

António M. d'A. Rocha Gonsalves  
Teresa M. V. D. Pinho e Melo

# Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

(Página deixada propositadamente em branco)

(Página deixada propositadamente em branco)



E N S I N O



(Página deixada propositadamente em branco)

António M. d'A. Rocha Gonsalves  
Teresa M. Y. D. Pinho e Melo

# Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

COORDENAÇÃO EDITORIAL  
Imprensa da Universidade de Coimbra

CONCEPÇÃO GRÁFICA  
António Barros

PAGINAÇÃO  
INOVA - Artes Gráficas • PORTO

EXECUÇÃO GRÁFICA  
INOVA - Artes Gráficas • PORTO

ISBN  
972-8704-84-4

DEPÓSITO LEGAL  
244262/06

© JANEIRO, 2007, IMPRENSA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## SUMÁRIO

Prefácio.....	11
1. O Fenómeno e a Experiência de RMN	13
1.1. Spin Nuclear, o Fenómeno de RMN e Espectros de RMN.....	14
1.2. Aparelhos.....	25
1.2.1. Aparelhos de onda contínua, CWNMR (continuous wave nmr).....	27
1.2.2. Aparelhos de técnica de impulsos e transformadas de Fourier, FTNMR.....	28
1.3. Perturbações sobre o Vector de Magnetização Total. Tempos de Relaxação.....	31
2. Desvio Químico.....	37
2.1. Localização dos sinais de rmn, padrões internos, desvio químico.....	37
2.2. Fundamento físico do “desvio químico”.....	39
2.3. Desvio químico de prótons e carbono 13	41
2.4. Efeitos anisotrópicos.....	45
2.5. Reagentes de Desvio, “Shift Reagents”.....	55
2.6. Tabelas de Correlação.....	57
3. Acoplamento de Spins Nucleares.....	59
3.1. Acoplamento Protônico.....	59



3.1.1. Sistemas de $I$ -ordem.....	59
3.1.2. Factores que afectam o valor de/.....	<b>66</b>
3.1.3. Desvios do modelo de $I$ -ordem.....	74
3.1-3.1. Sistemas AB.....	74
3.1.3.2. Sistema ABX, ABMX e AA'BB'.....	81
3.2. Desacoplamento de spins.....	88
3.3. Efeito de Anisotropia do Solvente.....	90
3.4. Acoplamento com $^{13}\text{C}$ .....	90
4. Efeito Overhauser Nuclear.....	103
5. O Efeito de Movimentos Moleculares e de Processos	
Químicos na Experiência de RMN.....	111
5.1. Movimentos Moleculares.....	<b>111</b>
5.2. Processos Químicos Intramoleculares.....	116
5.3. Processos Químicos Intermoleculares.....	118
6. Experiências Usando Múltiplos Impulso.....	121
6.1. Experiência dos Protões Directamente ligados - APT - (“Attached Proton Test”).....	128
6.2. Métodos de Transferência de Polarização.....	132
6.2.1. Incremento de Sensibilidade por Transferência de Polarização	
INEPT (“Insensitive Nuclei Enhanced by Polarisation Transfer”).....	134
6.2.2. Incremento sem Distorção por Transferência de Polarização	
DEPT - (“Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer”).....	140
6.3. Medição de Tempos de Relaxação Longitudinal e Transversal.....	144
7. Espectros Bidimensionais.....	149
7.1. Correlação de Desvio Homonuclear.....	155
7.1.1. Correlação Homonuclear $\text{QH}^{\text{H}}$ - COSY (“Correlated Spectroscopy”).....	155

7.1.2. Experiência da Inacreditável Transferência de Quantum Duplo em Abundância Natural - INADEQUATE - (“Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment”).....	160
7.2. Correlação de Desvio Heteronuclear.....	163
7.2.1. Correlação Heteronuclear $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ - HETCOR (COSY $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).....	166
7.2.2. Correlação de Desvio Heteronuclear Espaçado por uma Ligação via Correlação Heteronuclear de Quantum-Múltiplo, HMQC e Correlação Heteronuclear de Quantum-Simples, HSQC.....	172
7.2.3. Correlação de Desvio Heteronuclear Espaçado por Várias Ligações via Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações HMBC - (“Heteronuclear Multiple-Bond Correlation”).....	176
7.3. NOES Y - NOE a duas dimensões.....	178
8. Exemplos de Elucidação Estrutural com Recurso à Espectroscopia de RMN.....	181
9. Bibliografia.....	203
Anexos.....	205

(Página deixada propositadamente em branco)

## Prefácio

Os métodos espectroscópicos são hoje indispensáveis tanto a químicos como a profissionais de outras áreas que necessitam de alguns conhecimentos fundamentais destas técnicas. Textos actualizados mas acessíveis a não especialistas são de grande utilidade. É o que se pretende atingir com este texto intitulado Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear. Um primeiro trabalho com estas características foi publicado há alguns anos pelos autores e foi apreciada a sua utilidade em particular por alunos de licenciatura e pós-graduação mas também por profissionais em Química. Entretanto a evolução tecnológica e o acesso a equipamentos tiveram um desenvolvimento significativo tornando presentemente muito mais acessíveis várias técnicas de rnm extremamente úteis, particularmente técnicas bidimensionais. Justificava-se pois uma reformulação e extensão do texto, satisfazendo aliás a cobertura de algo que já fora suscitada numa das análises da outra edição.

Os autores esperam com este novo trabalho ter colocado á disposição dos leitores um trabalho que satisfaz os principais requisitos actuais de quem precisa da espectroscopia de rnm como um método de suporte à resolução de problemas estruturais. Agradecem também a todos quantos, tendo utilizado o outro trabalho e tido acesso ao manuscrito, contribuíram com sugestões que valorizaram o texto.

António M. d'A Rocha Gonsalves

Teresa M. V. D. Pinho e Melo

(Página deixada propositadamente em branco)

## 1. O Fenómeno e a Experiência de RMN

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear resulta da ocorrência de transições entre níveis energéticos correspondentes às diferentes orientações permitidas do spin nuclear quando o núcleo se encontra sujeito à acção de um campo magnético. Essas diferenças de energia só são significativas quando esse campo magnético é muito intenso. Por isso, o requisito primário dos aparelhos é possuírem um ímã capaz de criar um campo magnético forte e homogéneo no local onde se coloca a amostra. A radiação electromagnética que possui a energia de valor adequado para promover as transições entre os níveis energéticos referidos é emitida por emissores de radiofrequência e a ocorrência das transições pode ser detectada através da captação da radiação emitida quando os núcleos excitados regressam ao nível de energia mais baixo. Sendo assim os aparelhos têm de possuir um emissor e um receptor de radiofrequência. A estrutura dum espectrómetro de ressonância magnética nuclear não tem pois qualquer semelhança com a dos espectrómetros de vis-uv ou de ir.

A primeira experiência de ressonância magnética nuclear foi concebida com o objectivo de detectar e medir o spin nuclear. Logo se verificou, no entanto, que o núcleo dum elemento não dava origem a um único sinal mas poderia dar vários sinais numa região vizinha da posição que seria característica desse elemento. Com efeito a posição onde se situa o sinal de ressonância de um núcleo não depende só das características do próprio núcleo, mas é também afectada pela sua vizinhança imediata que depende da estrutura da molécula em que esse átomo está inserido. É por essa razão que a experiência de ressonância magnética nuclear dá origem

espectros que contêm informação sobre a estrutura dos compostos em que estão integrados os átomos cujo spin está a ser observado.

14

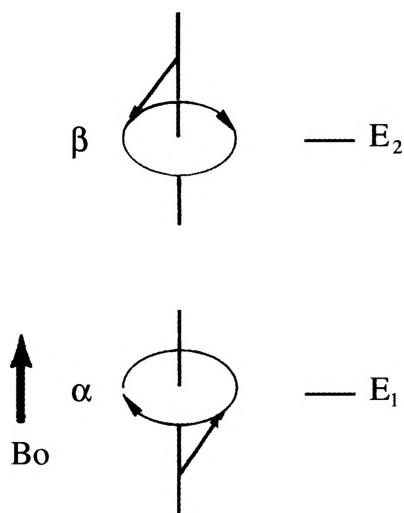
### 1.1. SPIN NUCLEAR, O FENÓMENO DE RMN E ESPECTROS DE RMN

Tendo o próton características equivalentes às de uma partícula com carga eléctrica e rotação mecânica (spin) o núcleo do átomo de hidrogénio cria, à semelhança da carga em rotação, um campo magnético. Por essa razão o átomo de hidrogénio tem um comportamento que se pode comparar ao de uma pequena barra magnética. Quando sujeito à acção dum campo magnético externo o pequeno magnete pode orientar-se com duas orientações opostas e, de modo análogo, o spin nuclear pode orientar-se com o mesmo sentido do campo externo ou em sentido oposto. Essas orientações designam-se como paralela e anti-paralela relativamente ao campo externo e correspondem a um estado de energia mais baixo e a um estado de energia mais alto, respectivamente.

A totalidade de características do spin nuclear não se pode descrever por um modelo tão simples como o da analogia a uma pequena barra magnética. Uma analogia mecânica que permite entender melhor os fenómenos relacionados com o spin nuclear é um pião a rodar sem que o seu eixo coincida com a vertical. Sabe-se que nessas circunstâncias existe, além do movimento de rotação, um movimento de precessão descrito pelo eixo do pião relativamente à vertical. O movimento de precessão resulta da interacção do spin com o campo gravítico vertical quando o pião está a rodar e é designado por movimento giroscópico. A acção que origina o movimento de precessão fá-lo tombar se não houver rotação.

Quando sujeito à acção de um campo magnético externo o spin nuclear tem um comportamento equivalente a um movimento de precessão resultante da acção desse campo. Na Figura 1 representam-se as duas situações para o caso do núcleo de hidrogénio. Uma corresponde à orientação anti-paralela ao campo magnético exterior que se designa por  $\uparrow$  e corresponde ao nível de energia mais alto,  $E_2$ . A orientação paralela designa-se por  $\downarrow$  e corresponde ao nível de energia mais baixo,  $E_1$ .

O fenómeno de ressonância magnética manifesta-se em outros núcleos que não só o núcleo de hidrogénio. Na Tabela 1 está indicada a relação entre o spin dum núcleo,  $I$ , e os números atómico,  $Z$ , e de massa,  $A$ , do respectivo átomo. Em princípio pode obter-se o espectro de ressonância magnética nuclear de qualquer átomo cujo núcleo tenha spin. No entanto para determinação de estruturas moleculares os espectros de ressonância magnética nuclear utilizados são quase exclusivamente os de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



*Figura 1* - Representação das duas orientações do spin de um núcleo de hidrogénio e correspondentes níveis energéticos.  $B_0$  é o campo magnético externo.

A grande quantidade de informação que se pode retirar dum espectro de ressonância magnética nuclear resulta de uma diversidade de factos que permitem observações de utilidade convergente cuja apresentação será feita progressivamente.

Alguns núcleos comuns na composição dos compostos orgânicos não dão origem ao fenómeno de ressonância magnética. Como melhor se entenderá, nos parágrafos seguintes, isso contribui para que os espectros não apresentem excessiva complexidade e é certamente uma importante razão para a própria possibilidade de existir a espectroscopia de ressonância magnética nuclear.

De facto, os isótopos dominantes dos elementos carbono e oxigénio,  $^{12}\text{C}$  e  $^{16}\text{O}$  têm  $I = 0$  e por isso não dão origem ao fenómeno de rnm. Mas os núcleos com



spin nuclear diferente de 0, tal como o hidrogénio, dão origem ao fenómeno. Com efeito, um núcleo com spin igual a I, pode ter  $2I+1$  orientações distintas em relação à orientação de um campo externo. Ou seja, duas orientações quando  $I = 1/2$  como é o caso do hidrogénio, mas maior número noutros casos. Quando  $I = 1$  há três orientações possíveis.

Tabela 1

A	Z	I
ímpar	ímpar ou par	$1/2, 3/2, 5/2, \dots$
par	par	0
par	ímpar	$1, 2, 3, \dots$
Exemplos		
$I = 0$	$^{12}\text{C}, ^{16}\text{O}$	
$I = 1/2$	$^1\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}, ^{19}\text{F}, ^{29}\text{Si}, ^{31}\text{P}$	
$I = 1$	$^2\text{H}, ^{14}\text{N}$	
$I = 3/2$	$^{11}\text{B}, ^{23}\text{Na}, ^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl}$	
$I = 3$	$^{10}\text{B}$	

Neste trabalho só se justifica fazer o tratamento para os casos em que  $I = 1/2$ . A diferença de energia  $\Delta E = E_2 - E_1$  entre os dois níveis de energias que correspondem aos dois estados de spin é dada pela seguinte expressão, em que  $\gamma$  é a constante

$$\Delta E = \frac{\hbar \gamma B_0}{2 \pi}$$

magnetogírica do núcleo e  $\hbar$  a constante de Plank. Consequentemente a frequência de precessão  $\nu$  é proporcional ao campo externo  $B_0$ , a que o núcleo está sujeito e depende igualmente do núcleo, da respectiva constante magnetogírica.

$$\nu = \frac{\gamma}{2 \pi} B_0$$

A constante magnetogírica é uma medida da força do magnete nuclear e é uma grandeza característica de cada núcleo que relaciona a sua propriedade fundamental, o spin, I, com o respectivo momento magnético nuclear,  $\mu$ ,

$$\mu = \frac{\gamma \hbar}{2 \pi} I$$

Das relações anteriores resulta que um próton sujeito a um campo de 14.000 gauss no sistema cgs [ou seja 1,4 T (Tesla) no sistema SI], tem uma precessão de aproximadamente 60 milhões de vezes por segundo ou seja  $\nu = 60$  MHz. Outros núcleos com spin bem como o electrão (que também tem spin) têm as frequências de precessão indicadas na Tabela 2.

A sensibilidade do método de rmn será tanto maior quanto maior for  $\gamma$ , isto é, dependente dos valores de  $B_0$  e da constante magnetogírica do núcleo a observar (Figura 2).

Tabela 2

Frequências de precessão de alguns núcleos e do electrão para vários valores de $B_0$						
$B_0$ (T)	1,4	2,3	4,7	7,1	11,7	14,1
$^1\text{H}$	60	100	200	300	500	600
$^2\text{H}$	9,2	15,3	30,6	46,0	76,8	92
$^{13}\text{C}$	15,1	25,1	50,3	75,5	125,7	151
$^{31}\text{P}$	24,3	40,5	81,0	121,5	202,6	243,1
$^{19}\text{F}$	58,4	94,1	188,2	282,3	470,6	564,7
electrão	$3,9 \times 10^4$					

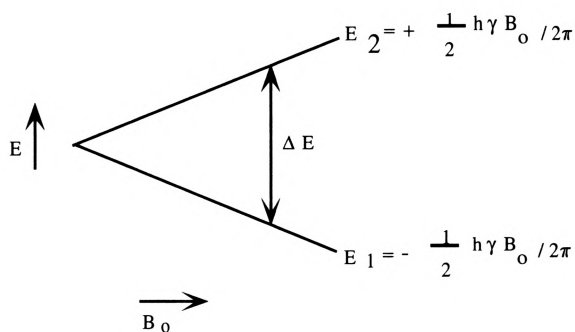


Figura 2 - Diagrama de níveis de energia para núcleos com  $I = 1/2$  num campo  $B_0$ .

A sensibilidade é grande para núcleos  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$  com momentos magnéticos relativamente elevados e valores altos de  $\gamma$ . Contudo a constante magnetogírica do  $^{13}\text{C}$  é cerca de um quarto da constante magnetogírica do  $^1\text{H}$ , enquanto que um electrão livre tem um momento magnético cerca de 657 vezes superior ao momento magnético do próton. A sensibilidade efectiva numa experiência de rmn é ainda

afectada pela abundância natural do elemento em observação, com consequências particulares para os casos do  $^{13}\text{C}$  e  $^{15}\text{N}$  com abundâncias naturais somente 1,108% e 0,37%, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3

Propriedades de núcleos relevantes para a espectroscopia de rmn de compostos orgânicos

Núcleo	$\gamma$ (rad/Ts)	$\mu$	Abundância natural(%)	Sensibilidade relativa <sup>b</sup>
$^1\text{H}$	26,752	2,793	99,985	1,000
$^2\text{H}$	4,107	0,857 <sup>a</sup>	0,015	$1,45 \times 10^{-6}$
$^{13}\text{C}$	6,728	0,702	1,108	$1,76 \times 10^{-4}$
$^{14}\text{N}$	1,934	0,404 <sup>a</sup>	99,63	$1,01 \times 10^{-3}$
$^{15}\text{N}$	-2,712	0,283 <sup>c</sup>	0,37	$3,85 \times 10^{-6}$
$^{17}\text{O}$	-3,628	1,893 <sup>a,c</sup>	0,037	$1,08 \times 10^{-5}$
$^{19}\text{F}$	25,181	2,627	100,0	0,833
$^{29}\text{Si}$	-5,319	0,555 <sup>a,c</sup>	4,70	$3,69 \times 10^{-4}$
$^{31}\text{P}$	10,841	1,132	100,0	0,066

<sup>a</sup>núcleos que têm também momento quadrupolar.

<sup>b</sup>sensibilidade relativamente ao próton incluindo a sensibilidade intrínseca do núcleo e a abundância natural

<sup>c</sup>casos em que  $\gamma < 0$ , isto é, o momento magnético e o spin nuclear têm direções opostas.

As diferenças entre os níveis energéticos correspondentes às diferentes orientações do spin nuclear são da ordem de  $10^{-2}$  cal ( $4,2 \times 10^{-2}$  Joule). A distribuição de Boltzmann que corresponde aos dois estados de spin de um núcleo de  $I = 1/2$  é dada por

$$N_{\beta} / N_{\alpha} = \exp(-\Delta E / kT)$$

em que  $k$  é a constante de Boltzmann e  $T$  a temperatura absoluta e portanto  $kT$  a energia térmica,  $N_{\alpha}$  a população do nível  $E_1$  e  $N_{\beta}$  a população do nível  $E_2$ . Então para uma amostra nas temperaturas a que usualmente se realizam as experiências de rmn o excesso de população de núcleos no nível de energia mais baixo é de cerca de 1 em  $10^4$ . No equilíbrio e às temperaturas de operação só há um ligeiro excesso de núcleos no nível de energia mais baixo ( $E_1$ ) relativamente ao nível de energia mais alto ( $E_2$ ). Esta é a razão fundamental para a baixa sensibilidade da espectroscopia de rmn relativamente à de iv e ainda mais à de uv.

A transição entre os dois níveis pode verificar-se por absorção ou com emissão de energia. Só pode ser absorvida radiação electromagnética que tenha frequência igual à do movimento de precessão, isto é, uma radiação que esteja em ressonância com o núcleo. Daqui resulta a designação de ressonância magnética nuclear. O decaimento energético pode ocorrer com emissão de radiação de igual frequência

ou ainda por outros processos de relaxação não radiativa que serão discutidos Posteriormente.

Como a amostra é constituída por um grande número de núcleos, o momento magnético à escala macroscópica corresponderá à soma da magnetização dos spins individuais (Figura 3) correspondendo a um momento magnético total ou magnetização resultante,  $M_0$ . A distribuição aleatória dos spins dos diferentes núcleos orientados por acção de campo magnético externo e com predominância de orientações oc dá origem a que o momento magnético  $M$  tenha orientação paralela ao eixo definido por  $B_0$ . Quando se aplica a radiação electromagnética de excitação, de igual frequência e orientada segundo um eixo perpendicular, estabelecem-se as condições que permitem transições do nível mais baixo para o nível mais alto alterando-se a distribuição de equilíbrio das populações. Simultaneamente todos os spins individuais adquirem coerência de fase de modo a que o vector de magnetização passa a ter um desvio de um certo ângulo em relação ao eixo de  $B_0$  e a descrever um movimento de rotação de igual frequência em torno desse eixo. Quando na posição de equilíbrio designaremos o vector de magnetização total por  $M_0$ . Convencionalmente toma-se esse eixo como eixo dos  $z$  e dois eixos ortogonais  $x$  e  $y$  como eixos de referência fixos usualmente designados como os eixos de referência do laboratório. O eixo dos  $x$  é aquele segundo o qual se aplica convencionalmente a frequência de excitação e o eixo dos  $y$  o do alinhamento do circuito de detecção.

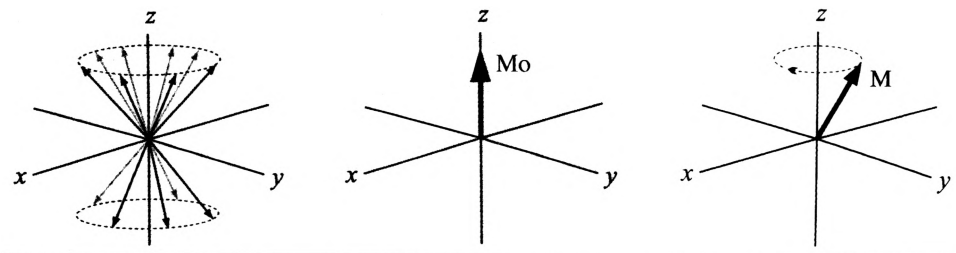


Figura 3 - a) Magnetização resultante do excesso de núcleos no estado de spin de energia mais baixa.; b)  $M_0$  em equilíbrio; c)  $M$  após aplicação da radio-frequência.

Considerámos até aqui as características individuais dos núcleos dos diferentes elementos e, desse modo, realçamos as características que levariam a que a experiência de ressonância magnética nuclear originasse um único sinal por todos os núcleos de cada tipo. Veremos que não é assim, porque a posição do sinal dum núcleo na experiência de rnm é determinada pelas características próprias desse núcleo, o seu momento magnético, mas afectada pela estrutura electrónica na vizinhança do núcleo. Isso torna os espectros de rnm mais complexos mas, por isso, com informação sobre as estruturas moleculares em que esses núcleos estão incluídos.

Tendo em conta que a absorção de energia da radiação electromagnética promove transições para o nível energético mais alto, e sendo a diferença de populações muito pequena, poderia esperar-se que facilmente se poderia atingir a igualdade nas populações dos dois níveis. Daí resultaria saturação do sistema com o conseqüente desaparecimento do sinal de ressonância. No entanto, a situação de saturação raramente é atingida em consequência do decaimento do estado de excitação para o de equilíbrio térmico com perda de energia através dos processos de relaxação. A relaxação por reemissão de radiação idêntica à que foi absorvida é detectada num circuito receptor gerando o sinal que constitui evidência da condição de ressonância. Mas a relaxação também se processa por intermédio de dois tipos importantes de fenómenos não radiativos a seguir considerados.

Por vezes o fenómeno de relaxação é um processo lento, demorando alguns segundos ou mesmo minutos para que se reponha a distribuição de equilíbrio. Uma consequência desta situação, que se observa nos espectrómetros que operam no sistema de onda contínua, é dar origem uma vibração do traçado conhecida como tilintar (ringing). Ocorre a seguir aos picos afilados.

Um dos processos de relaxação não radiativa resulta do facto de as moléculas vizinhas dum núcleo que esteja no estado excitado poderem receber a energia de excitação que é transferida para os vectores eléctricos e magnéticos associados aos seus estados rotacionais e vibracionais que tenham a orientação e dimensão própria para receber essa energia. Este tipo de relaxação é conhecido como relaxação spin-rede, englobando-se sob a designação de rede a totalidade do agregado

estrutural envolvente do núcleo que sofre a relaxação. A perda de energia dos spins nucleares excitados para a rede molecular envolvente é caracterizada por um decaimento exponencial a que corresponde um tempo de relaxação  $T_1$

O outro tipo de relaxação não-radiativa é conhecido como relaxação spin-spin e corresponde à transferência da energia de excitação para um núcleo vizinho que se encontre em estado não excitado. Sendo uma simples transferência de estado de spin de um núcleo para outro, este tipo de relaxação não altera as populações relativas dos dois estados energéticos envolvidos. Esta troca de energia entre os núcleos dá origem a que seja destruída a coerência de fase resultante da aplicação da frequência de excitação. O processo consiste numa redistribuição de energia dentro do sistema de spins e é por isso designado por relaxação spin-spin. É caracterizado igualmente por um decaimento exponencial e um tempo de relaxação  $T_2$ .

As grandezas de  $T_1$  e  $T_2$  afectam as características dos espectros. Assim, um baixo valor de  $T_2$  dá origem a bandas de absorção alargadas. Por sua vez, quando  $T_2$  é grande as bandas são efectivamente afiladas. A seguinte expressão relaciona a largura a «meia-altura» do sinal com  $T_2$  (Figura 4).

$$\nu_{1/2} = \frac{1}{\pi T_2}$$

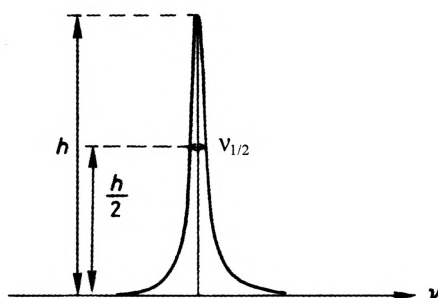


Figura 4 - Definição de largura a «meia-altura» do sinal de rmn.

Os prótons sofrem relaxação através dos dois mecanismos mas, como os seus tempos de relaxação são sempre curtos (~1s) os espectros não são afectados pelas diferenças desses tempos de relaxação para os diferentes prótons na molécula.

Assim, com os prótons a intensidade dos sinais não é praticamente afectada por alterações de  $T_1$ , e a intensidade do sinal num espectro de rnm protónico é proporcional ao número de prótons equivalentes.

A situação é diferente para núcleos de  $^{13}\text{C}$ , caso em que os tempos de relaxação podem variar desde alguns mili-segundos até várias centenas de segundos em consequência das diferentes vizinhanças. Por isso, nos espectros de rnm de  $^{13}\text{C}$ , os diferentes sinais podem apresentar intensidades relativas muito diferentes em consequência dessas diferenças dos tempos de relaxação.

O mecanismo de relaxação spin-rede envolve essencialmente a interacção da magnetização com campos magnéticos flutuantes de outros núcleos magnéticos. É por isso que a velocidade de relaxação de átomos de carbono directamente ligados a hidrogénios é muito maior ( $T_1$  pequeno) do que para carbonos que não tenham hidrogénios directamente ligados. Assim carbonos com hidrogénios directamente ligados dão normalmente origem a picos de maior intensidade.

Existem outros mecanismos de relaxação spin-rede para além da contribuição da relaxação dipolo-dipolo acima referida, importante para  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  ou para qualquer núcleo directamente ligado a outro spin nuclear. São os casos de relaxação spin-rotação, relaxação quadruplar e relaxação paramagnética.

A relaxação spin-rotação é uma contribuição que resulta do movimento de átomos ou moléculas e é importante para cadeias laterais. Moléculas ou grupos que rodam muito rapidamente têm associados um momento magnético molecular gerado pela rotação das cargas electrónicas e nucleares. O campo irá flutuar à medida que o estado rotacional muda originando um mecanismo de relaxação nuclear.

A relaxação quadrupolar só é importante para núcleos com  $I > 1/2$  nomeadamente  $^2\text{H}$  e  $^{14}\text{N}$ . O momento quadruplar constitui um mecanismo de relaxação muito eficiente e a largura dos sinais destes núcleos pode atingir valores da ordem das centenas ou milhares de Hz. Outra consequência é que normalmente não se observem acoplamento de e  $^{13}\text{C}$  com núcleos como  $^{14}\text{N}$ .

A constante magnetóirica para o electrão é 657 vezes superior à do próton dando lugar a que vestígios de impurezas paramagnéticas possam provocar um efeito muito significativo em  $T_1$ . Este facto pode ser explorado para a redução de tempos

de relaxação nos casos em que as moléculas sejam caracterizados por tempos muito longos. Nestas condições a aquisição da informação torna-se mais rápida.

Para obter linhas espectrais afiladas nos espectros de  $\text{rmn}$ , é normalmente necessário que as amostras se encontrem no estado líquido e que o líquido seja de baixa viscosidade. O requisito de usar amostras em forma líquida de muito baixa viscosidade (presentemente existem técnicas que permitem obter espectros de  $\text{rmn}$  de amostras sólidas) implica que na maioria dos casos seja necessário ter as amostras em solução.

Utilizar amostras em solução implica seleccionar as características fundamentais do solvente a utilizar. Este deve ser bom solvente da amostra, não deve ter núcleos com spin que absorvam na região onde se vai obter o espectro e, usualmente, é desejável que crie um meio isotrópico. O  $\text{CCl}_4$  ou o  $\text{CS}_2$  seriam solventes convenientes para a obtenção de espectros de  $\text{rmn}$  de  $^2\text{H}$  pelo facto de não possuírem prótons e, o primeiro, é ainda isotrópico. Mas muitas substâncias orgânicas não são suficientemente solúveis nesses solventes. O deuteroclorofórmio,  $\text{CDCl}_3$ , é um solvente de grande utilidade. É um bom solvente para uma grande diversidade de substâncias orgânicas e, como é deuterado, é também virtualmente transparente na zona de absorção dos prótons. Na realidade o teor de deuturação nunca é 100%. Vulgarmente os solventes disponíveis têm de 1 a 4% de prótio, mas isso não cria usualmente nenhum problema especial porque o sinal a que dá origem é de pequena intensidade e, na maioria dos casos, não interfere com as ressonâncias significativas da amostra.

Para obter espectros de  $\text{rmn}$  de  $^{13}\text{C}$  o deuteroclorofórmio é também, frequentemente, o solvente utilizado. Na maioria dos aparelhos FTNMR o ajuste de frequência é feito, tomando como referência a atracção («locking») à frequência do deutério. Quanto ao problema da sobreposição de sinais de ressonância provenientes do solvente, ele é menos relevante no caso dos espectros de  $\text{rmn}$  de  $^{15}\text{C}$  uma vez que, aí, as frequências estão dispersas por uma banda muito mais larga do que no caso dos espectros de prótons. Uma lista de solventes, usados em  $\text{rmn}$ , nos quais o hidrogénio é normalmente substituído por deutério e que são comercialmente acessíveis, apresenta-se na Tabela 4.



Apesar da conveniência básica em utilizar um solvente isotrópico a anisotropia pode também ser explorada por originar diferenças selectivas nos desvios químicos e conseqüentemente melhorar a resolução de alguns espectros. Daí utilizarem-se compostos consideravelmente anisotrópicos como o benzeno-dó. Exemplos da utilidade em usar este solvente são considerados no texto (página 90).

