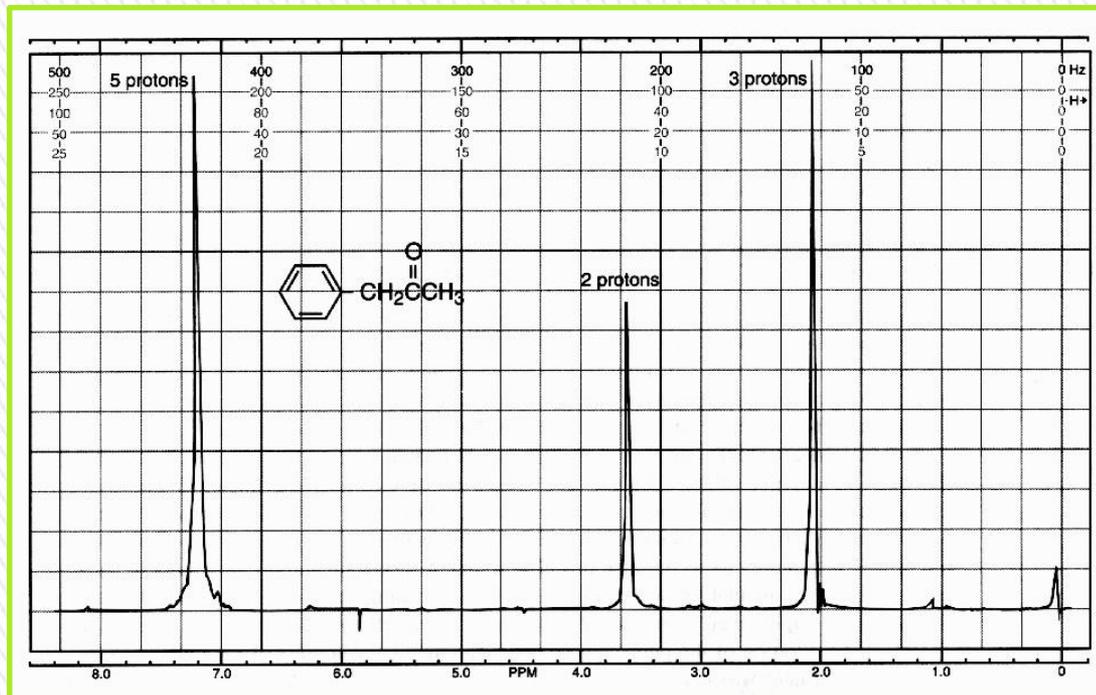


# L'integrazione dei segnali

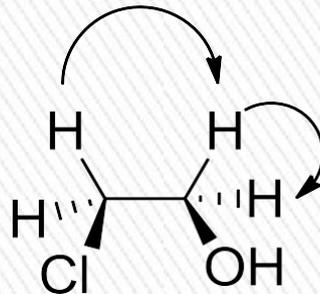
- L'area sottesa ad un segnale nello spettro NMR è proporzionale al numero di nuclei che lo genera (a differenza dell'IR, e dell'UV).
- È possibile quindi sapere quanti sono i nuclei (nel caso dello spettro qui rappresentato i protoni) che generano ogni segnale.
- L'NMR è una tecnica quantitativa



# L'accoppiamento di spin

- Nuclei con lo stesso intorno chimico e dunque spostamento chimico sono detti **equivalenti**.
- Nuclei con diverso intorno chimico sono **non equivalenti**.
- Due nuclei vicini nella stessa molecola influenzano l'uno il campo magnetico effettivo dell'altro.
- Se ci sono due **nuclei vicini non equivalenti** questo effetto si vede all'NMR attraverso l'**accoppiamento di spin**.

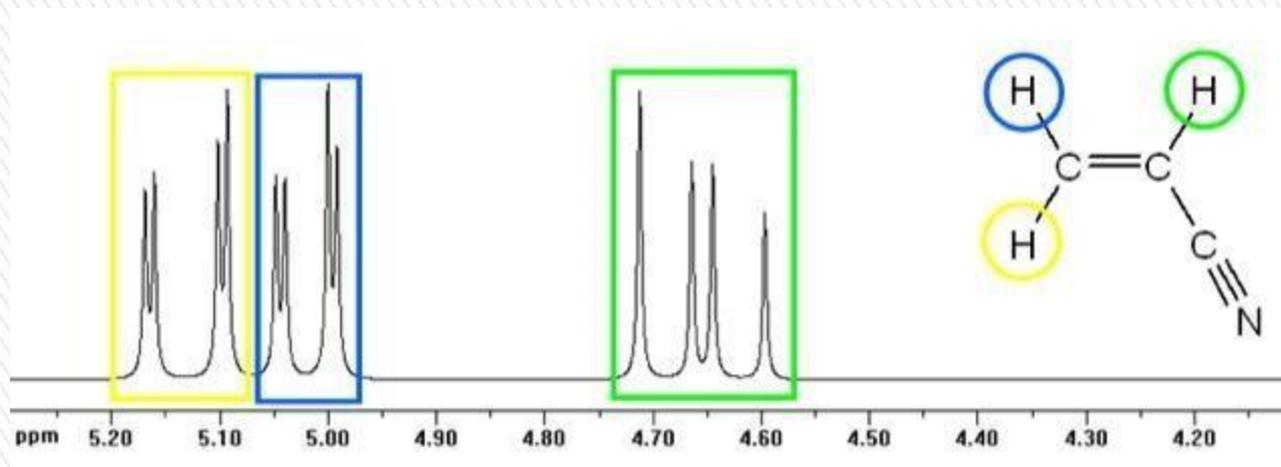
**non equivalenti**



**equivalenti**



- I segnali degli spettri NMR hanno **struttura fine** (o **molteplicità**): ogni protone dà luogo a più di un segnale.
- La causa della struttura fine è l'**accoppiamento spin-spin**, ossia l'influenza degli stati di spin di un nucleo sulla frequenza di risonanza dei nuclei che lo circondano.
- L'accoppiamento spin-spin rende più complessi, ma anche molto più ricchi di informazioni, gli spettri NMR.

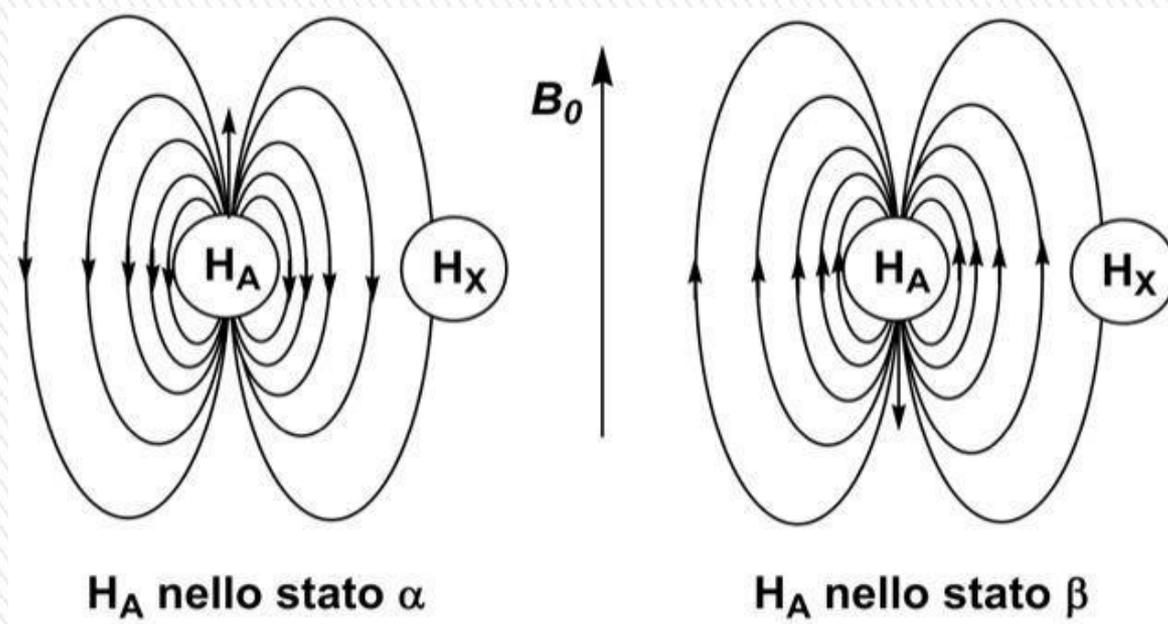


Anche se l'acrilonitrile ha solo tre protoni, nel suo spettro  $^1\text{H}$  NMR compaiono 12 linee



