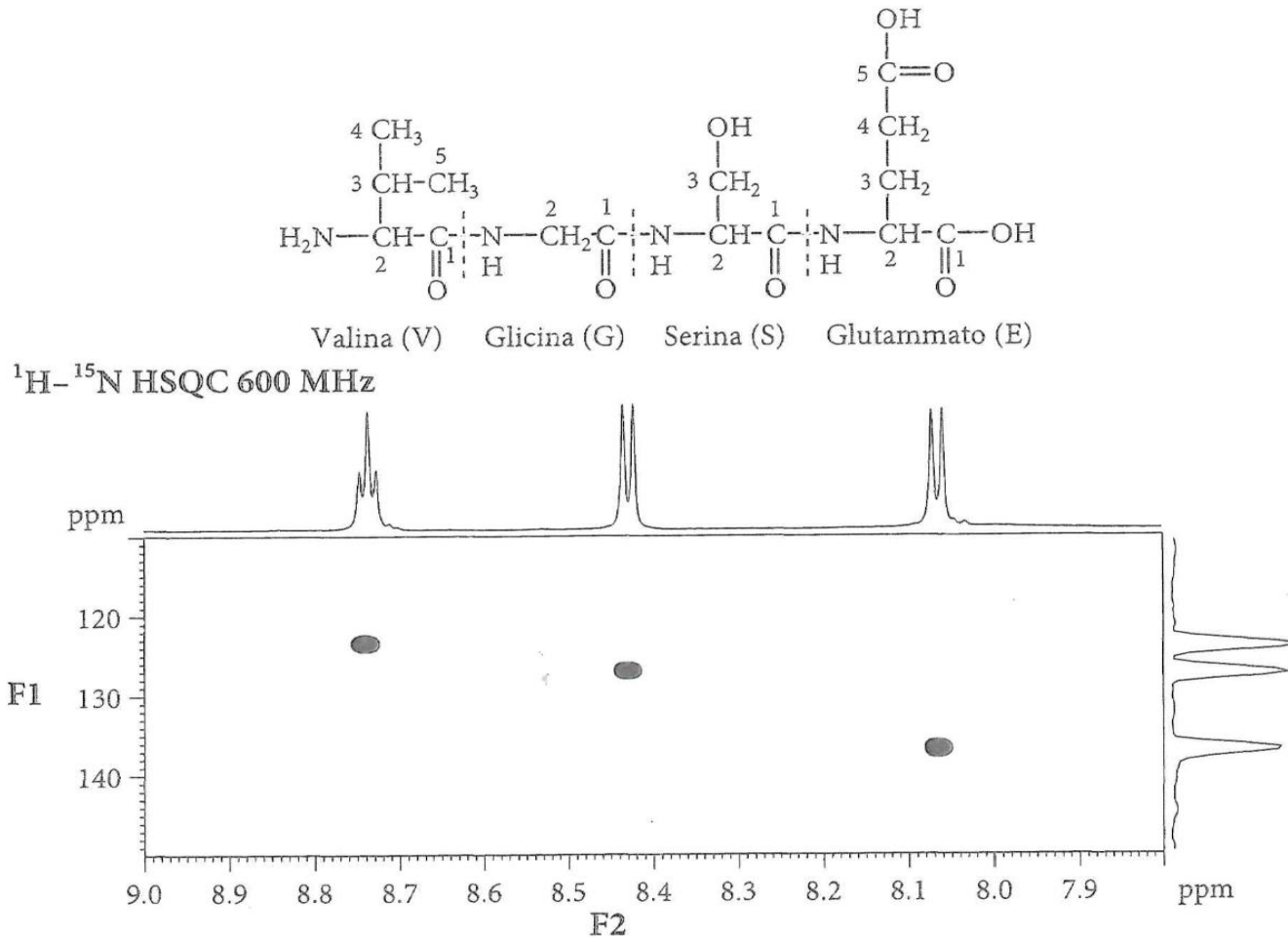


FIGURA 6.5 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della chinina in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno.

Chinina

SPETTRI 2D ^{15}N NMR

^1H - ^{15}N HSQC peptide VGSE

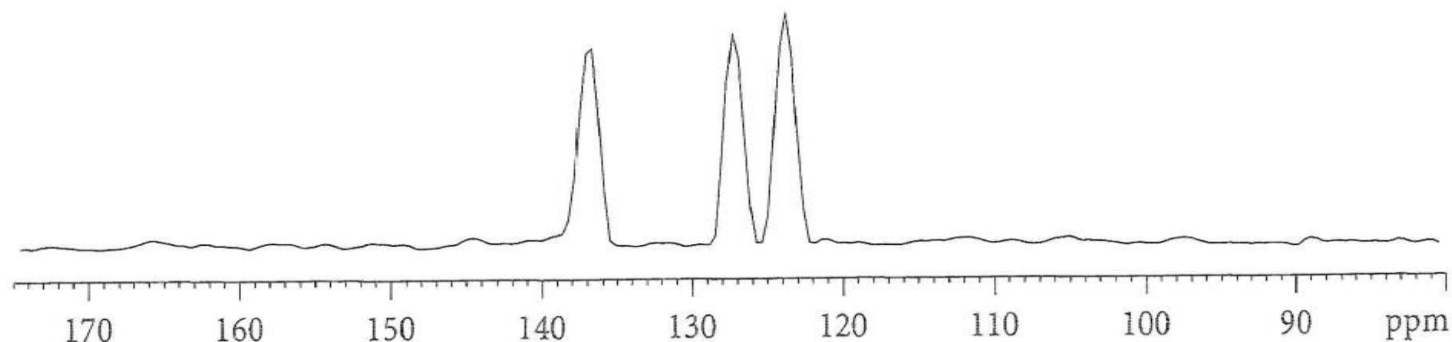


In D₂O/H₂O

SPETTRI 2D ^{15}N NMR

^1H - ^{15}N HSQC peptide VGSE

Proiezione ^{15}N derivata dallo spettro ^1H - ^{15}N HSQC 600 MHz (1 ora)