Tabela 4  
Solventes mais usados em rnm

Solvente	Intervalo de temperatura em que são líq. (°C)	Sinal de $\delta_H$	Ressonância $\delta_C$
$CCl_4$	-23 a 77	—	96,0
$CS_2$	-112 a 46	—	192,3
$CDCl_3$	-64 a 61	7,25	77,0
$CD_2Cl_2$	-95 a 40	5,33	53,6
$CDCl_2CDCl_2$	-44 a 146	5,94	75,5
Dioxano	12 a 101	3,70	67,4
THF	-108 a 66	1,9 ; 3,8	25,8; 67,9
Benzeno- $d_6$	6 a 80	7,27	128,4
Piridina- $d_5$	-42 a 115	7,0; 7,6; 8,6	124; 136; 150
Acetona- $d_6$	-95 a 56	2,17	29,2; 204,1
Acetonitrilo- $d_3$	-44 a 82	2,00	1,3 ; 117,7
DMSO- $d_6$	19 a 189	2,62	39,6
DMF	-60 a 153	2,9; 3,0 ; 8,0	31; 36; 162,4
Metanol- $d_4$	-98 a 65	3,4; 4,8*	49,3
$D_2O$	0 a 100	4,7*	—
TFA	-15 a 72	11,3*	114,5; 161,5

\* varia com a concentração

## 1.2. APARELHOS

Um aparelho de rmn é basicamente constituído por uma associação de um ímã capaz de criar um campo homogéneo numa região onde é introduzida a amostra e uma fonte de radiofrequência que emite radiação através dum circuito em espiral envolvente da amostra.

A detecção da ressonância é efectuada, no caso dos espectrómetros mais simples de um só circuito, através da observação duma tensão induzida no circuito emissor. No caso mais frequente dos espectrómetros de dois circuitos, o circuito receptor é montado de forma cruzada com o emissor, por forma a que não capte directamente a radiação saída do emissor, e só possa receber a radiação que é reemitida pela amostra excitada. A tensão induzida ou a transmissão intercircuitos ocorre para as frequências que correspondem a condições de ressonância magnética nuclear. Na Figura 5 apresenta-se o esquema simplificado da montagem da unidade central de um espectrómetro de rmn, ilustrando-se o posicionamento da amostra no interior da sonda.

No que diz respeito à orientação da montagem em relação ao sistema de eixos de referência do laboratório, no sentido da designação anteriormente apresentada, a direcção do campo magnético  $B_0$  define convencionalmente o eixo dos z, o eixo dos x corresponde ao eixo de alinhamento da radiação de excitação, e o eixo dos y é o eixo de alinhamento da radiação captável pelo detector.

A estabilidade e a homogeneidade nos espectrómetros de rmn terá de permitir uma resolução de 0,1 Hz em cada 10 MHz ou seja uma parte em  $10^8$ , o que requer que tanto o campo magnético como a fonte de rf tenham homogeneidade e estabilidade com essa ordem de precisão.

Para compensar pequenas variações de homogeneidade, inevitáveis atendendo à exigência requerida, imprime-se um movimento de rotação ao tubo que contém a amostra durante o varrimento do espectro. Quando se usam aparelhos de ímã permanente não se põem problemas de maior quanto à estabilidade desde que se assegure um bom isolamento térmico. Porém, com os aparelhos que utilizam electromagnetes é necessário dispor de mecanismos de controle de estabilidade. O mais frequente, consiste em usar como referência o sinal de ressonância de um núcleo com spin pertencente a uma substância adicionada à amostra e referenciar permanentemente a esse sinal tanto o campo magnético como a rf uma vez que  $\nu$  é proporcional a  $B$ . É nisso que consiste o que se designa por fazer a atracção ou "lock". O sinal de referência pode ser um sinal gerado por um núcleo igual ao que está a ser objecto da experiência de rnm («homo-lock», de atracar a igual) ou pode ser também o de um outro núcleo («hetero-lock», de atracar a outro).

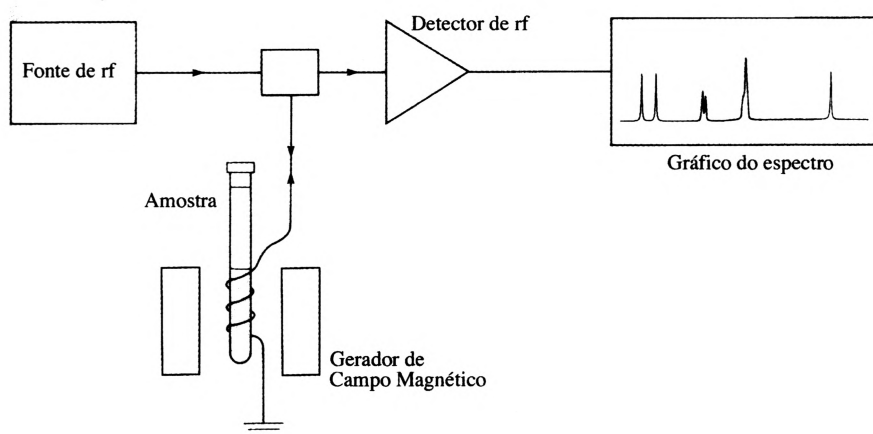


Figura 5 - Esquema simplificado do aparelho de rnm.

### 1.2.1. Aparelhos de onda contínua, CWNMR (continuous wave nmr)

Os espectrómetros clássicos de rmn registam o espectro enquanto fazem o varrimento das frequências dentro do intervalo onde se devem encontrar os sinais de ressonância do núcleo em estudo.

Alguns aparelhos trabalham com um regime de campo fixo criado por um magnete permanente e dispõe de um emissor de rf sintonizável que permite fazer o varrimento de frequências por forma a que todos os diferentes núcleos dos átomos do elemento em observação presentes numa amostra entrem sucessivamente em ressonância. Quando os núcleos atingem a condição de ressonância a relação das populações / cresce relativamente ao seu valor na condição de equilíbrio térmico iniciando-se a relaxação por decaimento radiativo que dá lugar a transmissão de energia do emissor para o detector.

Na prática, é mais fácil e económico construir aparelhos que usam um emissor de radiofrequência fixa e que podem variar o valor do campo magnético. A operação com estes aparelhos é equivalente à dos anteriores já que  $\nu$  é proporcional a  $B_0$ . O varrimento do campo magnético consegue-se por intermédio de pequenos electromagnetes localizados nas faces do magnete principal que permitem fazer variar o campo  $B_0$ . Os primeiros aparelhos descritos são do tipo de varrimento de frequência e estes últimos do tipo de varrimento de campo.

Quando cada núcleo, um protão no caso dos núcleos de hidrogénio, atinge a condição de ressonância o sinal do detector permite gerar um pico no gráfico do espectro. O espectro de rmn é assim constituído por uma sequência de picos traçados ao longo duma abcissa que é a coordenada de variação de intensidade do campo ou da frequência.

Um aparelho que funciona segundo o sistema de operação descrito necessita de alguns minutos a registar um espectro. O tempo necessário para se processar o varrimento do campo magnético ao longo do intervalo necessário para que todos os núcleos em estudo atinjam a condição de ressonância. É este modo de funcionamento que leva a designar estes aparelhos como do tipo de onda contínua.

### 1.2.2 Aparelhos de técnica de impulsos e transformadas de Fourier, FTNMR

28

Nos aparelhos cujo funcionamento se baseia na técnica de impulsos, a amostra que está submetida a um campo de valor fixo é irradiada durante um intervalo muito curto com um impulso de radiofrequência suficientemente intenso para excitar simultaneamente todos os núcleos a observar. Este impulso é constituído por uma radiação monocromática o que poderia levar a pensar não ser possível a excitação simultânea de todos os núcleos por corresponderem a diferentes frequências de Larmor. No entanto, segundo o princípio de incerteza de Heisenberg a duração de um impulso de excitação  $\Delta t$ , normalmente referido como a "largura do impulso", tem associado a ele uma incerteza na frequência de  $1/\Delta t$  Hz e por essa razão é equivalente a uma radiação policromática. Um impulso estreito de intensidade elevada permite a excitação dum leque mais largo de frequências do que um impulso mais largo como se ilustra na Figura 6.

Assim, um impulso de duração 10 ps origina uma gama de frequências da ordem dos  $10^8$  Hz, isto é, uma gama de frequências que permite a excitação de todos os prótons de uma amostra. No entanto, usam-se normalmente valores de  $1/\Delta t$  uma ou duas ordens de grandeza superiores ao leque de desvios químicos em estudo permitindo uma distribuição da radiofrequência de excitação mais constante e que o espectro não surja distorcido.

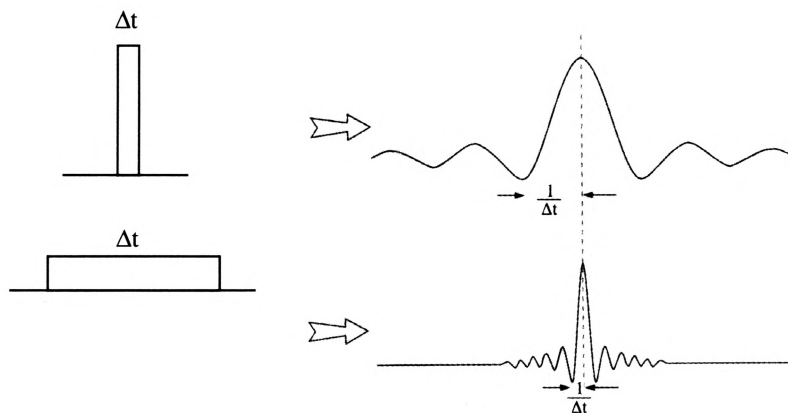
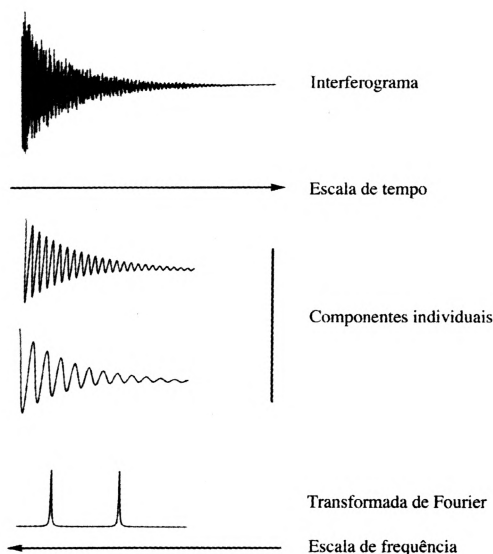


Figura 6 - Um impulso de radiofrequência monocromático permite a excitação de um leque de frequências dependente da sua duração.

Após a irradiação em que todos os diferentes núcleos são excitados segue-se um intervalo, o período de relaxação, durante o qual se processa o decaimento. A emissão em simultâneo das frequências de ressonância dos diferentes núcleos é o sinal captado no detector. O ciclo de operação dum aparelho que funciona segundo a técnica de impulsos consiste, assim, na aplicação sucessiva do impulso de excitação durante um curto intervalo de tempo, seguida dum outro intervalo mais longo durante o qual se liga o detector para fazer a aquisição do sinal.

Repare-se que enquanto os aparelhos de onda contínua operam em condições de indução de magnetização forçada, os de impulso recolhem o sinal resultante do decaimento da magnetização remanescente entre o final do impulso e o final da relaxação, que se designa por decaimento de indução livre (FID, free induction decay). Este FID é um interferograma complexo uma vez que contém todas as frequências que são emitidas simultaneamente durante o decaimento e é um registo de intensidade em função do tempo. É, portanto, um gráfico complexo cuja interpretação directa é impossível, mas a sua transformada de Fourier corresponde a converter a informação nele contida numa função no domínio de frequência. Corresponde, portanto, ao gráfico que seria obtido directamente num aparelho de onda contínua o qual regista directamente as intensidades relativas de cada uma das frequências de ressonância da amostra em observação. Na Figura 7 apresenta-se o interferograma obtido numa experiência como a descrita e as várias componentes individuais desse interferograma. Representa-se ainda a informação contida no interferograma depois de se efectuar a correspondente transformada de Fourier, ou seja, a informação que no interferograma se encontra representada no domínio do tempo agora apresentada no domínio de frequência e portanto na forma em que se representam tradicionalmente os espectros de rnm.

Já foi referido que a sensibilidade da espectroscopia de rnm é dependente da ordem de grandeza da diferença de energia entre os níveis energéticos correspondentes às duas orientações do spin nuclear. Como a grandeza dessa diferença é proporcional à intensidade do campo magnético  $B_0$ , a possibilidade técnica de conseguir campos de elevada intensidade teve uma forte contribuição para aumentar as potencialidades da espectroscopia de rnm.



*Figura 7* - Interferograma (FID) e representação da informação nele contida após transformada de Fourier.

Campos magnéticos criados por circuitos de super-condutores permitem actualmente atingir valores que vão de 4,7 até a 21 Tesla. A vantagem de utilizar campos magnéticos desta ordem de grandeza em aparelhos que usam as técnicas de impulsos e transformadas de Fourier, tornadas possíveis pela utilização dos computadores, permitiu avanços extremamente poderosos da espectroscopia de rnm.

Deve referir-se aqui que na maioria dos casos, o sinal recolhido na sequência de um único impulso é extremamente fraco não permitindo a obtenção do espectro. Por essa razão há necessidade de fazer a aquisição de um número muito elevado de impulsos e subsequente aquisição de emissão de decaimento de forma a obter o interferograma soma de todas essas aquisições. Uma das potencialidades trazidas pela utilização dos computadores é exactamente a possibilidade de comandar a sequência de impulsos, a detecção e a adição dos dados recolhidos. Na prática, a informação relativa a um espectro total pode ser recolhida em poucos minutos. De facto, nos casos mais favoráveis uma repetição da operação poderá fazer-se em cada 2s e nesse caso é possível acumular 400 varrimentos de espectro em cerca de 13 min. Refira-se ainda que por razões que se justificarão a seguir, a repetição dum

impulso para reexcitar os núcleos não pode processar-se com intervalos inferiores a cinco vezes o tempo de relaxação spin-rede,  $5xT_1$ , sendo este período de repetição dos impulsos dependente do núcleo observado.

A acumulação de sinais é possível porque estes se somam de forma coerente enquanto que o ruído de fundo, por ser aleatório, adiciona com um crescimento proporcional à raiz quadrada do número de espectros acumulados. Consequentemente o melhoramento da razão sinal-ruído (usualmente expressa como S/N, signal-to-noise) é igual à raiz quadrada do número de espectros acumulados. Assim, a acumulação de 100 espectros dá origem a um aumento da razão S/N de 10:1.

A obtenção de espectros de soluções de baixa concentração de amostra e o estudo de núcleos de baixa abundância natural e baixos valores de momento magnético, como é o caso do  $^{13}\text{C}$ , são eficientemente resolvidos com os modernos espectrómetros de impulso (FTRMN).

### 1.3. PERTURBAÇÕES SOBRE O VECTOR DE MAGNETIZAÇÃO TOTAL.

#### TEMPOS DE RELAXAÇÃO

Vimos que aplicando uma radiofrequência de excitação segundo o eixo dos  $x$  do sistema de coordenadas de laboratório se verifica uma mudança de orientação do vector de magnetização total que evolui da posição de equilíbrio  $M_0$  para  $M$  adquirindo uma rotação com frequência igual à frequência de ressonância (Figura 3).

Veremos que para descrever e interpretar as técnicas utilizadas na espectroscopia de rnm é mais conveniente usar, em vez do sistema de eixo fixos  $xyz$ , um referencial de eixos rotativos  $x'y'z'$ , em que  $z'$  coincide com  $z$  e continuando, portanto, a corresponder à direcção do campo  $B_0$ . Mas os eixos  $x'$  e  $y'$  rodam com a frequência de ressonância em torno de  $z$ . O vector  $M$ , que após a perturbação introduzida pelo impulso tem um movimento de rotação em relação ao sistema de eixos fixos  $xyz$ , é solidário com o sistema de eixos rotativo  $x'y'z'$  já que este foi definido como rodando com a mesma frequência. É como se estivéssemos a observar um disco que roda na plataforma dum gira discos. É extremamente difícil ler o rótulo se ten-



tarmos fazê-lo encontrando-nos no chão. Mas se estivéssemos em cima do disco, rodando solidariamente com ele, não teríamos qualquer dificuldade.

A conveniência em utilizar o sistema de eixos rotativo resulta da grande simplificação na análise das consequências da aplicação de impulsos sobre o vector de magnetização total e da subsequente relaxação. Torna-se mais fácil a interpretação das diferentes técnicas utilizáveis nas experiências de rmn.

Os aparelhos de rmn são construídos e o sistema de eixos convencionalmente escolhido de modo a que o eixo dos z seja alinhado com a direcção do campo  $B_0$ , a radiofrequência de excitação aplicada segundo a direcção do eixo dos x e a detecção feita segundo o eixo dos y. Esta aplicação de uma radiofrequência segundo o eixo dos x tem um efeito sobre o vector magnético  $M_0$  que, em relação ao sistema de eixos rotativo  $x'y'z$ , é equivalente a aplicar um campo magnético estático  $B_1$  orientado segundo  $x'$ . Este campo fará com que  $M_0$  tenha uma rotação no sentido directo sobre o plano yz com frequência

$$\omega = \gamma B_1$$

a rotação será igual a um ângulo dado por

$$\theta = \gamma B_1 t_p$$

sendo  $t_p$  é o tempo de duração do impulso. Este é, normalmente, de alguns micro-segundos, Figura 8.a). Como o detector está montado de forma a captar uma radiofrequência alinhada segundo o eixo dos y, a intensidade do sinal captado é directamente proporcional à componente de  $M$  segundo  $y'$  e assim, para maximizar a intensidade do sinal, o tempo  $t_p$  é escolhido de forma a que seja igual a  $90^\circ$  impulso de  $90^\circ$  ou  $\pi/2$ . Usualmente os impulsos são referidos pelo valor desse ângulo e não pela sua duração temporal. Na Figura 8.b) apresenta-se o diagrama da sequência de impulsos usada para descrever uma experiência constituída por um simples impulso  $\pi/2$  e em 8.c) a representação do efeito dum impulso  $\pi/2$ .

Interrompido o impulso, o vector  $M$  inicia o regresso à posição de equilíbrio  $M_0$  em consequência do decaimento radiativo e dos outros mecanismos de relaxação (Figura 9). A relaxação resultante da transferência de energia para os vectores eléctricos e magnéticos associados aos movimentos

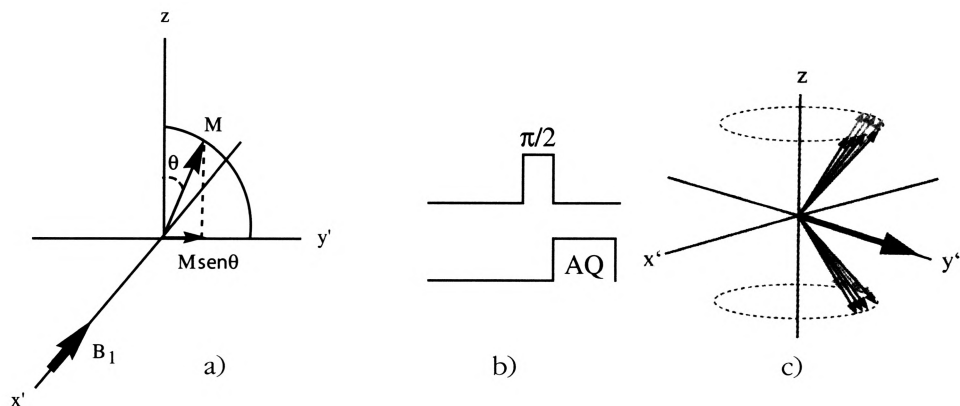


Figura 8 - a) Resultado da aplicação dum impulso sobre  $M_0$  durante um período de tempo equivalente ao ângulo  $\theta$ ; b) diagrama da sequência dum impulso  $\pi/2$  seguido do período de aquisição; c) efeito dum impulso  $\pi/2$ .

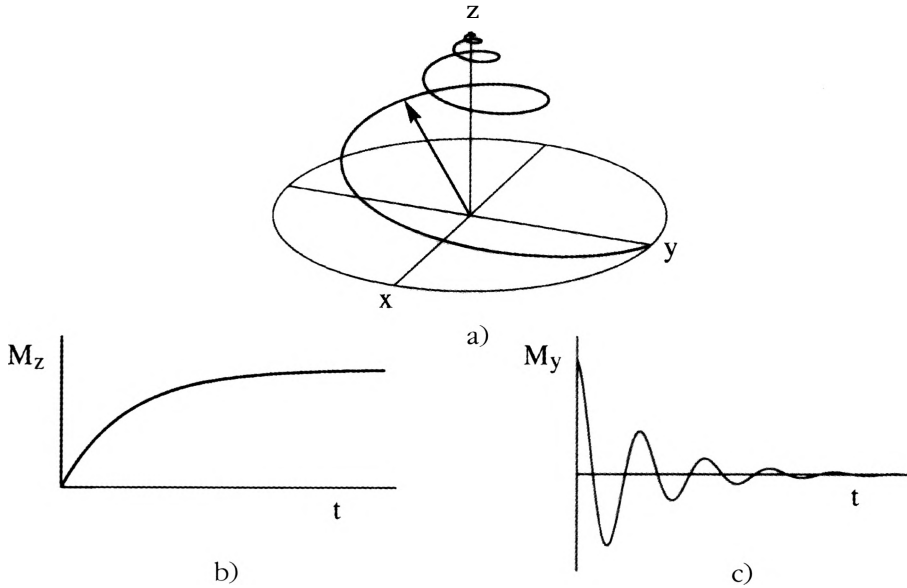
rotacionais e vibracionais do agregado molecular envolvente do núcleo, que designámos por relaxação spin-rede, corresponde a um decréscimo da entalpia do sistema de spins nucleares. Concomitantemente ocorre uma diminuição progressiva do ângulo que se manifesta ao longo do eixo dos z, pelo progressivo crescimento da componente  $M_{zj}$  até regressar ao estado fundamental  $M_0$  (Figura 9-b). Por isso esta componente da relaxação é também conhecida como relaxação longitudinal. A evolução da componente  $M_z$  desde o seu valor no final do impulso até retomar o valor  $M_0$  é um decaimento exponencial caracterizado pelo tempo de relaxação . A expressão matemática dessa evolução é a seguinte:

$$(M_0 - M_z) = M_0(1 - \cos\theta)\exp(-t / T_1)$$

Enquanto  $M_z$  evolui para  $M_0$ ,  $M_y$ , que corresponde ao sinal captado pelo detector, evolui para 0. Quando  $t = 5 T_2$ ,  $M_y$  é efectivamente negligenciável, 0,007.

A relaxação spin-spin não envolve alteração das populações relativas nos dois estados de spin possíveis, mas dá origem à destruição da coerência de fase que os spins adquirem pela aplicação do impulso. Não havendo alteração de entalpia do sistema de spins nucleares através da relaxação spin-spin, a destruição da coerência de fase corresponde a um aumento de entropia. Sendo assim, mesmo que não

houvesse relaxação spin-rede, a componente  $M_y$  evoluiria para zero como resultado da perda de coerência de fase dos spins individuais (Figuras 9.c) e 10). Com as características evidenciadas na Figura 10, a componente de relaxação spin-spin é também designada por relaxação transversal.



*Figura 9* - a) Após a aplicação dum impulso  $\pi/2$ ,  $M$  terá movimento de precessão em torno do eixo  $z$  retornando progressivamente para a posição de equilíbrio; b) A componente longitudinal de  $M$  regressa a  $M_0$  consequência da relaxação spin-rede; c) A componente transversal de  $M$  decai para zero, consequência da relaxação spin-spin.

O decaimento da componente  $M_y'$  em consequência da relaxação transversal tem uma evolução exponencial caracterizado por um tempo de relaxação característico  $T_2$

$$M_{y'} = M_{y(0)} \exp(-t / T_2)$$

Com uma justificação equivalente à que se apresentou atrás, após um intervalo  $5 T_2$ , o sinal captado pelo detector é desprezável.

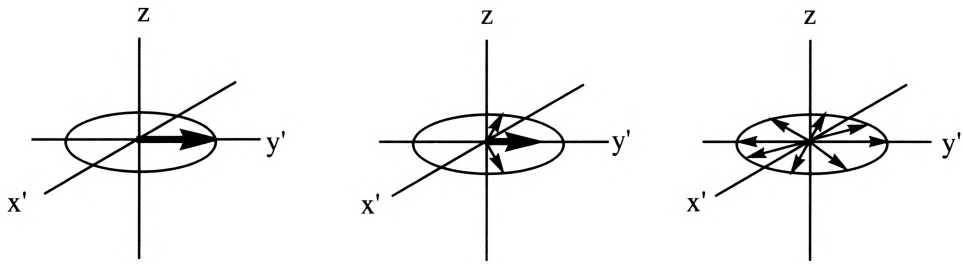


Figura 10 - a) Relaxação transversal na sequência dum impulso  $\pi/2$ .

A anulação do sinal captado pelo detector só em situação limite é determinada pelo valor do tempo de relaxação  $T_1$ . Como a detecção é exclusivamente dependente da intensidade da componente  $M_{y'}$  e esta é necessariamente nula quando  $M_z = M_0$ ,  $T_2 < T_1$ . Contudo a relaxação spin-spin é em geral suficientemente eficiente para que  $T_2 < T_1$ .

A forma do sinal obtido na experiência de rnm, após a transformada de Fourier, depende da fase da magnetização transversal relativamente à direcção de  $y'$  tal como se evidencia na Figura 11.

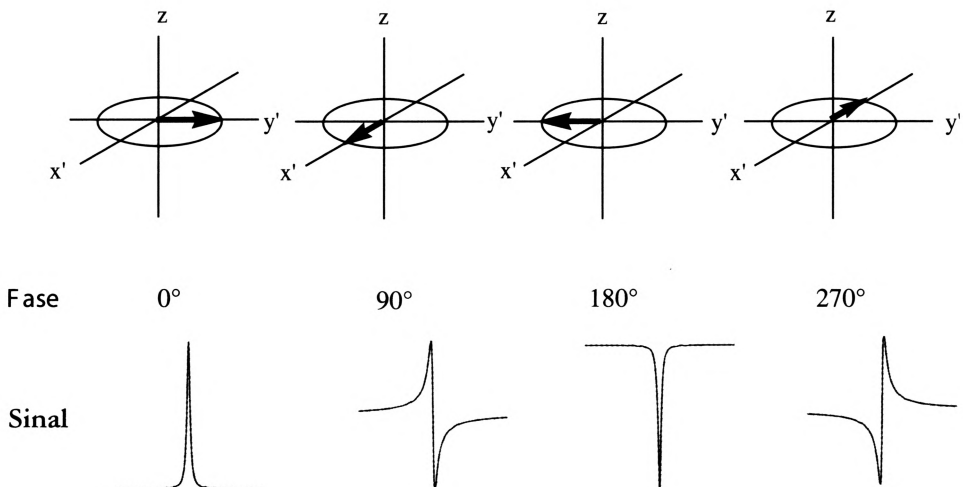


Figura 11 - Aparência do sinal função da fase da magnetização transversal.

(Página deixada propositadamente em branco)

## 2. DESVIO QUÍMICO

### 2.1 LOCALIZAÇÃO DOS SINAIS DE RMN, PADRÃO INTERNO, DESVIO QUÍMICO

Seria possível fazer a identificação dos sinais de rmn referenciado ao valor exato da frequência de precessão correspondente, mas essa não é a forma usual de apresentar os espectros de rmn. A forma comum de apresentar os espectros consiste em identificar a posição dos sinais de ressonância pelo seu desvio em relação à posição do sinal de um núcleo seleccionado como referência. Para os prótons a referência padrão mais frequentemente aceite é a dos prótons do tetrametilsilano,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ , composto normalmente referenciado pela sigla TMS. O TMS é um composto que dá um sinal intenso, mesmo quando presente em baixas concentrações, pois tem 12 prótons magneticamente equivalentes. Devido a uma vizinhança singular, a posição dessa ressonância é afastada da maioria das ressonâncias dos prótons e situa-se ao lado da banda de frequências da grande maioria das ressonâncias protónicas nos compostos orgânicos. O TMS é inerte quimicamente e tem um ponto de ebulição baixo, pelo que é fácil de remover das amostras sem originar contaminações. Tem ainda as vantagens de ser solúvel na maioria dos solventes usados em rmn e de ser isotrópico. Não sendo o TMS solúvel em  $\text{D}_2\text{O}$ , solvente também muitas vezes usado em rmn usa-se nesse caso o sal de sódio do ácido 3-(trimetilssilil)propanossulfónico ou ainda o butanol terciário como padrão.

O TMS é também um bom padrão muito utilizado nos espectros de rmn de  $^{15}\text{C}$  pois tem quatro carbonos equivalentes e tem as outras vantagens que o tornam conveniente nos espectros protónicos.

A diferença entre a posição de um sinal de ressonância e o do padrão designa-se por *desvio químico* uma vez que essa posição é dependente da vizinhança química envolvente de cada núcleo e portanto da estrutura da substância em estudo. Essa diferença de posição dos sinais de ressonância é actualmente sempre feita usando uma unidade definida como a relação entre a diferença da frequência de precessão do núcleo considerado  $\nu$  para a frequência de precessão do mesmo núcleo no padrão,  $\nu_{\text{TMS}}$  e a frequência de operação do instrumento utilizado,  $\nu_0$ . A relação exprime-se pela letra  $\delta$  e corresponde à expressão seguinte, em que  $10^6$  é um factor de correcção para que  $\delta$  seja expresso em partes por milhão, ppm uma vez que a diferença  $\nu - \nu_{\text{TMS}}$  é da ordem de grandeza de alguns Hz e a frequência de operação dos aparelhos de vários MHz.

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{TMS}}}{\nu_0} \times 10^6$$

De acordo com a convenção estabelecida um espectro de rnm apresenta-se colocando à direita o sinal de TMS, Na grande maioria dos casos as ressonâncias situam-se todas para a esquerda, ou seja, para frequências mais altas ou campo mais baixo do que a ressonância do TMS.

Um exemplo simples que permite ilustrar a forma como se apresentam e referenciam as posições de ressonância, é ilustrado na Figura 12 com o espectro de rnm de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$  do álcool benzílico.

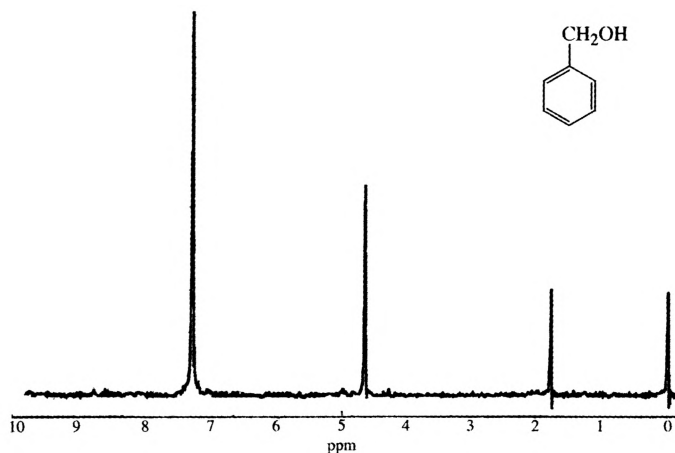


Figura 12 - Espectro de rnm de  $^1\text{H}$  do álcool benzílico.

A vantagem de utilizar o desvio químico resulta deste ser um número adimensional e, conseqüentemente, independente da frequência de operação do instrumento utilizado. Isso não sucederia referenciando os sinais de ressonância pelas frequências de precessão.

No capítulo anterior considerámos a representação vectorial dum conjunto de spins iguais num sistema de eixos rotativos através de um vector estático uma vez que se considerou a frequência de referência coincidente com à frequência de Larmor (a radiofrequência em ressonância com os spins nucleares).