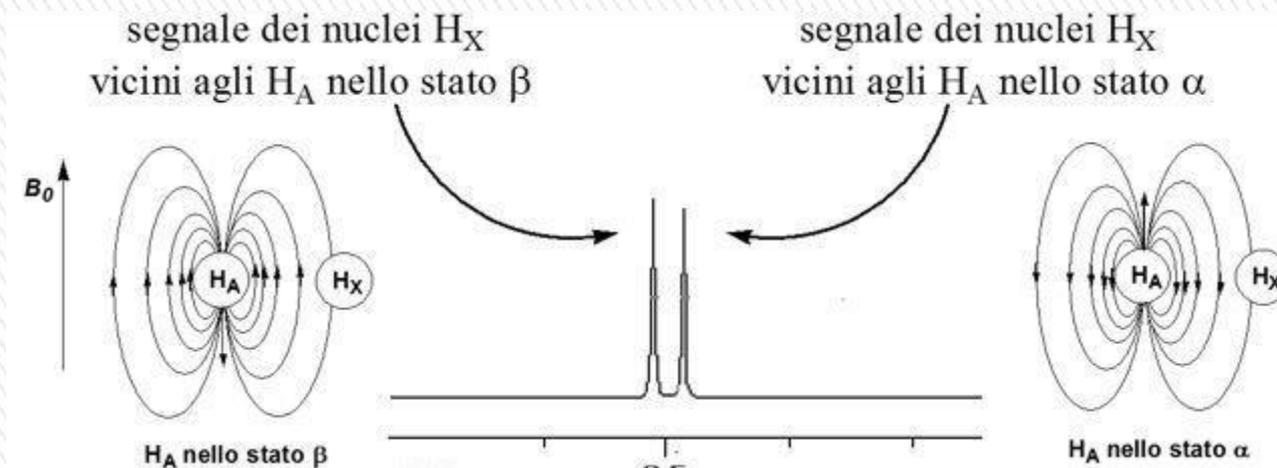
## L'origine dell'accoppiamento spin-spin

- Consideriamo un sistema formato da due protoni,  $H_A$  e  $H_X$ . Il protone  $H_A$  può trovarsi negli stati di spin  $\alpha$  e  $\beta$  con probabilità quasi uguale (le due popolazioni sono quasi identiche).
- Poiché ogni nucleo ha un momento magnetico (quindi è un piccolo magnete), il campo magnetico del nucleo  $H_A$  può influenzare quello subito dal nucleo  $H_X$ , e questa influenza è opposta se il nucleo  $H_A$  è nello stato  $\alpha$  o  $\beta$ .



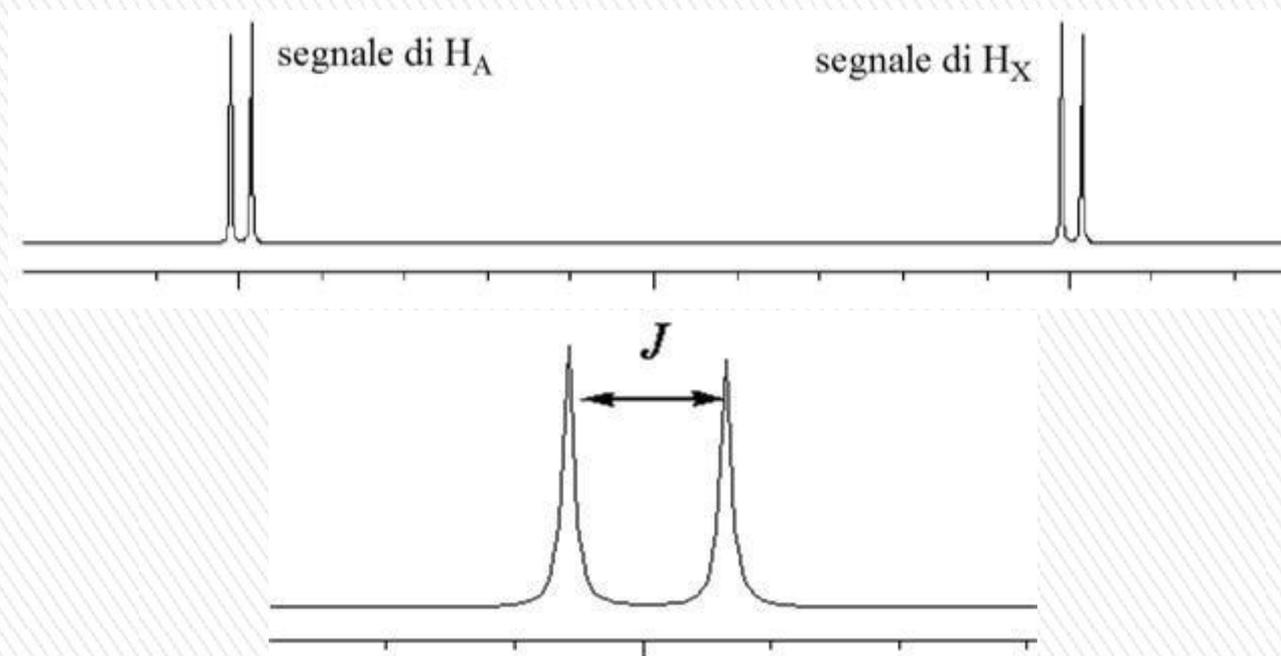
Nel caso specifico riportato in figura, se  $H_A$  è nello stato  $\alpha$ ,  $H_X$  risulta schermato, se è nello stato  $\beta$ ,  $H_X$  risulta deschermato

- HX risuona quindi a frequenze un po' diverse se si trova vicino ad un H<sub>A</sub> nello stato α oppure ad un H<sub>A</sub> nello stato β.
- Il protone HX dà origine a due segnali, che nel loro complesso vengono detti doppietto.
- Il numero di linee in cui è diviso il segnale generato da un nucleo è detto molteplicità del segnale.



## La costante di accoppiamento

- Lo stesso vale all'inverso quando si considera l'influenza di  $H_X$  sulla frequenza di risonanza di  $H_A$ , e di conseguenza anche il segnale di  $H_A$  è un doppietto.
- La distanza (=differenza di frequenza) tra i due segnali del doppietto è detta **costante di accoppiamento** ed indicata col simbolo  **$J$** .



La costante di accoppiamento ( $J$ ) è la distanza in Hz tra i due rami del doppietto



- **L'accoppiamento è sempre reciproco**: se HA è accoppiato con HX, anche HX è accoppiato con HA; si dice che HA e HX sono accoppiati tra loro. La costante di accoppiamento tra HA e HX è identica a quella tra HX e HA.
- **L'accoppiamento è indipendente da  $B_0$** : il chemical shift è proporzionale al campo applicato  $B_0$ , perché l'effetto schermante degli elettroni è indotto dal campo magnetico esterno. Invece l'accoppiamento spin-spin nasce dai campi magnetici dei nuclei, che sono indipendenti da  $B_0$ .
- **L'accoppiamento spin-spin si misura in Hz e non in ppm** (con la scala dei  $\delta$ ) come i chemical shift.
- **L'aspetto dello spettro varia al variare del campo magnetico poiché il chemical shift è proporzionale al campo applicato  $B_0$** , mentre le costanti di accoppiamento sono indipendenti dal campo applicato  $B_0$ . La scala dello spettro è normalmente in ppm, perciò le costanti di accoppiamento sembrano diminuire all'aumentare del campo magnetico  $B_0$ .