^{15}N NMR 60.8 MHz (15 ore)

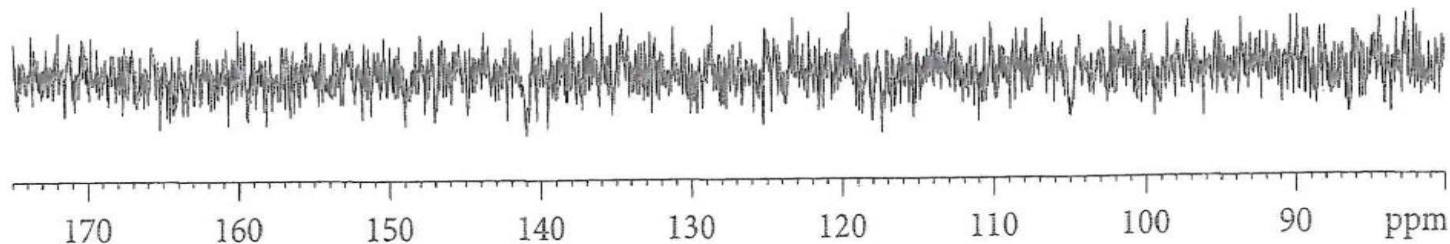


FIGURA 6.6 Spettro ^1H - ^{15}N NMR HSQC e sua proiezione del tetrapeptide VGSE (mostrato in figura) in soluzione diluita. L'acquisizione dello spettro 2D ha richiesto un'ora di tempo macchina. In basso è mostrato il tentativo fallito di ottenere uno spettro 1D ^{15}N NMR acquisito in 15 ore.

SPETTRI ^{15}N di correlazione

^1H - ^{15}N HSQC mioglobina (153 amminoacidi) marcata al 99%

Aumento di sensibilità di 240 volte con la marcatura, di 84000 volte grazie alla tecnica inversa