Consideremos agora a representação vectorial de um sistema contendo dois grupos de spins nucleares, A e X, com desvios químicos distintos,  $\nu_A$  e  $\nu_X$ , com uma diferença de  $\nu$  Hz. Na sequência da excitação com um impulso  $\pi/2$ , ambos os vectores estarão no plano x-y do sistema de eixos rotativos. Se escolhermos a frequência de referência coincidente com a frequência no núcleo A ( $\nu_Q = \nu_A$ ) esta ficará alinhada com o eixo y. Se o desvio químico do núcleo X for maior do que o desvio químico de A ( $\nu_X > \nu_A$ ), o vector X irá mover-se mais rapidamente do que o sistema de eixos rotativos por um valor  $\nu$  Hz, isto é, irá mover-se à frente do vector X (Figura 13).

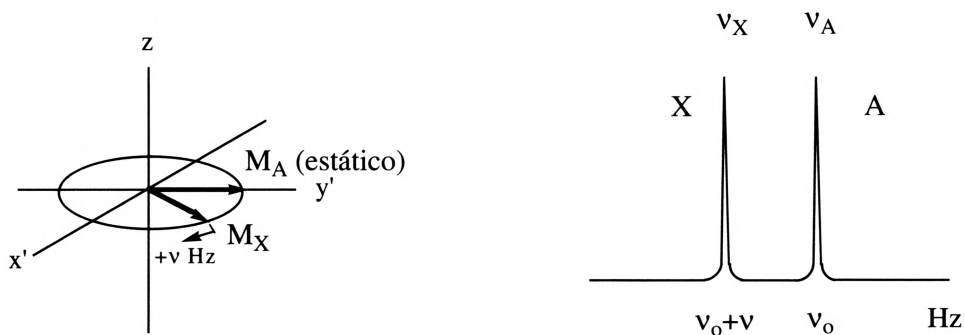


Figura 13 - Representação do desvio químico num sistema de eixos rotativos.

## 2.2 FUNDAMENTO FÍSICO DO «DESVIO QUÍMICO»

Quando integrado numa estrutura molecular cada núcleo está envolvido por uma distribuição electrónica que é determinada por essa estrutura.



Em termos genéricos, pode considerar-se que o sistema electrónico vizinho dum núcleo modela a frequência de precessão do seu spin criada pelo campo externo através de dois tipos de efeitos. Os que dão origem a desvios diamagnéticos e os que originam desvios paramagnéticos.

Um desvio diamagnético é originado pelos electrões que envolvem o núcleo com uma distribuição de simetria esférica tal como os electrões das orbitais s. Sob a acção dum campo externo  $B$  estes electrões têm um comportamento equivalente à criação de uma corrente electrónica circular. Esta gera um campo induzido cujas linhas de força se opõem ao campo externo, na zona onde se situa o núcleo, como se ilustra na Figura 14. O sinal de ressonância situa-se assim para campo mais alto do que aquele que seria necessário na ausência deste fenómeno de escudagem. O *desvio diamagnético* está relacionado com o fenómeno conhecido como diamagnetismo, uma propriedade universal das substâncias, já que não há moléculas que não tenham electrões.

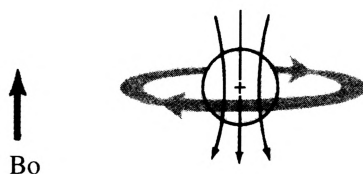


Figura 14 - Escudagem electrónica de simetria esférica.

O *desvio paramagnético* tem origem em distribuições electrónicas de simetria não centrada no núcleo. É o que sucede no caso de orbitais p e as resultantes de sistemas electrónicos em estruturas moleculares não esferóides. Nestes casos, são criados campos induzidos bastante mais intensos do que os que resultam do efeito diamagnético. Além disso, o efeito paramagnético pode dar origem a que, no local do núcleo, o campo induzido possa ter o mesmo sentido que o campo externo originando, por isso, um desvio para valores de campo mais baixo do que  $B_0$ . Uma situação de desescudagem é genericamente designada por *desvio paramagnético*.

Estas contribuições electrónicas obrigam a que, para se atingir a condição de ressonância, a intensidade do campo exterior  $B$  seja diferente do valor que seria

necessário no caso dum núcleo isolado,  $B_0$ . O campo efectivo experimentado pelo núcleo terá de ser igual a  $B_0$ . Sendo  $B_{\text{ind}}$  o campo induzido no local onde se situa o núcleo,

$$B_O = B - B_{\text{ind}} = B (1 - \sigma)$$

em que  $\sigma$  é um parâmetro de escudagem. Este parâmetro de escudagem é a resultante de três termos:

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

um termo diamagnético ( $G_{\text{dia}}$ ), um termo paramagnético ( $G_{\text{para}}$ ) e o termo  $\sigma'$  que descreve a influência dos grupos vizinhos que podem provocar aumento ou diminuição do campo sentido pelo núcleo. O parâmetro de escudagem depende também de efeitos intermoleculares que podem ser incluídos adicionando um termo correspondente,  $a_{\text{me}} i_0$ .

### 2.3 DESVIO QUÍMICO DE PROTÕES E CARBONO 13

O caso dos protões ( $^1\text{H}$ ) corresponde a uma situação singular, é que o átomo de hidrogénio não tem electrões p e por isso não está sujeito a qualquer efeito paramagnético originário dos seus próprios electrões de valência. Para estes núcleos apenas  $G_{\text{dia}}$  é importante para o parâmetro de escudagem enquanto que para núcleos como  $^{13}\text{C}$  é o termo  $G_{\text{para}}$  que domina. Daqui resulta que os desvios químicos dos protões se distribuem dentro dum intervalo de pequena amplitude, a maioria situa-se num intervalo de cerca de 10 ppm. Os átomos que têm electrões p apresentam desvios químicos de maior amplitude, 200 ppm ou superiores (Figura 15).



Figura 15 - Intervalo típico para os valores do desvio químico de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Por razões históricas o lado direito do espectro é referido como a região de campo alto e o lado esquerdo como a região de campo baixo.

Como no caso do hidrogénio só existe a componente diamagnética, a grandeza dos desvios químicos de prótons pode correlacionar-se directamente com a electronegatividade dos substituintes. Não sucede o mesmo com outros elementos.

Nos derivados monossustituídos do metano,  $\text{CH}_3\text{X}$ , os desvios químicos resultantes da presença de substituintes X de electronegatividade  $E_x$ , observados nos espectros de rnm protónicos e de rnm de  $^{13}\text{C}$ , são os cotados na Tabela 5. É a presença do átomo electropositivo de silício no grupo  $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$  que intensifica a escudagem dos átomos do grupo metilo originando o posicionamento característico dos sinais de ressonância do TMS. Podem encontrar-se na literatura outras tabelas relativas a situações estruturais mais complexas mas nem sempre a posição dos sinais de ressonância tem uma relação tão simples e directa com o valor de um único parâmetro como é o caso da electronegatividade de substituintes no exemplo precedente. Contudo, é possível fazer a racionalização do valor dos desvios em muitas outras situações.

Tabela 5

Desvios químicos e electronegatividades resultantes de substituintes X em  $\text{CH}_3\text{X}$ 

X	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$E_x$
$\text{Si}(\text{CH}_3)_4$	0,00	0,00	1,90
H	0,13	-2,3	2,20
$\text{CH}_3$	0,88	5,7	2,60
CN	1,97	1,3	2,60
$\text{COCH}_3$	2,08	29,2	2,60
$\text{NH}_2$	2,36	28,3	3,05
I	2,16	-20,7	2,65
Br	2,68	10,0	2,95
Cl	3,05	25,1	3,15
OH	3,38	49,3	3,50
F	4,26	75,4	3,90

O efeito de grupos funcionais sobre os carbonos directamente ligados é geralmente o de provocarem desescudagem sendo o efeito em posições normalmente

bastante menor. No entanto, um desvio para campo mais alto é observado quando o substituinte é um átomo pesado como o iodo. Existem exceções a este comportamento como ilustrado com a comparação de octan-1-ol e octano-1-tiol:

	X	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>2</sub>	—	CH <sub>3</sub>
X = OH	63,1		32,9		25,9		29,5		29,4		31,9		22,8		14,1				
X = SH	24,7		34,2		28,5		29,2		29,1		31,9		22,8		14,1				
X = Br	33,8		33,0		28,3		28,8		29,2		31,8		22,7		14,1				
X = I	6,9		33,7		30,6		28,6		29,1		31,8		22,7		14,1				

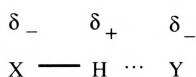
A um aumento da substituição alquílica corresponde normalmente um desvio para campo mais baixo:

$$\delta(\text{CH}_4) < \delta(\text{C}_{\text{prim}}) < \delta(\text{C}_{\text{sec}}) < \delta(\text{C}_{\text{tert}}) < \delta(\text{C}_{\text{quart}})$$

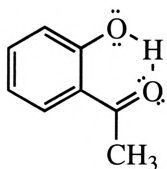
Além das perturbações na escudagem que resultam da electronegatividade ou da presença duma carga (positiva ou negativa) em átomos próximos, cuja influência se transmite através das ligações dissipando-se com o afastamento, existem outros factores que influenciam os desvios químicos.

Um átomo de hidrogénio pode, apesar da sua pequena dimensão, encontrar-se posicionado na estrutura em posição na qual está sujeito a atravancamento estérico. Nesta situação a nuvem electrónica do grupo atravancante repele a nuvem envolvente do próton desescudando-o e desviando o respectivo sinal para valor de campo mais alto do que seria na ausência desse atravancamento. Este efeito dá origem, normalmente, a desvios de grandeza inferior a 1 ppm, mas terá de ser tido em conta em moléculas com fortes atravancamentos como sucede com as de esteróides e alcaloides. O efeito acabado de referir pode designar-se como uma desescudagem do tipo van der Waals.

As interacções correspondentes às ligações hidrogénio também provocam distorções de carácter electrostático que se reflectem no desvio químico. A existência duma ligação hidrogénio intensifica a polarização comparativamente com a situação em que não existe essa ligação, como se salienta a seguir:



A formação da ligação hidrogénio dá portanto origem a uma intensificação da desescudagem e consequentemente um deslocamento do sinal para campo mais baixo. Um exemplo desta situação é ilustrado pelos espectros de uma amostra de etanol puro e de uma solução diluída de etanol em  $\text{CCl}_4$ . No espectro do etanol puro, a ressonância do próton hidroxílico situa-se a 5,28, mas na solução diluída em que não se estabelecem ligações hidrogénio internas de alta energia, a correspondente ressonância localiza-se a 0,7. Compostos com capacidade de formar ligações hidrogénio internas de alta energia como a o-hidroxiacetofenona (1), tem o sinal do próton hidroxílico a 12,0 ppm. Neste caso, a posição não é significativamente afectada por diluição em  $\text{CCl}_4$ .

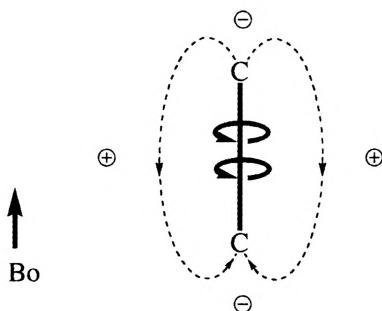


o-Hidroxiacetofenona **1**

## 2.4 EFEITOS ANISOTRÓPICOS

Como a intensidade e sentido dos desvios paramagnéticos não é igual em todas as direcções do espaço o resultado é um efeito anisotrópico. Por sua vez e, como já foi mencionado, o efeito paramagnético provoca os desvios químicos de maior grandeza.

A densidade electrónica duma ligação situa-se entre dois núcleos e tem simetria cilíndrica relativamente a um eixo definido pelos centros dos núcleos. Quando



*Figura 16* - Campo magnético induzido por uma nuvem electrónica . Efeito anisotrópico definindo regiões do espaço de escudagem  $\ominus$  e desescudagem  $\oplus$  .

o eixo se encontra alinhado com o campo externo ocorre um fenómeno equivalente a uma corrente induzida da nuvem electrónica em volta do eixo, da qual resultam linhas de força com a orientação indicada na Figura 16.

Haverá núcleos que se situam na região do espaço em que o campo induzido por estas linhas de força tem o mesmo sentido que o campo exterior, região de

desescudagem ou paramagnética, e núcleos localizados na região de escudagem ou diamagnética. A anisotropia estabelecida define uma superfície cônica que delimita regiões de escudagem © e desescudagem (Figura 17).

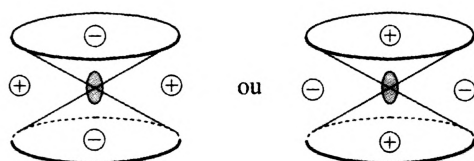


Figura 17 - Superfícies cônica de anisotropia: delimita as regiões de escudagem e desescudagem.

É evidente que, em cada instante, nem todas as moléculas se encontram orientadas em relação ao campo externo tal como se define na Figura 16. Essa é a orientação que daria origem ao efeito de maior intensidade, mas as moléculas distribuem-se com todas as orientações, incluindo aquela em que o eixo da ligação é ortogonal ao campo externo. O efeito real de escudagem ou desescudagem observado numa experiência de rnm é portanto o resultante da distribuição estatística dos efeitos correspondentes a todas as orientações possíveis.

Os electrões de orbitais são susceptíveis de criar fortes correntes induzidas. Os consequentes efeitos anisotrópicos são muito intensos e deles resultam sinais de ressonância em posições muito características.

Os electrões duma ligação dupla C-C criam uma corrente induzida com eixo perpendicular ao plano da ligação. As zonas de escudagem e desescudagem são separadas por uma superfície cônica perpendicular ao plano da ligação e centrada com esta, como se vê na Figura 18. Como consequência, os protões vinílicos ficam situados numa região de forte desescudagem que os leva a entrar em ressonância para valores de muito característicos.

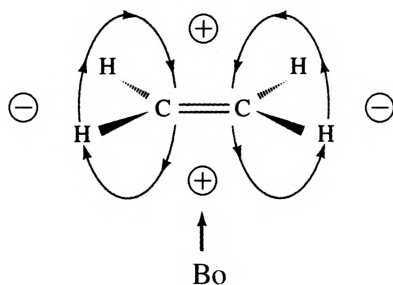


Figura 18 - Corrente e campo induzidos por um sistema  $\pi$ , ligação dupla C-C.

Numa molécula como a do  $\alpha$ -pineno a geometria que se representa na fórmula estereoquímica seguinte, a anisotropia criada pelo sistema  $\pi$  dá origem a que os três grupos metilo apresentem sinais de ressonância em posições distintas e características (Figura 19).

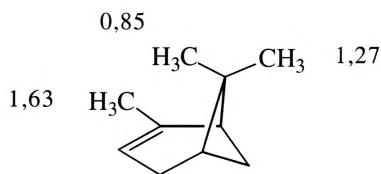


Figura 19 - Fórmula estereoquímica do  $\alpha$ -pineno.

A distribuição electrónica numa ligação é afectada pela presença de substituintes polares afectando a anisotropia e, conseqüentemente, os desvios químicos. É necessário considerar dois efeitos: o efeito indutivo relativamente ao sistema  $\pi$  e o efeito de conjugação relativamente ao sistema  $\pi$ . O efeito de conjugação pode ser evidenciado por meio da notação de setas curvas (Figura 20).



Figura 20 - Ilustração do efeito de conjugação, através da notação de setas curvas, em dois derivados do etileno.



Tabela 6

Desvios químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de derivados do etileno.

X	características do substituinte	$\delta_{\text{C}\beta}$	$\delta_{\text{C}\alpha}$	$\delta_{\text{H}\beta}$	$\delta_{\text{H}\alpha}$
OMe	dador $\pi$ aceitador $\sigma$	84,4	152,7	3,85	6,38
COMe	aceitador $\pi$ aceitador $\sigma$	129,1	138,3	6,40	5,85
H	Composto referência	123,3	123,3	5,28	5,28

Como consequência da conjugação, os grupos dadores de electrões escudam os núcleos do alqueno, deslocam a frequência de ressonância para campo mais alto relativamente ao etileno e desescudam os núcleos  $\alpha$ . Por sua vez grupos aceitadores provocam um desvio dos núcleos  $\beta$  e  $\alpha$  para campo baixo (Tabela 6).

Com a ligação dupla C-O, a situação é muito semelhante (Figuras 21). Só que o eixo da cónica que delimita as zonas de escudagem e desescudagem está deslocado para o lado do átomo de oxigénio (efeito combinado de anisotropia e electronegatividade). Em consequência, os prótons ligados ao carbono carbonílico dos aldeídos aparecem para valores de  $\delta$  muito elevados e característicos. Hidrogénios relativamente a um grupo carbonilo também são deslocados para valores de  $\delta$  característicos.

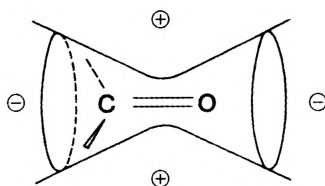


Figura 21 - Superfícies cónica de anisotropia característica da ligação dupla C-O.

Uma tripla ligação é linear mas o eixo de corrente induzida coincide com o eixo de ligação e este sistema gera uma corrente induzida mais intensa (Figura 22). O

resultado é que prótons acetilénicos ficam por isso situados na região de escudagem e com isso a sua ressonância vai localizar-se em valores de  $\delta$  intermédios entre os observados para prótons ligados a carbonos  $sp^3$  e  $sp^2$ . Se existisse somente o efeito da hibridização das orbitais do carbono envolvidas, os prótons do etano, etileno e acetileno teriam ressonâncias segundo valores crescentes de  $\delta$ .

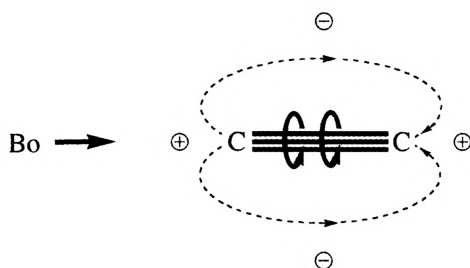


Figura 22 - Corrente e campo induzidos por um sistema  $\pi$ , tripla ligação C-C.

A estrutura electrónica dum anel aromático cria uma forte corrente induzida e consequentemente um efeito anisotrópico muito intenso. O campo induzido que é gerado é equivalente ao campo criado por uma corrente de anel perpendicular e central. As linhas de força resultantes dessa corrente são como se indica na Figura 23 para o exemplo do benzeno. Isso dá origem a que os prótons ligados ao anel se situem na zona de desescudagem e por isso a sua ressonância vai ocorrer para valores de  $\delta$  bastante altos, numa região que é quase exclusiva e consequentemente típica das estruturas aromáticas.

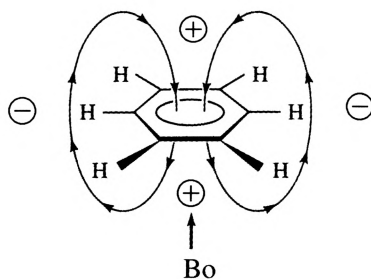


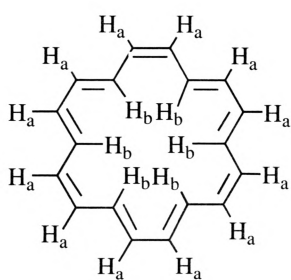
Figura 23 - Corrente e campo induzidos pelos electrões  $\pi$  do benzeno.

Há porém anéis aromáticos em estruturas de maiores dimensões do que o benzeno, os quais podem ter átomos de hidrogénio situados no interior do anel e portanto na zona de forte escudagem. Esses prótons entram em ressonância para valores de  $\delta$  negativos e portanto para a direita do TMS. É o que se verifica no caso do [18]-anuleno (**2**) e nos macrociclos tetrapirrólicos como porfirinas e clorinas, por exemplo.

No espectro de rnm protónico do [18]-anuleno registado a  $-70^\circ\text{C}$  os prótons interiores (H<sub>b</sub>) surgem a  $-2,99$  ppm e os prótons exteriores (H<sub>a</sub>) a  $9,28$  ppm. À medida que a temperatura aumenta, aumenta também a mobilidade do composto de tal forma que os prótons interiores e exteriores trocam as posições observando-se apenas um sinal de ressonância numa posição intermédia.

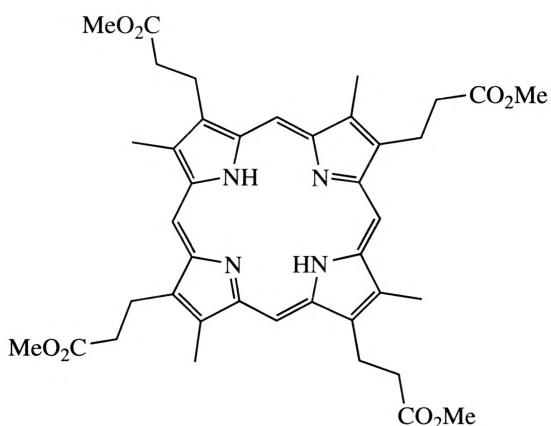
Na coproporfirina (**3**) os prótons NH estão em equilíbrio tão rápido entre os quatro nitrogénios que todos os anéis pirrol são equivalentes. Mas esses prótons apresentam-se muito escudados e daí um desvio químico de  $4$  ppm ou seja um desvio de  $11$  ppm relativamente ao sinal NH no pirrol. Por sua vez, os prótons das pontes metino situam-se a  $\delta = 10$  ppm.

O tipo e intensidade da anisotropia criada pelos anéis aromáticos é tão característico dessas estruturas que o valor do desvio químico pode ser usado como um dos critérios experimentais para detecção da existência de conjugação aromática.



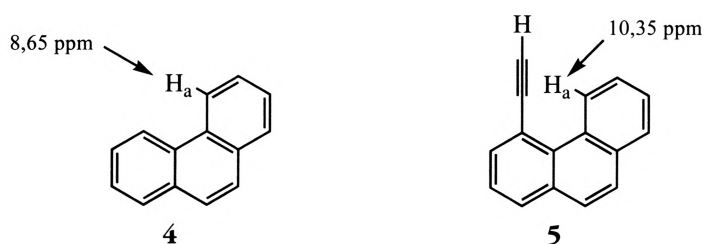
[18] - anuleno **2**

$-70^\circ\text{C}$	$12\text{H}_a$	$\delta = 9,28$
	$6\text{H}_b$	$\delta = -2,99$
$+100^\circ\text{C}$	$18\text{H}$	$\delta = 5,45$



Coproporfirina **3**

O 4-etinilfenantreno (5) é um exemplo interessante para ilustrar o efeito da anisotropia criada por uma ligação tripla carbono-carbono no desvio químico: o próton  $H_a$  encontra-se na zona negativa do cone de anisotropia magnética da tripla ligação originando um desvio para um valor de  $\delta$ , cerca de 1,7 ppm mais alto do que o desvio químico do correspondente próton no fenantreno (4).



Grupos atratores de electrões (e.g.  $\text{NO}_2$  ou  $\text{CN}$ ) em benzenos mono-substituídos desescudam os prótons aromáticos, enquanto que grupos dadores de electrões (e.g.  $\text{NH}_2$  ou  $\text{OCH}_3$ ) provocam escudagem. A escudagem é mais pronunciada para os prótons *orto* e *para*, tal como é evidenciado pelas respectivas formas canónicas dipolares relevantes (Figura 24).

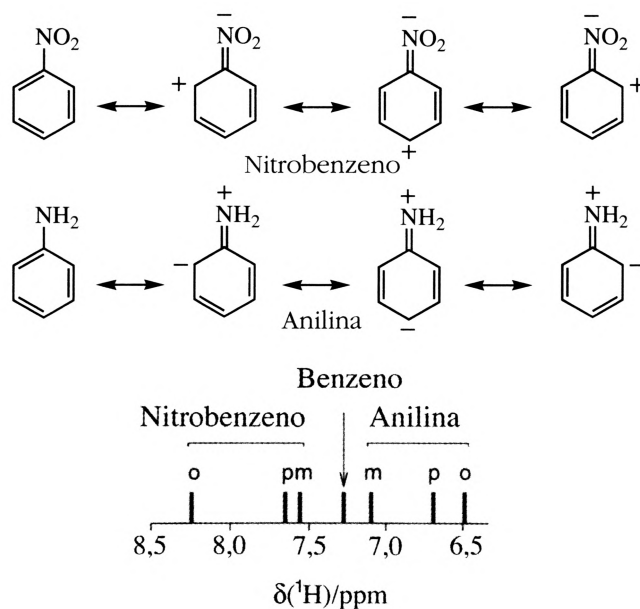


Figura 24 - Estruturas para nitrobenzeno e anilina e desvios químicos dos respectivos prótons *orto*, *meta* e *para*.

O desvio químico de  $^{13}\text{C}$  é afectado pela hibridização do átomo de carbono: carbonos  $\text{sp}^3$  surgem para campo mais alto (menor  $\delta$ ) seguidos de carbonos  $\text{sp}$  e finalmente pelos carbonos  $\text{sp}^2$ . Esta é também a ordem observada para os desvios químicos de prótons ligados a carbonos saturados, acetilénicos e olefinicos.

Efectivamente o desvio químico de núcleos de carbono-13 e prótons a eles ligados apresentam frequentemente um comportamento paralelo. Somente que o desvio químico de  $^{13}\text{C}$  é, usualmente, 20 vezes superior ao desvio químico dos prótons directamente ligados. Contudo, esta não é uma regra geral e existem situações em que não se verifica este paralelismo, como se vê comparando o benzeno e o ciclo-octatetraeno.



Uma vantagem de os desvios químicos de  $^{13}\text{C}$  ocorrerem num intervalo típico de 200 ppm, enquanto a maioria dos desvios químicos protónicos ser de apenas 10 ppm, é que mudanças no ambiente químico se detectam mais facilmente no rmn de  $^{13}\text{C}$  do que no rmn de  $^1\text{H}$ . No entanto, o efeito anisotrópico resultante da corrente de anel em compostos aromáticos provoca um desvio para campo mais baixo muito mais marcado em rmn de  $^1\text{H}$  do que em rmn de  $^{13}\text{C}$ . Carbonos olefinicos e carbonos aromáticos são observados na mesma região, nos espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$ .

Entretanto, o desvio químico de  $^{13}\text{C}$  de benzenos mono-substituídos comporta-se em paralelo com o observado nos respectivos espectros de rmn de  $^1\text{H}$  destes compostos: grupos dadores de electrões provocam escudagem enquanto que grupos atractores de electrões provocam desvios para campo mais baixo (Figura 25).

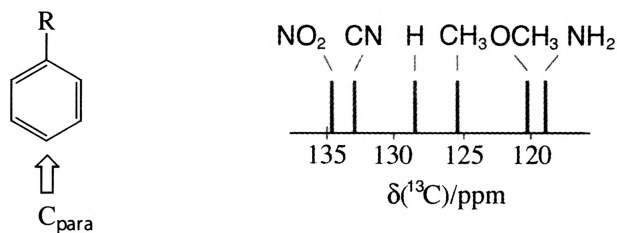


Figura 25 - Efeito de substituintes no desvio químico do carbono da posição *para* em benzenos mono-substituídos.

O espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  do 3-metilfenol é apresentado na Figura 26. A atribuição dos sinais aromáticos é a que resulta da análise da influência dos grupos substituintes no desvio químico dos vários carbonos (Tabela 7).

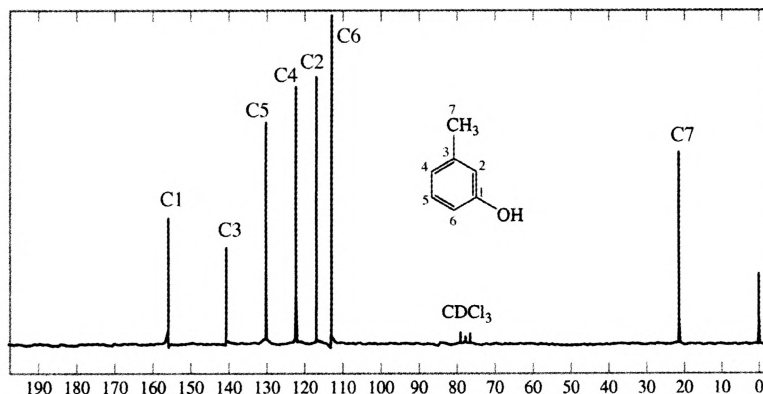
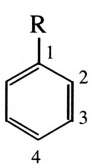


Figura 26 - Espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  (com desacoplamento protônico) do 3-metilfenol (m-cresol).

Tabela 7

Estimativa do desvio químico de  $^{13}\text{C}$  em benzenos mono-substituídos considerando o efeito dos substituintes

	$\delta_{\text{Ci}} = 128,5 + z_i$				
	R	$z_1$	$z_2$	$z_3$	$z_4$
	$\text{CH}_3$	9,2	0,7	-0,1	-3,0
	OH	26,9	-12,8	1,4	-7,4

A Tabela 8 inclui desvios químicos de  $^{13}\text{C}$  para um conjunto de compostos heteroaromáticos. Regra geral quando o heteroátomo é oxigênio ou nitrogênio o carbono C-2 é observado para campo mais baixo do que o carbono C-3. É o caso do furano-2-carbaldeído cujo espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  é apresentado na Figura 27.

Tabela 8

Desvio químicos de  $^{13}\text{C}$  (em ppm) de compostos heteroaromáticos

Composto	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Substituinte
Furano	142,7	109,6				
2-Metilfurano	152,2	106,2	110,9	141,2		13,4 ( $\text{CH}_3$ )
Furano-2-carbaldeído	153,3	121,7	112,9	148,5		178,2 (CHO)
Pirrole	118,4	108,0				
2-Metilpirrole	127,2	105,9	108,1	116,7		12,4 ( $\text{CH}_3$ )
Pirrole-2-carbaldeído	134,0	123,0	112,0	129,0		178,9 (CHO)
Tiofeno	124,4	126,2				
2-Metiltiofeno	139,0	124,7	126,4	122,6		14,8 ( $\text{CH}_3$ )
Tiofeno-2-carbaldeído	143,4	136,4	128,1	134,6		182,8 (CHO)
Tiazole	152,2		142,4	118,5		
Imidazole	136,2		122,3	122,3		
Piridina	150,2	123,9	135,9			
Pirimidina	159,5		157,4	122,1	157,4	
Pirazina	145,6					

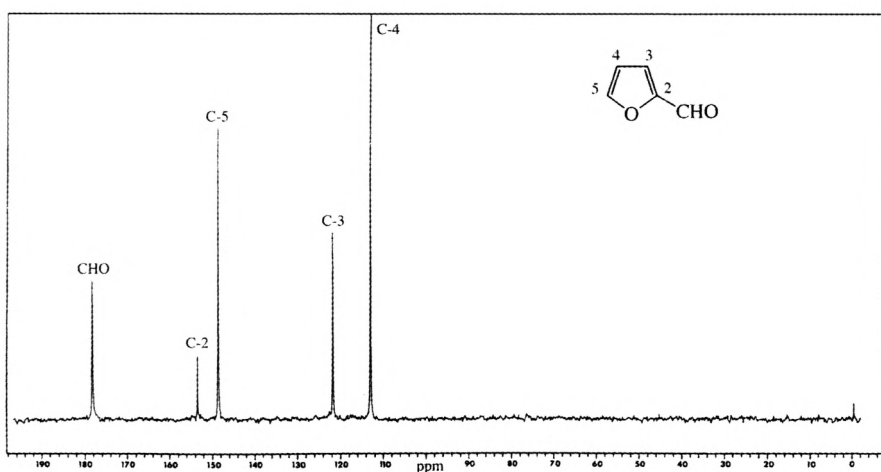
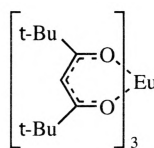
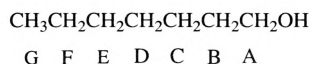


Figura 27 - Espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  (com desacoplamento protônico) do furano-2-carbaldeído.

