

NMR DI ETERONUCLEI

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

$^{15}\text{N-NMR}$

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

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

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

^{15}N , $I = \frac{1}{2}$, $\gamma = -2.7126 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1}\text{s}^{-1}$, 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)

^{15}N -NMR – CHEMICAL SHIFT

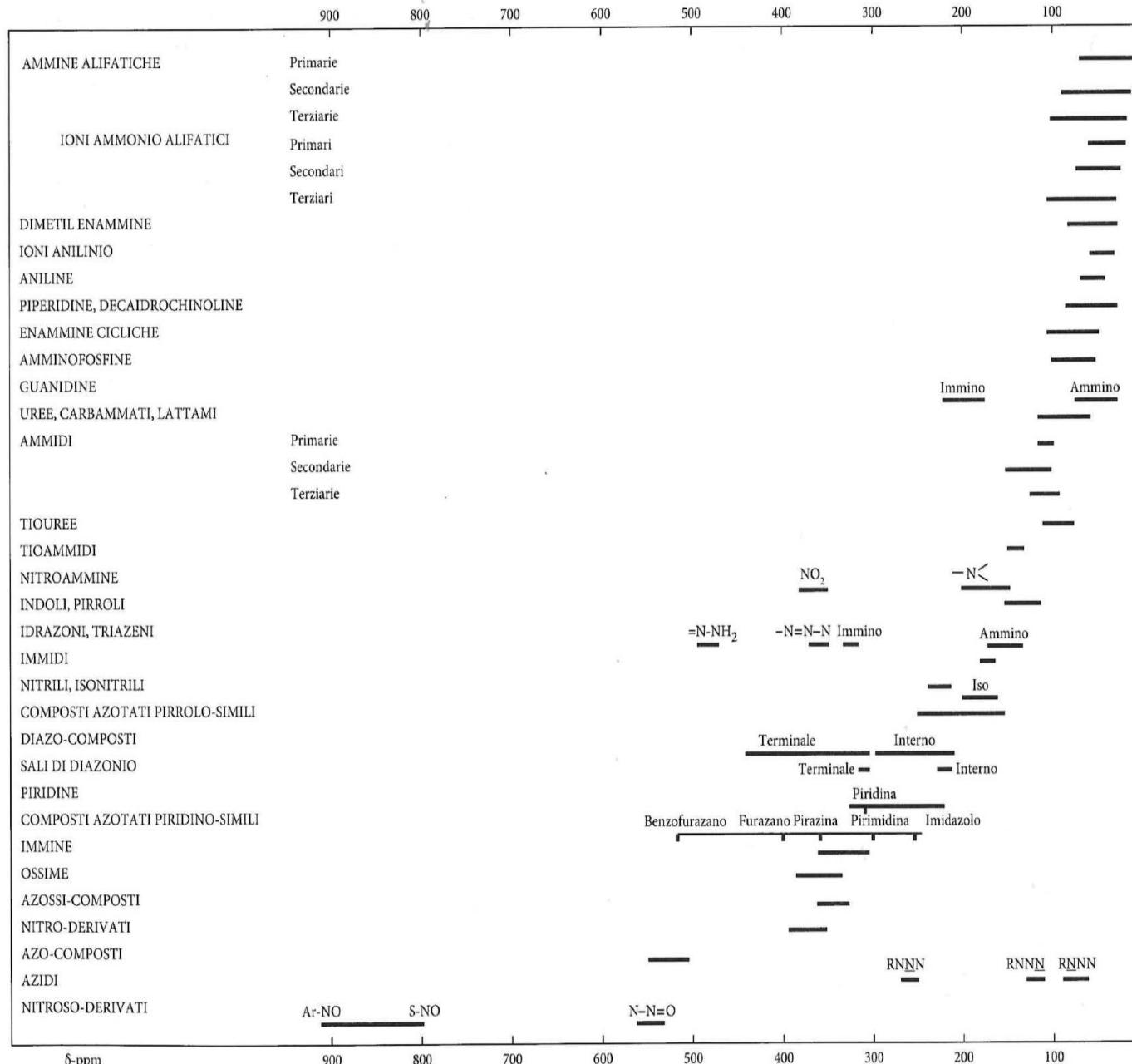


FIGURA 6.1 Intervalli di spostamenti chimici per vari composti e gruppi funzionali azotati. Adattata da Levy e Lichter (1979).

^{15}N NMR – ACCOPPIAMENTI

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

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

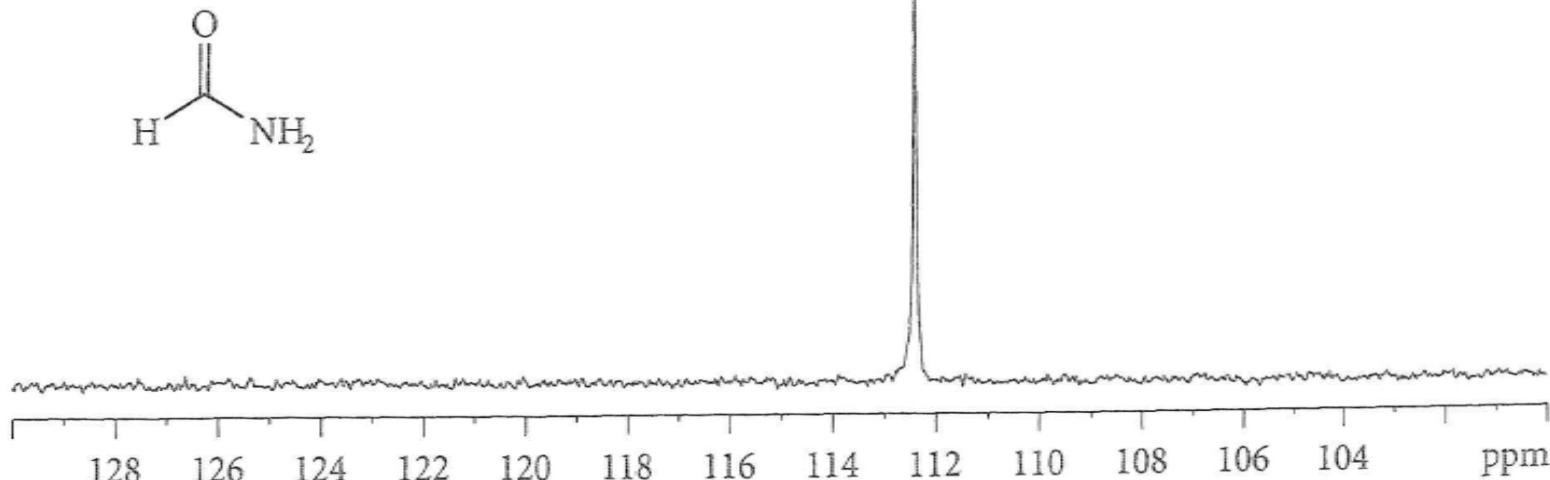


FIGURA 6.2 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della formammide in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno.