# L'accoppiamento scalare

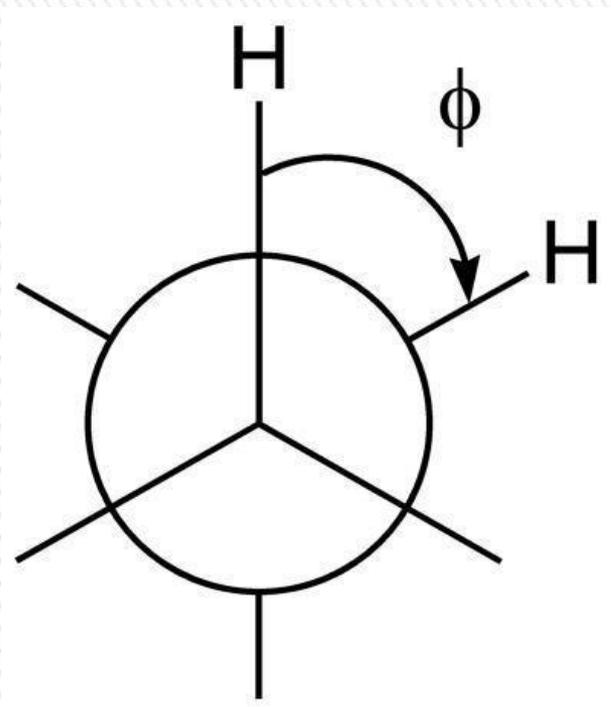
- Il meccanismo attraverso cui i momenti magnetici nucleari possono interagire non è diretto, ma mediato indirettamente dagli elettroni di legame, ed è detto accoppiamento scalare.
- L'accoppiamento scalare è responsabile della molteplicità dei segnali.
- L'accoppiamento scalare dipende dal numero di legami chimici che separano i nuclei.
- In generale sono visibili accoppiamento tra nuclei separati fino a 3 legami (ma ci sono eccezioni!!)
- Per l'NMR protonico significa che sono accoppiati i protoni geminali ( $^2J$ ) e quelli vicinali ( $^3J$ ).
- Le costanti di accoppiamento tra protoni J raramente superano il valore di 20 Hz. Essendo i due protoni geminali più vicini, le  $^2J$  hanno valori superiori alle  $^3J$ .

## Costanti di accoppiamento tipiche

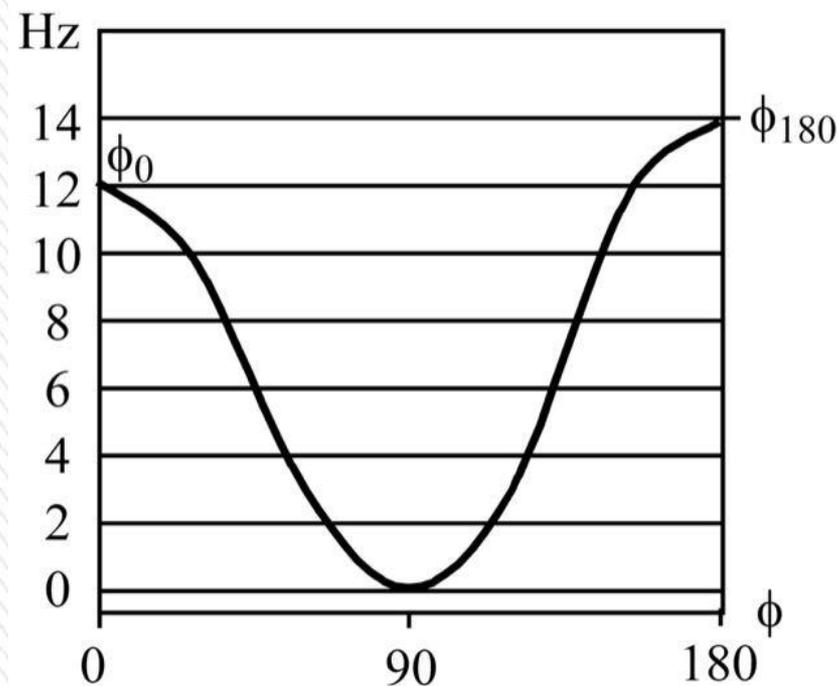
- Spesso è la semplice presenza o l'assenza di accoppiamento a dare informazioni strutturali. Però in alcuni casi anche il valore delle costanti di accoppiamento può fornire informazioni utili.
- **Accoppiamenti geminali**
  - Protoni geminali su carboni  $sp^3$ :  ${}^2J \approx 10-14$  Hz
  - Protoni geminali su carboni  $sp^2$ :  ${}^2J \approx 1-3$  Hz
- **Accoppiamenti vicini**
  - Legame sigolo  $sp^3-sp^3$ , libero rotazione:  ${}^3J \approx 7$  Hz
  - Legame singolo  $sp^3-sp^3$ , rotazione impedita: **legge di Karplus** 

## La legge di Karplus

- La costante di accoppiamento vicinale dipende dall'**angolo diedro** tra i due protoni (ma non solo, anche i sostituenti contano).
- E' piccola per idrogeni sghembi ( $\Phi=60^\circ$  ), ed è grande per idrogeni anti ( $\Phi=180^\circ$  ).



L'angolo diedro tra due legami C-H



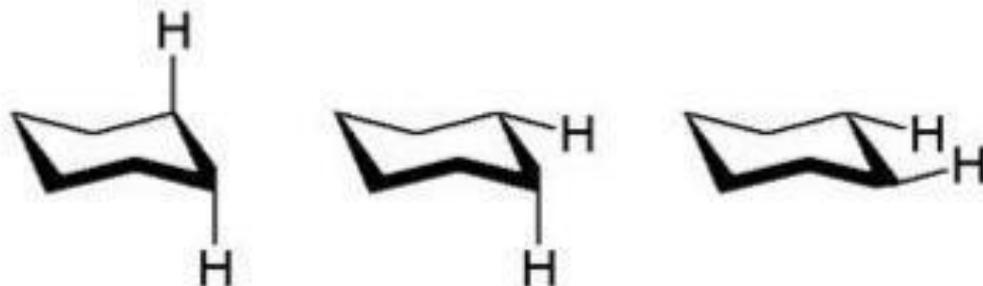
La  $^3J$  in funzione dell'angolo diedro

### Accoppiamenti vicinali

Legame singolo, cicli a 6 termini (forma a sedia):  ${}^3J_{ax,ax} \approx 10 \text{ Hz}$

${}^3J_{ax,eq} \approx 3 \text{ Hz}$

${}^3J_{eq,eq} \approx 3 \text{ Hz}$



Legame singolo, cicli a 5 termini:  ${}^3J \approx 1-8 \text{ Hz (cis e trans)}$

Legame doppio:

${}^3J_{cis} \approx 7-11 \text{ Hz}$

${}^3J_{trans} \approx 14-17 \text{ Hz}$

} **IMPORTANTE!!**

Composti aromatici a 6 termini:  ${}^3J_{orto} \approx 7-9 \text{ Hz}$

Composti aromatici a 5 termini:  ${}^3J_{orto} \approx 3-5 \text{ Hz}$



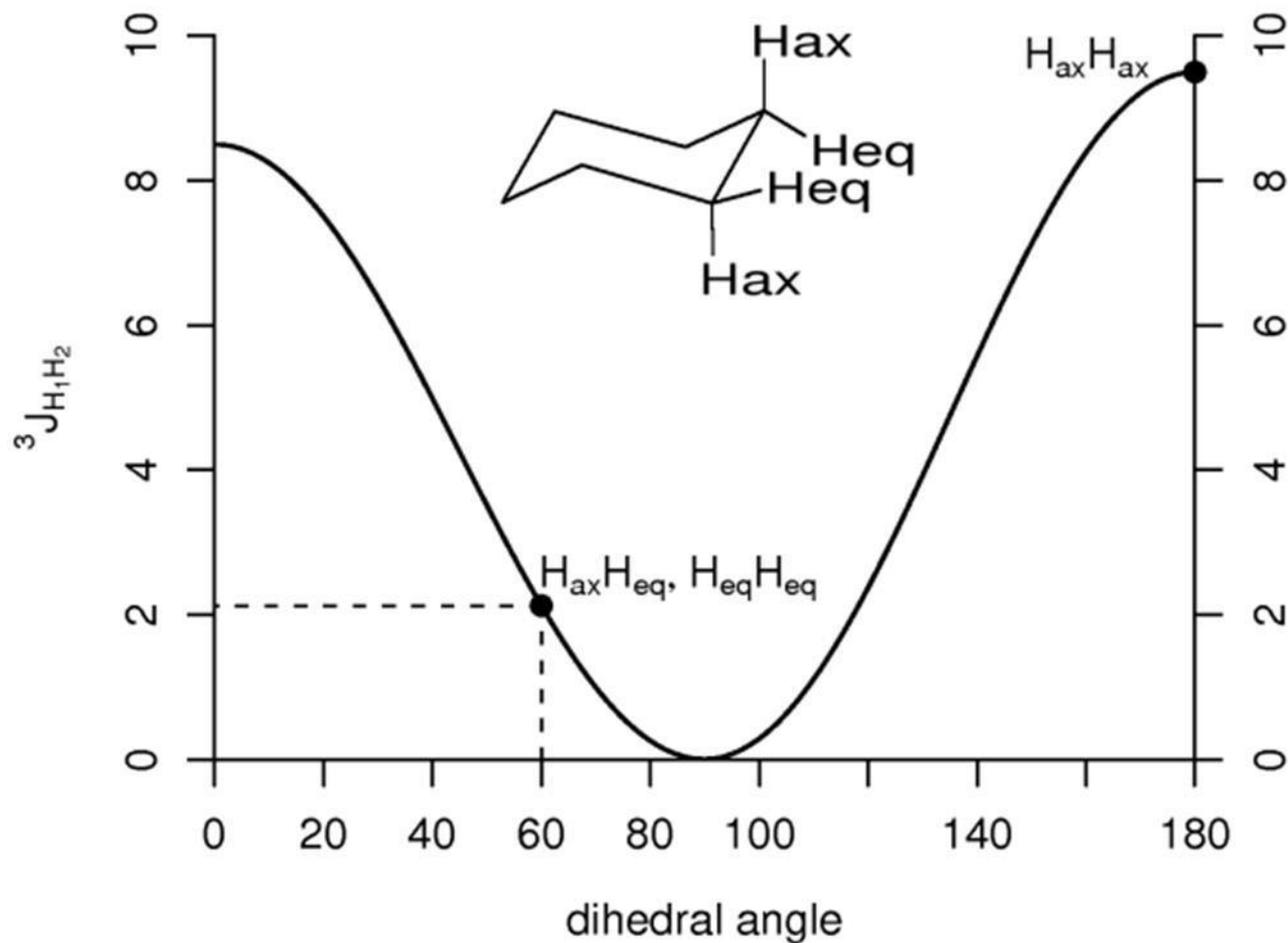


Figure 8. Karplus relation between two vicinal protons  $H_1$  and  $H_2$  as a function of the dihedral angle  $H_1-C-C-H_2$ . The curve has been calculated with the formula  $J_{H_1, H_2} = J_{MAX} \times \cos^2 \varphi$  where  $J_{MAX} = 8.5$  Hz between 0 and 90 deg and  $J_{MAX} = 9.5$  Hz between 90 and 180 deg.



Ci sono situazioni in cui sono presenti accoppiamenti tra protoni distanti più di tre legami. Ecco le principali:

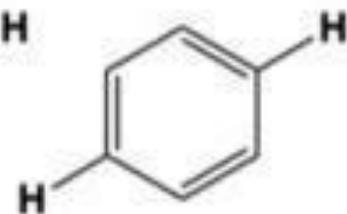
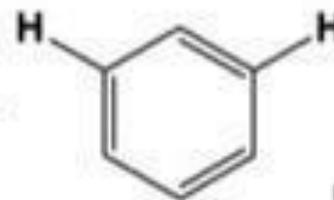
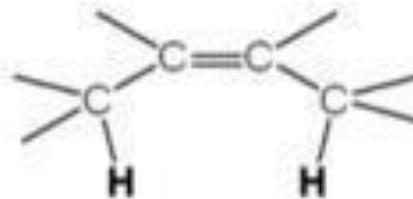
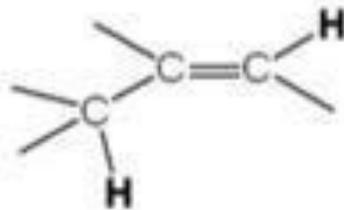
### Sistemi insaturi

Accoppiamento allilico ( $^4J$ ):  $\text{CH}-\text{C}=\text{CH}$ :  $^4J \approx 0-2 \text{ Hz}$

Accoppiamento omoallilico ( $^5J$ ):  $\text{CH}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}$ :  $^5J \approx 0-2 \text{ Hz}$

Accoppiamenti meta e para in composti aromatici:  $^4J_{\text{meta}} \approx 1-3 \text{ Hz}$

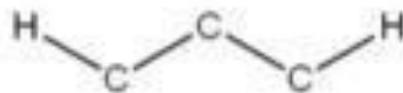
$^5J_{\text{para}} \approx 0-1 \text{ Hz}$



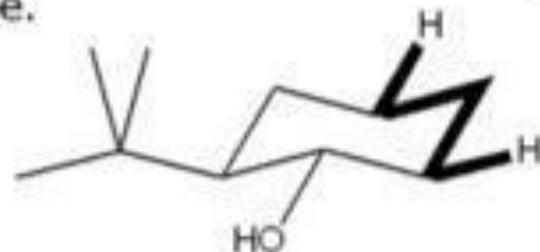
### Sistemi saturi

Accoppiamento W:  $^4J \approx 0-7 \text{ Hz}$

Presente *solo* se i quattro legami sono sullo tutti stesso piano (conformazione a W); è visibile in composti a conformazione rigida, particolarmente composti policiclici a ponte.



per esempio:

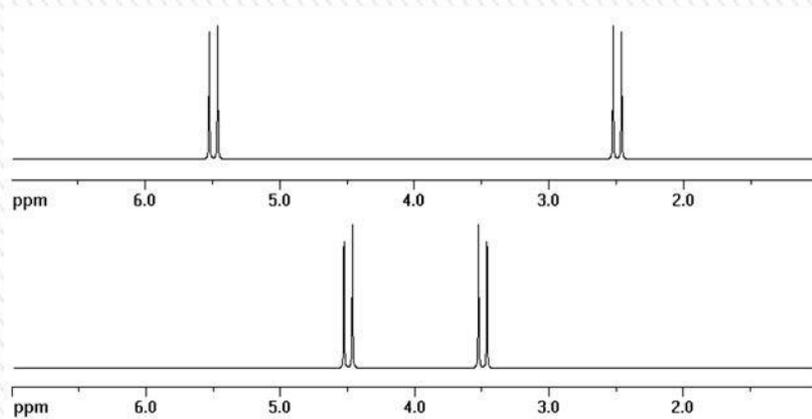


# I sistemi di spin

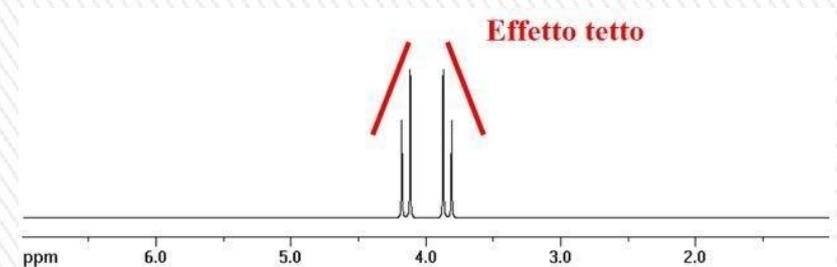
Un sistema di spin (*spin system*) è un insieme di protoni che sono accoppiati in vario modo tra loro.

## Sistemi di spin AX e AB

- Se due protoni accoppiati hanno chemical shift distante, i rami dei due doppietti hanno la stessa altezza, e si ha un sistema di spin AX.
- Se i chemical shift sono vicini, i doppietti sono deformati, con i rami interni più intensi (effetto tetto) e si ha un sistema AB.



Un sistema di spin AX

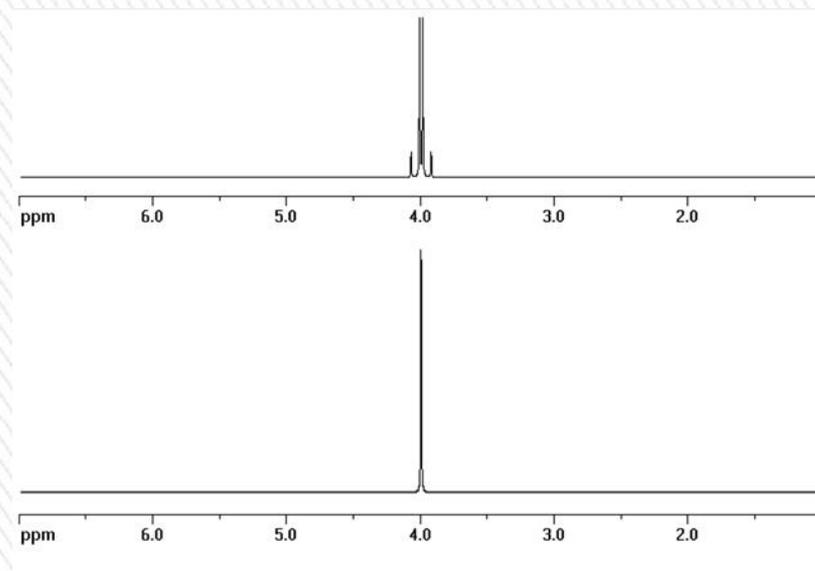


Un sistema di spin AB

## Sistemi di spin AB e $A_2$

- Se i protoni A e B sono ancora più vicini i doppietti sono ancora più deformati, con i rami esterni molto deboli.
- Se i due protoni hanno lo stesso chemical shift (sistema  $A_2$ ), i rami esterni spariscono, quelli interni si sovrappongono e si ha un singoletto, anche se i due protoni sono accoppiati.
- **Gli accoppiamenti tra protoni con chemical shift coincidenti non sono visibili (è come se non ci fossero).**

Un sistema AB (sopra),  
ed un sistema di spin  $A_2$  (sotto)



## Sistemi di spin del primo e non del primo ordine

- Un sistema di spin è del primo ordine se i chemical shift di tutti i protoni accoppiati tra loro sono distanti (cioè molto maggiori delle costanti di accoppiamento) o coincidenti.
- In caso contrario il sistema è non del primo ordine ed è difficile da interpretare.
- Aumentando il campo magnetico un sistema non del primo ordine può diventare del primo ordine, perché  $\nu$  aumenta con  $B_0$ , mentre  $J$  no.