## 2.5 REAGENTES DE DESVIO, "SHIFT REAGENTS"

Compostos paramagnéticos de certos lacnânídeos tais como o európio, quando combinados com ligandos seleccionados para que sejam solúveis em solventes orgânicos, são exemplos do que se designa por reagentes de shift. Estes são ácidos de Lewis moderados que, por isso, se ligam a grupos funcionais com carácter básico existentes na estrutura do composto em estudo formando complexos. Assim, quando os reagentes de shift são adicionados às amostras de rnm têm capacidade de coordenar aos seus grupos funcionais polares (*e.g.* hidroxilo, carbonilo, carbonilo ou carbonilo) dando lugar a que o campo magnético local forte, criado pelas suas características paramagnéticas, provoque grandes alterações de desvio químico dos protões da amostra.

Os reagentes de shift podem ser usados para simplificar espectros que, na sua ausência, são de grande complexidade. Considere-se como exemplo o espectro de rnm de  $^1\text{H}$  do heptan-1-ol:



Eu(dpm)

3

Na ausência de um reagentes de shift apenas o grupo  $\text{CH}_2$  adjacente ao grupo OH (A, um tripleto a 3,8 ppm) e o grupo metilo terminal (G, um tripleto a 0,9 ppm) se podem atribuir com facilidade, havendo sobreposição dos sinais correspondentes aos outros grupos metilénicos. Adicionando  $\text{Eu}(\text{dpm})_3$ , os grupos  $\text{CH}_2$  mais pró-



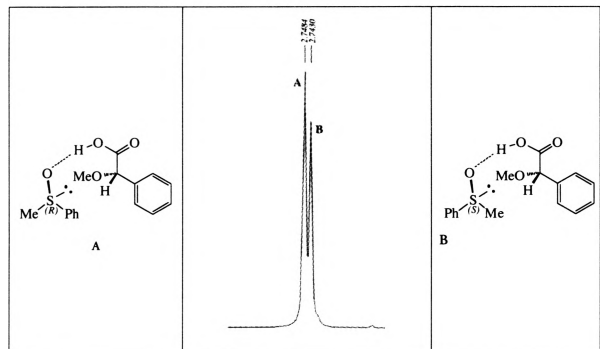
ximos do OH sofrem um desvio para campo mais baixo de tal forma que se pode observar um sinal independente para cada grupo  $\text{CH}_2$ .

Uma aplicação muito importante dos reagentes de shift é a sua utilização para o estudo da pureza enantiomérica. Os enantiómeros não são distinguíveis por  $\text{rmn}$  mas na presença dum reagente de shift quiral uma mistura de enantiómeros dá origem a dois complexos diastereoisoméricos. Estes apresentam desvios químicos diferentes permitindo determinar a percentagem de cada enantiómero a partir dos valores da integração correspondente a cada diastereoisómero.

Um ião de  $\text{Fe(III)}$  complexado por um macrociclo tetrapirrólico, a coproporfirina 3, e por um ião cianeto como contraíão/ligando axial desvia 3 a 4 unidades de  $\delta$ , para campo mais baixo, os metilos- que na porfirina livre aparecem a cerca de  $\delta = 8$  ppm.

Na Figura 28 ilustra-se uma outra situação em que o desvio resulta do diamagnetismo criado na vizinhança dum anel aromático dum reagente que forma um complexo com o substrato. O desvio é neste caso relativamente pequeno mas permite distinguir um par de enantiómeros. O espectro de  $\text{rmn}$  de  $^2\text{H}$  da mistura apresenta apenas um singleto correspondente ao grupo metilo. Adicionando à solução o ácido (5)- $\alpha$ -metoxifenilacético este funciona como reagente de desvio dando origem a um espectro em que é possível observar dois singletos correspondentes a grupos metilo. A interação do substrato com o ácido (S)- $\alpha$ -metoxifenilacético determina que para o enantiómero *S* o grupo metilo se encontre posicionado de forma a sofrer escudagem por parte do anel aromático. Como consequência, este metilo apresenta um deslocamento para campo mais alto em relação ao correspondente metilo do enantiómero *R*

Figura 28 - Expansão do espectro de  $\text{rmn}$  de  $^1\text{H}$  da mistura de enantiómeros de fenilmetil-sulfóxido na presença do ácido (S)- $\alpha$ -metoxifenilacético (desvio químico do grupo metilo).











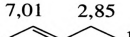




## 2.6 TABELAS DE CORRELAÇÃO

O posicionamento típico dos sinais de ressonância magnética nuclear pode racionalizar-se caso a caso, nos termos da interpretação acabada de descrever. No entanto, é mais comum recorrer-se à utilização de tabelas de correlação onde se

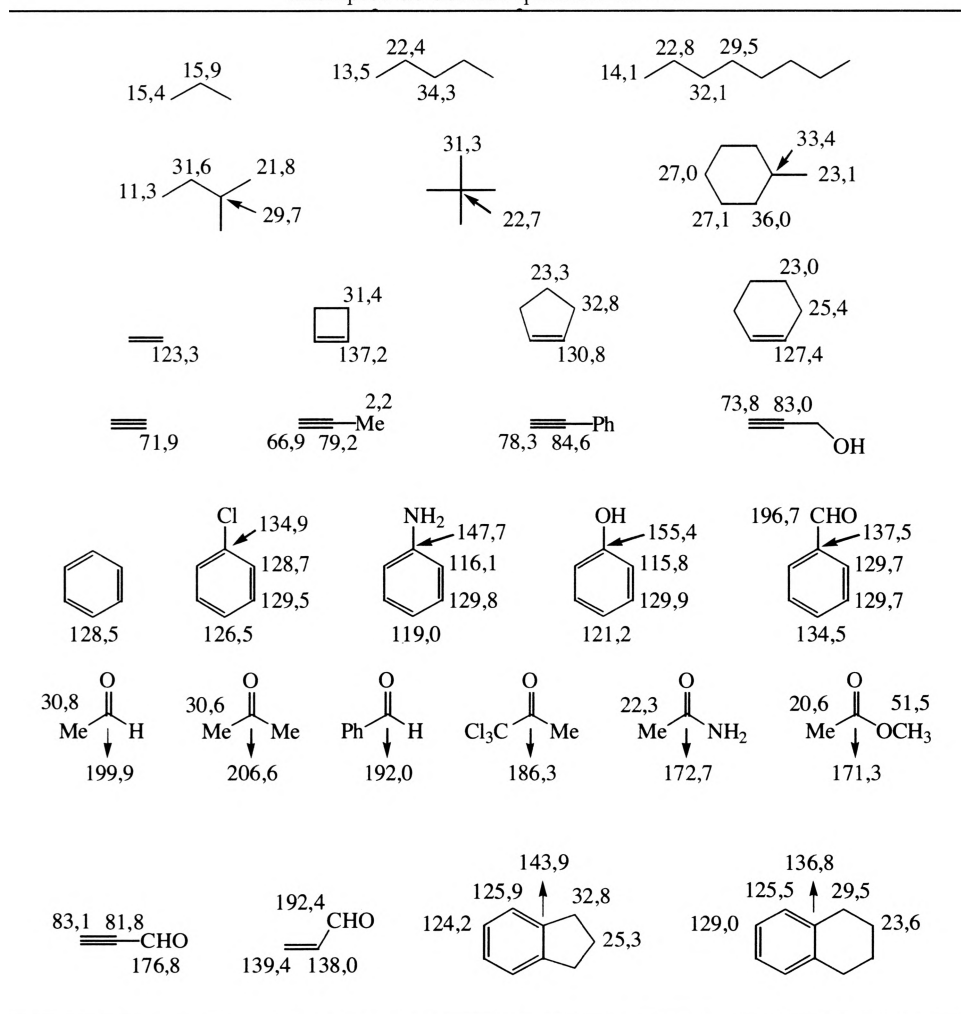
Tabela 9

Exemplos de desvios químicos de  $^1\text{H}$ 

$\text{CH}_3\text{R}$ 0,9	$\text{CH}_3\text{-CO-R}$ 2,2	$\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{-R}$ 2,01	$\text{CH}_3\text{-N}$ 2,3	$\text{CH}_3\text{OR}$ 3,3
$\text{R-CH}_2\text{-R}$ 1,4	$\text{R-CH}_2\text{-CO-R}$ 2,4	$\text{R-CH}_2\text{-CO}_2\text{-R}$ 2,28	$\text{R-CH}_2\text{-N}$ 2,5	$\text{R-CH}_2\text{OR}$ 3,4
$\text{CH-R}$ 1,5	$\text{CH-CO-R}$ 2,7	$\text{CH-CO}_2\text{-R}$ 2,48	$\text{CH-N}$ 2,8	$\text{CH-OR}$ 3,7
 5,25	 2,57 5,95	 1,90 2,28 5,60	 1,65 1,96 5,59	
 7,27	 7,3 7,18 7,25	 6,52 6,62 7,02	 6,71 6,82 7,15	 9,87 7,83 7,49 7,56
 7,21 7,17 7,17 2,32	 7,01 6,93 2,85 1,60	 ~7,2 2,91 2,04	 3,30 6,50 6,82	
$\text{RCHO}$ 9,4-10,0	$\text{ArCHO}$ 9,7-10,5	$\text{NCHO}$ 8,0-8,2	$\text{-C}\equiv\text{CH}$ 1,8-3,1	
$\text{C}=\text{CH-}$ 4,5-6,0	$\text{C}=\text{CHCO-}$ 5,8-6,7	$\text{C}=\text{CH-N-}$ 3,7-5,0	$\text{-HC}=\text{C-N-}$ 3,7-5,0	

registram as posições típicas das ressonâncias em função das características estruturais específicas. As Tabelas 9 e 10 são tabelas de correlação sumárias de ressonâncias protônicas e de carbono <sup>13</sup>.

Tabela 10

Exemplos de desvios químicos de <sup>13</sup>C

### 3. ACOPLAMENTO DE SPINS NUCLEARES

#### 3.1 ACOPLAMENTO PROTÓNICO

##### 3.1.1 Sistemas de 1ª ordem

Se os espectros de rmn fossem somente determinados pelos factores considerados na discussão precedente, sobre o desvio químico, seria de esperar que o espectro de rmn de  $^1\text{H}$  de 1,1-dibromo-2,2-dicloroetano fosse constituído por dois sinais de ressonância correspondentes a cada um dos protões de vizinhança diferente existentes na molécula. Utilizando uma notação convencional, distingui-los-emos como o  $\text{H}_\text{A}$  e  $\text{H}_\text{B}$ . No entanto, o espectro deste composto apresenta quatro linhas associadas em dois pares de sinais cada consideravelmente separados entre si. Os quatro sinais têm igual intensidade (Figura 29).

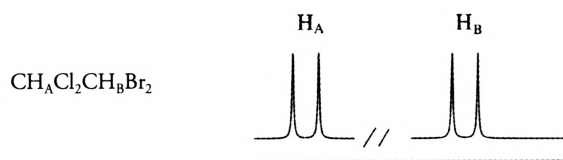


Figura 29 - Espectro de rmn de  $^1\text{H}$  de 1,1-dibromo-2,2-dicloroetano.

A complexidade dos espectros acabada de referir, resulta do facto de que o campo efectivamente sentido por um núcleo é definido, não só, pelos factores anteriormente considerados, mas também pela orientação do spin nuclear de núcleos vizinhos. A influência exercida por um núcleo com spin sobre outro núcleo

designa-se por acoplamento spin-spin. Recorde-se que para o caso de núcleos de spin  $I = 1/2$  e como resultado da pequena diferença de energia correspondente às duas orientações possíveis desse spin nuclear, as populações dos dois níveis são quase iguais. Praticamente metade das moléculas tem um núcleo no estado  $\alpha$  e outra metade tem esse núcleo no estado  $\beta$ .

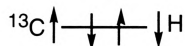
A influência dum núcleo vizinho pode transmitir-se directamente através do espaço. Esta transmissão directa é muito intensa e depende da distância e da posição angular dos núcleos considerados. Em consequência disso, nas condições usuais, uma amostra no estado sólido apresenta ressonâncias correspondentes a cada núcleo tão largas que se sobrepõem umas às outras de modo que o espectro desaparece. Mas, para amostras em solução num solvente de baixa viscosidade, a influência do acoplamento de spins nucleares transmitida directamente através do espaço anula-se estatisticamente devido ao movimento das moléculas. É por isso que os sinais de ressonância, típicos dos espectros de rnm, são extremamente afilados.

Mas há mecanismos de transmissão do acoplamento que não a interacção magnética directa através do espaço Estes envolvem a interferência dos electrões das ligações que estão situadas entre os núcleos. Estes mecanismos envolvem: a) a interacção do momento dipolar dum núcleo com as correntes electrónicas; b) a interacção do momento dipolar dum núcleo com os momentos dipolares electrónicos; c) a interacção do momento dipolar dum núcleo com os spins electrónicos das orbitais s cuja função de onda tenha um valor finito sobre o núcleo. Esta interacção c), designada como o termo de contacto, depende da percentagem de carácter s no núcleo e é a única que, no caso do átomo de hidrogénio, tem uma contribuição significativa. Para outros núcleos os outros termos podem ter contribuições importantes, tornando os acoplamentos correspondentes a  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H} - ^{15}\text{N}$ ,  $^1\text{H} - ^{19}\text{F}$  fundamentalmente diferentes dos que envolvem outros núcleos.

O acoplamento entre dois núcleos transmitido através das ligações situadas entre esses núcleos só é significativo quando houver uma, duas ou três ligações a separá-los. Raramente existem acoplamentos significativos com núcleos mais distantes os quais, quando se observam, são designados como acoplamentos de longa distância.

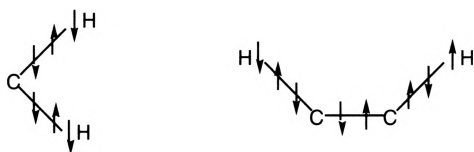
Com base nas características dos mecanismos apresentados, a transmissão do acoplamento pode descrever-se esquematicamente como segue.

Para núcleos directamente ligados teremos:



Como a interacção do carbono treze é essencialmente determinada pelo termo de contacto é favorecida a orientação antiparalela entre os spins nuclear e electrónico. Pelo princípio de exclusão de Pauli, o par de electrões da ligação têm spins anti-paralelos e assim a transmissão ao protão, dominada pelo termo de contacto, favorece a orientação anti-paralela. Este acoplamento corresponde ao que convencionalmente se considera uma constante de acoplamento  $J$ , positiva.

Outras situações importantes de acoplamento nuclear são as de dois protões separados por duas e por três ligações. A primeira é usualmente mais estável com os spins nucleares paralelos,  $J$  negativo, e a segunda com spins anti-paralelos,  $J$  positivo, uma vez que as transmissões têm as seguintes orientações preferenciais:



Deve chamar-se a atenção que a transmissão entre as ligações que convergem num átomo de carbono sem spin, dá origem a uma orientação de spins diferente da que ocorre numa transmissão que é determinada pelo termo de contacto.

Vimos que no espectro de 1,1-dibromo-2,2-dicloroetano (Figura 29) o sinal de  $H_A$  aparece como um dubleto em consequência do acoplamento com  $H_B$  e por razão equivalente  $H_B$  é também um dubleto. Na Figura 30 apresentam-se as transições permitidas

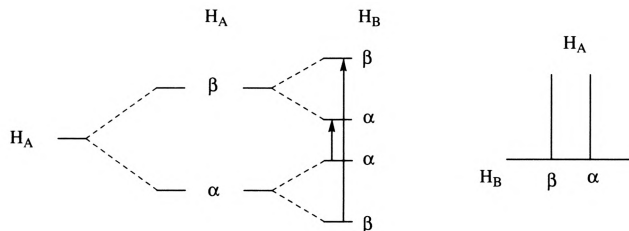


Figura 30 - Transições permitidas ( $\Delta I \pm 1$ ) para  $H_A$  com  $H_B$  no estado  $\alpha$  e  $\beta$  ( $J_{AB} > 0$ ).

(aquelas em que  $\pm 1$ ) para  $H_A$  com  $H_B$  no estado  $\uparrow$  e ( $J_{AB} > 0$ ). A transição

$\rightarrow \uparrow$  é de menor energia do que a transição  $\rightarrow \downarrow$

62

No espectro do 1,1-dibromo-2,2-dicloroetano as frequências de ressonância dos núcleos A e B são muito afastadas e os dubletos são constituídos por sinais de igual intensidade. Este é um exemplo típico dum espectro de 1ª ordem, caracterizado por possuir diferenças dos desvios químicos entre os prótons acoplados de grandeza muito superior ao valor da constante de acoplamento (Figura 31). As frequências  $\nu_A$  e  $\nu_B$  indicadas na figura seriam as frequências de ressonância dos núcleos A e B caso não houvesse acoplamentos.

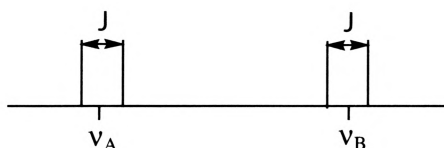


Figura 31 - Padrão de acoplamento dum espectro de 1ª ordem dum sistema de dois spins.

A separação entre as linhas dos dois dubletos é igual e, neste caso dum espectro de 1ª ordem, o seu valor expresso em Hz corresponde à constante de acoplamento,  $J$ .  $J$  é uma constante porque como se depreende da sua origem não depende do campo aplicado  $B_0$ , mas da estrutura em que os núcleos estão integrados: dos elétrons das ligações entre os núcleos e, como veremos, também da orientação dessas ligações. Neste caso, espectro de 1ª ordem, o desvio químico correspondente a cada próton situa-se também no centro do respectivo multipletto.

Continuando ainda a considerar só espectros de 1ª ordem, podem apresentar-se padrões de acoplamento mais complexos. Vimos que o acoplamento com um próton vizinho, constante  $J$  dará origem a dois picos (dublete). Mas o acoplamento com dois prótons, e constantes  $J_1$  e  $J_2$  dará origem a quatro (duplo dublete, dd) e o acoplamento com três prótons vizinhos, com constantes  $J_1$ ,  $J_2$  e  $J_3$  dará origem a oito (duplo duplo dublete, ddd), isto é, a cada acoplamento adicional corresponde um desdobramento do sinal (Figura 32).

No caso de as constantes de acoplamento com dois ou mais prótons serem iguais, o que sucede quando os prótons são equivalentes, os espectros tomam forma característica.

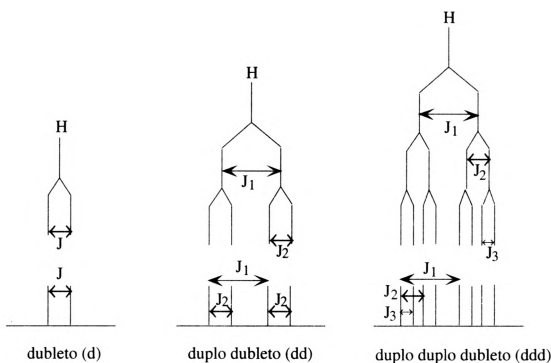


Figura 32 - Padrão do acoplamento dum prótão com um, dois e três prótões vizinhos.

Considere-se por exemplo, o espectro de rmn de  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  do etanol (Figura 33). Os sinais para campo mais alto ( $\delta = 1,21$  ppm) correspondem aos prótões do grupo metilo. Os três prótões deste grupo são idênticos e estão acoplados com os dois prótões do grupo metileno ( $J_1 = J_2$ ) - o sinal tem a forma de um triplete com intensidades 1:2:1. Os prótões do grupo metileno são idênticos e surgem a  $\delta = 3,70$  ppm na forma de um quarteto, com intensidades 1:3:3:1, uma vez que estão acoplados com os três hidrogénios do grupo metilo.

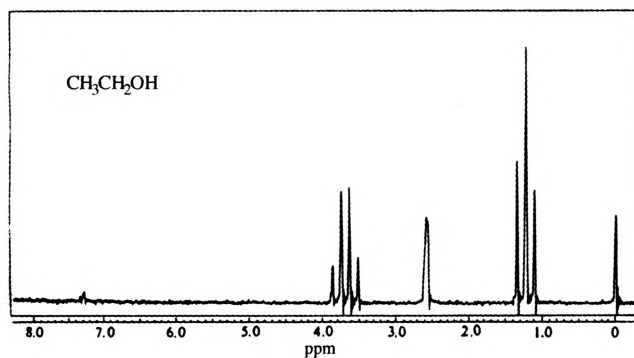


Figura 33 - Espectro de rmn de  $^1\text{H}$  do etanol.



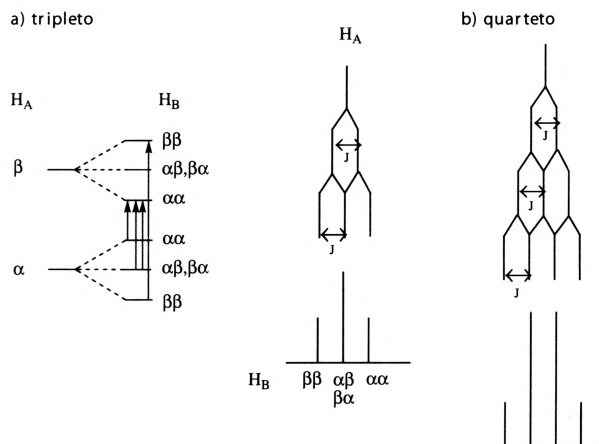


Figura 34 - Padrão de acoplamento a dois (a) e três (b)) prótons equivalentes.

Na Figura 34 ilustra-se a situação dum acoplamento entre dois e três prótons, quando os de cada um dos grupos são equivalentes.

Em termos gerais poderemos dizer que o sinal de rnm dum dado próton acoplado a  $n$  prótons equivalentes é um multipletto com  $n+1$  linhas com intensidades correspondentes aos valores de um “triângulo de Pascal” ou seja, intensidades correspondentes ao valor dos coeficientes dos termos da expansão do binómio  $(x+1)^n$ . A generalização pode ser feita de forma a incluir núcleos com  $I = 1/2$ . Na realidade a multiplicidade dum sinal de um determinado núcleo acoplado com  $n$  núcleos equivalentes é dada pela expressão  $2nI + 1$  (Tabela 11).

Um grupo metileno (b) acoplado a um grupo metilo (a) e a outro grupo metileno (c) dará origem a um "sexteto" de intensidades 1:3:10:10:5:1 desde que as constantes de acoplamento  $J_{ab}$  e  $J_{bc}$  tenham um valor muito próximo. Porém se  $J_{ab}$  for diferente de  $J_{bc}$  o multipletto será mais complexo.

Tabela 11

Número de núcleos acoplados (n)		Multiplicidade	Intensidade Relativa
I = 1/2	I = 1		
0		1 (Singleto)	1
1		2 (Dubleto)	1 1
2		3 (Tripleto)	1 2 1
3		4 (Quarteto)	1 3 3 1
4		5 (Quinteto)	1 4 6 4 1
5		6 (Sexteto)	1 5 10 10 5 1
			"Triângulo de Pascal"
	0	1 (Singleto)	1
	1	3 (Tripleto)	1 1 1
	2	5 (Quinteto)	1 2 3 2 1

Consideremos agora o caso do acoplamento a um grupo de dois prótons equivalentes e simultaneamente a outro próton não equivalente. Um exemplo deste sistema de spins consiste num próton que esteja acoplado com um grupo metileno e com um grupo metino - o sinal para o próton observado deverá ser um duplo tripleto, mas a sua aparência depende do valor relativo das constantes de acoplamento como se ilustra nos exemplos da Figura 35.

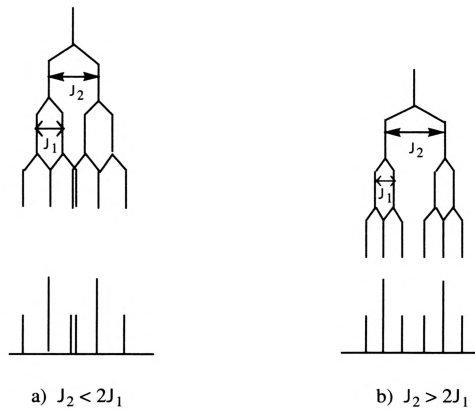


Figura 35 - Padrões de acoplamento dum próton com um grupo metileno e com um grupo metino.

A análise do efeito do acoplamento numa ressonância pode fazer-se também usando o modelo vectorial. Usando este modelo pode remover-se o efeito do desvio químico escolhendo para frequência de referência, do sistema de eixos rotativos, o desvio químico do multipletto em causa.

No caso de um dubleto as duas linhas são representadas, nestas condições, por dois vectores com movimento de precessão de  $+J/2$  e  $-J/2$  Hz, enquanto que para um tripleto o vector central se mantém estático movendo-se os outros dois a  $+J$  e  $-J$  Hz (Figura 36).

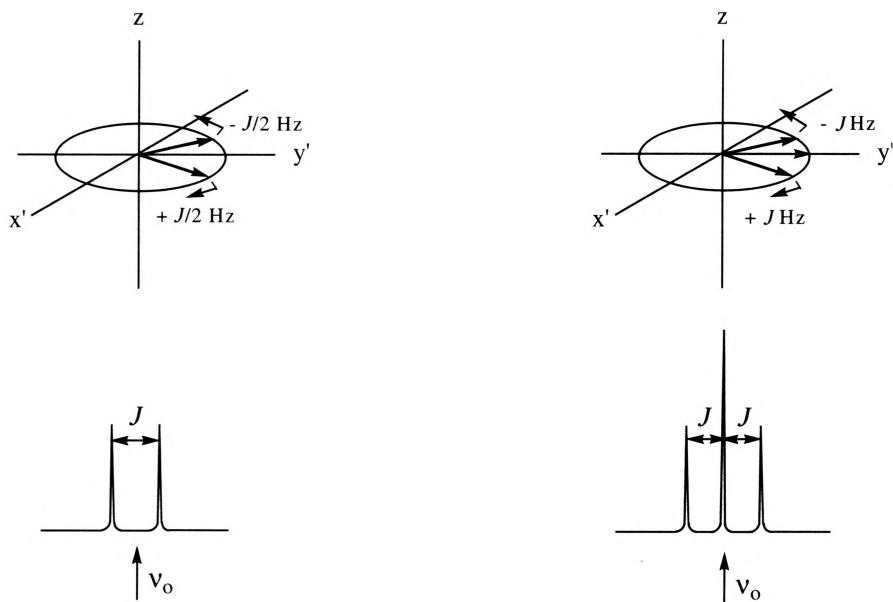


Figura 36 - Representação do acoplamento num sistema de eixos rotativos.

### 3.1.2. Factores que afectam o valor de $J$

Evidenciámos que a ordem de grandeza das constantes de acoplamento define a forma dos espectros de rnm, dando informações importantes para o esclarecimento da estrutura dum dado composto. É, assim, de interesse considerar os factores que afectam a grandeza destas constantes de acoplamento.

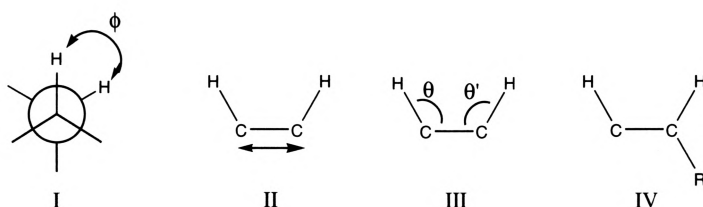
Na maioria dos casos o acoplamento só é significativo ( $J > 2$  Hz) quando envolve um distanciamento de duas ligações ( $^2J$ , acoplamento geminal, H-C-H) ou três ligações ( $^3J$ , acoplamento vicinal, H-C-C-H). O acoplamento entre prótons magneticamente equivalentes (*i.e.*, núcleos que, além de serem quimicamente equivalentes, têm também iguais acoplamentos com cada um dos diferentes núcleos da

estrutura, ver páginas 73-74) não tem qualquer efeito nos espectros de rnm de mas pode ser determinado, por exemplo, a partir de amostras deuteradas:

	$\text{H}-\text{CH}_2-\text{H}$	$\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$	$\text{H}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{H}$
$ J $	12,4 Hz	8,0 Hz	$< 1 \text{ Hz}$

### *Acoplamento vicinal*

O valor da constante de acoplamento próton-próton envolvendo três ligações depende essencialmente de quatro factores: I) o ângulo diedro definido pela orientação das ligações C-H do fragmento H-C-C-H (  $\phi$  ); II) o comprimento da ligação C-C; III) ângulos de ligação (  $\theta$ ,  $\theta'$  ); IV) a electronegatividade do substituinte R.



A equação de Karplus exprime a dependência da constante de acoplamento com o ângulo diedro, reflectindo o facto de a interacção ser dependente da sobreposição das orbitais:

$${}^3J_{ab} = J^0 \cos^2 \phi - 0,28 \quad (0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ)$$

$${}^3J_{ab} = J^{180} \cos^2 \phi - 0,28 \quad (90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ)$$

A representação gráfica da equação de Karplus está apresentada na Figura 37. A constante tem um máximo quando os hidrogénios estão anti-periplanares (  $\phi = 180^\circ$  ) porque nesta conformação as orbitais se sobrepõem mais eficientemente. Quando os hidrogénios estão *sízz* coplanares (  $\phi = 90^\circ$  ), a constante vicinal é apenas ligeiramente inferior. Para um ângulo diedro de  $90^\circ$  a constante de acoplamento atinge um mínimo porque as orbitais são ortogonais.