Formammide

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

SPETTRI ^{15}N -NMR

^{15}N NMR 30.4 MHz

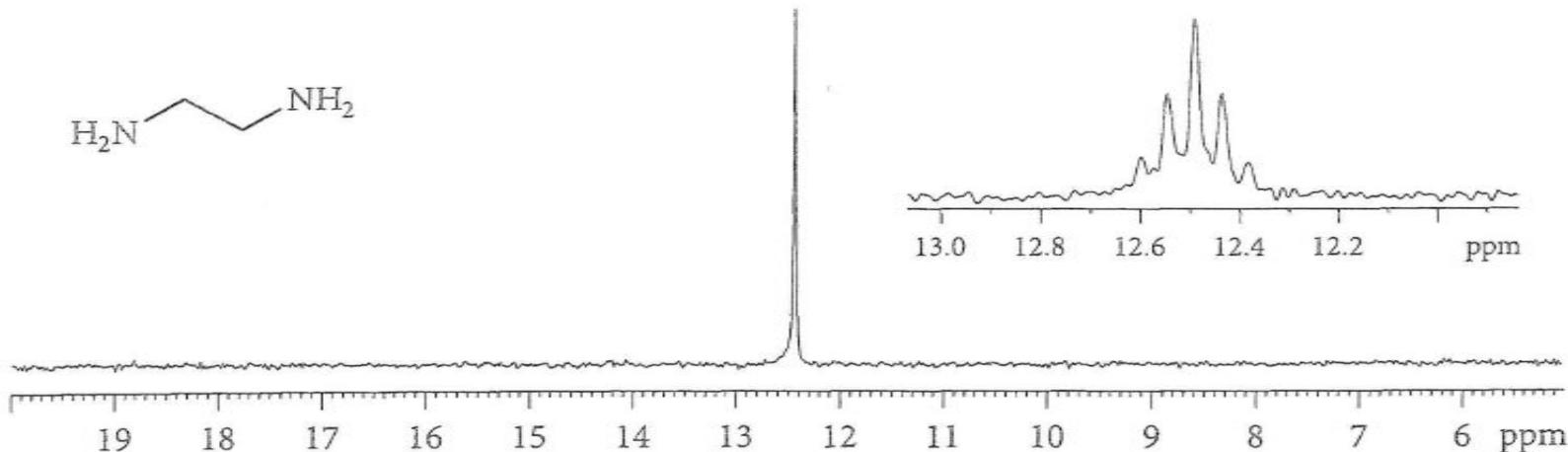


FIGURA 6.3 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della etilendiammina in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno. Lo spettro ^{15}N NMR accoppiato con il protone è mostrato nell'inserto.

Etilendiammina spettro disaccoppiato e accoppiato

SPETTRI ^{15}N -NMR

^{15}N NMR 30.4 MHz

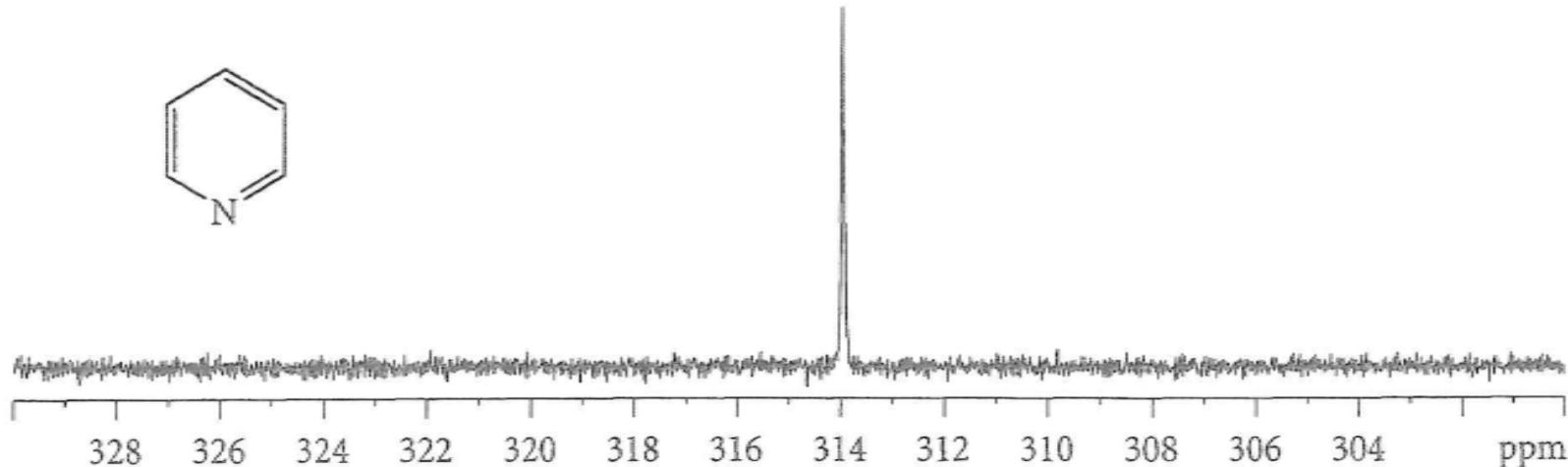


FIGURA 6.4 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della piridina in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno.