**se  $\Delta\nu \gg J$**

**il sistema di spin si dice *del primo ordine***

e lo spettro è facilmente interpretabile

**se  $\Delta\nu \approx J$**

**il sistema di spin si dice *non del primo ordine***

e lo spettro diventa difficile da interpretare, ma...

**se  $\Delta\nu = 0$**

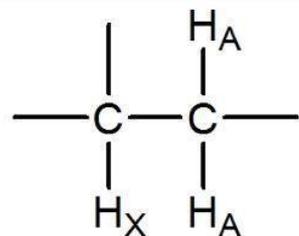
**il sistema di spin torna ad essere *del primo ordine***

perché i protoni sono coincidenti



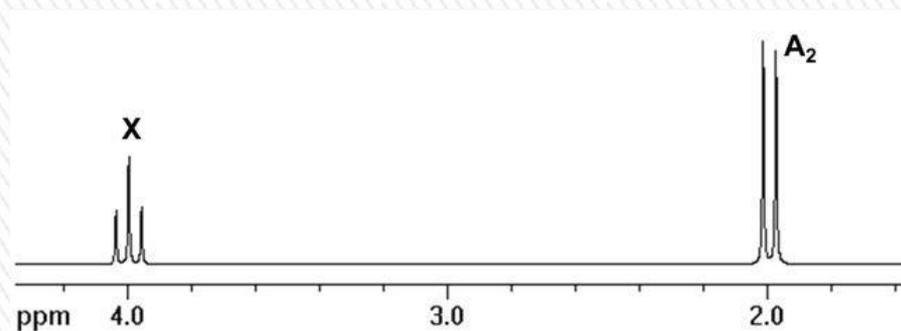
## Sistemi di spin del primo ordine: il sistema $A_2X$

- Un protone  $X$  accoppiato a due protoni equivalenti forma un sistema  $A_2X$ .
- Il protone  $X$  risente dello stato di spin di due protoni, che nel complesso hanno quattro possibili stati (in figura).
- Ogni stato ha la stessa probabilità, ma poiché gli stati  $\alpha\beta$  e  $\beta\alpha$  dei protoni  $A$  hanno la stessa influenza su  $X$ , quest'ultimo risuona come **tripletto 1:2:1**.



	$\alpha\alpha$	$m_{\text{tot}} = +1$
$\alpha\beta$	$\beta\alpha$	$m_{\text{tot}} = +0$
	$\beta\beta$	$m_{\text{tot}} = -1$

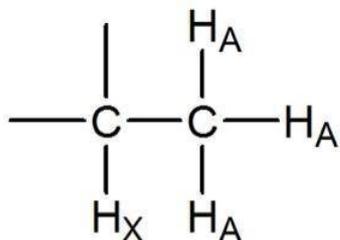
I possibili 4 stati di spin dei due protoni  $A$



Lo spettro di un sistema  $A_2X$ : un doppietto (2H) e un tripletto (1H)

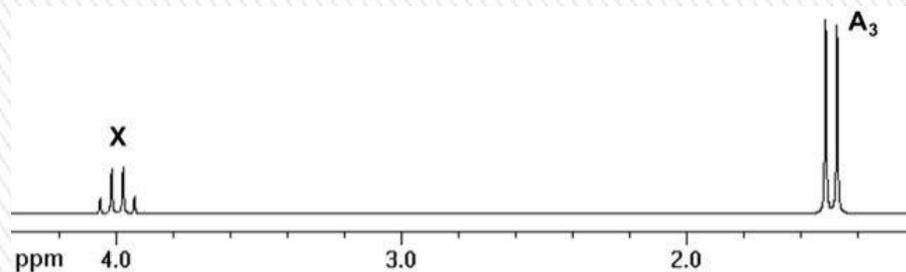
## Sistemi di spin del primo ordine: il sistema $A_3X$

- In un sistema di spin in cui un protone  $X$  è accoppiato a tre protoni  $A$  (sistema  $A_3X$ ) ci sono 8 possibili stati dei tre protoni  $A$ .
- I momenti magnetici totali possibili sono quattro (con i due centrali tre volte più probabili dei due esterni), ed il protone  $X$  risuona come **quartetto 1:3:3:1**.



	$\alpha\alpha\alpha$		$m_{\text{tot}} = +3/2$
$\alpha\alpha\beta$	$\alpha\beta\alpha$	$\beta\alpha\alpha$	$m_{\text{tot}} = +1/2$
$\beta\beta\alpha$	$\beta\alpha\beta$	$\alpha\beta\beta$	$m_{\text{tot}} = -1/2$
	$\beta\beta\beta$		$m_{\text{tot}} = -3/2$

I possibili 8 stati di spin dei due protoni  $A$



Lo spettro di un sistema  $A_3X$ : un doppietto (3H) e un tripletto (1H)

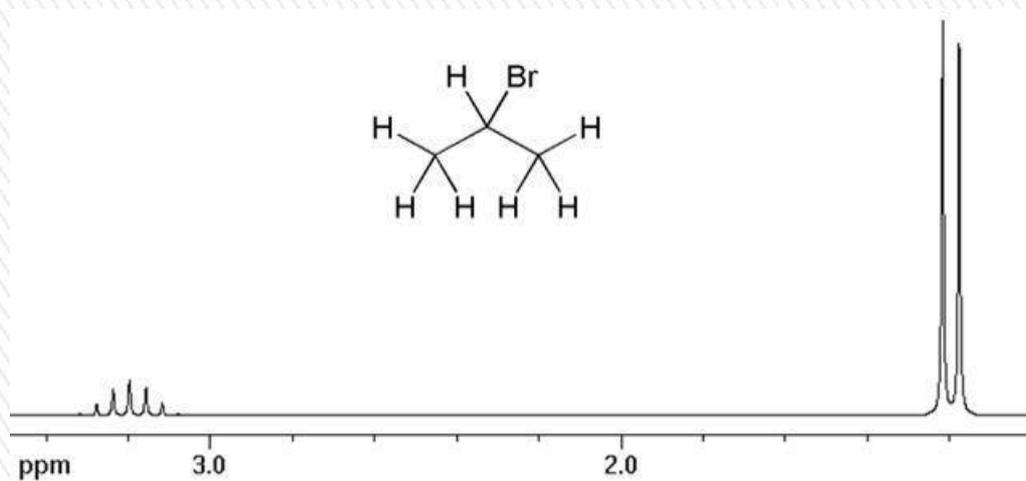
## La regola N+1

- In generale, un protone accoppiato con la stessa costante di accoppiamento ad  $N$  altri protoni equivalenti, appare con molteplicità  $N+1$ .
- Quindi un protone accoppiato con 1 H è un doppietto, con 2 H un tripletto, con 3 H un quartetto, ecc.
- Le intensità relative dei rami sono quelle del triangolo di Tartaglia (o di Pascal).