Studiate proteine fino a 50 KDa

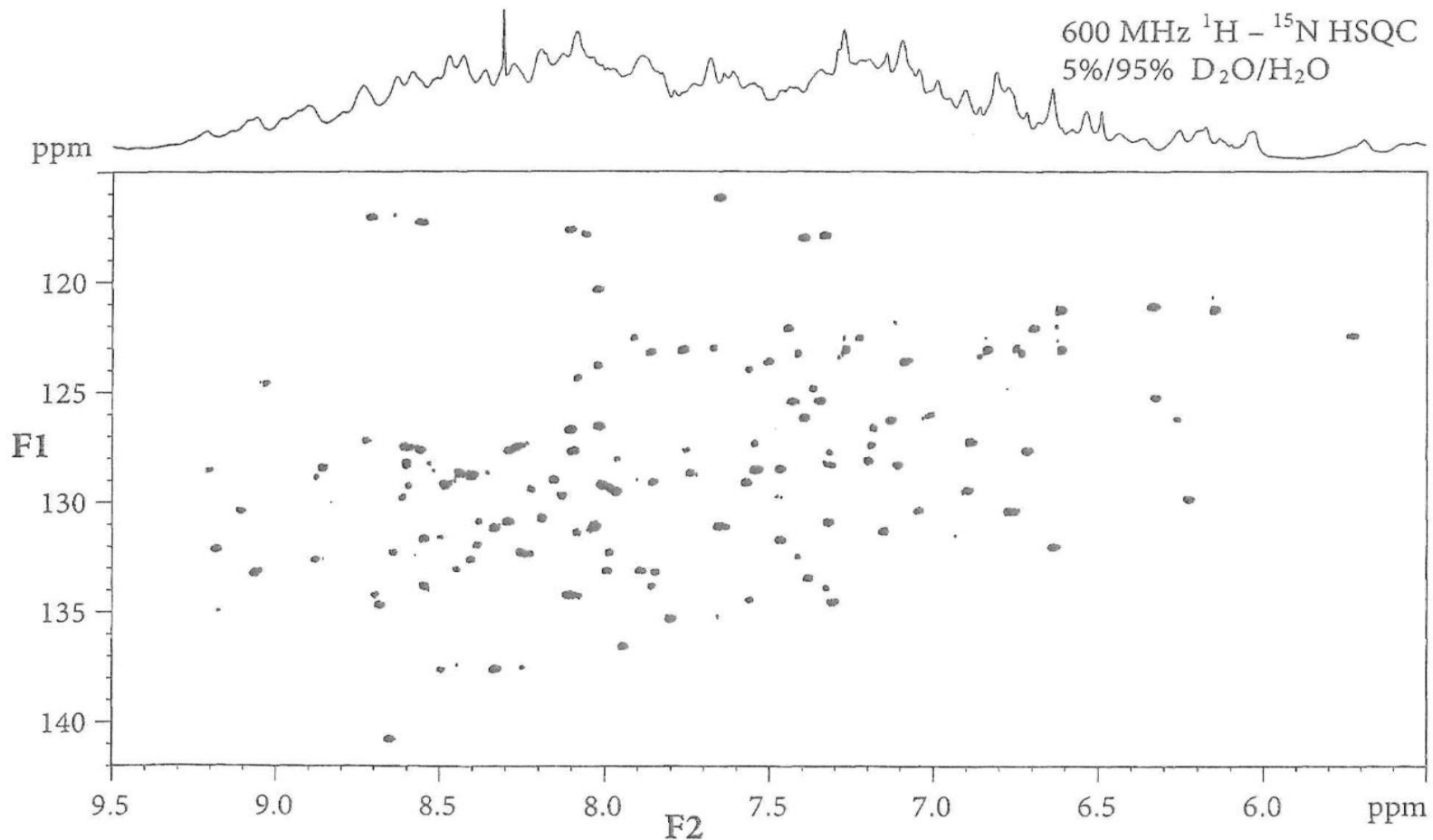


FIGURA 6.7 Spettro ^1H - ^{15}N NMR HSQC della mioglobina ^{15}N marcata.

^{19}F NMR

Elemento monoisotopico, non presente in composti naturali

Applicazioni in chimica dei polimeri, studi metabolismo, scienze biofarmaceutiche,