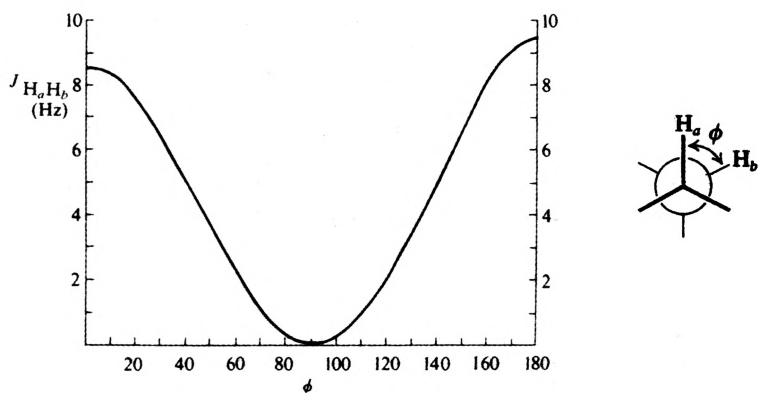
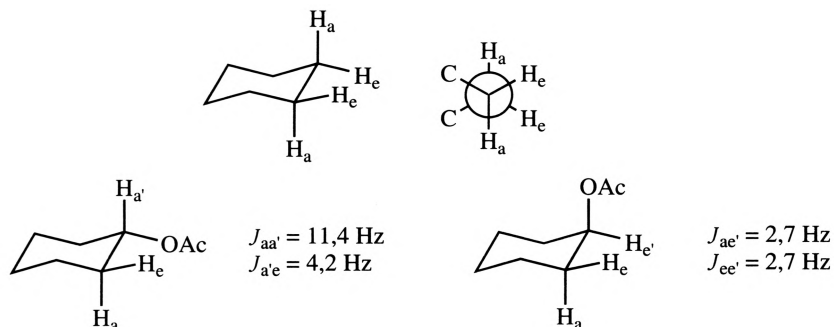


Figura 37- Representação gráfica da equação de Karplus expressa em valor médio.

Para um sistema em que haja liberdade de rotação em torno da ligação C-C, a constante de acoplamento vicinal é normalmente de 6 a 7 Hz uma vez que as moléculas têm um tempo de residência dominante nas conformações mais estáveis ( $\phi = 60^\circ, 180^\circ$  e  $240^\circ$ ).

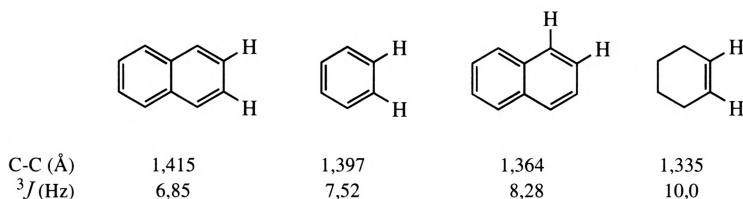
A racionalização da variação de  $J$  com o ângulo diedro permite usar os valores de  $^3J$  para determinar a estereoquímica dum segmento H-C-C-H. Em sistemas rígidos, como por exemplo um ciclo-hexano na conformação em cadeira, os prótons axial-axial apresentam acoplamentos maiores que os dos prótons axial-equatorial e equatorial-equatorial. O acoplamento axial-axial corresponde a um ângulo diedro de  $180^\circ$  e consequentemente,  $^3J_{aa} = 9-13$  Hz, enquanto que os acoplamentos axial-equatorial e equatorial-equatorial correspondem a ângulos diedros de aproximadamente  $60^\circ$  ( $^3J_{ae}$  e  $^3J_{ee}$ , 2-5 Hz).



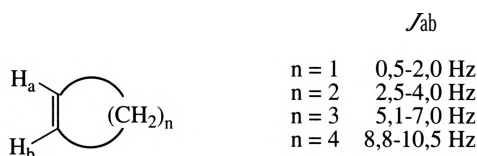
Os alquenos *cis* e *trans* têm uma orientação relativa dos prótons que corresponde a ângulos diedros de respectivamente  $0^\circ$  e  $180^\circ$  sobre o eixo da ligação carbono-carbono. Sendo assim, o acoplamento deverá ser maior para a orientação *trans*.



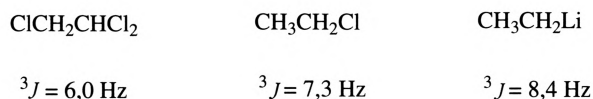
Um aumento do comprimento de ligação C-C origina uma diminuição de  $\mathcal{J}$ . As ligações C-C aromáticas têm, um comprimento de ligação intermédio entre o das ligações simples e duplas. Consequentemente, as constantes de acoplamento *orto* são de aproximadamente 8 Hz enquanto que as constantes de acoplamento *cis* de prótons olefinicos em ciclo-hexenos são de 8,8-10,5 Hz.



Ângulos de ligação grandes originam constantes de acoplamento vicinais pequenas. Este efeito observa-se nos alquenos cíclicos. À medida que o tamanho do anel aumenta ( $\theta$ , e  $\phi$  diminuem) a constante de acoplamento aumenta também.



O valor das constantes de acoplamento vicinal é ainda dependente dos substituintes ligados ao fragmento H-C-C-H. Em geral substituintes electronegativos originam valores mais baixos de  $^3J$ .



### *Acoplamento geminal*

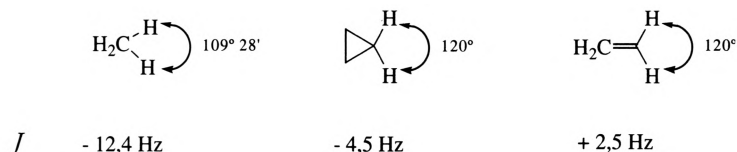
Como se verá a seguir, o acoplamento geminal só se observa quando os prótons  $H_a$  e  $H_b$  não são quimicamente equivalentes,

70

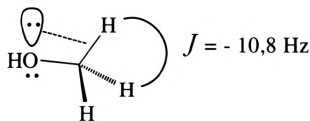


Os factores que contribuem para a variação do valor da constante geminal são a hibridização do carbono, a presença de substituintes electronegativos em posição e de ligações adjacentes ao grupo  $CH_2$ .

Grupos metileno saturados, que não possuem efeito de substituintes, apresentam acoplamentos de aproximadamente 12 Hz. Esta constante é de sinal negativo mas este facto não afecta a imagem do espectro embora afecte a forma como a mudança estrutural provoca alterações na constante de acoplamento. Alquenos terminais apresentam um valor para as constantes geminais compreendido entre 1 e 2,5 Hz. O aumento do ângulo de ligação H-C-H está associado com o aumento do carácter  $s$  das orbitais o que torna a constante geminal mais positiva.

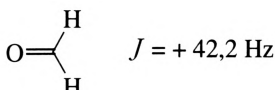


Um elemento electronegativo adjacente a um grupo metilo interfere com a ligação C-H doando electrões para a orbital  $s^*$  por hiperconjugação. A constante torna-se assim mais positiva e conseqüentemente mais pequena.

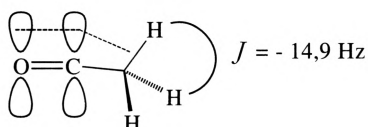


Quando se conjuga uma alteração da hibridização de  $sp^3$  para  $sp^2$  e a adição dum substituinte electronegativo no carbono que contem os prótons ocorre uma alteração significativa de  $J$ . O formaldeído, por exemplo, têm um valor de  $J = +$

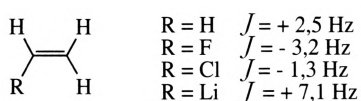
42,2 Hz.



A presença de ligações adjacentes ao grupo  $\text{CH}_2$  torna a constante geminal mais negativa. Um substituinte com estas características actua como grupo atractor de electrões, resultado da hiperconjugação com a ligação C-H. O efeito é ainda maior no caso de hiperconjugação com um grupo  $\text{C}=\text{O}$ .



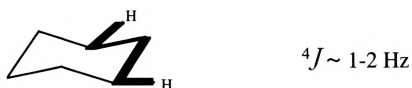
Em alquenos o acoplamento geminal é função da natureza dos substituintes da outra extremidade da ligação : substituintes electronegativos (*e.g.* flúor) tornam a constante mais negativa enquanto que substituintes electropositivos (*e.g.* lítio) tornam a constante positiva.



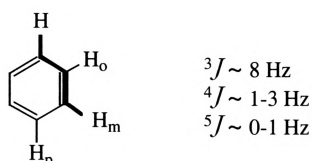
#### *Acoplamentos a longa distância*

Os acoplamentos envolvendo mais do que três ligações são designados por acoplamentos a longa distância e dão origem normalmente a constantes pequenas.

No entanto este acoplamento pode ser significativo em sistemas saturados se as ligações tiverem um arranjo em zig-zag. É o denominado acoplamento W. No ciclo-hexano o valor de para um arranjo das quatro ligações em W é de 1-2 Hz (Hz).

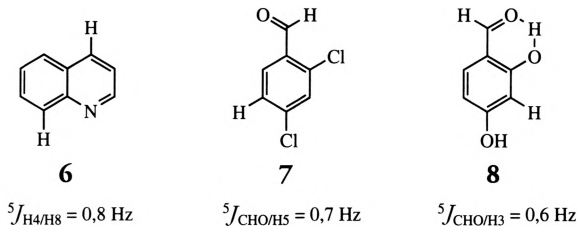


Em sistemas insaturados também se observa acoplamento W como sucede com o acoplamento entre protões *meta* em derivados do benzeno. O acoplamento entre protões *para*, nem sempre se observa.

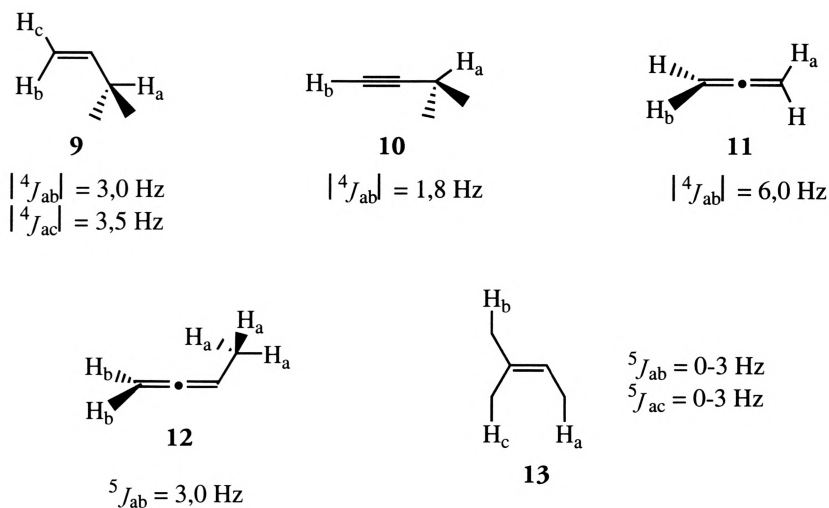


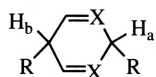


No entanto, nalguns sistemas aromáticos é possível detectar o acoplamento <sup>5</sup>/. É o caso da quinolina (6) que apresenta um valor para a constante de acoplamento dos prótons H-4/H-8 de 0,8 Hz. No caso do 2,4-diclorobenzaldeído (7), que adopta a conformação apresentada por razões estéreas, o próton do grupo aldeído tem acoplamento apenas com H-5. Em contraste com esta situação, o 2,4-di-hidroxibenzaldeído (8) que adopta uma conformação inversa do formilo devido à ligação por pontes de hidrogénio com o grupo hidroxilo da posição *orto*, o próton do grupo formilo tem acoplamento apenas com H-3. Novamente se evidencia que o arranjo das ligações em zig-zag é o mais favorável para o acoplamento a longa distância.



Em sistemas alílicos e afins (9-16), em que a ligação C-H alílica pode interactuar com a ligação insaturada, as constantes <sup>4</sup>/ e <sup>5</sup>/ podem ter valores bastante significativos. O acoplamento homoalílico em sistemas cíclicos pode mesmo apresentar valores bastante elevados quando existe uma sobreposição orbital favorável. É o caso do 1-fenil-1,4-ciclo-hexadieno (16) que apresenta uma constante <sup>5</sup>/ = 9,0 Hz.





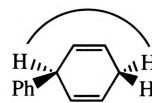
**14** X = CH, N

$^5J = 5-11$  Hz



**15** X = O, NH

$^5J = 0-7$  Hz



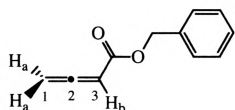
**16**

$^5J = 9,0$  Hz

73

Na Figura 38 apresenta-se uma expansão do espectro de rmn de  $^2\text{H}$  do aleno-carboxilato de benzilo onde se observa a existência de um acoplamento a longa distância. O próton  $\text{H}_b$  entra em ressonância a  $\delta = 5,67$  ppm, sendo um tripleto em consequência do acoplamento com os prótons  $\text{H}_a$ . A constante de acoplamento é uma constante e tem o valor de  $6,6$  Hz.

O espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  (Figura 39) do mesmo composto evidencia os desvios químicos típicos dos compostos contendo o grupo funcional aleno:  $215,9$  (C-1),  $87,7$  (C-2) e  $79,3$  (C-3).



5,19 (2H, s)  
 5,20 (2H, d,  $J_{ab} = 6,6$  Hz)  
 5,67 (1H, t,  $J_{ab} = 6,6$  Hz)  
 7,31-7,36 (5H, m, Ar-H)

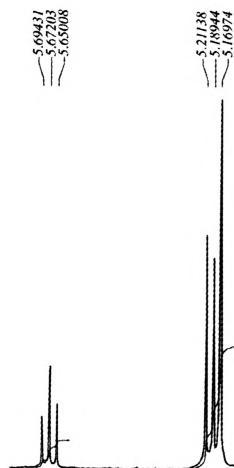


Figura 38 - Espectro de rmn de  $^1\text{H}$  de buta-2,3-dienoato de benzilo.

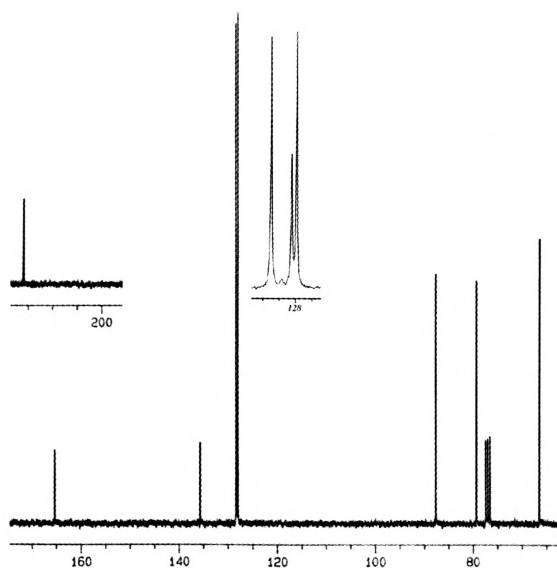


Figura 39 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protónico de buta-2,3-dienoato de benzilo.

### 3.1.3 Desvios do modelo de 1ª ordem

#### 3.1.3.1 Sistemas AB

Os padrões de acoplamento anteriormente apresentados só permitem o tratamento de casos de espectros que podem ser analisados pela aproximação de 1ª ordem. Trata-se dum modelo qualitativo que só tem em conta a orientação de spins nucleares num campo magnético, níveis de energia associados e distribuição energética. Considera um conceito de núcleos equivalentes simplista e aplica-se a casos em que as frequências de ressonância dos núcleos acoplados são afastadas.

Mais exactamente a aproximação de primeira ordem só se aplica na análise de espectros quando os núcleos obedecem a condições que definiremos com precisão depois de introduzir alguns conceitos e definições.

Para que se aplique a aproximação de 1ª ordem, é de facto necessário que os desvios químicos dos diferentes grupos de átomos acoplados e consequentemente

as respectivas frequências de ressonância tenham diferenças muito maiores do que a respectiva constante de acoplamento.

$$\Delta \nu = \nu_A - \nu_B \gg J_{AB}$$

Na notação usada na discussão que se segue, dois núcleos com frequências de ressonância muito afastadas são referenciados como A e X, reservando-se letras próximas no alfabeto para representar núcleos com frequências de ressonância que são próximas. Assim, ABCXY indica três núcleos ABC com desvios químicos diferentes mas próximos entre si, e XY outros dois núcleos também próximos entre si mas afastados dos primeiros.

Ressonâncias verdadeiramente afastadas são as de núcleos de elementos diferentes, mas quando  $\nu_A - \nu_B > 10 J_{AB}$  já é aceitável tomar os dois núcleos como tendo ressonâncias afastadas e portanto referenciá-los como A e X. Esta situação pode ocorrer com núcleos do mesmo elemento. Três tipos diferentes de núcleos com ressonâncias afastadas podem designar-se como um sistema ABMX.

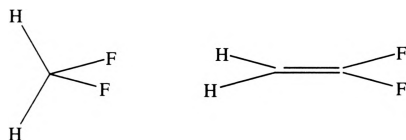
O conjunto de núcleos a que corresponda um mesmo desvio químico constitui um grupo uma vez que, na estrutura em que estão integrados, têm idêntica vizinhança química. Núcleos com igual desvio químico, pertencentes a um grupo da estrutura molecular, dizem-se *quimicamente equivalentes*. A notação apresentada refere estes núcleos incorporando a indicação do seu número em cada grupo. Assim, o sistema de núcleos de  $^2\text{H}$  do 1,1-dibromo-2,2-dicloroetano pode considerar-se um sistema AB ou AX, mas o grupo etilo do etanol será um sistema  $A_3B_2$  ou  $A_3X_2$ .

Porém para que um sistema de núcleos acoplados possa ser tratado pela aproximação de primeira ordem, não basta no entanto que se verifique a condição

»  $J$ . De facto os grupos de núcleos do sistema em análise tem de ser quimicamente equivalentes mas também magneticamente equivalentes.

Núcleos *magneticamente equivalentes* são núcleos que sendo quimicamente equivalentes têm também iguais acoplamentos com cada um dos diferentes núcleos da estrutura. O conceito é melhor ilustrado com exemplos. O difluorometano é um sistema  $A_2X_2$  em que tanto os prótons como os átomos de flúor são magneticamente equivalentes pois por simetria vê-se que há uma única constante  $J_{\text{HF}}$ . O

1,1-difluoroetileno é também um sistema de dois átomos de flúor quimicamente equivalentes e de dois átomos de hidrogénio também quimicamente equivalentes. A planaridade da molécula determina porém que, por razões de simetria, haja duas constantes de acoplamento diferentes  $J_{HF}$ . Neste caso os dois flúor e os dois prótons são quimicamente equivalentes mas não magneticamente equivalentes. Um sistema de núcleos quimicamente equivalentes mas não magneticamente equivalentes como o apresentado representa-se na notação convencional por  $AX_2B_2$ .



A exclusividade de aplicação da aproximação de primeira ordem aos sistemas em que os núcleos sejam magneticamente equivalentes é ilustrada pelas características dos espectros dos compostos acabados de referir. Enquanto o espectro protónico do difluorometano é um tripleto típico dum sistema  $A_2X_2$  do qual se tira directamente  $J_{HF}$ , o espectro de 1,1-difluoroetileno é um multipletto complexo com dez linhas. O valor de  $J$  só se pode obter por uma análise mais elaborada.

Quando os acoplamentos dão origem a constantes da ordem de grandeza da diferença dos desvios químicos dos prótons acoplados, isto é, quando  $J$  se aproxima de  $\Delta\nu$  os espectros são diferentes dos espectros típicos da aproximação de primeira ordem na medida em que: a) a intensidade dos picos não segue as regras de 1-ordem do triângulo de Pascal; b) a separação das linhas não é igual ao valor das constantes de acoplamento; c) o centro do multipletto não coincide com o desvio químico.

Vimos que num espectro de 1ª ordem, sistema  $AX$ , dois prótons acoplados dão origem a dois dubletos com igual intensidade para as quatro linhas (Figura 40, i), mas à medida que a diferença de desvios químicos entre os dois prótons diminui, verifica-se que as linhas interiores 3 e 2 aumentam de intensidade e que o par de linhas exteriores 1 e 4, diminui de intensidade, sistema  $AB$  (Figura 40, ii-iv). Quanto mais próximas forem  $\nu_A$  e  $\nu_B$  maior é a distorção. Mas o desvio químico, que agora não coincide com o ponto médio do dubleto (iii), obtém-se directamente dos dados do espectro através da equação:

$$v_A - v_B = \sqrt{(v_1 - v_4)(v_2 - v_3)}$$

Isto significa que o desvio químico real é mais próximo das linhas interiores. Localiza-se efectivamente no “centro de gravidade” correspondente à altura dos picos de cada dubleto. Por sua vez, nestes espectros de 2ª ordem, a separação das linhas de cada dubleto não é necessariamente igual à constante de acoplamento embora, tal se continue a verificar nos casos mais simples (Figura 40):

$$J_{AB} = v_1 - v_2 = v_3 - v_4$$

Quanto às intensidades relativas das linhas são dadas por:

$$I_2/I_1 = I_3/I_4 = (v_1 - v_4)/(v_2 - v_3)$$

No caso em que os desvios químicos de A e B coincidem, observa-se um único sinal de ressonância para os dois protões,  $\nu$  (Figura 40).

A análise do acoplamento de spins nucleares pode fazer-se com precisão tratando o sistema de spins nucleares pela mecânica quântica que calcula directamente as características dos espectros. Fazemos a seguir uma breve introdução a esse tratamento considerando o sistema mais simples constituído por dois núcleos, acoplados de spin 1/2. Na nomenclatura adoptada, um sistema AB. Quando os núcleos estão sujeitos à acção de um campo externo pode considerar-se que a energia total do sistema é o somatório de dois termos, o termo correspondente ao desvio químico e o termo correspondente à interacção de acoplamento.

O termo correspondente ao desvio químico,  $H_i$ , resulta da interacção entre os momentos nucleares e o campo aplicado, ou seja, atendendo a que  $E = - (\gamma h)$

$$H_i = -\frac{\gamma h}{2\pi} (m_A B_A + m_B B_B)$$

correspondendo  $m_A$  e  $m_B$  aos momentos magnéticos e  $B_A$  e  $B_B$  aos campos magnéticos efectivos para os núcleos A e B respectivamente. A expressão anterior que está expressa em unidades de energia pode converter-se em unidades de frequência dividindo por  $h$  em que toma a forma,

$$H_1 = -(m_A \nu_A + m_B \nu_B) H_z$$

uma vez que  $\nu = \gamma B / 2\pi$ ,  $\nu_A$  e  $\nu_B$  correspondem às frequências de ressonância dos núcleos A e B na ausência de acoplamento.

78

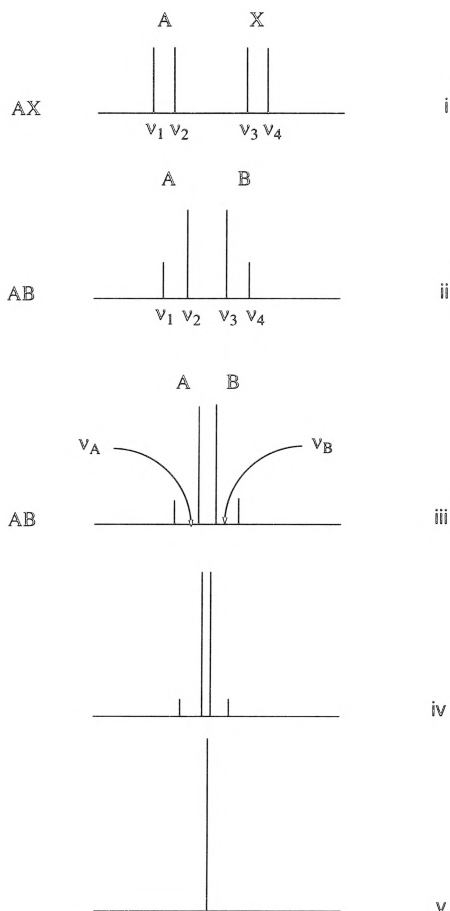


Figura 40 - Evolução de um sistema AX para um sistema AB com diminuição da relação  $J$ .

O termo de acoplamento,  $H_2$ , que resulta da interação entre os momentos magnéticos de A e B exprime-se por

$$H_2 = k \cdot \bar{\mu}_A \cdot \bar{\mu}_B$$

Ou seja, atendendo a que  $\mu = \gamma \hbar / 2\pi$

$$H_2 = k \cdot \left( \frac{\gamma \hbar}{2\pi} \right) \bar{I}_A \cdot \bar{I}_B$$

Este termo expresso em energia, pode também ser convertido em unidades de frequência tomando a forma

$$H_2 = J_{AB} \bar{I}_A \cdot \bar{I}_B \text{ Hz}$$

em que  $J_{AB}$  é a constante de acoplamento entre os núcleos A e B.

Conhecidos os dois termos correspondentes ao desvio químico,  $H_1$ , e à interação de acoplamento,  $H_2$ , temos a energia total do sistema

$$= H_1 + H_2$$

que é a expressão do respectivo Hamiltoniano.

Com os valores retirados das expressões anteriores construiu-se a equação de onda cujo determinante secular é

$$|\langle \psi_m | H | \psi_n \rangle - E \delta_{mn}| = 0$$

$\delta_{mm} = 1$  para  $m = n$  e igual a zero para  $m \neq n$ .

Resolvendo este determinante secular obtêm-se as funções de onda e os valores *eigen*. As funções de onda são as funções de onda correspondentes aos estados 1 ( ), 2 ( ), 3 ( ) e 4 ( ), e as correspondentes energias (valores *eigen*)  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  e  $E_4$ .

Tendo em conta as regras de selecção aplicáveis a estas transições, (só são permitidas transições em que um único núcleo muda de spin) as permitidas para o núcleo A são  $(\beta \rightarrow \alpha, 3 \rightarrow 1)$  e  $A_2 (\alpha \rightarrow \beta, 4 \rightarrow 2)$ , para o núcleo B,  $(\beta \rightarrow \alpha, 2 \rightarrow 1)$  e  $B_2 (\alpha \rightarrow \beta, 4 \rightarrow 3)$ . Para estas transições permitidas as energias de transição e intensidades são respectivamente:

		Transição	Energia de Transição	Intensidade relativa
$E_1$		$A_1$	$\nu_1 = \nu_A + 1/2J + C$	$1 - \sin \theta$
$E_2$		$A_2$	$\nu_2 = \nu_A - 1/2J + C$	$1 + \sin \theta$
$E_3$		$B_1$	$\nu_3 = \nu_B + 1/2J + C$	$1 + \sin \theta$
$E_4$		$B_2$	$\nu_4 = \nu_B - 1/2J + C$	$1 + \sin \theta$

sendo  $C \cos \theta = 1/2 (\nu_A - \nu_B) = 1/2 \Delta \nu$ , e  $C \sin \theta = 1/2 J_{AB}$ .

Neste sistema AB, os valores de  $\nu_A$  e  $\nu_B$ , da constante de acoplamento e as intensidades das ressonâncias podem obter-se a partir dos dados da tabela e correspondem às expressões que foram anteriormente apresentadas,

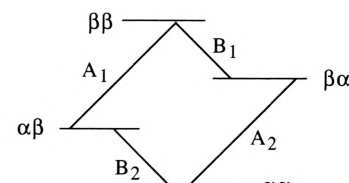


$$v_A - v_B = \sqrt{(v_1 - v_4)(v_2 - v_3)}$$

$$J_{AB} = v_1 - v_2 = v_3 - v_4$$

$$I_2/I_1 = I_3/I_4 = (v_1 - v_4)/(v_2 - v_3)$$

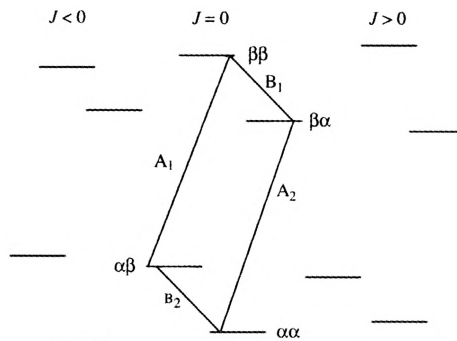
Quando  $J_{AB} \ll v$ , é razoável considerar a aproximação  $J_{AB} < v$ ,  $\cos 0/\sin 0 = \infty$  ou seja  $0=0$ ,  $\sin 0 = 0$ ,  $\cos 0 = 1$  e  $C = 1/2 (v_A - v_B)$ . Tal aproximação só é estritamente válida para espécies nucleares diferentes ou seja o caso que, de acordo com a convenção apresentada, se exprime por AX. Isto corresponde a acoplamentos que podem ser analisados pela aproximação de primeira ordem para os quais os valores das energias de transição e intensidades são os da tabela seguinte:

		Energia de Transição	Intensidade relativa
E <sub>1</sub>		$v_1 = v_A + 1/2J$	1
E <sub>2</sub>		$v_2 = v_A - 1/2J$	1
E <sub>3</sub>		$v_3 = v_B + 1/2J$	1
E <sub>4</sub>		$v_4 = v_B - 1/2J$	1

Ou seja, as intensidades aqui são todas iguais e os valores  $v_A = 1/2(v_1 + v_2)$  e  $v_B = 1/2(v_3 + v_4)$ . As frequências  $v_A$  e  $v_B$  ou os correspondentes desvios químicos localizam-se nos pontos médios dos dubletos.

Quando  $J \neq 0$ , as energias de transição  $A_1$  e  $A_2$  são iguais enquanto  $B_1$  e  $B_2$  são também iguais pelo que  $v_1$  e  $v_2$  coincidem com  $v_A$ ,  $v_3$  e  $v_4$  coincidem com  $v_B$ .

Tendo em conta as posições relativas dos níveis energéticos correspondentes aos quatro estados possíveis para dois núcleos acoplados, o gráfico seguinte evidencia a razão de ser e o significado do sinal das constantes de acoplamento.



Uma constante de acoplamento positiva,  $J > 0$  corresponde à situação em que o acoplamento estabiliza os estados de spins anti-paralelos, de um valor  $\Delta E = J/4$  e desestabiliza os de spins paralelos do mesmo valor, de  $\Delta E = -J/4$ . Essa é a situação que se verifica nos exemplos anteriores, nos acoplamentos de núcleos separados por uma e três ligações. Nesse caso  $A_1$  situa-se a campo mais baixo do que  $A_2$  e  $B_1$  a campo mais baixo que  $B_2$ . Quando  $J < 0$  a situação inverte-se, o que ocorre, por exemplo, no caso de núcleos separados por duas ligações.

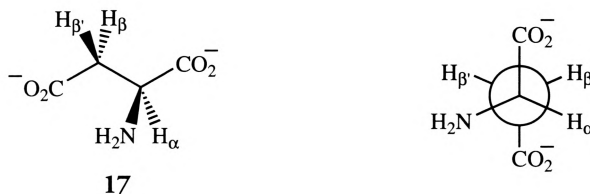
### 3.1.3.2 Sistema ABX, ABMX, ABMN e ...

Um sistema de três spins em que dois têm um desvio químico próximo mas substancialmente diferente do terceiro é um sistema ABX. Num sistema de spins é de esperar que as quatro linhas do sistema AB sejam desdobradas em dubletos pelo próton X, enquanto que X deverá surgir como um duplo dubleto (acoplamento com A e B). O padrão dum espectro ABX é o que se regista na Figura 41. As linhas correspondentes a AB apresentam distorção, mas o sinal correspondente a X é constituído por quatro linhas de igual intensidade.



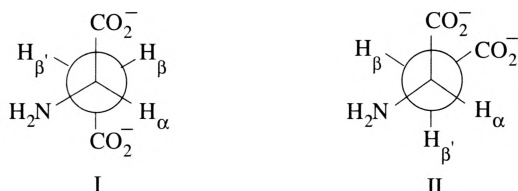
Figura 41 - Padrão de acoplamento dum espectro ABX.