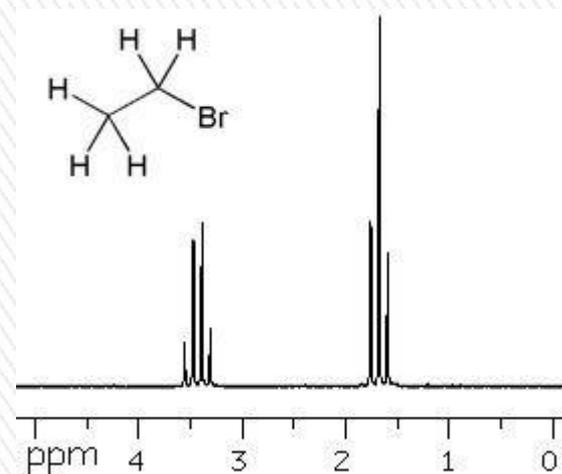
$N$	Molteplicità	Intensità relativa dei rami																																								
0	singoletto	1																																								
1	doppietto	1		1																																						
2	tripletto	1			2		1																																			
3	quartetto	1				3			3		1																															
4	quintetto	1					4				6			4		1																										
5	sestetto	1						5					10				10			5		1																				
6	eptetto	1							6						15					20				15			6		1													
7	ottetto	1								7							21						35					35				21			7		1					



- Il CH del 2-bromopropano è accoppiato con 6 protoni, ed appare come eptetto (i rami laterali si vedono appena!!!)
- Nel bromuro di etile (sistema  $A_3X_2$ ) il  $CH_2$  è accoppiato a tre protoni e risuona come quartetto, mentre il  $CH_3$  è accoppiato con due protoni e risuona come tripletto.



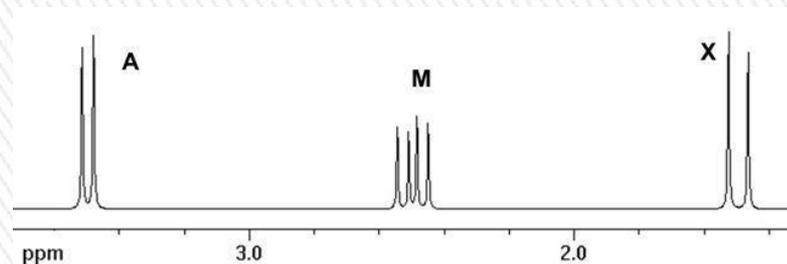
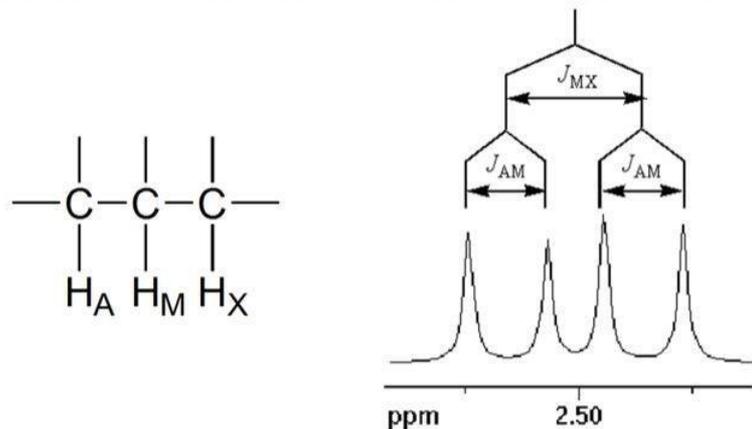
Lo spettro NMR del 2-bromopropano



Lo spettro NMR del bromuro di etile

# Sistemi di spin del primo ordine: il sistema AMX

- La regola N+1 vale solo se le costanti di accoppiamento sono uguali (o quasi uguali).
- Consideriamo invece un **sistema AMX**, in cui  $J_{AM} \neq J_{MX}$  (qui  $J_{MX} > J_{AM}$ ).
- In questo caso il protone A ha un'influenza su M diversa da quella che ha X, e quindi gli stati  $\alpha\beta$  ( $\alpha$  di A e  $\beta$  di X) e  $\beta\alpha$  ( $\beta$  di A e  $\alpha$  di X) non hanno più lo stesso effetto su M.
- Il segnale di M ha quindi 4 rami a frequenza diversa, della stessa intensità, ed è detto doppietto di doppietto.



Spettro di un sistema AMX

Un sistema AMX in cui M ha due costanti di accoppiamento diverse

## Nomenclatura

La molteplicità del segnale si indica:

- SINGOLETTO s
- DOPPIETTO d
- TRIPLETTO t
- QUADRUPLETTO q
- QUINTETTO quintet
- ecc...

e combinazioni:

- DOPPIETTO DI DOPPIETTO dd
- DOPPIETTO DI TRIPLETTO dt
- ecc...



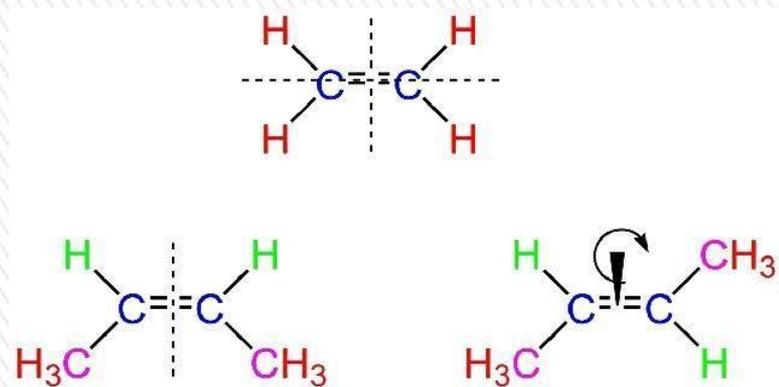
# Equivalenza dei protoni

- Due **protoni** sono **equivalenti** se si trovano nello **stesso intorno chimico**.
- Due protoni equivalenti hanno sempre la **stessa frequenza di risonanza**.
- Nuclei equivalenti dal punto di vista dello spostamento chimico sono detti **isocroni**.
- Non vale l'inverso: due protoni possono avere la stessa frequenza di risonanza anche se non sono equivalenti, per caso o perché gli intorni chimici dei due protoni, pur non essendo identici, sono molto simili.
- Ci sono due ragioni per cui due protoni possono essere equivalenti:
  - **simmetria molecolare**
  - **scambio chimico** (equilibrio conformazionale)



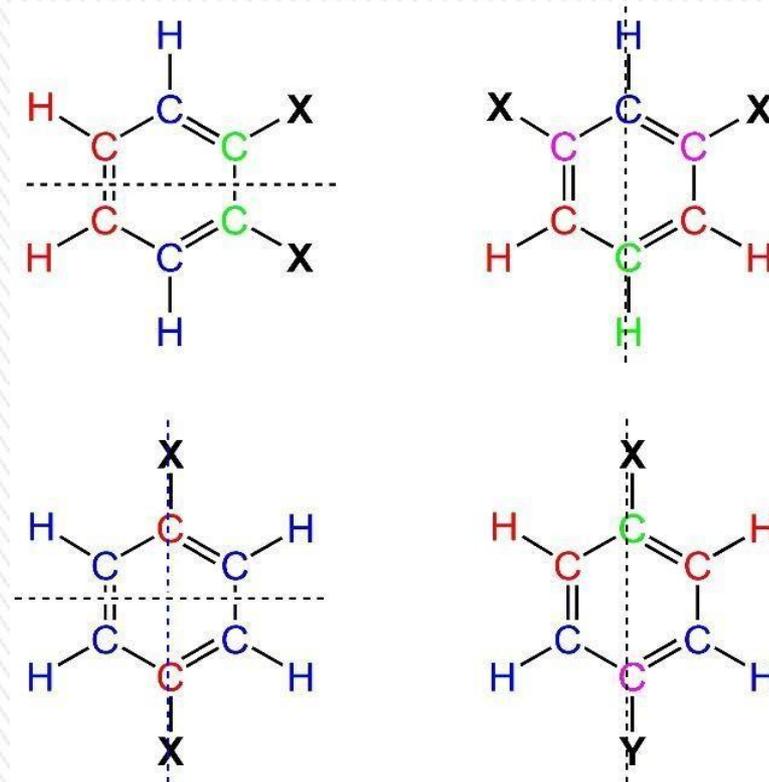
# Equivalenza per simmetria

- Due protoni sono **equivalenti per simmetria molecolare** se, in una molecola con un qualunque elemento di simmetria, i protoni sono correlati dall'elemento di simmetria.
- Per esempio, il *cis*-2-butene ha un piano di simmetria che correla i due protoni olefinici, mentre nel *trans*-2-butene i due protoni olefinici sono correlati da un asse di simmetria  $C_2$