Proteine marcate con fluoro

$I = \frac{1}{2}$, $\gamma = 25.1815 \text{ rad T}^{-1}\text{s}^{-1}$, monoisotopico

Sensibilità 83% rispetto all' ^1H

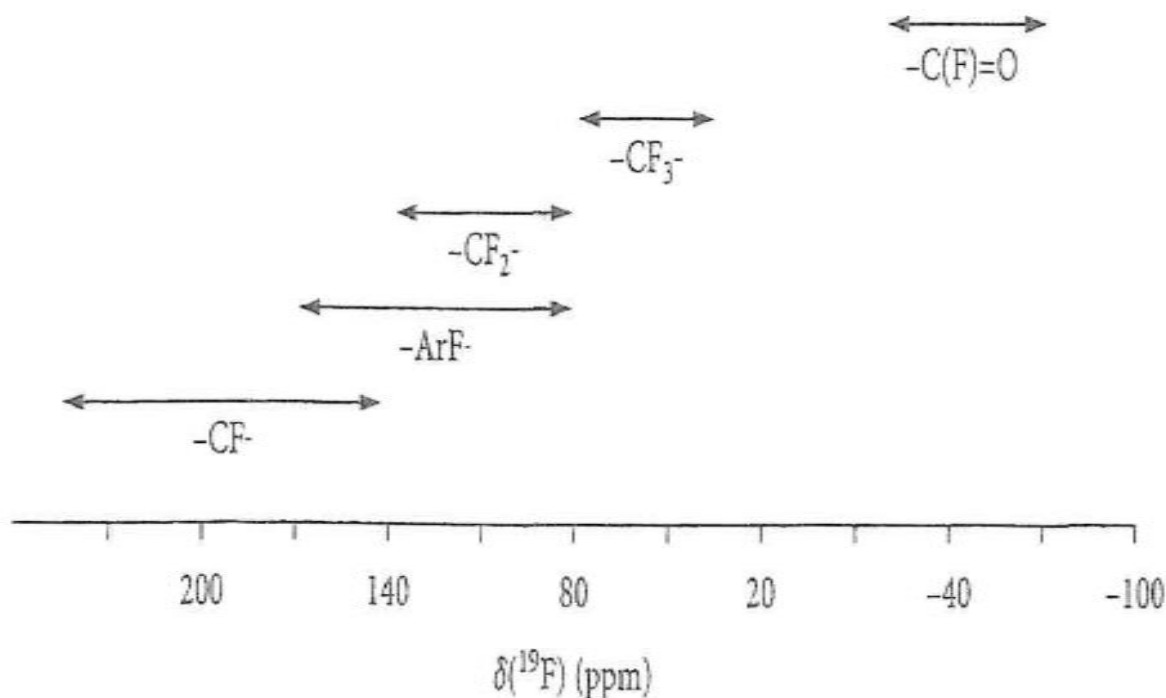
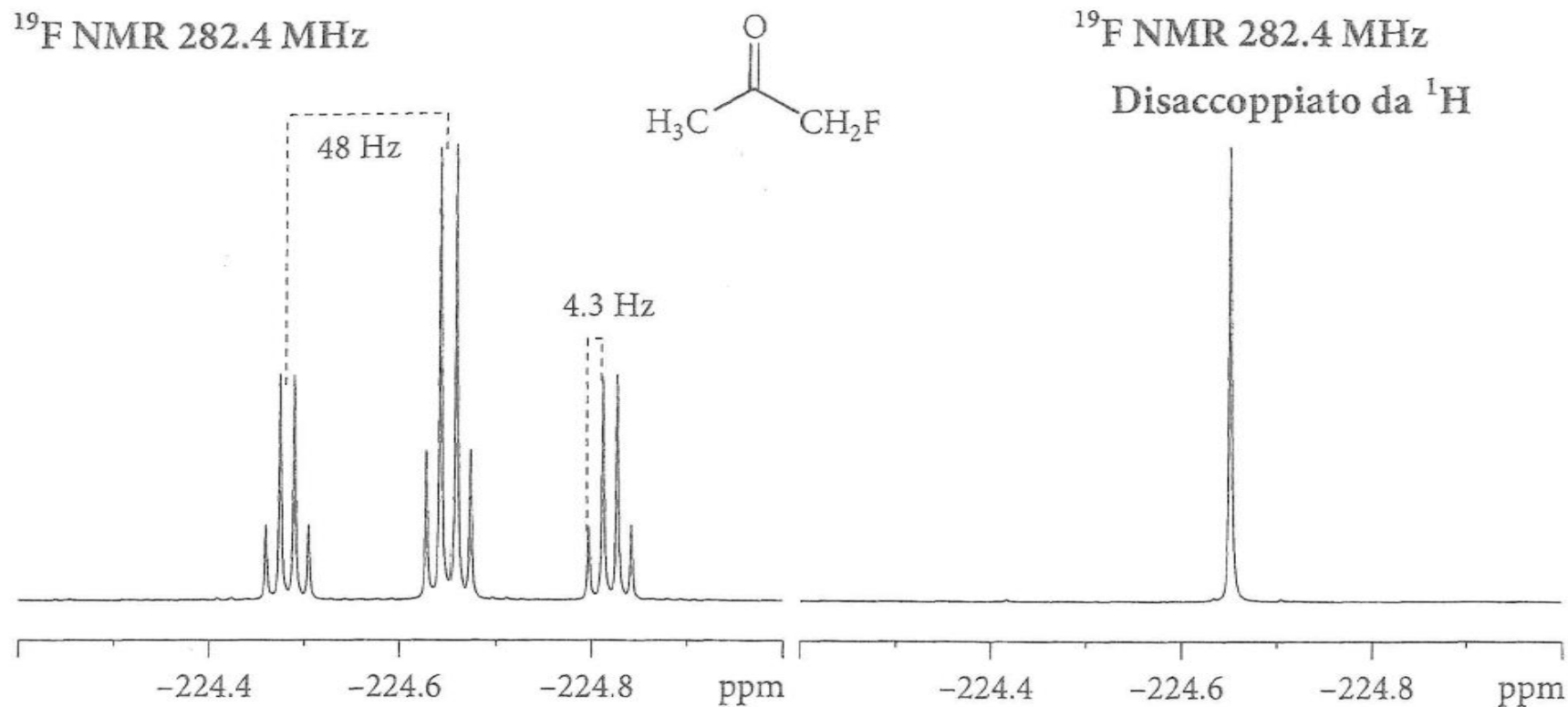