Piridina spettro disaccoppiato

SPETTRI ^{15}N -NMR

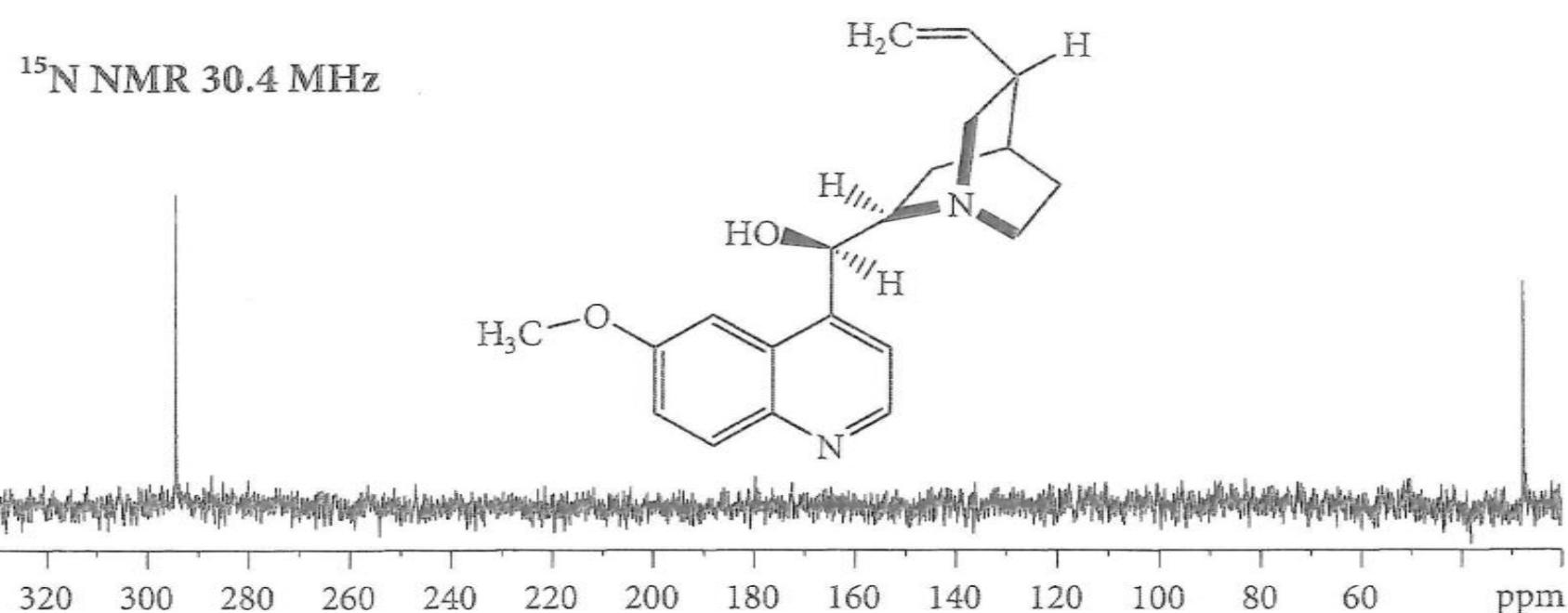
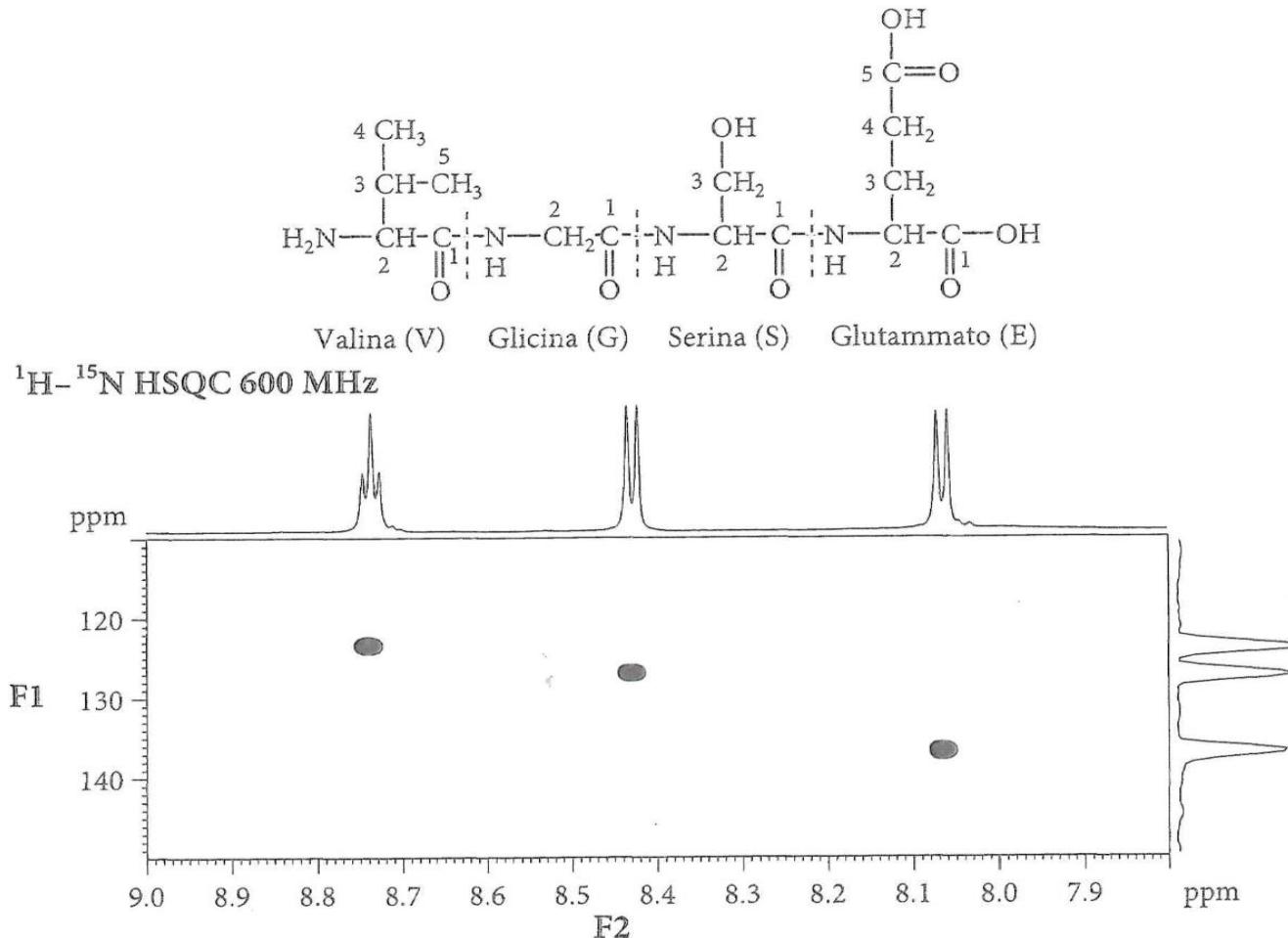


FIGURA 6.5 Spettro ^{15}N NMR disaccoppiato dal protone della chinina in CDCl_3 usando $\text{NH}_3(\text{l})$ come riferimento esterno.

Chinina

SPETTRI 2D ^{15}N NMR

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

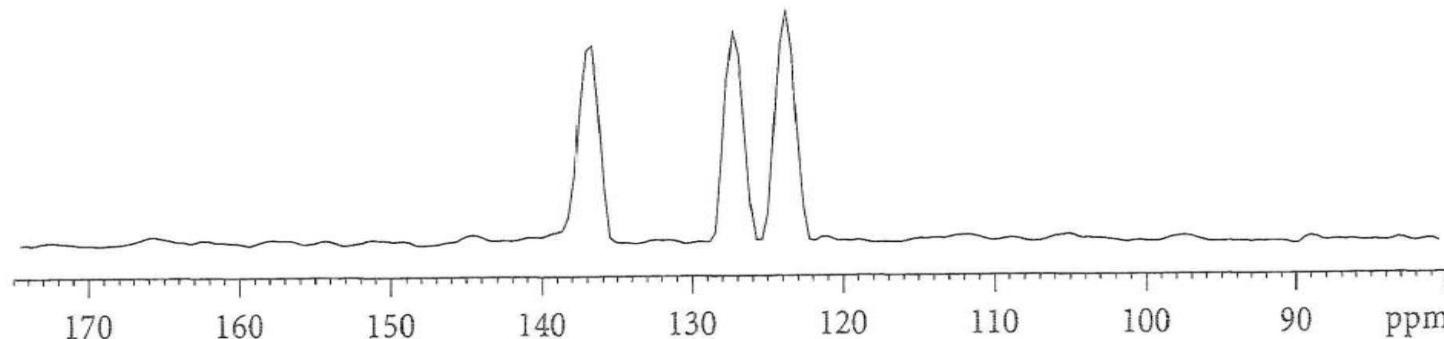


In D₂O/H₂O

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)

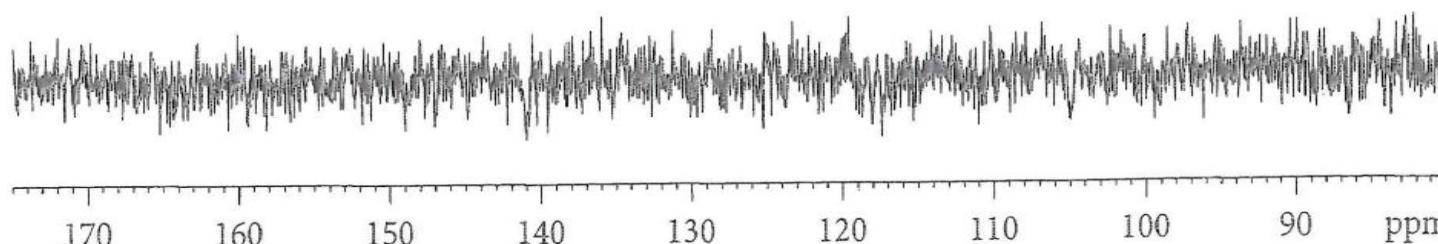


FIGURA 6.6 Spettro ^1H - ^{15}N NMR HSQC e sua proiezione del tetrapeptide VGSE (mostrato in figura) in soluzione diluita. L'acquisizione dello spettro 2D ha richiesto un'ora di tempo macchina. In basso è mostrato il tentativo fallito di ottenere uno spettro 1D ^{15}N NMR acquisito in 15 ore.