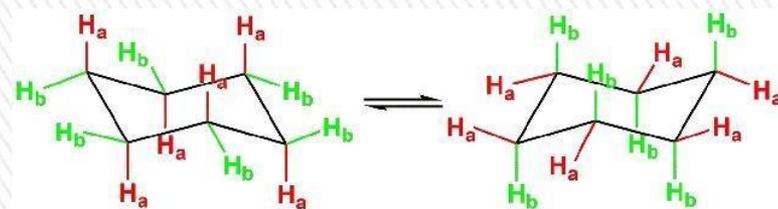
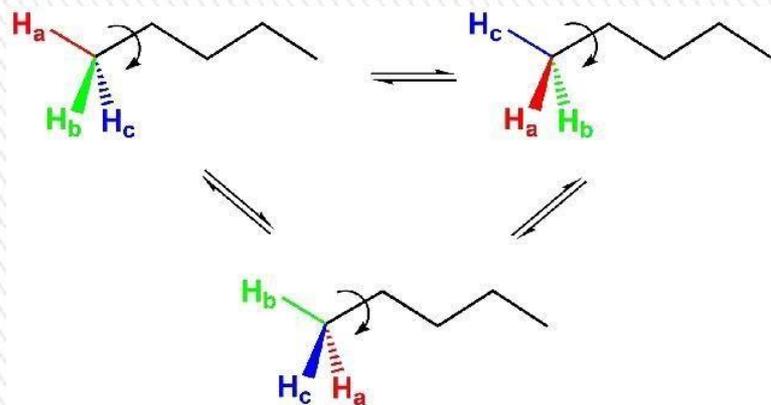
Protoni e carboni equivalenti nell'etilene e nel *cis*- e *trans*-2-butene

Protoni e carboni equivalenti per simmetria nei benzene disostituiti



# Equivalenza per scambio chimico

- Due protoni sono **equivalenti per scambio chimico** se sono **rapidamente interconvertibili**, ossia se possono facilmente passare l'uno al posto dell'altro.
- I protoni di tutti i metili sono equivalenti per scambio chimico, poiché si ha rotazione intorno al legame C-C.
- Anche i protoni dei metileni del cicloesano (ma non dei cicloesani sostituiti) sono equivalenti grazie all'inversione della sedia.

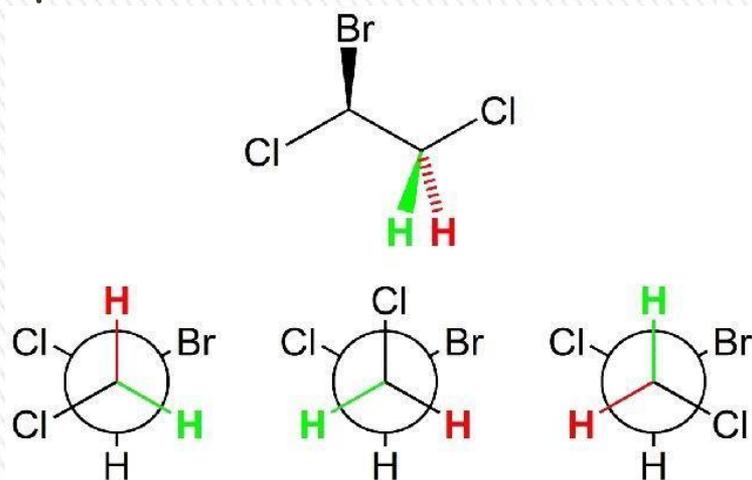


L'inversione della sedia  
trasforma gli H assiali in  
equatoriali e viceversa

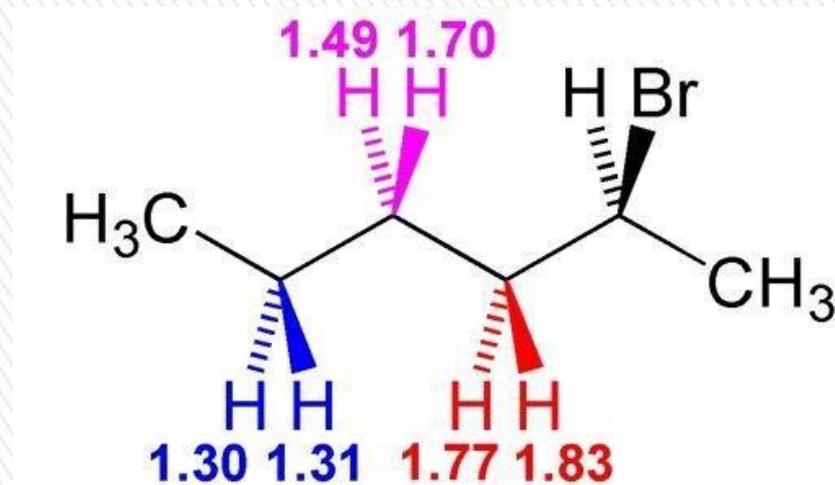
La rotazione intorno al legame C-C  
rende equivalenti i tre H di un metile

## Equivalenza nei metileni

- Se i protoni geminali dei  $\text{CH}_2$  non sono equivalenti per simmetria, di solito non lo diventano per scambio chimico.
- In generale, i protoni dei  $\text{CH}_2$  sono equivalenti in composti con un piano di simmetria (achirali), e non equivalenti nei composti chirali.
- Tuttavia se il  $\text{CH}_2$  si trova lontano da centri stereogenici, allora i chemical shift dei due H sono molto simili ed essi sembrano equivalenti.



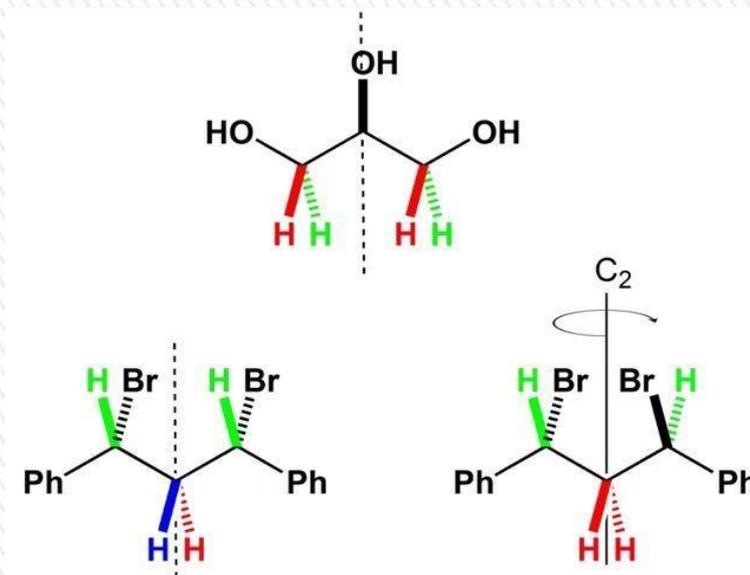
Anche se si ha rotazione sul legame C-C, i due H rimangono in ambienti chimici diversi



Chemical shift dei protoni metilenici del 2-bromoesano

## Casi particolari

- In molecole con simmetria particolare (spesso composti meso) possono esserci eccezioni alle semplici regole espresse in precedenza.
- Per esempio nel glicerolo, che è achirale, i due protoni di ogni  $\text{CH}_2$  non sono equivalenti, ma ognuno dei due è equivalente ad un protone dell'altro  $\text{CH}_2$ .
- In questi casi si considera la simmetria globale della molecola.



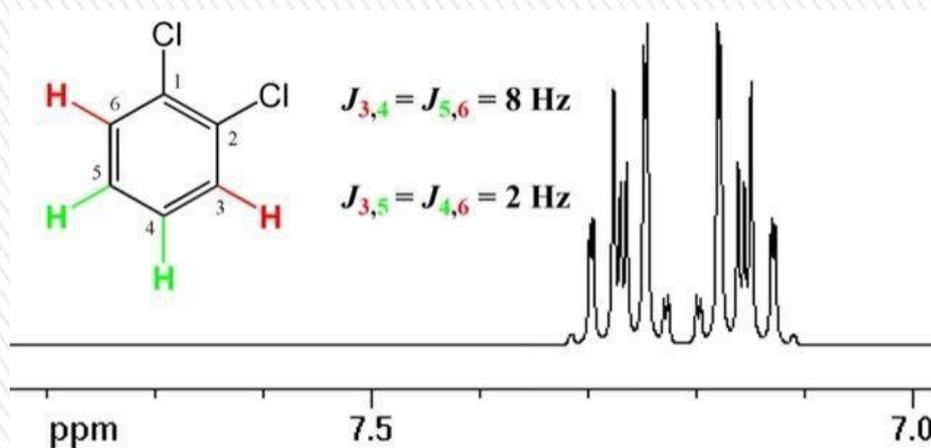
Protoni equivalenti in molecole con simmetria particolare



# Equivalenza chimica e magnetica

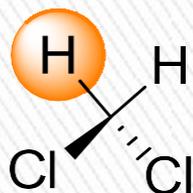
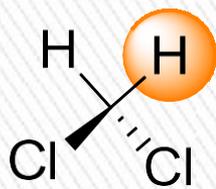
- Due protoni che sono nello stesso intorno chimico (per simmetria o per scambio chimico) sono detti **equivalenti per chemical shift**.
- I protoni sono anche **magneticamente equivalenti** se hanno la **stessa costante di accoppiamento** con tutti i protoni appartenenti al sistema di spin. Se questo non succede, i protoni continuano ad essere equivalenti per chemical shift, ma non sono magneticamente equivalenti.
- Se due protoni sono equivalenti per chemical shift, ma non magneticamente equivalenti, lo spettro NMR non è più del primo ordine e la molteplicità è complessa.
- In sistemi in cui ci sono protoni equivalenti per chemical shift ma non magneticamente, i **sistemi di spin** non sono più chiamati  $A_2B_2$ , ma  **$AA'BB'$** .