FIGURA 6.8 Intervalli di spostamenti chimici ^{19}F -fluoro per composti contenenti gruppi funzionali fluorurati.

^{19}F NMR - SPETTRI

FLUOROACETONE

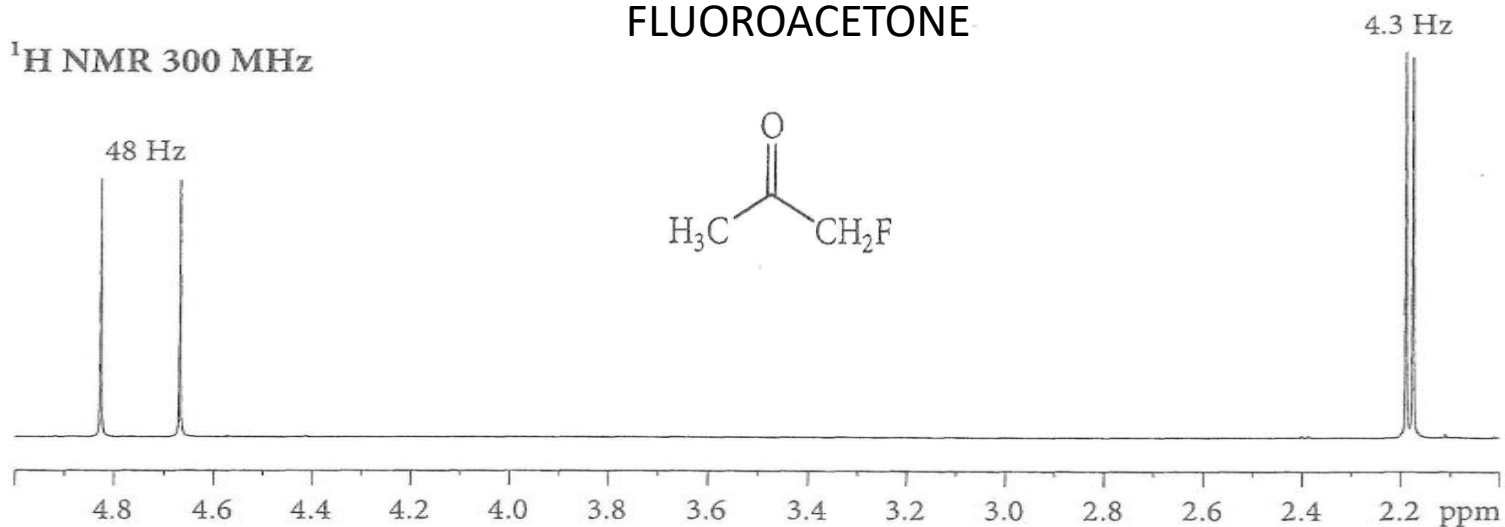


Spettri ^{19}F del fluoroacetone accoppiato e disaccoppiato

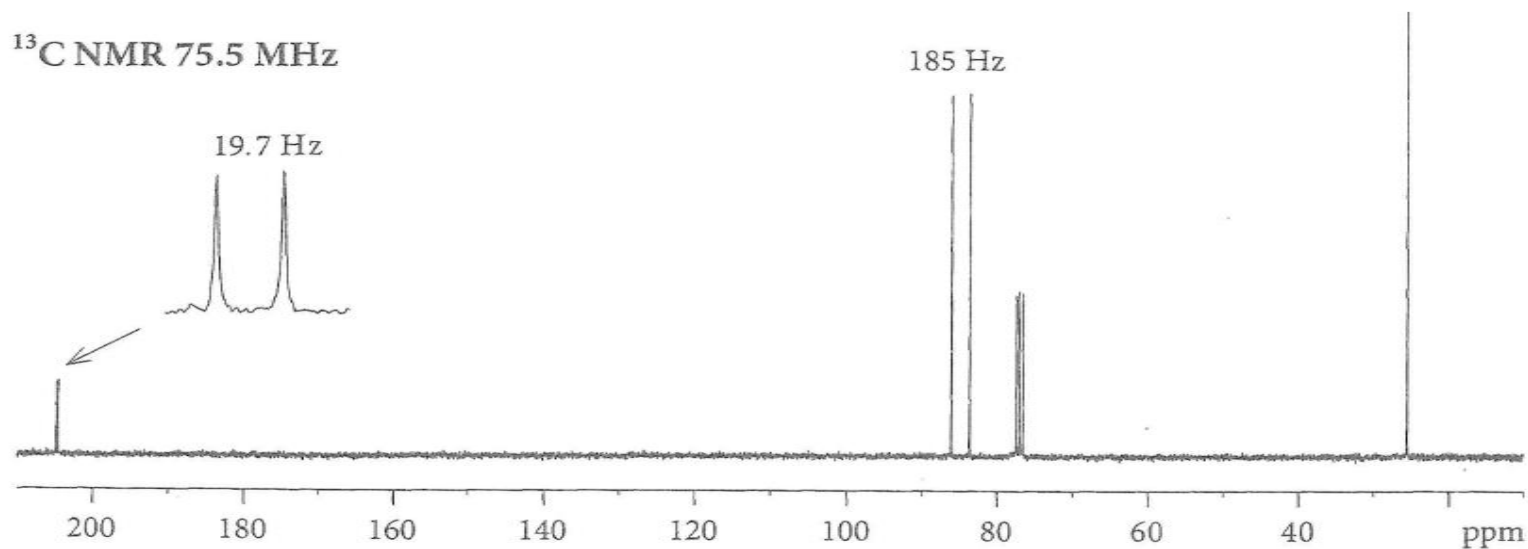
^{19}F NMR - SPETTRI

FLUOROACETONE

^1H NMR 300 MHz



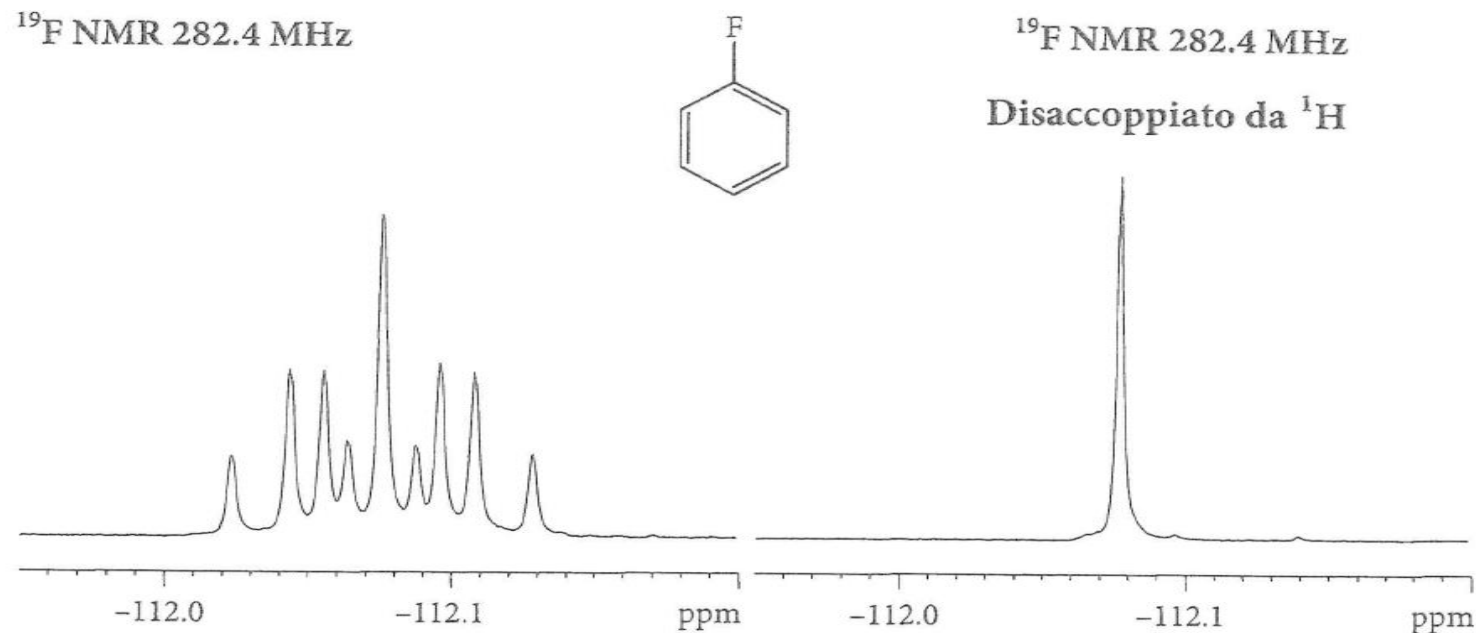
^{13}C NMR 75.5 MHz



Spettri ^1H e ^{13}C del fluoroacetone, sono visibili gli sdoppiamenti dovuti all'accoppiamento con ^{19}F