SPETTRI ^{15}N di correlazione

$^1\text{H}-\text{ }^{15}\text{N}$ 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

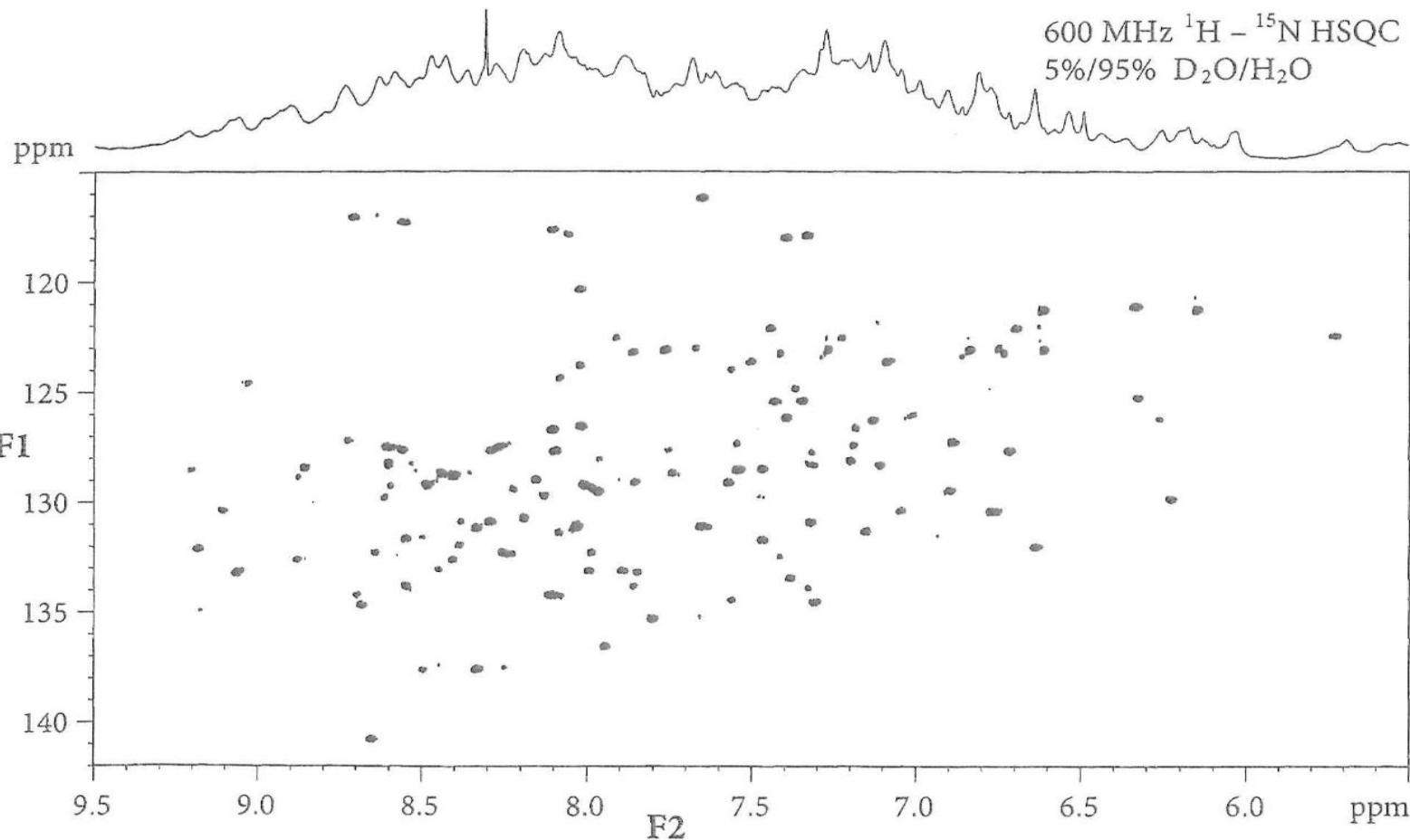


FIGURA 6.7 Spettro $^1\text{H}-\text{ }^{15}\text{N}$ NMR HSQC della mioglobina ^{15}N marcata.

^{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

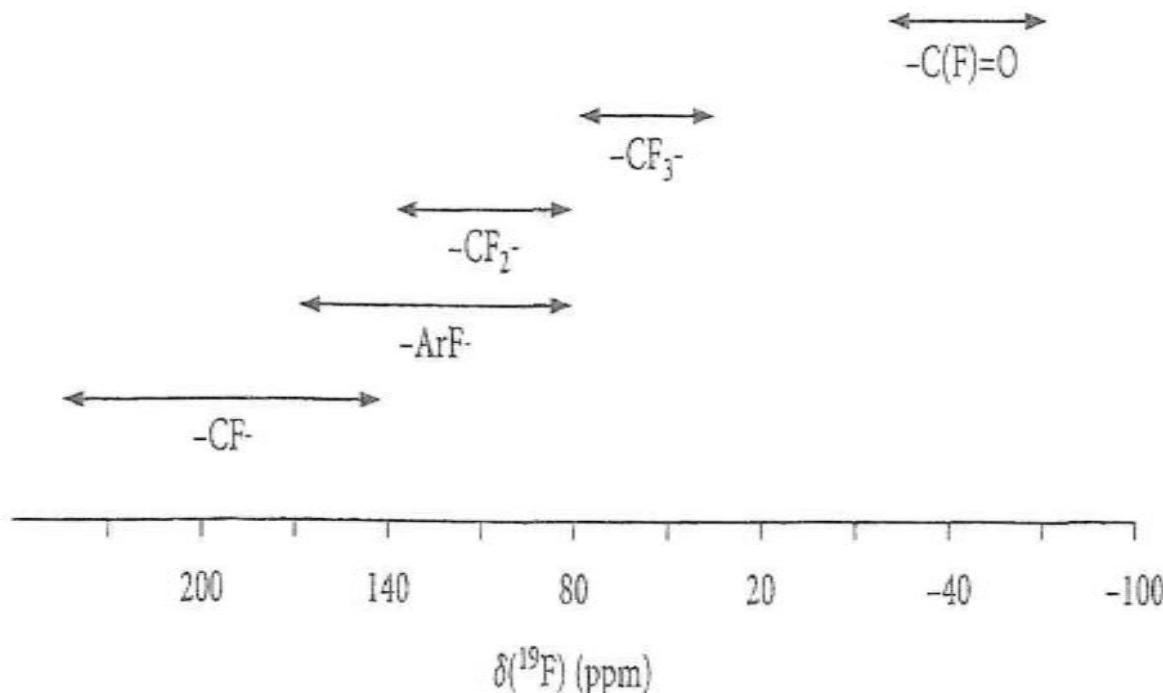
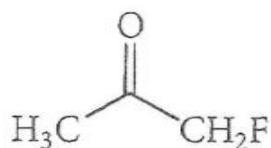


FIGURA 6.8 Intervalli di spostamenti chimici ^{19}F -fluoro per composti contenenti gruppi funzionali fluorurati.