Um exemplo deste tipo é o espectro de rnm de  $^2$  do ácido aspártico (17), aminoácido com a seguinte fórmula estereoquímica:



A interpretação do espectro requer uma análise da forma como a estereoquímica

pode afectar as características dos espectros de rmn. De facto, uma análise simplista poderia levar a supor que dois protões dum grupo metileno seriam equivalentes, mas realmente nem sempre os protões dum grupo metileno são equivalentes. E nem sempre isso resulta de impedimento da rotação, embora essa seja a situação que mais frequentemente dá origem à não equivalência de protões metilénicos. É que mesmo num grupo  $\text{CH}_2$  com liberdade de rotação pode suceder que os seus dois protões não sejam equivalentes. É o que sucede em compostos com um grupo  $\text{CH}_2$  próximo dum centro quiral. Como o composto deverá adoptar uma conformação preferencial, os dois protões metilénicos não terão ambientes químicos iguais. No ácido aspártico a conformação preferencial do dianião é aquela em que os dois grupos aniónicos estão em posição anti, I. Em consequência desse facto verifica-se que  $\text{H}_\beta$  e  $\text{H}_\beta'$  estão acoplados entre si com uma constante de acoplamento de valor elevado (16 Hz) e que cada um deles está acoplado com  $\text{H}_\alpha$  com constantes de acoplamento diferentes: uma maior (10 Hz) e uma menor (4 Hz). É, portanto, um exemplo dum sistema ABX.



Mesmo quando a rotação é completamente livre, isto é, sem haver uma conformação preferencial o campo médio experimentado durante a rotação por um dos protões é diferente do que é experimentado pelo outro. Na conformação I o protão  $\text{H}_\beta$  tem o protão  $\text{H}_\beta'$  e o grupo  $\text{CO}_2^-$  numa posição relativa correspondente à do sentido dos ponteiros do relógio. Na mesma conformação o protão  $\text{H}_\beta'$  tem o protão  $\text{H}_\beta$  e o grupo  $\text{CO}_2^-$  na posição relativa oposta. Assim, os protões  $\text{H}_\beta$  e  $\text{H}_\beta'$  estão sujeitos a ambientes químicos diferentes a despeito da liberdade de rotação em torno da ligação simples. Os protões deste grupo metileno dizem-se diastereotópicos. A influência dum centro quiral na não equivalência de protões vizinhos não se limita a hidrogénios dum grupo metileno. Estende-se, por exemplo, aos hidrogénios dum par de grupos metilo ligados a um carbono adjacente a um

centro quiral. Estes dois grupos metilo são também diastereotópicos. Nalguns casos a diferenciação pode estender-se a grupos ainda mais afastados do centro quiral. Em condições que dêem origem a movimento interno rápido das moléculas, o campo médio experimentado pelos núcleos torna-se igual e os grupos metilo ou os hidrogénios diastereotópicos perdem a diferenciação e entram em ressonância à mesma frequência.

Na Figura 42 apresenta-se o espectro de rnm de do hidrocloreto da 1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (18). Este espectro corresponde a um excelente exemplo onde podemos observar um sistema AB correspondente ao grupo metileno do carbono 2 ( = 4,26 e 4,32 ppm) e um sistema ABX correspondente aos carbonos 4 e 3 da tiazolidina ( = 3,28, 3,38 e 4,77 ppm).

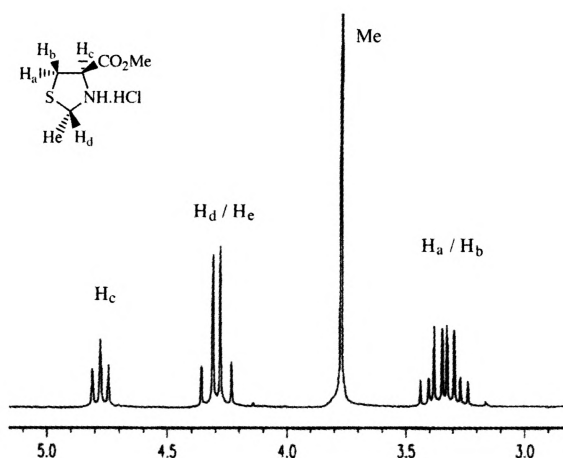


Figura 42 -Expansão do espectro de rnm de  $^1\text{H}$  do hidrocloreto da 1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo (18).

O espectro de rnm de de 4-acetil-2-hidroximetil-3-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (19) apresentado na Figura 43 corresponde a exemplo de um sistema AB ( = 3,50 e 3,74 ppm) e de um sistema ABMX ( = 1,93, 2,55, 3,43 e 4,56 ppm).

As expansões do espectro de rnm de  $^2$  do 3-azidometil-4,5-di-hidro-3//pirazole-3-carboxilato de benzilo (20) apresentadas na Figura 44 ilustram um sistema ABMN ( = 1,70, 2,03, 4,66 e 4,78 ppm) sendo cada sinal um duplo duplo dubleto (ddd) correspondente aos portões H<sub>a</sub>, H<sub>b</sub>, H<sub>c</sub> e H<sub>d</sub>- O espectro apresenta, para

além dos sinais correspondentes ao grupo benzilo, um grupo metileno ( $H_e$  e  $H_f$ ) que constitui um sistema AB ( $\delta = 3,91$  e  $4,11$  ppm).

84

Analisemos o caso da (3*S*,4*S*)-1-benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina (21) (Figuras 45 e 46). Este heterociclo contém dois centros quirais com configuração *S* (C-3 e C-4) e é caracterizado por possuir um eixo de assimetria  $C_2$ . A análise da equivalência química dos prótons permite identificar a existência de dois sistemas ABX equivalentes.

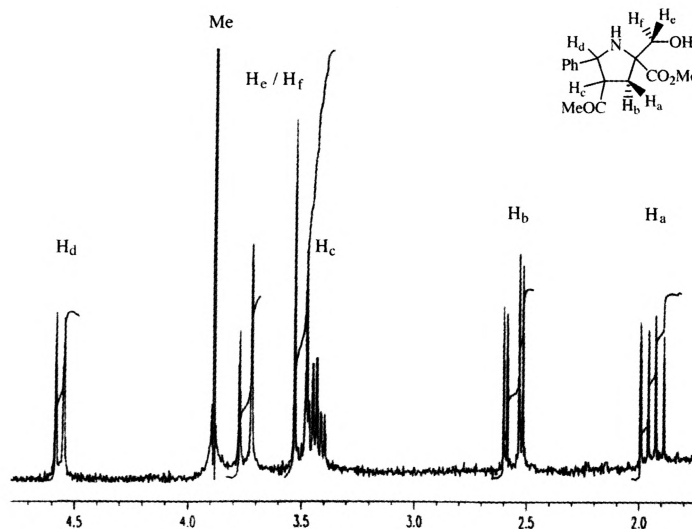


Figura 43 - Expansão do espectro de  $^1H$  do 4-acetil-2-hidroximetil-5-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (19).

Efectivamente no espectro de  $^2H$  observam-se três duplos dubletos a 2,44, 2,89 e 4,01 ppm cuja integração corresponde a dois prótons em cada sinal. Observa-se igualmente um sistema AB, dois dubletos ( $\delta = 3,54$  e  $3,64$  ppm) com integração de um próton em cada, que corresponde ao grupo metileno. O multipletto a  $\delta = 7,21$ - $7,33$  ppm corresponde aos prótons aromáticos e o sinal alargado com integração dois aos prótons dos grupos hidroxilo. O espectro de  $^{13}C$  é muito simples uma vez que no anel pirrolidina só existem dois tipos de carbonos com os desvios químicos de 60,1 ppm (C-2/C-5) e 77,5 (C-3/C-4) ppm. O terceiro carbono  $sp^3$ , observado a  $\delta = 59,98$  ppm, é atribuído ao grupo  $CH_2$  do grupo benzilo. Observam-se ainda mais quatro sinais a  $\delta = 126,5$ , 127,7, 128,5 e 138,2 ppm tal como seria de esperar para carbonos de um anel benzeno mono-substituído.

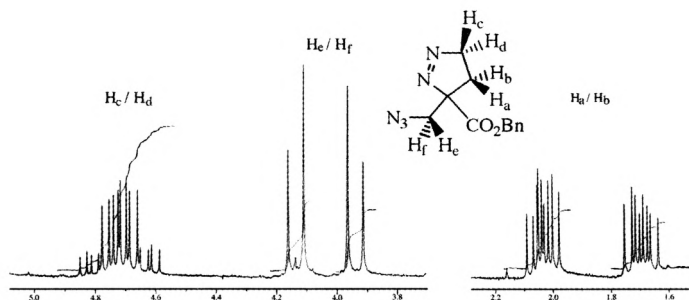


Figura 44 - Expansões do espectro de rnm de  $^1\text{H}$  do 3-azidometil-4,5-di-hidro-3H-pirazole-3-carboxilato de benzilo (**20**).

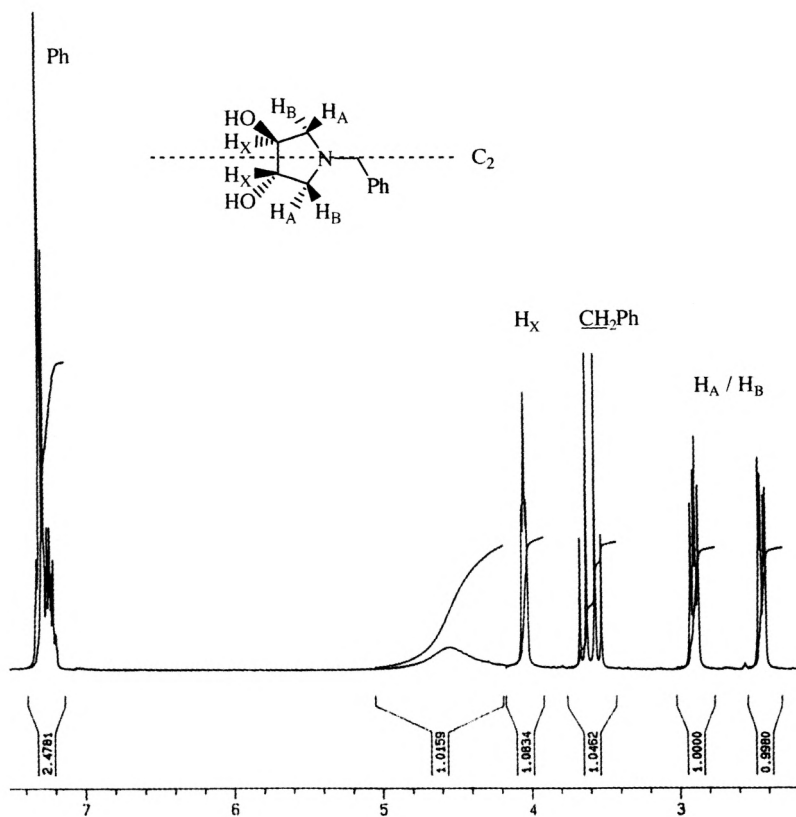


Figura 45 - Espectro de rnm de  $^1\text{H}$  da (3S,4S)-1-benzil-3,4-di-hidroxipirrolidina (**21**) (valores escritos na vertical correspondem a integrações relativas).

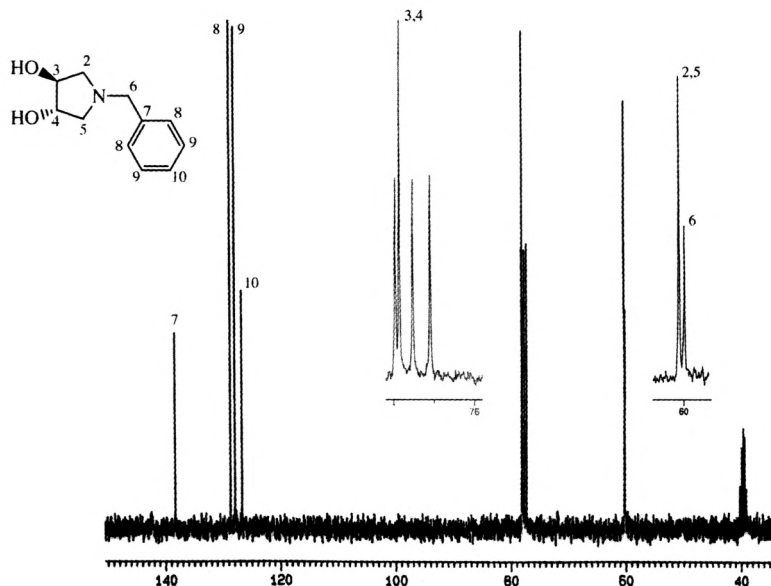


Figura 46 - Espectro de rnm de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protônico (em  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$ ) da (3*S*,4*S*)-1-benzil-3,4-di-hidropirrolidina (**21**).

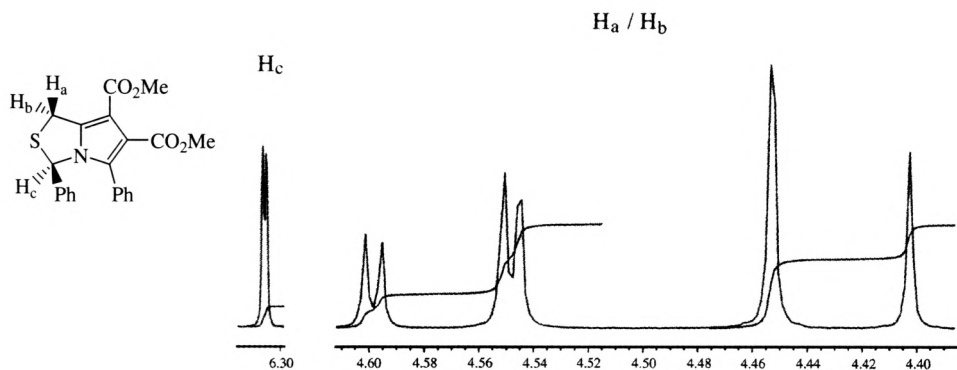
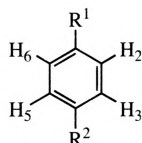


Figura 47 - Expansões do espectro de rnm de  $^1\text{H}$  de (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6,7-dicarboxilato de dimetil (**22**).

Na Figura 47 estão apresentadas expansões do espectro de rnm de  $^2\text{H}$  dum composto heterocíclico (**22**). O composto inclui na sua estrutura um grupo metileno caracterizado por uma constante de acoplamento geminal com o valor absoluto de 15,1 Hz. No entanto, este grupo  $\text{CH}_2$  não constitui um verdadeiro sistema AB uma vez que um dos prótons metilénicos está acoplado com o próton referenciado

como H<sub>c</sub>. Trata-se de um acoplamento a longa-distância, <sup>5/</sup> do tipo homoalílico com o valor de 1,6 Hz.

Consideremos agora o exemplo de um benzeno 1,4-dissubstituído em que os dois substituintes R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são diferentes.



Neste caso, atendendo à simetria da molécula, os prótons H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub> têm o mesmo desvio químico e são quimicamente equivalentes mas não absolutamente equivalentes em rnm por não serem magnéticamente equivalentes. Esta situação resulta de que a interacção dos prótons H<sub>2</sub> e H<sub>6</sub> com H<sub>3</sub> ser diferente - H<sub>2</sub> tem uma interacção de acoplamento envolvendo três ligações e a constante de acoplamento é bastante grande enquanto o próton tem um acoplamento com H<sub>3</sub> envolvendo cinco ligações. Estamos aqui na presença de um sistema que se descreve como

' . Na Figura 48 apresenta-se uma simulação dum espectro para um sistema ' .

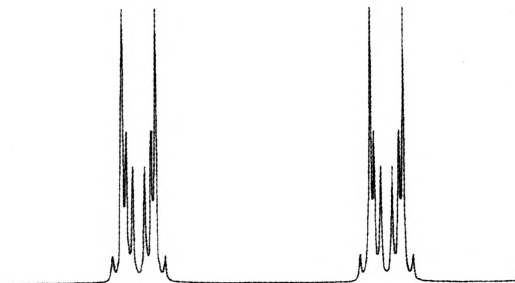


Figura 48 - Simulação de um espectro AA'BB' com  $J_{AB} = J_{A'B'} = 7$  Hz,  $J_{AA'} = J_{BB'} = 2.5$  Hz e  $J_{AB'} = J_{A'B} = 1$  Hz.



### 3.2 DESACOPLAMENTO DE SPINS

A multiplicidade dos sinais de rnm resultante do acoplamento de spins constitui uma fonte de informação importante. Porém, a resolução que se pode obter com os instrumentos nem sempre permite, uma perfeita separação dos diferentes sinais havendo sobreposições de multipletos que dificilmente são individualizáveis. O tratamento deste problema está hoje muito facilitado pelo elevado poder de resolução dos instrumentos modernos e pelas técnicas que eles permitem utilizar, as mais úteis das quais serão discutidas Posteriormente.

A primeira técnica utilizada para simplificar a excessiva complexidade resultante da existência de sinais desdobrados, consistiu em proceder ao desacoplamento através da aplicação de um segundo sinal de radiofrequência de grande intensidade (quando comparado com a frequência de operação do espectrómetro) e de frequência igual à frequência de ressonância de um dos núcleos acoplados.

A ilustração do princípio da técnica de dupla ressonância ou dupla irradiação pode fazer-se para o caso dum sistema AX simples em que o espectro normal é constituído por dois dubletos. Submetendo a amostra a uma irradiação auxiliar sobre o núcleo X promovem-se transições entre os dois níveis energéticos correspondentes às duas orientações do seu spin nuclear. Quando a potência desta irradiação auxiliar é suficientemente alta, as transições entre os dois níveis são tão rápidas que o núcleo A não consegue distinguir entre as duas orientações possíveis de X, "vendo" todos os núcleos X como se estivessem na posição média. Nestas condições o acoplamento  $J_{AX}$  desaparece fazendo o dubleto correspondente a A colapsar num único sinal na frequência  $\nu_A$  enquanto o dubleto

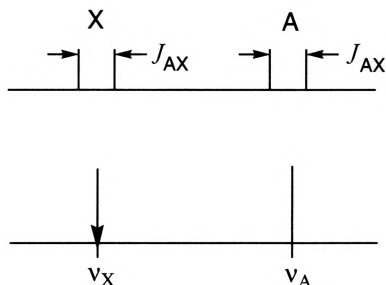


Figura 49 - Desacoplamento num sistema AX por irradiação do núcleo X.

correspondente a X é anulado só se observando um tilintar característico centrado em  $\nu_X$  (Figura 49).

Um desacoplamento efectivo só é possível se a diferença do desvio químico dos dois multipletos não for menor que 1 ppm. Nestas condições o desacoplamento de espectros que não sejam de primeira ordem origina usualmente espectros de primeira ordem.

No exemplo da Figura 50 ilustra-se a simplificação de um espectro conseguida através de desacoplamentos selectivos: o complexo espectro  $ABCX_3$  do aldeído crotónico (**23**) simplifica-se num espectro ABC por irradiação dos prótons do grupo metilo ou num espectro BCX por irradiação do próton do grupo aldeído.

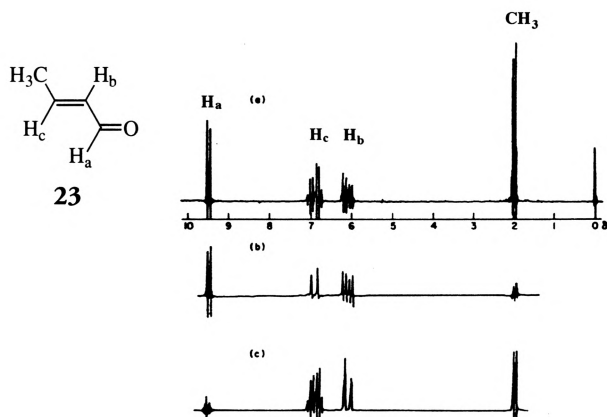


Figura 50 - Efeito de desacoplamentos selectivos no espectro de  $^1\text{H}$  do aldeído crotónico (**23**), (a): em (b) com irradiação dos prótons do grupo metilo e em (c) com irradiação do próton do grupo carbaldeído (Figura reproduzida a partir da referência 5 com autorização dos autores).

Qualquer dos exemplos apresentados correspondem a experiências de desacoplamento em que tanto o núcleo irradiado como o observado são do mesmo elemento. São portanto, experiências de desacoplamento homonuclear. Os desacoplamentos que se usam mais frequentemente são, contudo, desacoplamentos heteronucleares como sucede quando se irradia os prótons para simplificar os espectros de carbono-13-

### 3.3 EFEITO DA ANISOTROPIA DO SOLVENTE

A dificuldade de análise de espectros de rnm de  $^1\text{H}$ , consequência da sobreposição de sinais, pode nalguns casos ser ultrapassado por simples mudança de solvente. Qualquer mudança de solvente provoca usualmente alterações dos desvios químicos observados mas o efeito é particularmente significativo com solventes aromáticos tais como benzeno, tolueno e piridina. A anisotropia típica destes solventes aromáticos faz com que diferentes regiões da molécula do soluto tenham diferentes interacções com as moléculas do solvente podendo, consequentemente, ser escudados ou desescudados.

Na Figura 51 apresenta-se um exemplo de sucesso desta estratégia. O espectro de rnm de  $^1\text{H}$  do composto 24 obtido em  $\text{CDCl}_3$ , apresenta os prótons da ponte metilénica ( $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$ ) mal resolvidos. No entanto, mudando de solvente, para benzeno deuterado, os sinais surgem bem resolvidos e com uma diferença de desvios químicos significativa.

### 3.4 ACOPLAMENTO COM $^{13}\text{C}$

Nos espectros de rnm de  $^{13}\text{C}$  a multiplicidade dos sinais pode servir para distinguir os diferentes tipos de carbonos numa estrutura. No entanto a sobreposição de multipletos que normalmente se verifica complica ou torna mesmo impossível a

interpretação dos espectros de  $^1\text{H}$  quando acoplados com os prótons. Por esta razão são mais usados espectros com desacoplamento protónico total ou com desacoplamento protónico de banda larga (“proton noise decoupling” ou “proton broadband decoupling”). O desacoplamento consegue-se irradiando a amostra com um feixe de radiofrequência, de grande intensidade, abrangendo todo o leque de frequências em que os prótons da molécula entram em ressonância, durante a obtenção do espectro de  $^1\text{H}$ . Esta irradiação provoca o desacoplamento heteronuclear. A eliminação do acoplamento  $^1\text{H}$  -  $^{13}\text{C}$  faz concentrar toda a intensidade da ressonância de cada carbono numa única linha de que resulta um aumento significativo da intensidade do sinal e a simplificação do espectro. São estas razões pelas quais os espectros de  $^1\text{H}$  de  $^{13}\text{C}$ , de rotina, são normalmente registados com desacoplamento protónico.

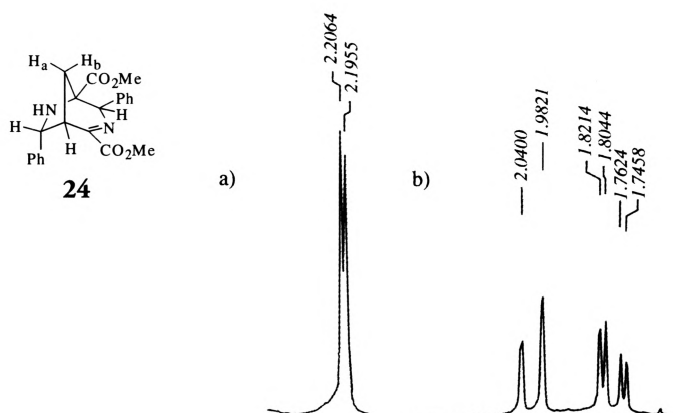


Figura 51 - Expansão de espectros de  $^1\text{H}$  na região de desvio químico dos prótons H<sub>a</sub> e H<sub>b</sub> do composto **24**: a) em CDCl<sub>3</sub>; b) em benzeno-d<sub>6</sub>.

Uma forma de não perder toda a informação contida no acoplamento consiste, em recorrer à técnica de desacoplamento desviado da ressonância, «off-resonance». Nesta técnica, a amostra é irradiada com uma frequência próxima, mas não exactamente coincidente com a frequência de ressonância dos prótons, durante o intervalo de aquisição do espectro de  $^1\text{H}$ . Estas condições de operação, dão origem à redução das constantes de acoplamento, mas permitem observar o acoplamento  $V_{\text{ch}}$ .

O acoplamento de núcleos  $^{13}\text{C}$  com prótons a uma distância de mais do que uma ligação,  $^2J_{\text{CH}}$  e  $^3J_{\text{CH}}$ , detecta-se quando se regista o espectro de  $^{13}\text{C}$  sem qualquer irradiação de prótons, isto é, num espectro com acoplamento total.

### *Acoplamento $^2J_{\text{CH}}$*

Tal como foi anteriormente referido, quando um dos núcleos é hidrogénio, o acoplamento spin-spin entre dois núcleos directamente ligados, H-Z, envolve essencialmente o mecanismo de polarização dos electrões da ligação entre os dois átomos pelo spin do núcleo . O spin do núcleo Z é afectado por transmissão através desses electrões, os quais têm entre si uma correlação anti-paralela. Para este mecanismo é de prever que o valor da constante de acoplamento dependa da distribuição angular e radial dos electrões ligantes da orbital molecular. A distribuição angular é dependente da percentagem de carácter s e p das orbitais híbridas envolvidas na formação da ligação (hibridização  $\text{sp}^3$ ,  $\text{sp}^2$  ou  $\text{sp}$ ) enquanto que a distribuição radial dos electrões de valência depende da polaridade da ligação. Assim : 1) o incremento do carácter s da orbital híbrida do carbono que forma a ligação C-H aumenta o valor da constante  $^2J_{\text{CH}}$  | 2) a presença dum substituinte atractor de electrões no carbono aumenta também o valor da constante  $V_{\text{CH}}$ . A presença de mais substituintes deste tipo têm efeito acumulativo.

Em hidrocarbonetos simples, o acoplamento  $V_{\text{CH}}$  tem uma variação linear com o carácter s:

$$^1J_{\text{CH}} = 500\rho$$

sendo  $\rho$  a medida do carácter s da ligação C-H. Assim, carbonos tetraédricos ( $\text{sp}^3$ ) apresentam normalmente valores de  $V_{\text{CH}}$  entre 120 e 150 Hz; carbonos trigonais ( $\text{sp}^2$ ) valores entre 155 e 205 Hz e carbonos digonais ( $\text{sp}$ ) valores próximos de 250 Hz. A situação é ilustrada pelos valores das constantes de acoplamento observadas para etano, eteno e etino registados na Tabela 12.

Tabela 12

Constantes de acoplamento típicas  $^1J_{CH}$

	$^1J_{CH}$ (Hz)		$^1J_{CH}$ (Hz)		$^1J_{CH}$ (Hz)
CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	124,9	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	124,9	CH <sub>4</sub>	125
$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \backslash & / \\ & \text{C} = \text{C} \\ & / & \backslash \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$	156,2	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	133,0	CH <sub>3</sub> Cl	150
		CH <sub>3</sub> OH	141,0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	178
H—C≡C—H	249,0			CHCl <sub>3</sub>	209

93

Dos valores cotados na tabela para as constantes  $V_{CH}$  do etano, metilamina e metanol verifica-se que  $V_{CH}$  também aumenta com o carácter atrator de electrões dos substituintes dum carbono metílico. Ilustra-se ainda o efeito aditivo dos substituintes para os valores das constantes de acoplamento  $V_{CH}$  nos exemplos do metano e seus derivados clorados.

Em carbonos  $sp^2$  o efeito dos substituintes electronegativos é ainda mais pronunciado. Um átomo de F em posição  $\alpha$  tem um efeito de 44 Hz no fluorovinilo enquanto no fluorometilo o efeito é de 24 Hz.

Nos espectros de rmn de  $^{13}C$  com desacoplamento desviado da ressonância, os carbonos quaternários, metino, metileno e metilo dão origem respectivamente a singletos, dubletos, tripletos e quartetos. Obedecem, portanto, à regra geral para núcleos com  $I = 1/2$ , o acoplamento a  $n$  núcleos idênticos dá origem a um sinal com  $n+1$  linhas com intensidades correspondentes aos valores do triângulo de Pascal (Figura 52).

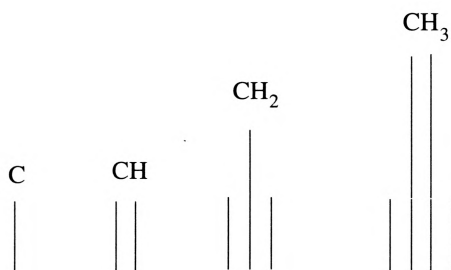


Figura 52 - Multiplicidade de carbonos quaternários, terciários, secundários e primários em espectros de rmn de  $^{13}C$  com desacoplamento desviado da ressonância.

Os espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  de *p*-metoxibenzaldeído com desacoplamento prótonico total e com desacoplamento desviado da ressonância estão apresentados nas Figuras 53 e 54 respectivamente. O espectro com acoplamento  $^1J_{\text{CH}}$  permite facilmente a identificação do grupo metilo que é observado como um quarteto, dos grupos CH observados como dupletos e dos carbonos quaternários observados como singletos. Conjugando esta informação com os valores dos desvios químicos típicos para carbonos aromáticos com o efeito dos grupos substituintes do anel, bem como com os valores dos desvios químicos de carbonos de grupos aldeído, é possível fazer a atribuição completa dos sinais. O espectro do *p*-metoxibenzaldeído

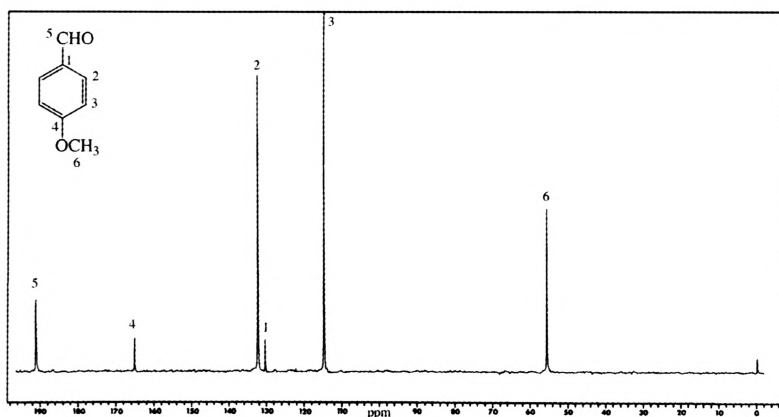


Figura 53 - Espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento prótonico total de *p*-metoxibenzaldeído.