^{19}F NMR - SPETTRI

FLUOROBENZENE

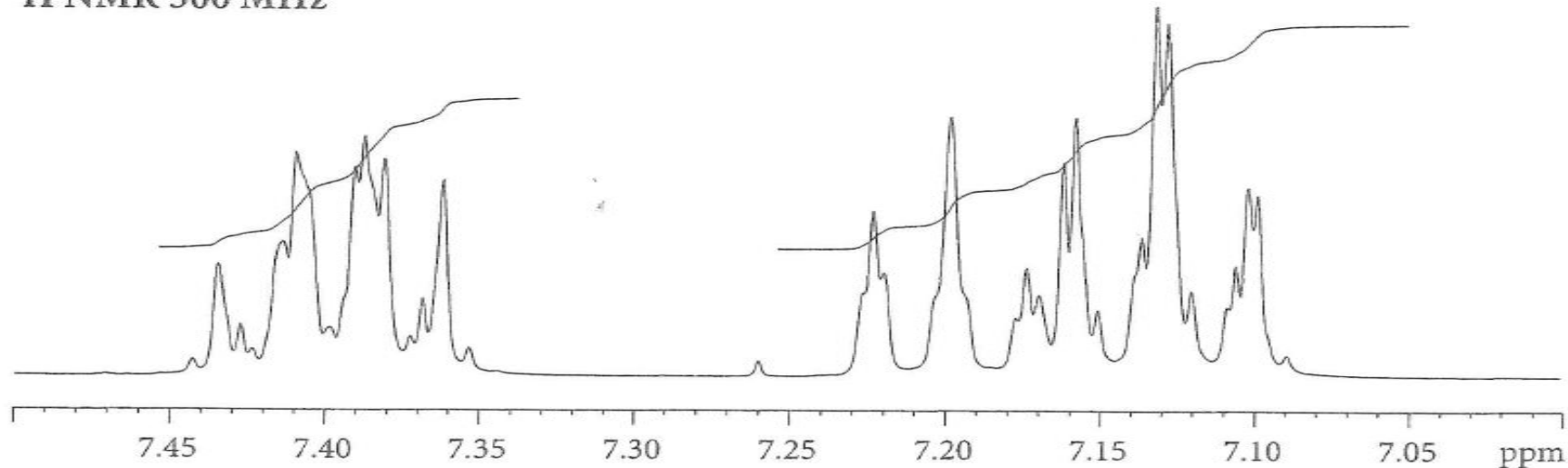


Spettri ^{19}F del fluorobenzene accoppiato e disaccoppiato al ^1H

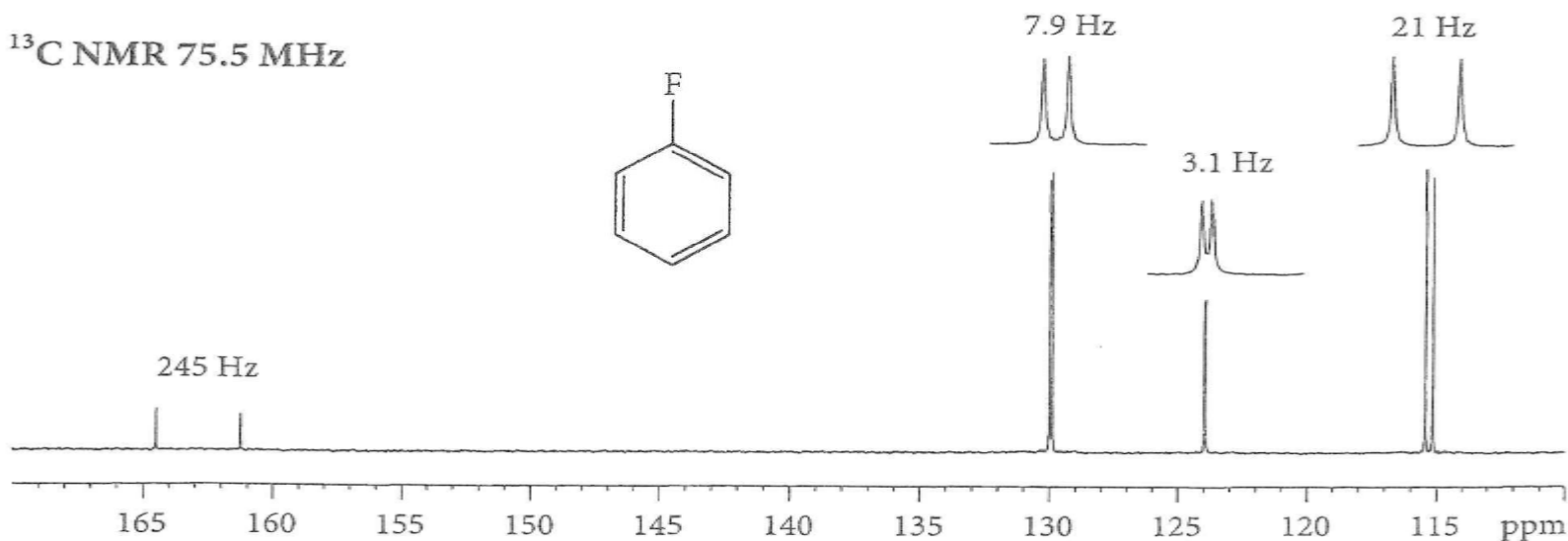
Sistema AA'GG'MX ($X = ^{19}\text{F}$)

^{19}F NMR - SPETTRI

^1H NMR 300 MHz



^{13}C NMR 75.5 MHz



Sistema AA'GG'MX

Spettri ^1H NMR e ^{13}C del fluorobenzene

¹⁹F NMR – CHEMICAL SHIFT

Difficili da prevedere perché il contributo maggiore non è lo schermo diamagnetico ma quello paramagnetico, necessari i calcoli quantomeccanici.