^{19}F NMR - SPETTRI

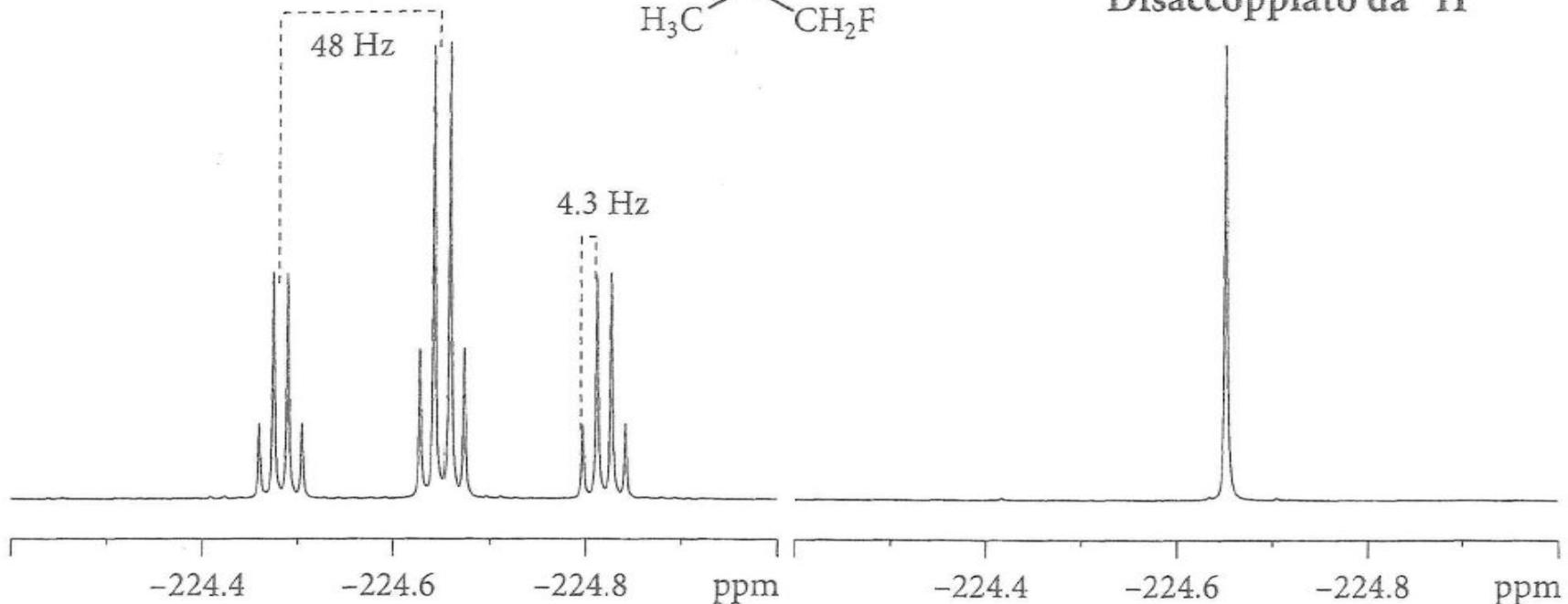
FLUOROACETONE

^{19}F NMR 282.4 MHz



^{19}F NMR 282.4 MHz

Disaccoppiato da ^1H

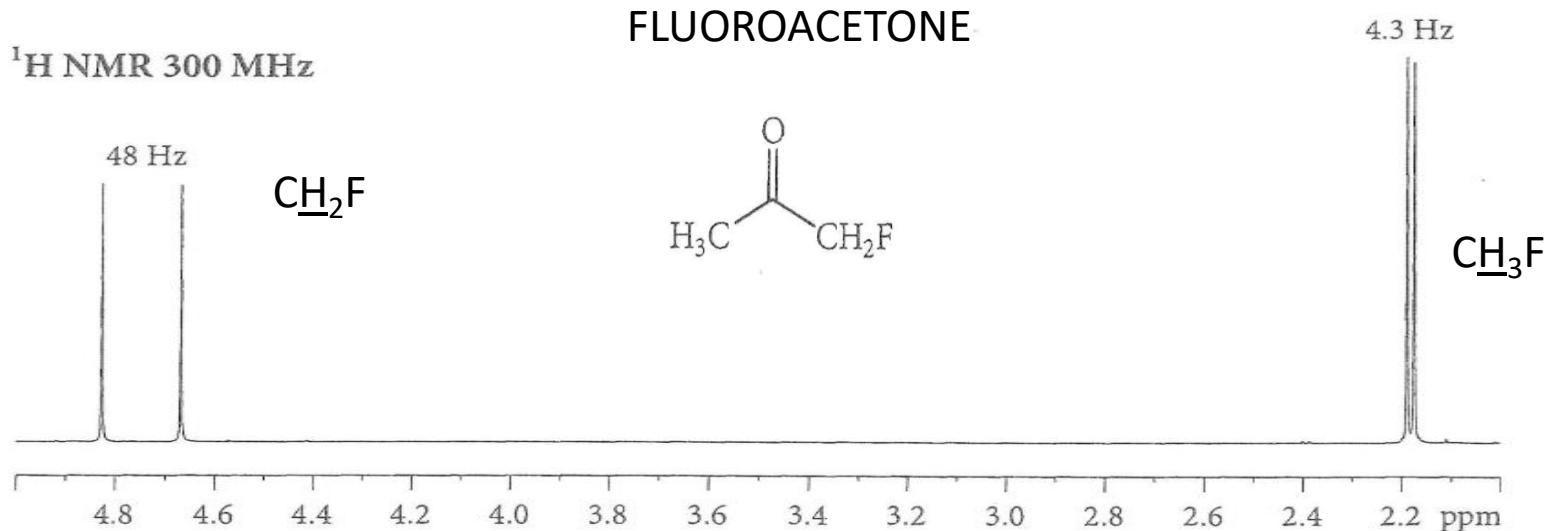


Spettri ^{19}F del fluoroacetone accoppiato e disaccoppiato

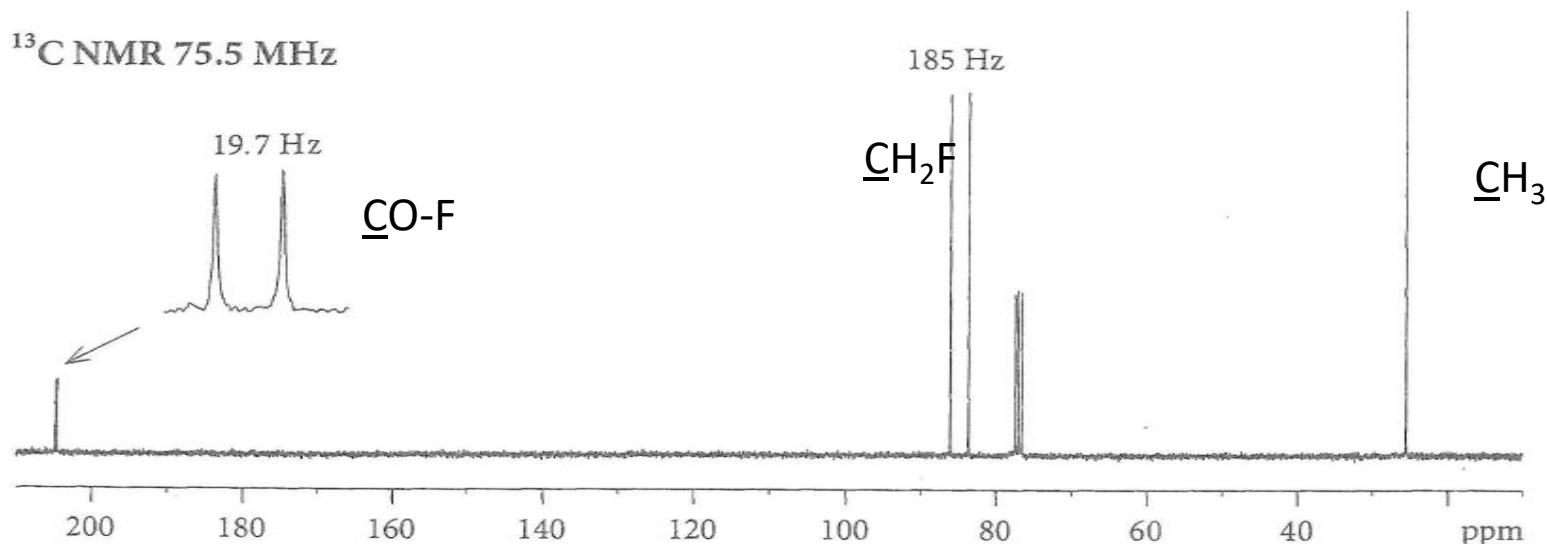
^{19}F NMR - SPETTRI

FLUOROACETONE

^1H NMR 300 MHz



^{13}C NMR 75.5 MHz

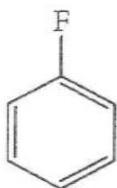


Spettri ^1H e ^{13}C del fluoroacetone, sono visibili gli sdoppiamenti dovuti all'accoppiamento con ^{19}F