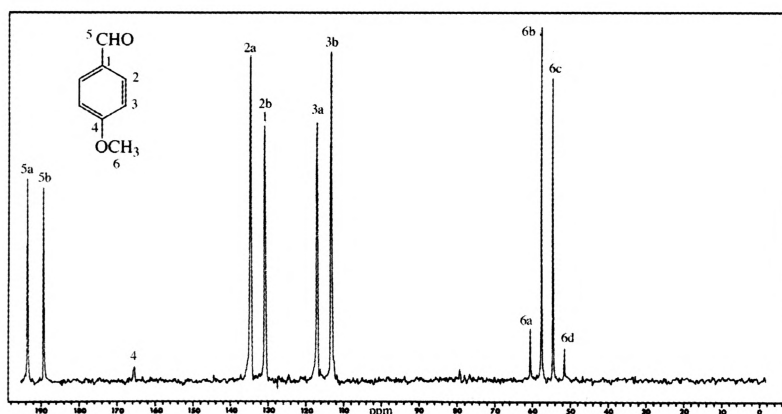


Figura 54 - Espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento desviado da ressonância ( $^1J_{\text{CH}}$ ) de *p*-metoxibenzaldeído.

com desacoplamento protónico, onde cada carbono é uma linha, permite identificar o carbono referenciado como C-1 que surge, no espectro, com acoplamento  $J_{CH}$  sobreposto com uma das linhas do dubleto correspondente ao carbono C-2. A pequena intensidade característica dos carbonos quaternários é também indicativo para identificação dos carbonos C-1 e C-4.

A maioria dos espectros de rnmn protónico não são afectados pela presença de  $^{15}C$  devido à baixa abundância natural deste isótopo do carbono, cerca de 99% do sinal correspondente a protões resulta de átomos de hidrogénio ligados a átomos de  $^{12}C$  que não têm momento magnético. Apenas 1% do sinal provem de protões ligados a átomos de  $^{15}C$  que originam o acoplamento. Qualquer sinal do espectro protónico H-C, que seja um singlete, terá sempre um dubleto de muito pequena intensidade colocado simetricamente relativamente ao sinal principal. Os dois sinais estão separados por um valor igual à constante de acoplamento  $^{13}C$  - $^{13}C$  mas, como cada linha deste dubleto corresponde a apenas 0,5% da intensidade total, não se detectam normalmente. Estas linhas satélite resultantes do acoplamento com o  $^{13}C$  em abundância natural observam-se muito bem num espectro de clorofórmio puro.

#### *Acoplamento $^2J_{CH}$ e $V_{CH}$*

Existe uma correlação entre as constantes de acoplamento  $^2J_{CH}$  e  $^3J_{CH}$  e as dos correspondentes acoplamentos protão-protão. Da relação dos momentos magnéticos do carbono e do hidrogénio obtém-se:

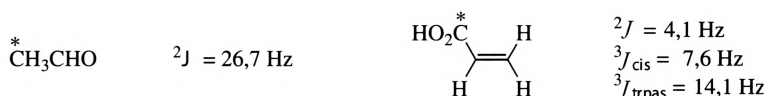
$$J_{CH} / J_{HH} = \gamma_C / \gamma_H = 0,25$$

Porém, a relação  $J_{CH}/J_{HH}$  efectivamente observada é de cerca de 0,5 a 0,7. A diferença é interpretada como resultado de uma maior densidade electrónica junto ao núcleo de carbono que dá origem a um acoplamento mais intenso.

O paralelismo na grandeza dos acoplamentos  $^2J_{CH}$  e  $^2J_{HH}$  é interpretado como resultante de que tanto o  $^{13}C$  como o  $^2H$  envolvem mecanismos de acoplamento semelhantes, têm o mesmo número quântico de spin e não possuem pares de electrões não-ligantes.



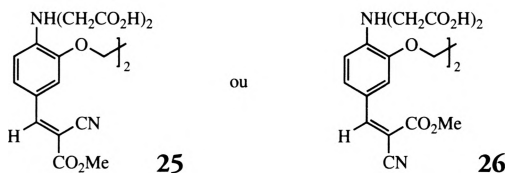
Considerando as constantes de acoplamento H-H no formaldeído e etileno podem estimar-se os valores das constante de acoplamento C-H multiplicando os valores das primeiras por 0,65. Obtém-se assim os valores: 26,7 para  $^2J_{\text{H-C}}^{\text{cis}}$   $^*CH_3CHO$ ; 1,6, 7,6 e 12,4 para  $^2J$ ,  $^3J_{\text{cis}}$  e  $^3J_{\text{trans}}$  no  $^*CCH=CH_2$ . Os valores reais observados são respectivamente:



Esta regra simples para a previsão do acoplamento C-H a partir do acoplamento H-H é aplicável ao caso em que o hidrogénio acoplado pode ser trocado por carbono tal como nos exemplos apresentados: hidrogénio do formaldeído substituído por um grupo metilo ou hidrogénio do etileno substituído por um grupo carboxílico.

Descrevemos a possibilidade de promover desacoplamento homonuclear selectivo referindo também a possibilidade de promover o desacoplamento heteronuclear selectivo.

O exemplo que apresentaremos em seguida ilustra a utilização do desacoplamento selectivo no esclarecimento da configuração de um alqueno, isto é, determinar, por exemplo, se estamos perante a estrutura 25 ou 26:



A grandeza dos acoplamentos  $^3J_{\text{C-H}}$ , através do alqueno, do protão vinílico ao carbono do grupo nitrilo e ao carbono carbonílico constantes que têm uma dependência com o ângulo diedro do tipo Karplus, deveria dar informação relativamente à estereoquímica deste alqueno. No entanto, enquanto que no espectro com acoplamento protónico total o acoplamento com o nitrilo dá origem a um dubleto bem definido, o acoplamento com o carbono carbonílico está encoberto pelo acoplamento adicional com os protões do grupo metilo ( $^2J_{\text{C-H}}$ ). O desacoplamento selectivo dos protões de  $CH_3$  elimina esta interferência e o sinal correspondente

ao carbono carbonílico passa a ser um duplete (Figura 55). Foi assim possível determinar o valor da constante de acoplamento  $^3J_{CH}$  e esta informação permitiu determinar a estereoquímica do composto como sendo a da estrutura 25: grupo nitrilo, *trans*relativamente ao próton vinílico.

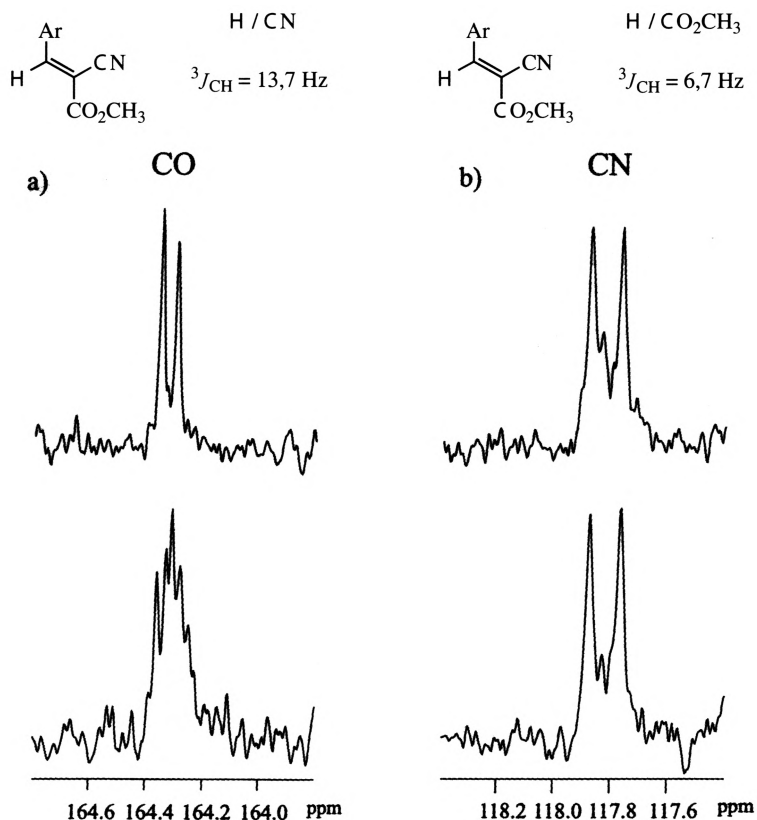


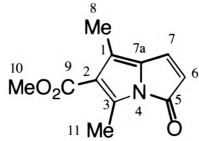
Figura 55 - Aplicação de desacoplamento protônico selectivo para a determinação de constantes de acoplamento  $^3J_{CH}$  próton-carbono; em baixo expansão de espectros de rmn de  $^{13}C$  com acoplamento total e em cima após o desacoplamento selectivo dos prótons de CH<sub>3</sub> (retirado da referência 1).

Analiza-se agora o exemplo do 1,3-dimetil-5-oxo-5 $\beta$ -pirrolizina-2-carboxilato de metilo (27). Na Tabela 13 estão apresentados os dados obtidos a partir dos espectros de rmn de  $^1H$  e de rmn de  $^{15}C$ . Os espectros de rmn de  $^{13}C$  com desacoplamento total e com desacoplamento desviado da ressonância (Figura 56) permitiu a atribuição dos sinais correspondentes à ligação dupla com desvios químicos de 119,0 (C-6) and 135,9 (C-7) ppm.

Tabela 13

Espectros de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (com desacoplamento desviado da ressonância) de 1,3-dimetil-5-oxo-5H-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (**27**)

98

	C	$^1\text{H}$ NMR	$^{13}\text{C}$ NMR
 <p style="text-align: center;"><b>27</b></p>	C-8	2,11 (3H, s)	10,9 (q, $J = 129,2$ Hz)
	C-11	2,57 (3H, s)	11,2 (q, $J = 130,7$ Hz)
	C-10	3,73 (3H, s)	49,9 (q, $J = 147,4$ Hz)
	C-2	-----	117,1 (s)
	C-6	5,58 (1H, d, $J = 6,0$ Hz)	119,0 (d, $J = 181,9$ Hz)
	C-1	-----	123,7 (s)
	C-7a	-----	131,4 (s)
	C-7	7,12 (1H, $J = 6,0$ Hz)	135,9 (d, $J = 174,7$ Hz)
	C-3	-----	141,3 (s)
	C-9	-----	164,3 (s)
	C-5	-----	165,6 (s)

O espectro de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento total foi também registado permitindo a atribuição dos carbonos carbonílicos: a 164,3 ppm observa-se um quarteto correspondente ao carbono C-9 ( $^3J = 3,8$  Hz) e o carbono C-5 é observado a 165,6 ppm como um duplo dubleto ( $^2J = 7,7$  Hz and  $^3J = 12,1$  Hz) (Figura 57a). O espectro de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento total com irradiação a  $\nu = 7,12$  ppm (o desvio químico de H-7) foi também registado. Este desacoplamento selectivo resulta na conversão do sinal a 165,6 (C-5) num dubleto com constante de acoplamento  $^2J = 7,7$  Hz (Figura 57b) demonstrando a existência de acoplamento entre H-7 e C-5.

O sinal a 135,9 ppm, que surge como um duplo dubleto ( $^2J = 3,3$  Hz e  $^3J = 175,3$  Hz) no espectro de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento total converte-se num dubleto ( $^2J = 3,3$  Hz) após a irradiação confirmando a atribuição do carbono C-7 (Figura 58).

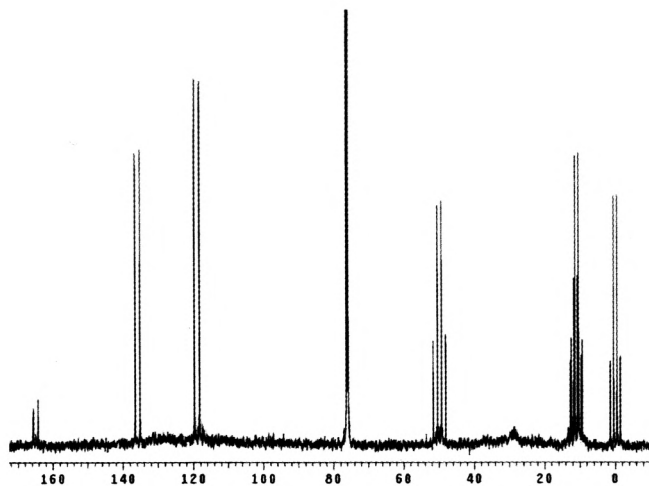


Figura 56 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento desviado da ressonância ( $^1J_{\text{CH}}$ ) de 1,3-dimetil-5-oxo-5H-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (**27**).

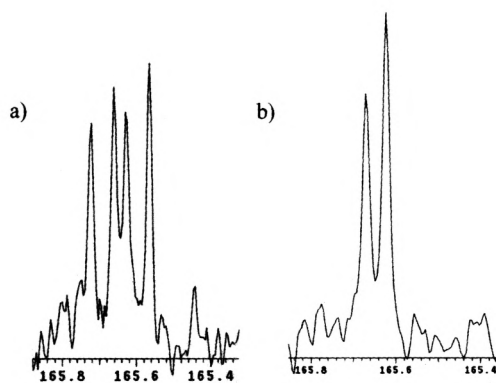


Figura 57 - a) Sinal do C-5 de 1,3-dimetil-5-oxo-5H-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (**27**) no espectro de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento total; b) após irradiação seletiva do próton a  $\delta = 7,12$  ppm (H-7).

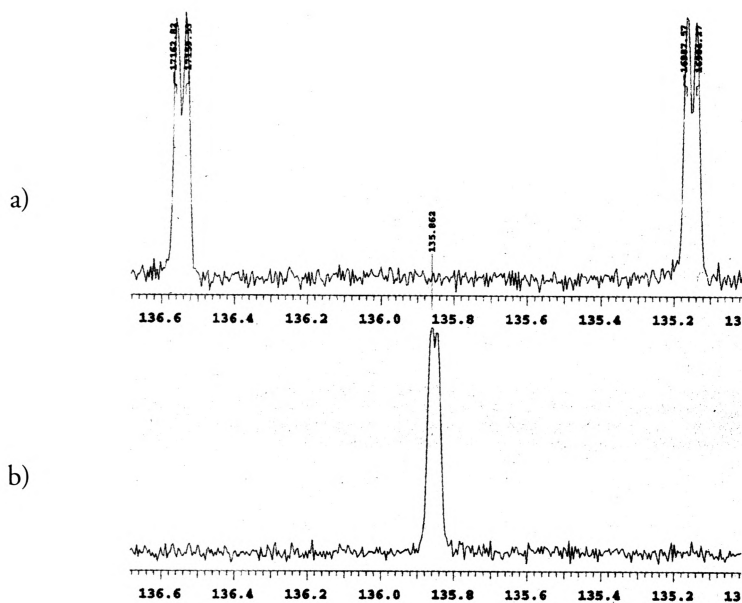


Figura 58 - a) Sinal do C-7 de 1,3-dimetil-5-oxo-5H-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (**27**) no espectro de rnm de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento total; b) após irradiação selectiva do próton a  $\delta = 7,2$  ppm (H-7).

### *Acoplamento $^1\text{C}-^1\text{C}$*

Devido à baixa abundância natural do  $^{13}\text{C}$  probabilidade de existirem dois núcleos de  $^{13}\text{C}$  directamente ligados é muito pequena. Só em amostras enriquecidas em  $^{13}\text{C}$  é que este acoplamento poderá ser significativo.

### *Acoplamento $^2\text{C}-^2\text{H}$*

Um dos solventes mais utilizados para a obtenção de espectros de rnm de  $^{13}\text{C}$  é o clorofórmio deuterado. Só por isso, seria relevante considerar os acoplamentos com deutério. O deutério tem um spin  $I = 1$ , o que significa que existem três níveis de energia para um átomo de deutério quando sujeito a um campo magnético e consequentemente há a possibilidade de os átomos vizinhos experimentarem três

valores de campo magnético ligeiramente diferentes (ver página 65). Como consequência o espectro de  $\text{CDCl}_3$  apresenta três linhas igualmente espaçadas ( $\delta_{\text{Cl}}$ ) a  $= 77,0$  ppm (Figura 59).

101

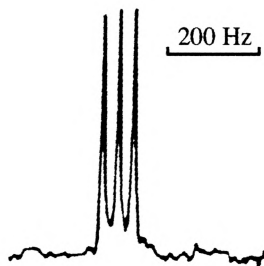


Figura 59 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  de  $\text{CDCl}_3$ .

(Página deixada propositadamente em branco)

#### 4. EFEITO OVERHAUSER NUCLEAR

Quando se procede ao desacoplamento dos prótons nos espectros de rnm de  $^{13}\text{C}$  a intensidade de cada um dos picos de ressonância correspondentes aos carbonos sofre um incremento. Este não é só resultado do colapso dos correspondentes multipletos concentrados num único sinal mas tem ainda, normalmente, um acréscimo de intensidade que pode atingir um valor quase três vezes superior ao que resulta do colapso do multipletto. O desacoplamento tem assim a vantagem adicional de poder aumentar significativamente a sensibilidade da espectroscopia de rnm. Tal facto não é de menor importância em relação aos espectros de rnm de  $^{13}\text{C}$  porque, assim, além do desacoplamento pode obter-se um incremento de sensibilidade. De facto o efeito mencionado pode originar um sinal mais intenso mas, em certos casos, também pode produzir uma diminuição de intensidade.

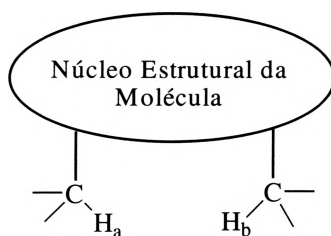
Este fenómeno de perturbação introduzida na intensidade dos sinais de ressonância magnética nuclear, em consequência da irradiação de um núcleo vizinho directamente ligado ou não ao núcleo em observação, é designado por efeito Overhauser nuclear, NOE (do inglês Nuclear Overhauser Effect).

O efeito Overhauser nuclear depende da distância linear dos átomos e manifesta-se independentemente do facto de existir ou não acoplamento escalar  $\mathcal{J}$  entre esses núcleos e de serem núcleos do mesmo elemento ou de elementos diferentes. Se dois átomos duma mesma molécula se encontrarem a uma distância linear não superior a  $3,5 \text{ \AA}$  isso permite que a flutuação do vector magnético de um contribua para a relaxação spin-rede do outro. É por isso que, quando se efectua a irradia-



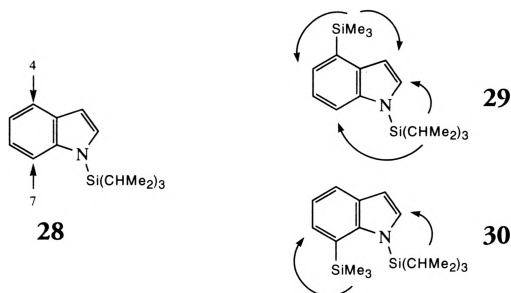
ção de um dos prótons com uma segunda frequência, se verifica um aumento da relaxação spin-rede e daí o NOE. Um NOE homonuclear entre prótons pode dar origem a aumentos de intensidade da ordem de 1 a 50%.

O efeito Overhauser entre dois núcleos de hidrogénio pode ilustrar-se esquematicamente do seguinte modo: os dois núcleos  $H_a$  e  $H_b$  terão de se situar suficientemente próximos para que entre eles exista um acoplamento de interação de relaxação mas podem estar afastados por um número de ligações suficiente para que não tenham um acoplamento escalar  $J$ . O exemplo pretende apresentar uma situação em que a distância dos prótons não pode dar lugar a acoplamento escalar que será nulo. Porém, irradiando  $H_b$  com uma frequência de intensidade adequada, observa-se efeito Overhauser que identifica, assim, a proximidade dos dois prótons.



Um exemplo concreto onde o NOE permite identificar a proximidade de prótons não acoplados e onde os acoplamentos existentes também não conduzem a uma identificação da estrutura é o da caracterização dos dois possíveis produtos de trimetilsilação do N-diisopropil-indole 28. Ambos os espectros de *rmn* de dos dois possíveis produtos, com o grupo trimetilsililo na posição 4 (29) ou 7 (30), apresentam sinais correspondentes a cinco prótons aromáticos não equivalentes, quatro dubletos e um duplo dubleto, o que torna difícil saber qual dos produtos se formou com base apenas nesta informação. Uma experiência de NOE permite identificar a estrutura com segurança. A irradiação do singlete correspondente ao grupo trimetilsililo provoca a intensificação de dois dos quatro dubletos existentes, enquanto que a irradiação do septeto do próton CH do grupo triisopropilsililo provoca o aumento de intensidade dos outros dois dubletos. Estes resultados garantem que o substituinte está situado na posição 4, composto 29. O composto com

o substituinte na posição 7 (30) só provocaria o aumento de intensidade de um dubleto em qualquer das experiências.



Sendo o fenômeno do NOE dependente da eficiência da relaxação spin-rede, uma boa observação do efeito só se consegue usando amostras desoxigenadas. Assim se elimina a importante contribuição do oxigênio paramagnético para essa relaxação, a qual reduz consideravelmente a intensidade do efeito.

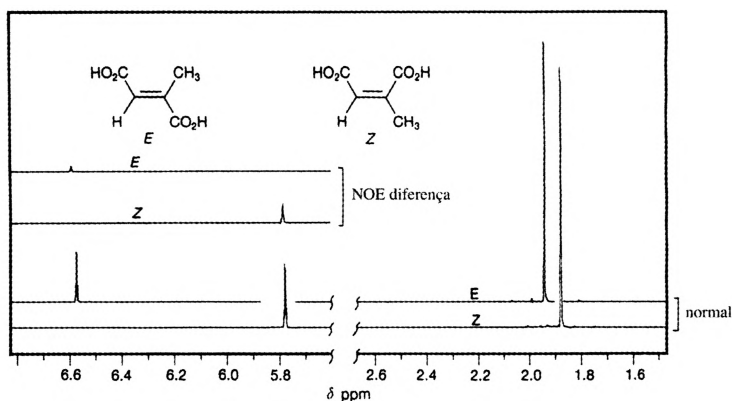


Figura 60 - Espectro normal dos ácidos *E*- e *Z*-metilbutenedioico e os correspondentes espectros diferença (NOE) obtido após irradiação do grupo metilo para cada um dos compostos (figura reproduzida a partir da referência 7 com autorização dos autores).

De qualquer modo a ocorrência de NOE é sempre melhor identificada através de espectros diferença. Estes resultam de se subtrair o espectro normal do espectro obtido com dupla irradiação de um próton ou grupo de prótons. No espectro diferença só se observam os sinais que tenham experimentado efeito Overhauser.

Na Figura 60 apresenta-se o resultado de uma experiência NOE usada para a determinação da estereoquímica dos ácidos *E*- e *Z*-metilbutenedioico. Os respectivos espectros diferença evidenciam que por irradiação do grupo metilo há um efeito

NOE muito maior sobre o próton vinílico do composto Z do que no do composto *E*

Outro exemplo consiste no estudo de efeito NOE para o esclarecimento da estrutura de uma penicilina semi-sintética (Figura 61). A irradiação do grupo metilo *endo* provoca efeito NOE nos prótons H-10 e H-3. Determinou-se, desse modo, que o anel 2//-tiopirano apresenta a estereoquímica indicada em que o enxofre na posição *meta* está afastado desse grupo metilo.

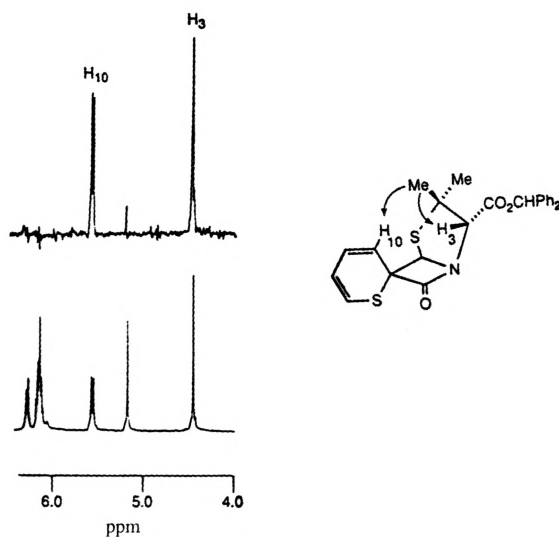


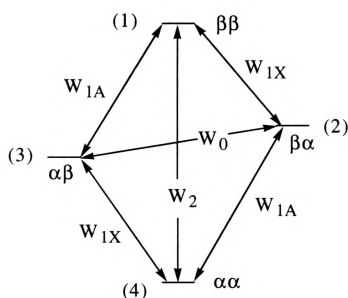
Figura 61 - Expansão do espectro normal e do espectro diferença (figura reproduzida a partir da referência 4 com autorização dos autores).

Como já foi referido a população de spins nucleares sofre transferência dum nível de energia para outro mais elevado por absorção de radiação electromagnética com frequência apropriada, processo designado por excitação. A relaxação permite o regresso ao equilíbrio. Designa-se por relaxação spin-rede o processo em que o excesso de energia correspondente ao estado excitado passa para a rede (“redondezas”) na forma de calor sendo portanto um processo entálpico que se transmite directamente “através do espaço”.

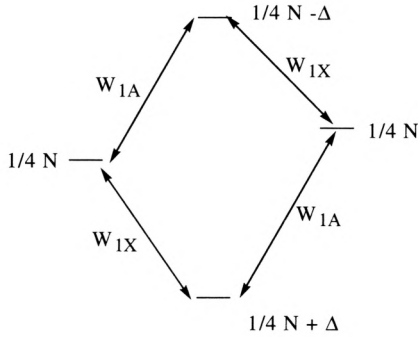
Apresenta-se agora uma descrição semi-quantitativa dos conceitos básicos que permitem interpretar o efeito Overhauser nuclear num sistema de dois núcleos AX e portanto com quatro estados de spin. Na Figura 62 estão referenciados os estados

de spin e indicadas as transições  $W_{j_A}$  e  $W_{j_X}$  que correspondem às transições permitidas entre os estados de spin ou seja, as correspondentes à absorção de radiação e à relaxação de que resultam os picos dos espectros de ressonância magnética nuclear. Estão também indicadas as duas transições em que a variação total de spin é respectivamente 0 e 2 e que estão referenciadas por  $W_i$ , sendo o índice  $i$  indicativo dessa variação de spin. Estas são transições proibidas pela via radiativa mas podem ser extremamente eficientes através de processos de relaxação não radiativa. A relaxação  $W_2$  é estimulada pelo decaimento («tumbling») de frequências altas e é importante para moléculas pequenas. A relaxação  $W_0$  estimulada pelo decaimento de frequências baixas, é importante para moléculas grandes.

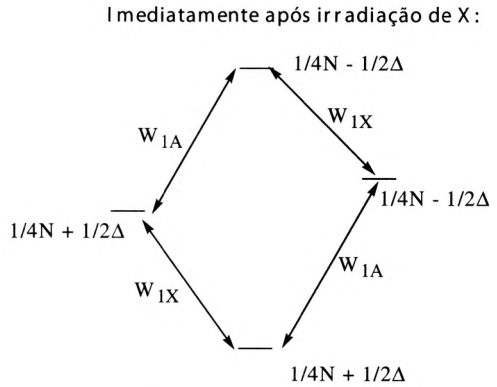
Para o sistema AX apresentado poderemos considerar que os  $N$  spins que o constituem têm a distribuição aproximada seguinte: cada um dos níveis intermédios e terá uma população de  $1/4N$ , enquanto o estado de energia mais baixa terá uma população um pouco mais elevada e uma população um pouco menor,  $1/4 +$  e  $1/4 -$ , respectivamente.



*Figura 62* - Estados de spin e os diferentes tipos de transições que entre eles podem ocorrer.

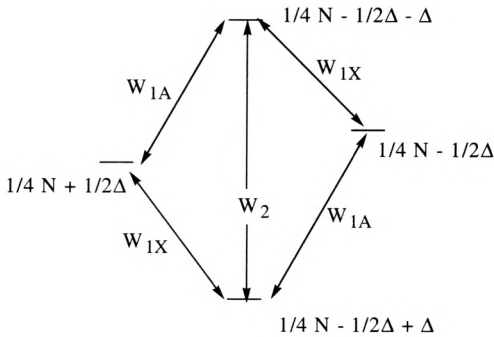


Intensidade de A :  
 $(P_{\alpha\beta} - P_{\beta\beta}) + (P_{\alpha\alpha} - P_{\beta\alpha}) = 2\Delta$



sem sinal para X  
 sinal de A teria a intensidade normal

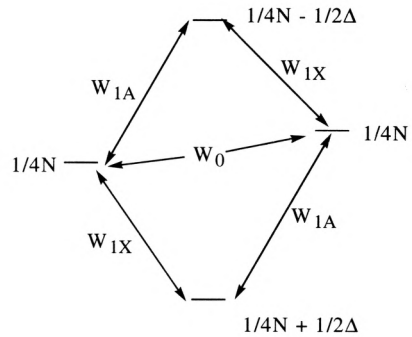
Relaxação  $W_2$ :



Intensidade de A :  
 $(P_{\alpha\beta} - P_{\beta\beta}) + (P_{\alpha\alpha} - P_{\beta\alpha}) = 2\Delta + 2\Delta = 4\Delta$

Duplicação da Intensidade de A

Relaxação  $W_0$ :



Intensidade de A :  
 $(P_{\alpha\beta} - P_{\beta\beta}) + (P_{\alpha\alpha} - P_{\beta\alpha}) = 1/2\Delta + 1/2\Delta = \Delta$

Diminuição da Intensidade de A

Figura 63 - Efeito NOE para um sistema AX.

No caso dum espectro normal, a intensidade do pico correspondente ao núcleo A será proporcional às diferenças de populações entre os níveis que correspondem às transições  $W_{1A}$ ,  $(\quad - \quad) + (\quad - \quad) = 2 \quad$ . Quando porém se irradia o núcleo X com o feixe de radiofrequência de desacoplamento essa irradiação provoca a igualização das populações dos estados de spin,  $\quad = \quad$  e  $\quad = \quad$ . Enquanto se verifica essa igualização a grande eficiência da relaxação não radiativa via  $W_2$

mantém a distribuição de Boltzman entre os níveis  $W_1$  e  $W_2$ . Nestas condições ( $\nu_A \gg \nu_B$ ) + ( $\nu_A \sim \nu_B$ ) = 4. Com este tratamento simplificado do sistema prevê-se assim que a irradiação do átomo vizinho X (Figura 63) provoca uma duplicação da intensidade do pico de ressonância de A em consequência da perturbação das populações dos respectivos estados de spin.

Naturalmente nos casos em que a relaxação dominante é  $W_0$ , o NOE provoca uma diminuição da intensidade do sinal.

Tendo em conta as consequências do decaimento anteriormente descritas, verifica-se que para moléculas pequenas o NOE provoca intensificação do sinal e em moléculas grandes ( $PM > 1000$ ) o sinal sofre uma diminuição.