I protoni dell'orto-diclorobenzene non sono magneticamente equivalenti

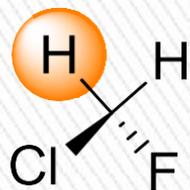
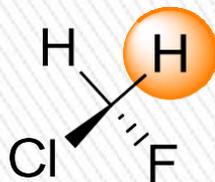


# Protoni omotopici, enantiotopici e distereotopici

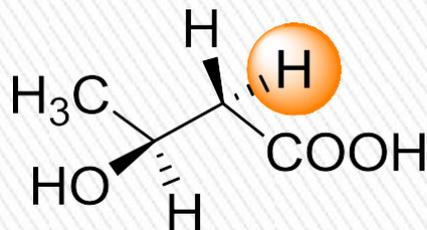
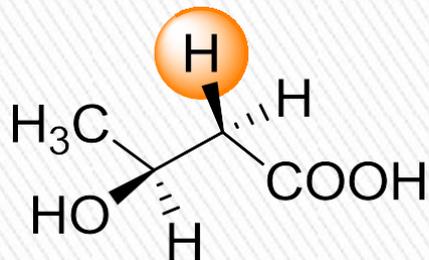
- L'equivalenza di spostamento chimico si può evidenziare per marcatura o sostituzione.
- Per stabilire in quale relazione sono due idrogeni, la si disegna due volte, marcando prima l'uno poi l'altro idrogeno.



**OMOMERI**  
protoni omotopici



**ENANTIOMERI**  
protoni enantiotopici



**DIASTEREOISOMERI**  
protoni diastereotopici

- Due protoni diastereotopici non possono essere interscambiati attraverso un'operazione di simmetria. Per sapere se due protoni (o gruppi di protoni) sono enantiotopici o diastereotopici basta verificare se esiste un elemento di simmetria che li trasforma uno nell'altro.
- Due **protoni** (o gruppi di protoni) **enantiotopici** hanno lo stesso intorno magnetico (= stesso  $\delta$ ).
- Due **protoni** (o gruppi di protoni) **diastereotopici** hanno intorno magnetico diverso (e quindi  $\delta$  diverso). Ovviamente in quest'ultimo caso può capitare che casualmente i due  $\delta$  siano uguali.
- Gli spettri NMR di due enantiomeri (in un solvente achirale) sono identici mentre gli spettri NMR di due diastereoisomeri sono diversi l'uno dall'altro: non si può quindi conoscere in questo modo qual è l'eccesso enantiomerico di un composto chirale.

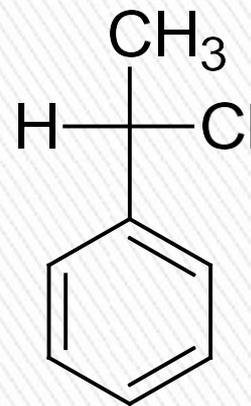


Come si può conoscere l'**eccesso enantiomerico** di una miscela di enantiomeri attraverso l'NMR?

1. usando un **solvente chirale**
2. trasformando gli enantiomeri in diastereoisomeri attraverso la formazione di un **legame covalente con un reagente chirale**
3. aggiungendo alla soluzione un **addittivo chirale** che interagisca con il soluto (coppia ionica, legami ad H, reagente di shift).

Il metile apparirà:

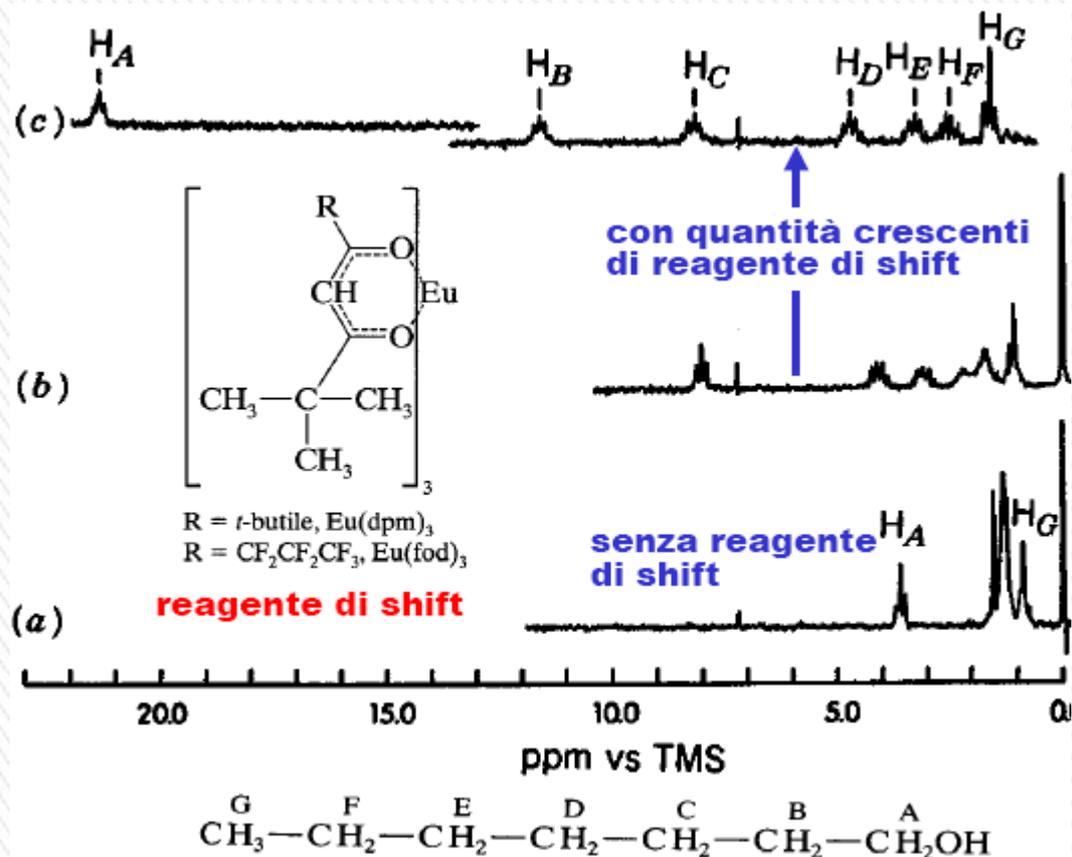
- in un solvente achirale come un doppietto in quanto non è possibile differenziare i due enantiomeri
- in un solvente chirale come due doppietti, uno per ciascuno dei due enantiomeri (in quanto avranno chemical shift diverso).



- Un reagente di shift è costituito da una molecola con un nucleo (in genere un metallo di transizione, un lantanide) che ha particolari proprietà dette paramagnetiche.

Un nucleo paramagnetico descherma i nuclei che gli sono vicini ma allarga anche il loro segnale alterandone i tempi di rilassamento.

Un reagente di shift chirale permette di separare i segnali di una coppia di enantiomeri e quindi di determinare l'eccesso enantiomerico.



# Informazioni ricavabili da uno spettro NMR

1. Numero di segnali  
Numero dei differenti tipi di protoni
2. Spostamenti chimici  
Tipo di intorno dei protoni
3. Integrazione dei segnali  
Numero di protoni di un certo tipo
4. Forma dei segnali  
Dinamiche molecolari
5. Molteplicità dei segnali  
Accoppiamento spin-spin