^{19}F NMR - SPETTRI

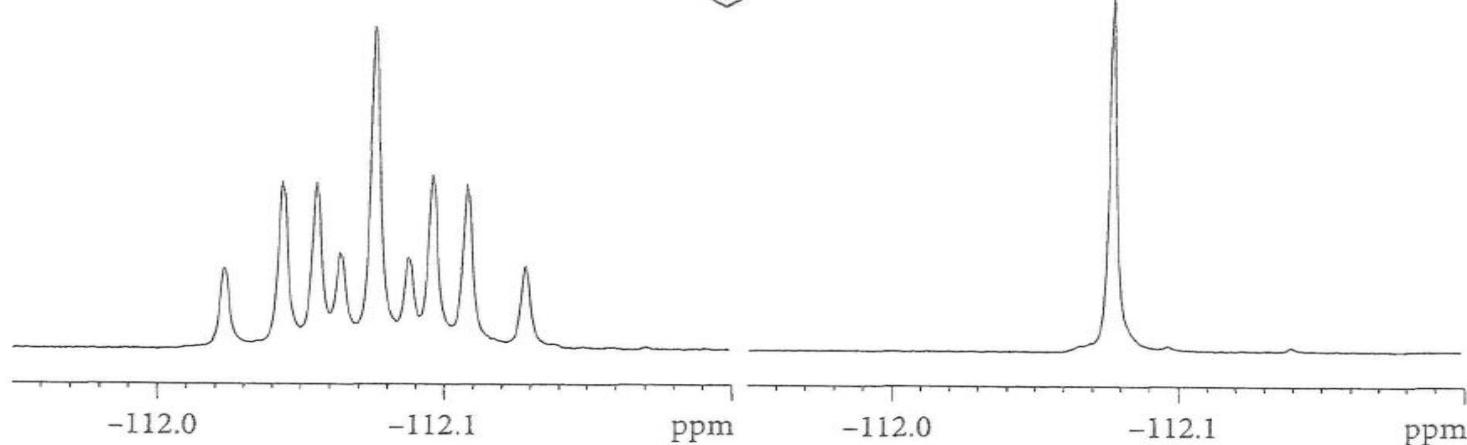
FLUOROBENZENE

^{19}F NMR 282.4 MHz



^{19}F NMR 282.4 MHz

Disaccoppiato da ^1H

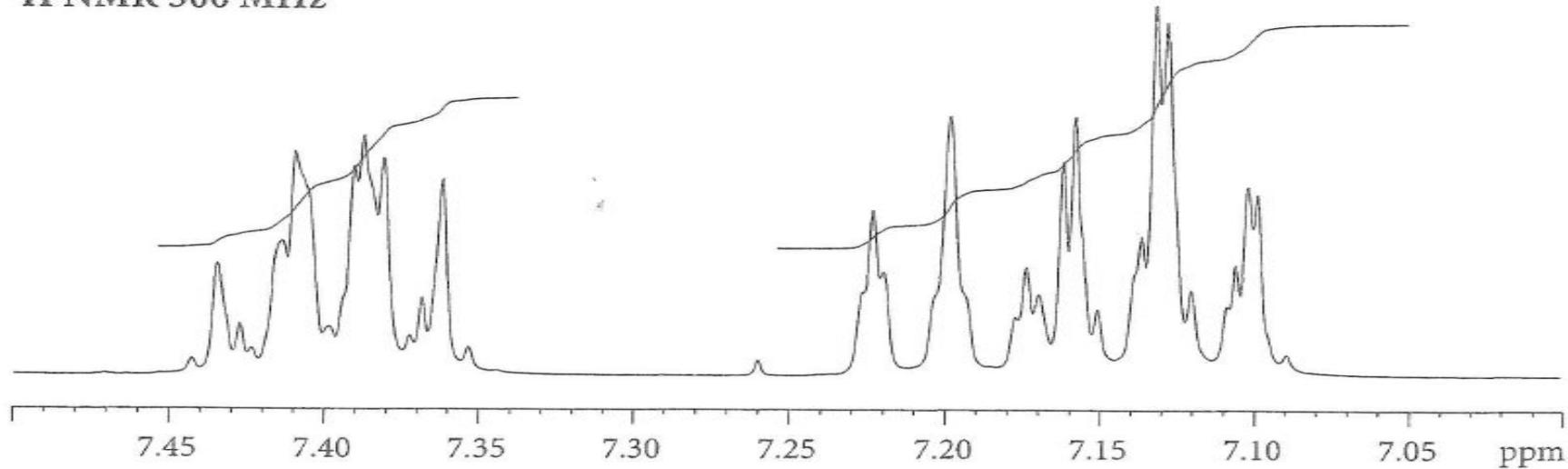


Spettri ^{19}F del fluorobenzene accoppiato e disaccoppiato al ^1H

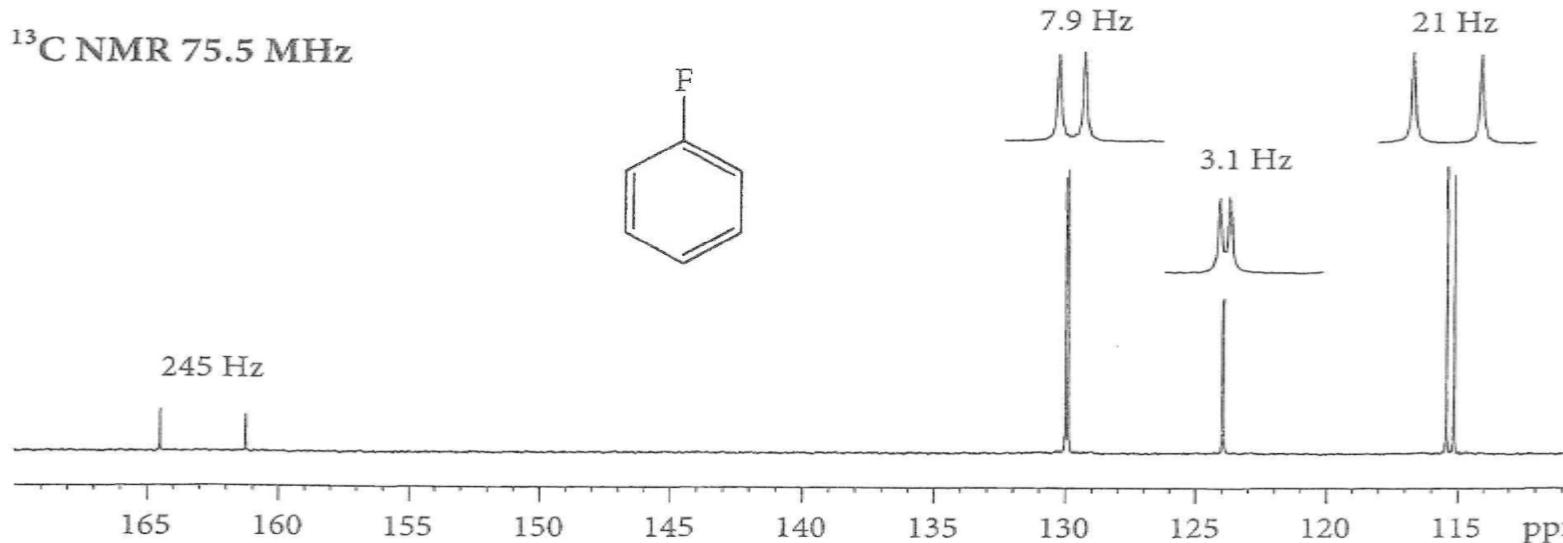
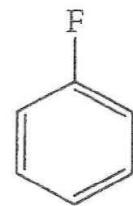
Sistema AA'GG'MX (X = ^{19}F)

^{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)
<chem>CFCI3</chem>	0.0
<chem>CF2Cl2</chem>	8.0
<chem>CF3Cl</chem>	28.6
<chem>CFBr3</chem>	7.4
<chem>CF2Br2</chem>	7.0
<chem>CFBr3</chem>	7.0
<chem>CFH3</chem>	271.9
<chem>CF2H2</chem>	1436.0
<chem>CF3H</chem>	78.6
<chem>CF4</chem>	62.3
<chem>C4F8</chem>	135.15
<chem>C5F10</chem>	132.9
<chem>(CF3)2CO</chem>	84.6
<chem>CF3C(O)OH</chem>	76.5
<chem>CF3C(O)OCH3</chem>	74.2
<chem>CF3COOEt</chem>	78.7
<chem>(CF3)3N</chem>	56.0
<chem>CH2FCN</chem>	251.0
<chem>FCH=CH2</chem>	114.0
<chem>F2C=CH2</chem>	81.3
<chem>F2C=CF2</chem>	135.0
<chem>C6F6</chem>	164.9
<chem>C6H5F</chem>	113.5
<chem>p-C6H4F2</chem>	106.0
<chem>C6H5CFH2</chem>	207.0
<chem>C6H5C(O)OCF3</chem>	73.9
<chem>C6H5C(CF3)2OH</chem>	74.7
<chem>C6H5CF3</chem>	63.7
<chem>F2</chem> (elementare)	422.9
<chem>SF6</chem>	57.4
<chem>SiF4</chem>	163.3
<chem>HF</chem> (acquoso)	204.0
<chem>KF</chem> (ione fluoruro acquoso F^-)	125.3

^{19}F NMR – Costanti di accoppiamento

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

Composto	Costante di accoppiamento
$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	$^2J_{\text{HF}}$ (Hz) 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 \mathbf{J}_{HF}
<i>p</i> -fluorobromobenzene	$^3J_{\text{HF}}$ (Hz) 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