Tabella 6.3 Spostamenti chimici per vari composti fluorurati.

Composto	$\delta(^{19}\text{F})$ (ppm)
CFCl ₃	0.0
CF ₂ Cl ₂	8.0
CF ₃ Cl	28.6
CFBr ₃	7.4
CF ₂ Br ₂	7.0
CFBr ₃	7.0
CFH ₃	271.9
CF ₂ H ₂	1436.0
CF ₃ H	78.6
CF ₄	62.3
C ₄ F ₈	135.15
C ₅ F ₁₀	132.9
(CF ₃) ₂ CO	84.6
CF ₃ C(O)OH	76.5
CF ₃ C(O)OCH ₃	74.2
CF ₃ COOEt	78.7
(CF ₃) ₃ N	56.0
CH ₂ FCN	251.0
FCH=CH ₂	114.0
F ₂ C=CH ₂	81.3
F ₂ C=CF ₂	135.0
C ₆ F ₆	164.9
C ₆ H ₅ F	113.5
p-C ₆ H ₄ F ₂	106.0
C ₆ H ₅ CFH ₂	207.0
C ₆ H ₅ C(O)OCF ₃	73.9
C ₆ H ₅ C(CF ₃) ₂ OH	74.7
C ₆ H ₅ CF ₃	63.7
F ₂ (elementare)	422.9
SF ₆	57.4
SiF ₄	163.3
HF (acquoso)	204.0
KF (ione fluoruro acquoso F ⁻)	125.3

¹⁹F NMR – Costanti di accoppiamento

Tabella 6.4 Tipiche costanti di accoppiamento J relative a $^{19}\text{F}^a$.

Composto	Costante di accoppiamento
	$^2J_{\text{HF}}$ (Hz)
$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	46
CFH_3	46
CF_2H_2	50
CF_3H	79
<i>cis</i> - $\text{C}_2\text{F}_2\text{H}_2$	72.7
<i>cis</i> - $\text{C}_2\text{F}_2\text{H}_2$	74.3
	$^3J_{\text{HF}}$ (Hz)
<i>p</i> -fluorobromobenzene	8.62
$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	23
F_3CCH_3	12.8
<i>cis</i> - $\text{C}_2\text{F}_2\text{H}_2$	20.4
<i>trans</i> - $\text{C}_2\text{F}_2\text{H}_2$	4.4
$\text{FC}\equiv\text{CH}$	21

¹⁹F NMR – Costanti di accoppiamento

	² J _{FF} (Hz)
CF ₂ BrCHBrCl	154
CF ₂ ClCH ₂ Cl	170
CF ₂ =CBrCl	30
<i>o</i> -difluorobenzene	³ J _{FF} = -21 Hz
<i>m</i> -difluorobenzene	⁴ J _{FF} = 6 Hz
<i>p</i> -difluorobenzene	⁵ J _{FF} = 18 Hz
	¹ J _{CF} (Hz)
CBrF ₃	372
CFCl ₃	337
CF ₂ H ₂	235
CF ₄	257
FClC=CCl ₂	303
<i>p</i> -idrossifluorobenzene	¹ J _{CF} = 273 Hz
	² J _{CF} = 23 Hz
	³ J _{CF} = 7.9 Hz
	⁴ J _{CF} = 2.1 Hz
NF ₃	¹ J _{NF} = 160 Hz
CH ₃ SiF ₃	¹ J _{SiF} = 267 Hz
ClCH ₂ PF ₂	¹ J _{PF} = -1203 Hz

³¹P NMR

Molecole organiche contenenti fosforo: fosfine, sali di fosfonio, ilidi del P, ...

Biochimica: acidi nucleici, ATP, ADP

Monoisotopico, $I = \frac{1}{2}$, $\gamma = 10840 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$

Tabella 6.7 Spostamenti chimici di ³¹P per vari composti fosforati^a.

Composti del fosforo (III)	δ (ppm) ^b	Composti del fosforo (V)	δ (ppm) ^b
PMe ₃	62	Me ₃ PO	36.2
PEt ₃	20	Et ₃ PO	48.3
P(<i>n</i> -Pr) ₃	33	[Me ₄ P] ⁺	24.4
P(<i>i</i> -Pr) ₃	19.4	[PO ₄] ³⁻	6
P(<i>n</i> -Bu) ₃	32.5	PF ₅	80.3
P(<i>i</i> -Bu) ₃	45.3	PCl ₅	80
P(<i>s</i> -Bu) ₃	7.9	MePF ₄	29.9
P(<i>t</i> -Bu) ₃	63	Me ₃ PF ₂	158
PMeF ₂	245	Me ₃ PS	59.1
PMeH ₂	163.5	Et ₃ PS	54.5
PMeCl ₂	192	[Et ₄ P] ⁺	40.1
PMeBr ₂	184	[PS ₄] ³⁻	87
PMe ₂ F	186	[PF ₆] ⁻	145
PMe ₂ H	99	[PCl ₄] ⁺	86
PMe ₂ Cl	96.5	[PCl ₆] ⁻	295
PMe ₂ Br	90.5	Me ₂ PF ₃	8

^a Adattato da Bruker Almanac (1995).