^{19}F NMR – Costanti di accoppiamento

	$^2J_{\text{FF}}$ (Hz)	J_{FF}
$\text{CF}_2\text{BrCHBrCl}$	154	
$\text{CF}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	170	
$\text{CF}_2=\text{CBrCl}$	30	
o -difluorobenzene	$^3J_{\text{FF}} = -21$ Hz	
m -difluorobenzene	$^4J_{\text{FF}} = 6$ Hz	
p -difluorobenzene	$^5J_{\text{FF}} = 18$ Hz	
	$^1J_{\text{CF}}$ (Hz)	J_{CF}
CFBr_3	372	
CFCl_3	337	
CF_2H_2	235	
CF_4	257	
$\text{FClC}=\text{CCl}_2$	303	
p -idrossifluorobenzene	$^1J_{\text{CF}} = 273$ Hz $^2J_{\text{CF}} = 23$ Hz $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz $^4J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz	
	$^1J_{\text{NF}}$ (Hz)	J_{NF}
NF_3	$^1J_{\text{NF}} = 160$ Hz	
CH_3SiF_3	$^1J_{\text{SiF}} = 267$ Hz	
ClCH_2PF_2	$^1J_{\text{PF}} = -1203$ Hz	

^{31}P 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 ^{31}P per vari composti fosforati^a.

Composti del fosforo (III)	δ (ppm) ^b	Composti del fosforo (V)	δ (ppm) ^b
PMe_3	62	Me_3PO	36.2
PEt_3	20	Et_3PO	48.3
$\text{P}(n\text{-Pr})_3$	33	$[\text{Me}_4\text{P}]^+$	24.4
$\text{P}(i\text{-Pr})_3$	19.4	$[\text{PO}_4]^{3-}$	6
$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	32.5	PF_5	80.3
$\text{P}(i\text{-Bu})_3$	45.3	PCl_5	80
$\text{P}(s\text{-Bu})_3$	7.9	MePF_4	29.9
$\text{P}(t\text{-Bu})_3$	63	Me_3PF_2	158
PMeF_2	245	Me_3PS	59.1
PMeH_2	163.5	Et_3PS	54.5
PMeCl_2	192	$[\text{Et}_4\text{P}]^+$	40.1
PMeBr_2	184	$[\text{PS}_4]^{3-}$	87
$\text{PM}\text{e}_2\text{F}$	186	$[\text{PF}_6]^-$	145
$\text{PM}\text{e}_2\text{H}$	99	$[\text{PCl}_4]^+$	86
$\text{PM}\text{e}_2\text{Cl}$	96.5	$[\text{PCl}_6]^-$	295
$\text{PM}\text{e}_2\text{Br}$	90.5	Me_2PF_3	8

^a Adattato da Bruker Almanac (1995).

^b Riferito a H_3PO_4 all'85% (aq), 0.0 ppm.

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

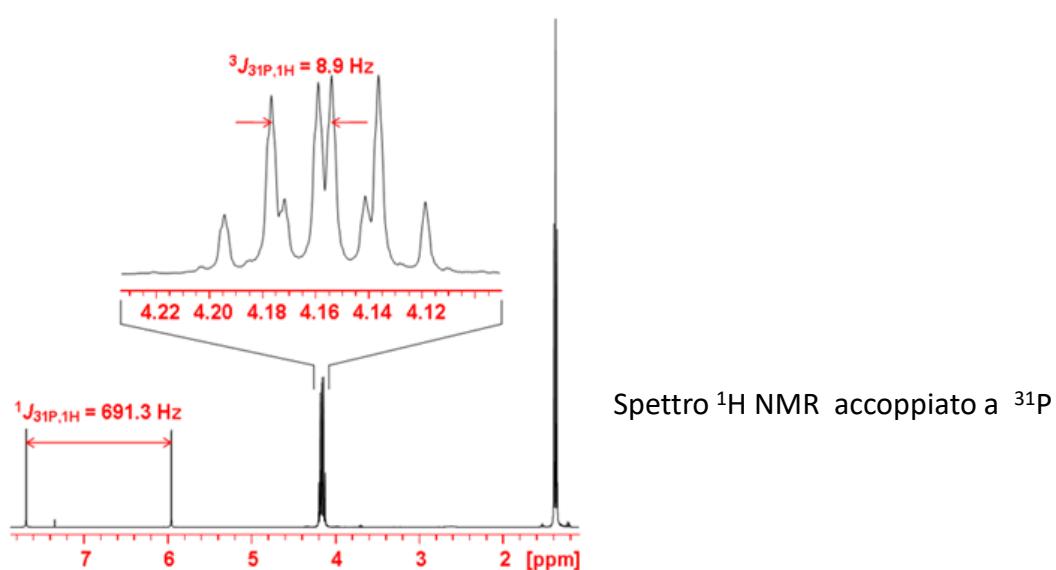
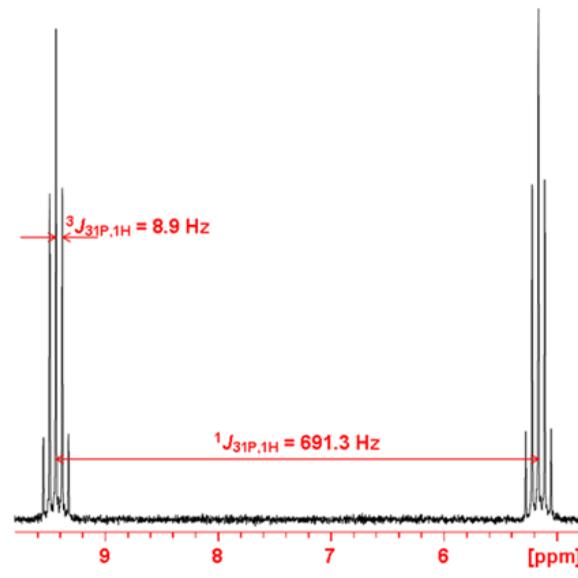
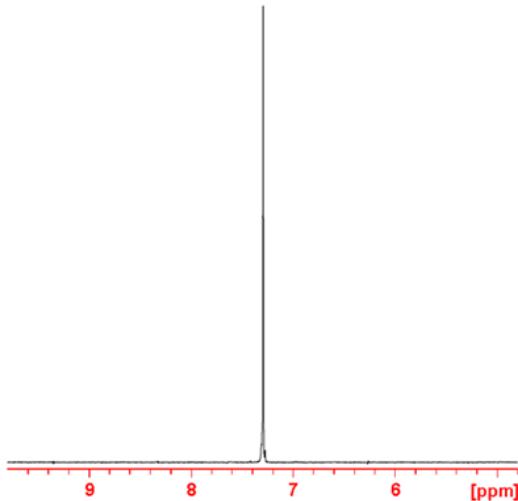
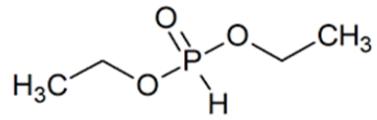
^{31}P NMR

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

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

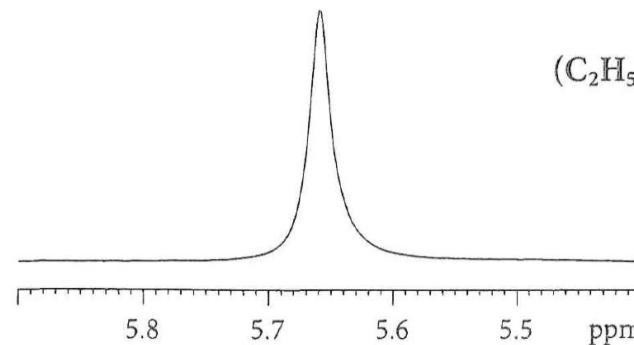


^{31}P NMR - SPETTRI

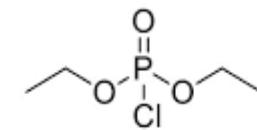
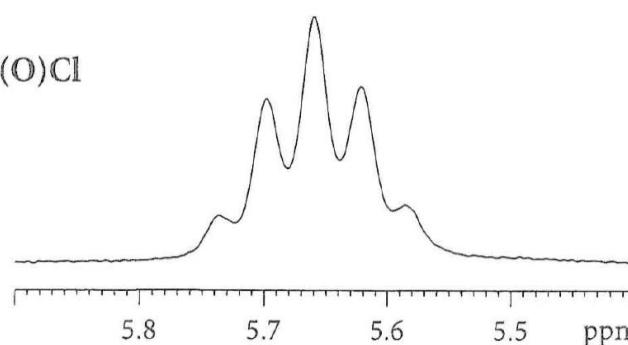
Dietilclorofosfato

3

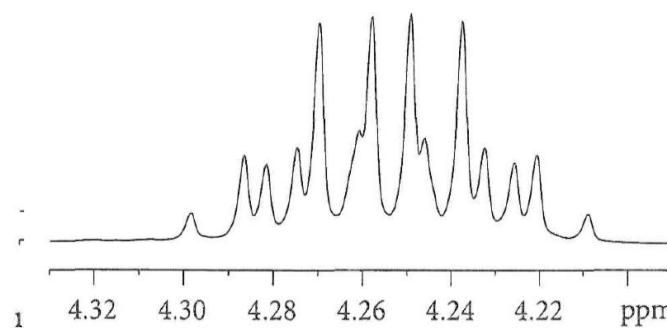
^{31}P NMR 242.9 MHz Disaccoppiato da ^1H



^{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