^b Riferito a H₃PO₄ all'85% (aq), 0.0 ppm.

Figure : ch sh molto simili nonostante i diversi stati di ossidazione, difficile da spiegare con metodi empirici

^{31}P NMR

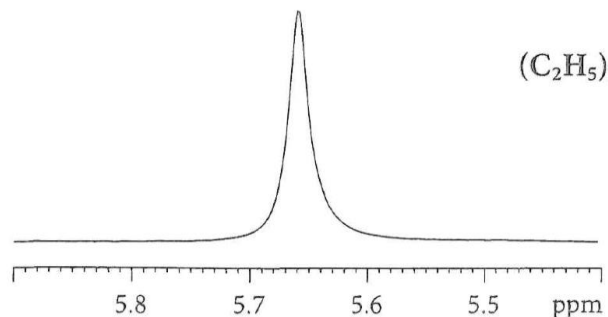
Tabella 6.8 Tipiche costanti di accoppiamento J relative a $^{31}\text{P}^a$.

Costante di accoppiamento	Intervallo tipico di valori (Hz)
$^1J_{\text{PH}}$	da 140 a 1115
$^1J_{\text{PP}}$	da -620 a +776
$^1J_{\text{PB}}$	da 13 a 175
$^1J_{\text{PC}}$	da -43 a 448
$^1J_{\text{PF}}$	da -550 a -1441
$^1J_{\text{PN}}$	da -82 a +92
$^1J_{\text{PHg}}$	da 140 a 17 500
$^1J_{\text{PAg}}$	da 210 a 1100

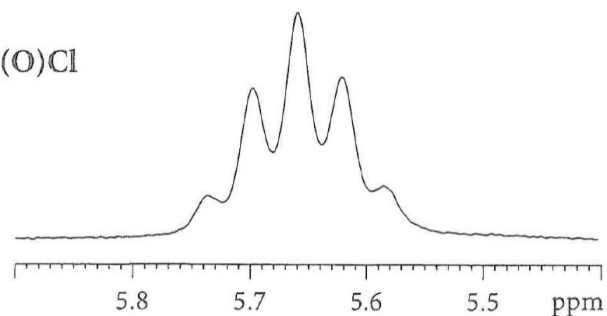
^a Vedi Verkade e Quin (1987) e Berger *et al.* (1997).

^{31}P NMR - SPETTRI

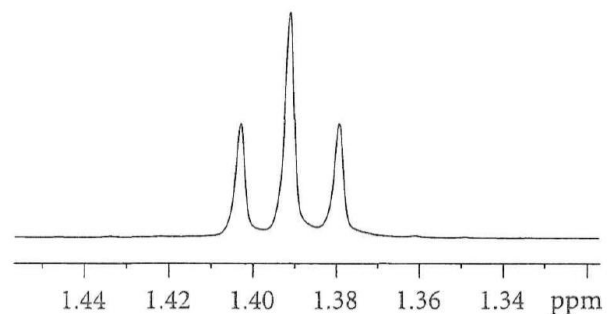
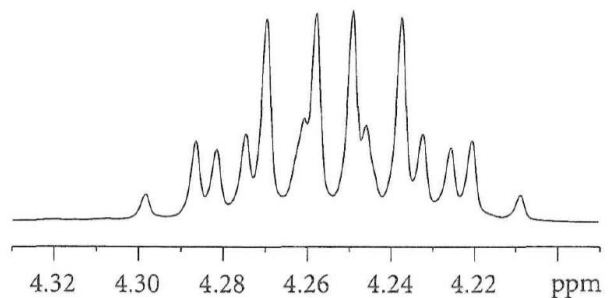
^{31}P NMR 242.9 MHz Disaccoppiato da ^1H



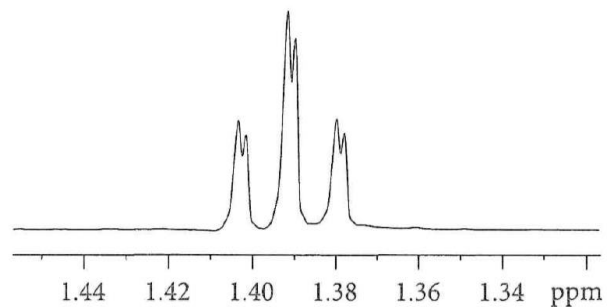
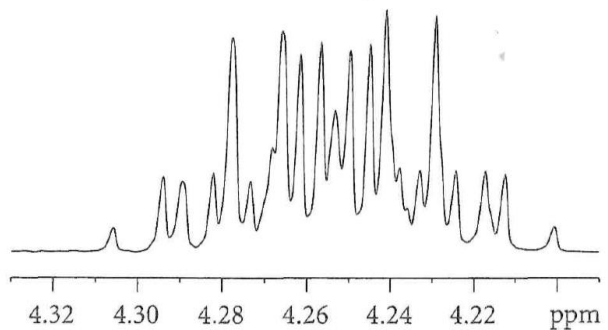
^{31}P NMR 242.9 MHz Accoppiato a ^1H



^1H NMR 600 MHz Disaccoppiato da ^{31}P



^1H NMR 600 MHz Accoppiato a ^{31}P



^{31}P NMR - SPETTRI

Dietilclorofosfato $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$

^{13}C NMR 150.9 MHz