O processo de alteração das populações dos níveis de spin, e consequentemente das intensidades dos sinais das correspondentes transições de um núcleo, por irradiação de outro núcleo que se encontra a uma distância de acoplamento de relaxação, é designada por bombagem de spin (spin pumping). À medida que a separação internuclear entre A e X aumenta, a intensidade do campo produzido pela sua interação diminui e a eficiência da relaxação também diminui. A velocidade de relaxação é proporcional a  $rA$

A expressão que relaciona o NOE,  $\eta$ , com as constantes magnetogíricas dos átomos envolvidos é

$$\eta = 0,5 \frac{\gamma_A}{\gamma_B}$$

(Página deixada propositadamente em branco)

## 5. O EFEITO DE MOVIMENTOS MOLECULARES E DE PROCESSOS QUÍMICOS NA EXPERIÊNCIA DE RMN

Processos com uma escala temporal da ordem entre o mili-segundo e o segundo podem afectar significativamente os espectros de rmn. A maioria dos movimentos moleculares em solução são processos muito mais rápidos e, por isso, o espectro observado é o correspondente a um posicionamento “médio” dos átomos. No entanto, alguns movimentos moleculares, particularmente os resultantes de alterações conformacionais, bem como alguns processos químicos, ocorrem dentro da escala temporal das frequências da radiação usada na experiência de rmn.

### 5.1. MOVIMENTOS MOLECULARES

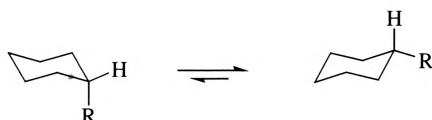
#### *Isómeros rotacionais: Inversão de anel*

A análise da equivalência química dos spins nucleares em sistemas cíclicos tem que ter em conta a flexibilidade que resulta dos movimentos conformacionais de inversão de anel e a sua dependência da temperatura.

O espectro de rmn de  $\text{C}_6\text{H}_{12}$  do ciclo-hexano apresenta um singleto a  $\delta = 1,43$  ppm quando registado à temperatura ambiente. Os protões axiais e equatoriais são equivalentes, consequência da inversão rápida entre as duas conformações em cadeira. Baixando a temperatura a inversão é mais lenta e pode mesmo ser



bloqueada, permitindo assim distinguir os hidrogénios equatoriais dos axiais e até observar o respectivo acoplamento. Em derivados mono-substituídos o espectro tirado a temperatura baixa permite identificar a conformação contendo o grupo substituinte em posição axial bem como a conformação em que este substituinte se encontra em posição equatorial. O espectro evidencia a existência dos dois isómeros conformacionais por registar as ressonâncias correspondentes a cada um deles, com intensidades determinadas pela posição do equilíbrio.



O espectro de rnm de  $^1\text{H}$  de *r,2',3'4'*-tetra-hidroquinazolino[2',3':1,2]fulereno **31**, à temperatura ambiente, apresenta dois singletos alargados para valores de desvio químico entre 4,7 e 5,0 ppm, que correspondem aos grupos metilénicos. Os singletos tornam-se mais estreitos a temperatura mais elevada, mas quando o espectro é registado a  $-15^\circ\text{C}$  observam-se dois sistemas AB perfeitamente definidos (Figura 64 e Tabela 14).

Ocorre um processo dinâmico que corresponde à interconversão entre conformações barco-barco do anel de ciclo-hexano. Cálculos de mecânica molecular (semi-empíricos PM3) indicam que a geometria em que o anel ciclo-hexano adopta a conformação em barco representada na Figura 65 é a mais estável. Esta observação está em concordância com o observado por análise de difracção de raios-X de outros derivados *1',2'*-di-hidrociclo-hexeno[*1',2'*:1,2]fulerenos.

Tabela 14

Desvios químicos e constantes de acoplamento dos protões metilénicos do composto **31**

40 °C	$\delta_a$ 4,96 ppm, s			$\delta_b$ 4,89 ppm, s		
-15 °C	sistema AB ( $H_a$ )	$\delta_{a1}$	5,04 ppm	$\delta_{a2}$	4,86 ppm	$J_{AB} = 14,0$ Hz
	sistema AB ( $H_b$ )	$\delta_{b1}$	4,96 ppm	$\delta_{b2}$	4,84 ppm	$J_{AB} = 14,7$ Hz

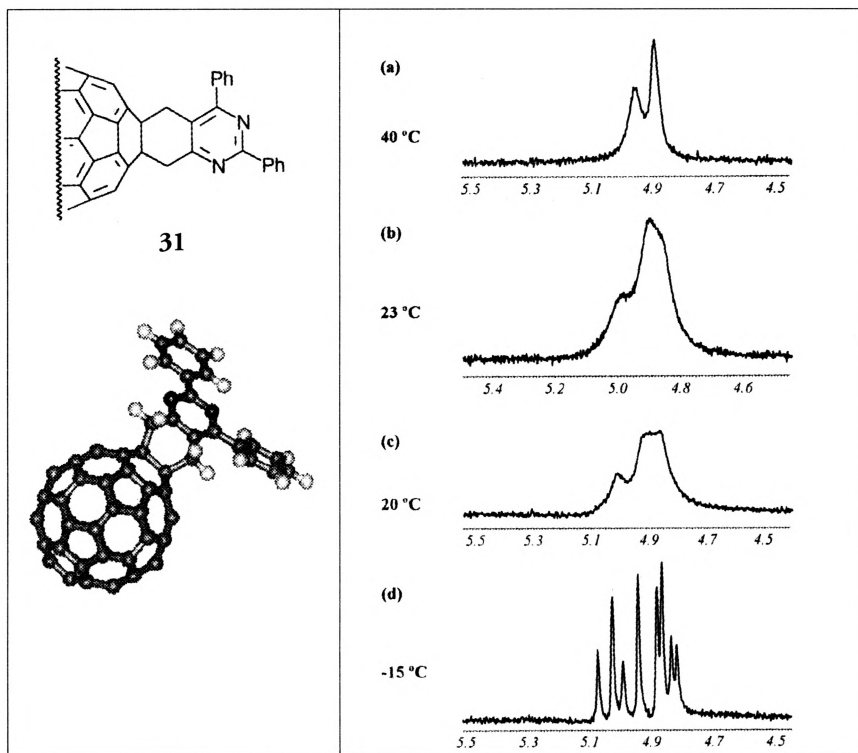
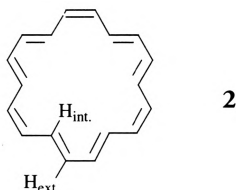


Figura 64 - Expansões do espectro de rmn de  $^1\text{H}$  do 1',2',3'4'-tetra-hidroquinazolino[2',3':1,2]fulereno ilustrando a dependência da temperatura (retirado de Herrera e colaboradores, J. Org. Chem., 1998, 63, 6807-6813).

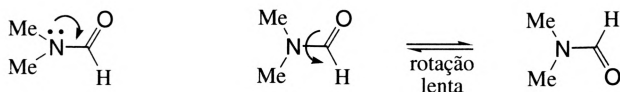
Outro exemplo interessante é o caso do [18]-anuleno 2 (ver capítulo 2). A temperatura baixa o espectro de rmn de  $^1\text{H}$  apresenta os prótons interiores a - 2,99 ppm e os prótons exteriores a 9,28 ppm. Com o aquecimento a molécula alterna rapidamente de conformação e observa-se um desvio químico médio. Existindo sempre o dobro de prótons exteriores relativamente aos interiores resulta que o desvio químico médio é observado para 5,45 ppm.



*Isómeros rotacionais: Rotação em torno de ligações com carácter parcial de ligação dupla.*

114

O espectro de rnm de  $^1\text{H}$  de dimetilformamida, registado à temperatura ambiente, apresenta dois singletos afilados correspondentes aos grupos TV-metilo a  $\delta = 2,84$  e 3,00 ppm. Efectivamente a ligação N-C tem carácter parcial de ligação dupla de que resulta numa rotação lenta em torno desta ligação à temperatura ambiente que permite detectar os dois isómeros rotacionais.



Por aquecimento os dois sinais tornam-se largos e a  $64\text{ }^\circ\text{C}$  (num espectrómetro de 60 MHz) observa-se um só sinal. A esta temperatura, a frequência de variação de ambiente químico, por parte dos dois grupos metilo é maior que a diferença de frequências de ressonância dos protões nos ambientes separados e observa-se num só sinal na posição “média”.

Na Figura 63 apresentam-se expansões dos espectros de rnm de  $^1\text{H}$ , correspondentes à região dos desvios químicos dos grupos TV-metilo, de A<sup>^</sup>Af-dimetilacetamida (32) registados a várias temperaturas. Com o aumento da temperatura, a velocidade de rotação em torno da ligação C-N aumenta e torna-se comparável com a diferença de frequências correspondentes aos grupos TV-metilo. Os sinais ficam progressivamente mais alargados até que a  $122^\circ\text{C}$  se passa a observar apenas um sinal.

Na Figura 66 apresentam-se expansões de espectros de rnm de  $^2\text{H}$  numa tiazolidina 33 obtidos igualmente a diferentes temperaturas. À temperatura ambiente podem ser observados dois tripletos correspondentes ao protão referenciado como  $\text{H}_a$  e dois singletos correspondentes ao protão  $\text{H}_b$ . À medida que aumenta a temperatura os sinais vão alargando progressivamente e a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  observa-se um único sinal para  $\text{H}_a$  e outro para  $\text{H}_b$ . Esta experiência é ilustrativa da grande barreira de energia rotacional associada à rotação em torno da ligação C-N que permite a detecção dos isómeros rotacionais à temperatura ambiente.

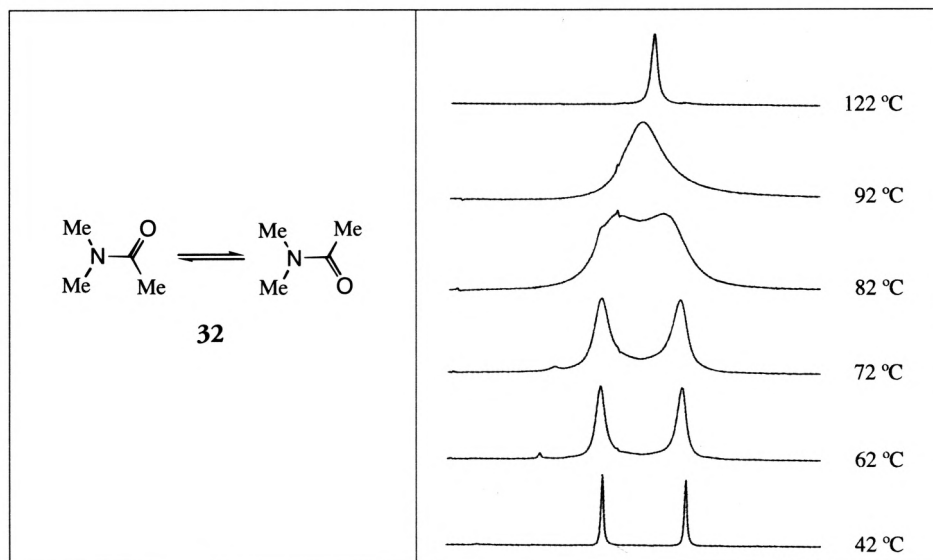


Figura 65 - Expansões dos espectros de  $\text{rmn}$  de  $^1\text{H}$ , correspondentes à região dos desvios químicos dos grupos *N*-metilo, de *N,N*-dimetilacetamida (**32**) registrados a várias temperaturas.

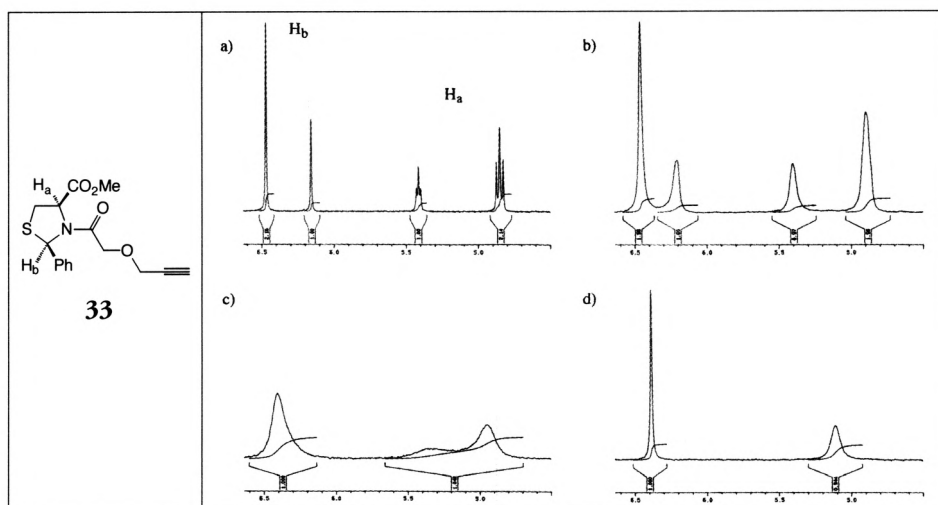
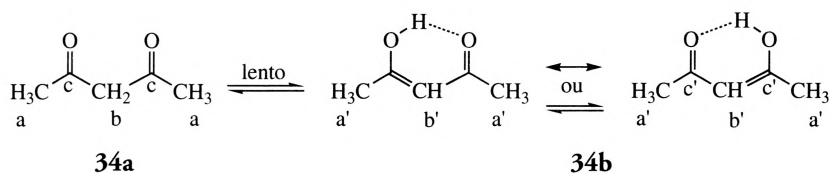


Figura 66 - Expansões dos espectros de  $\text{rmn}$  de  $^1\text{H}$  da tiazolidina **33** registrados a diferentes temperaturas: a) 19 °C; b) 50 °C; c) 70 °C; d) 100 °C.

## 5.2. PROCESSOS QUÍMICOS INTRAMOLECULARES

Para além dos movimentos moleculares, também processos químicos inter- e intramoleculares são importantes para determinar a equivalência de spins nucleares.

O tautomerismo da acetilacetona é um exemplo de migração protónica intramolecular. É uma prototropia suficientemente lenta para poder ser detectada pela experiência de rmn.



Os espectros de rmn de  $^1\text{H}$  e de rmn de  $^{13}\text{C}$  da acetilacetona (Figura 67), registados à temperatura ambiente, permitem observar a presença da forma cetónica 34a e a forma enólica 34b perfeitamente distintas e, desse modo, determinar que o equilíbrio corresponde a 14% de 34a e a 86% de 34b. Com o aumento da temperatura a prototropia torna-se suficientemente rápida para que se detectam apenas os sinais correspondentes às posições “médias”.

Os espectros da Figura 67 evidenciam ainda que 34a e 34b têm ambos um plano de simetria uma vez que há equivalência dos grupos metilo e dos átomos de carbono carbonílicos. Este facto poderia interpretar-se com base na migração rápida do protão ácido entre os dois oxigénios de 34b, com a simultânea alternância

da posição das duplas ligações, de tal forma que a forma enólica apareceria como simétrica. Mas, tendo em conta que os espectros de  $\text{rmn de } ^1\text{H}$ ,  $\text{rmn de } ^{13}\text{C}$  e  $\text{rmn de } ^{17}\text{O}$  da forma enólica não dependem da temperatura, parece mais apropriado considerar as duas formas enólicas como formas canónicas e a estrutura do enol efectivamente conjugada e, desse modo, simétrica.

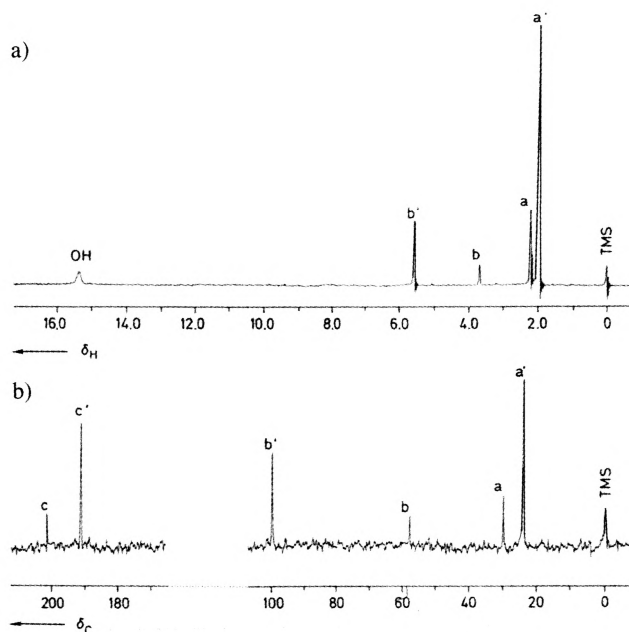
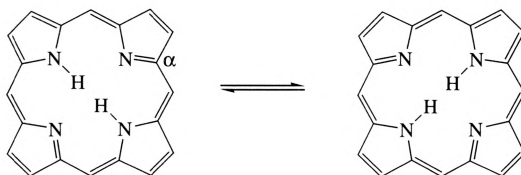


Figura 67- Espectros de  $\text{rmn}$  da acetilacetona em  $\text{CDCl}_3$  registado à temperatura ambiente: a)  $\text{rmn de } ^1\text{H}$ ; b)  $\text{rmn de } ^{13}\text{C}$  (retirado da referência 2).

A troca química intramolecular pode simplesmente dar origem a um alargamento dos sinais. É o caso do sinal de ressonância do carbono oc das porfirinas em espectro registados à temperatura ambiente: é normalmente um sinal alargado em virtude da tautomeria  $\text{NH}\dots\text{N}$  no centro do macrociclo.



### 5.3. PROCESSOS QUÍMICOS INTERMOLECULARES

Protões de grupos OH e NH surgem frequentemente nos espectros de  $\text{rnm}$  de  $^2\text{H}$  na forma de sinais alargados como resultado da troca destes protões ácidos da própria molécula ou da troca desses protões com solventes. Sempre que a troca não for muito rápida os picos são alargados.

No caso particular dos protões de grupos NH acresce ainda o facto de que o  $^{14}\text{N}$  é um núcleo com  $\text{spin } I=1$ . O acoplamento e as características de relaxação quadrupolar característica deste spin nuclear dão origem ao alargamento do sinal.

A troca de protões ácidos de grupos hidroxilo, carboxilo ou amina, com água é um processo rápido. Este facto é o fundamento duma técnica que permite ajudar no esclarecimento da atribuição dos respectivos sinais em espectros de  $\text{rnm}$  de  $^1\text{H}$ . Depois de obtido um espectro em condições normais, uma pequena quantidade de  $\text{D}_2\text{O}$  é adicionada à amostra. Se o solvente usado não for miscível com água, a amostra é agitada vigorosamente e em seguida deixada em repouso para separação das fases. Um novo espectro é obtido para identificar os protões ácidos que desaparecem em consequência de terem sido substituídos por deutério.

Na Figura 68 apresenta-se uma experiência de troca de  $\text{D}_2\text{O}$  com 2-feniletanol (35). Após a adição de  $\text{D}_2\text{O}$  o pico a  $\delta = 1,7$  ppm desaparece quase completamente sendo, por isso, atribuído ao grupo hidroxilo (notar que o sinal típico de água em  $\text{CDCl}_3$  surge a 1,57 ppm). Observa-se um novo pico a  $\delta = 4,7$  ppm que corresponde à presença de algum HDO residual existente na água deuterada.

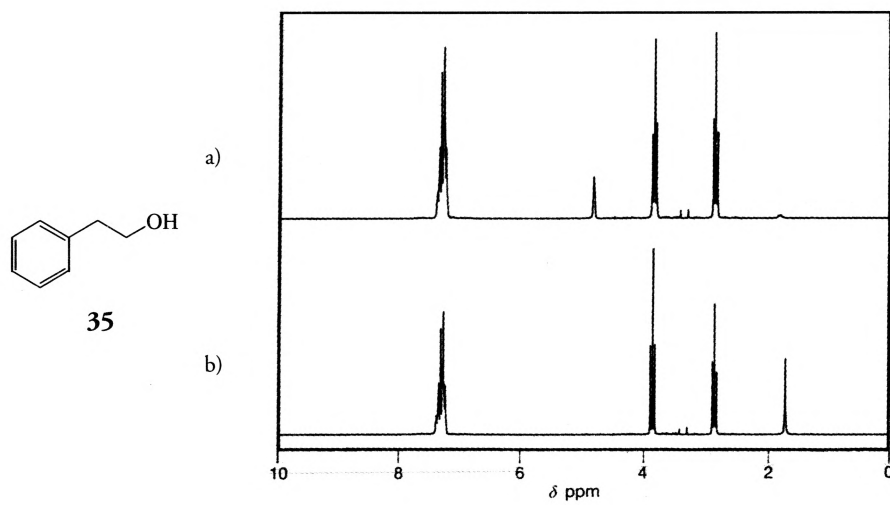


Figura 68- Espectro  $\text{rnm}$  de  $^1\text{H}$  de 2-feniletanol (35): a) registrado após adição de  $\text{D}_2\text{O}$ ; b) espectro normal (retirado da referência 7).



(Página deixada propositadamente em branco)

## 6. EXPERIÊNCIAS USANDO MÚLTIPLOS IMPULSOS

Nas experiências de ressonância magnética nuclear até aqui descritas faz-se a irradiação da amostra com o objectivo de promover transições entre níveis energéticos correspondentes a diferentes orientações do spin nuclear, seguido-se a recolha da informação correspondente às frequências em que os diferentes núcleos da amostra entram em ressonância. Esta experiência de simples impulso apoia-se na aplicação dum impulso de radiofrequência destinado a promover a excitação a que se segue o período de relaxação, durante o qual se faz a aquisição dos dados tal como se representa esquematicamente na Figura 69.

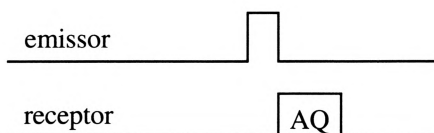


Figura 69 - Diagrama da sequência de impulsos na experiência de um impulso simples.

Salienta-se que, nestas experiências, um impulso de excitação tem uma duração de alguns micro-segundos enquanto o tempo de aquisição pode durar alguns segundos. A técnica de impulso simples é caracterizada por experiências em que um único impulso de excitação precede a aquisição do FID.

Na prática, para obter o traçado dum espectro com sinais de intensidade adequada, há necessidade de repetir um conjunto elevado de sequências e fazer o somatório dos respectivos FID's. Cada sequência é constituída por: um período de preparação correspondente a um determinado intervalo de tempo, em que o

o sistema de spins atinge o estado de equilíbrio térmico; segue-se a aplicação dum impulso e um período de evolução, caracterizado por um tempo  $t_1$ , em que o sistema que saiu do estado de equilíbrio, pela aplicação do impulso, é deixado evoluir já em relaxação; finalmente há o período de aquisição, caracterizado por um tempo  $t_2$  durante o qual o FID é adquirido, esquema representado na Figura 70.

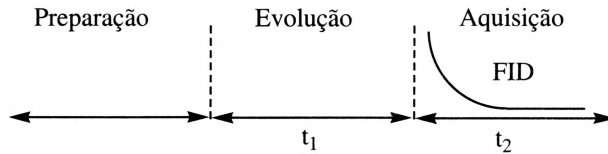


Figura 70 - Sequência típica da experiência de rmn por técnica de impulso.

Na experiência mais simples usa-se um tempo  $\tau$  fixo para cada uma das sequências sendo o sinal de FID função de  $t$ , entre 0 e  $t_2$ . Aplicando uma transformada de Fourier (FT) à função da variável tempo, resultante do somatório dos  $n$  FIDs recolhidos, resulta uma função de frequência e, portanto, correspondente à forma típica de representação dum espectro de rmn, com os picos de ressonância registados em função da frequência.

$$S(t) \xrightarrow{\text{TF}} S(\nu)$$

A estrutura dum experiência de impulso simples é frequentemente apresentada da forma seguinte:

$$\pi/2 \text{ — aquisição}$$

A sigla significa um impulso de excitação com uma duração que dá origem ao sinal de intensidade máxima, isto é, um impulso  $\pi/2$ .

Nas experiências em que o sistema de spins é sujeito a um impulso simples precedendo a aquisição do FID, a transformada de Fourier dá origem a espectros dos quais a informação que se pode obter são os desvios químicos e os acoplamentos. Um espectro de rmn obtido num instrumento de impulsos, operando segundo o esquema acabado de descrever, permite obter uma informação igual à que se consegue com um instrumento clássico, de onda contínua.

No capítulo precedente foram referidas experiências em que uma segunda irra-

dição era usada com o objectivo de promover o desacoplamento de spins nucleares. O tipo de informação obtido com essas experiências é equivalente e, por isso, tais experiências são ainda consideradas como experiências de um único impulso.

Partindo de experiências de ressonância magnética nuclear de impulso simples, vamos considerar como as possibilidades de controlo das condições experimentais afectam o resultado obtido. Na Figura 71 temos o espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  da cânfora (este espectro não inclui a região em que se situa o sinal correspondente ao carbono carbonílico). O traçado é relativamente complexo por incluir os acoplamentos  $V_{\text{CH}}$ . Vamos analisar o resultado da aplicação de um impulso de radiofrequência com o objectivo de eliminar o acoplamento  $V_{\text{CH}}$ , bem como as consequências de usar diferentes intervalos de tempo no módulo que define a experiência de rmn no sistema de impulsos. Eliminando o acoplamento, o espectro obtido torna-se incomparavelmente mais simples e bem definido, Figura 72 a).

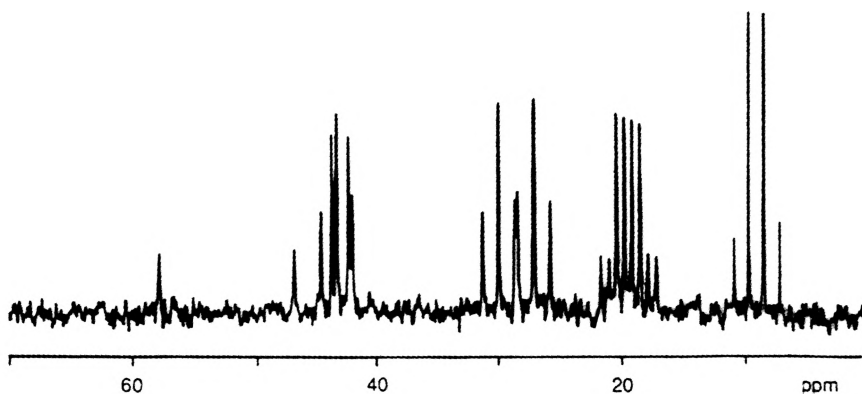


Figura 71 - Espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento  $^1J_{\text{CH}}$  da cânfora (espectrómetro FT operando a 25 MHz).

Aqui, todos os carbonos aparecem como singletos afilados. As letras s, d, t, q sobrepostas indicam os sinais que no espectro acoplado apareciam como singletos, dupletos, tripletos e quartetos respectivamente. Na Figura 72 b), vemos o resultado de uma experiência também em condições de desacoplamento mas em que o tempo de evolução é muito menor que os 6 segundos usados para obter o traçado a). Na experiência b) os carbonos quaternários, com relaxações menos eficientes, não aparecem.

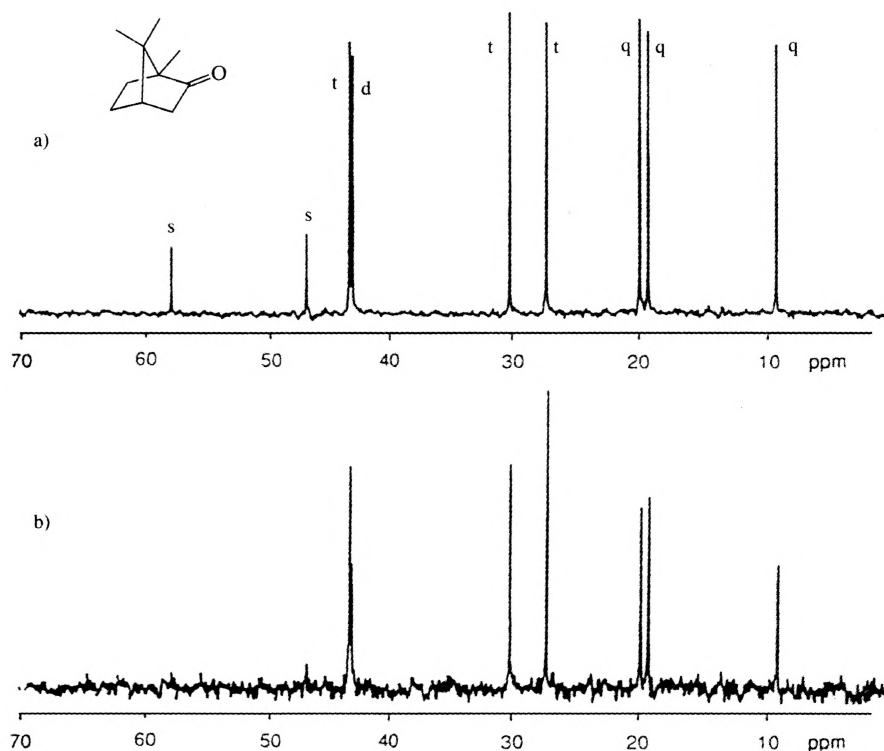


Figura 72 - Espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protônico da cânfora: a) com um tempo de evolução de 6 s; b) com redução significativa deste tempo de evolução.

A designação experiências de impulsos aplica-se às experiências em que se manipula o sistema de spins através da utilização de seqüências de impulsos mais elaboradas que as experiências de impulso simples anteriormente consideradas. Com essas técnicas é possível obter mais informação sobre as propriedades do sistema de spins da molécula em estudo e conseqüentemente sobre a estrutura molecular em estudo.

O caso mais simples de experiências de múltiplos impulsos corresponde a um módulo constituído por uma seqüência de dois impulsos, designado por seqüência spin-eco. O efeito da aplicação da seqüência spin-eco, esquematicamente representado na Figura 73 b), sobre um sistema constituído por dois grupos de prótons A e X, caracterizado por uma constante de acoplamento  $J_{AX}$ , pode analisar-se através do modelo vectorial.

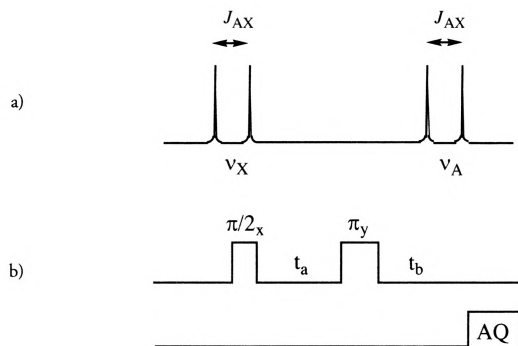


Figura 73 - a) Sistema de dois prótons acoplados, AX; b) Sequência spin-eco.

Para simplificar a análise vamos considerar o efeito do desvio químico e do acoplamento separados, e a frequência de referência igual à frequência dos spins A.

Quando  $J_{AX} = 0$  o que corresponde a não existir acoplamento, a aplicação do primeiro impulso,  $\pi/2_x$ , promove magnetização transversal, após o que se segue um período de evolução durante o qual o vector X se irá mover à frente de A ( $\nu_X > \nu_A$ ). A aplicação de um segundo impulso,  $\pi_y$ , sobre o eixo y, faz rodar a magnetização de X  $180^\circ$ . O vector mantém-se no plano x-y mas fica agora colocado atrás do vector A. Este impulso não afecta a magnetização do vector A que se mantém alinhado com o eixo y. Durante um segundo tempo de evolução a magnetização X irá evoluir para a posição do vector A. O resultado total é, consequentemente, uma refocagem dos desvios químicos (Figura 74).

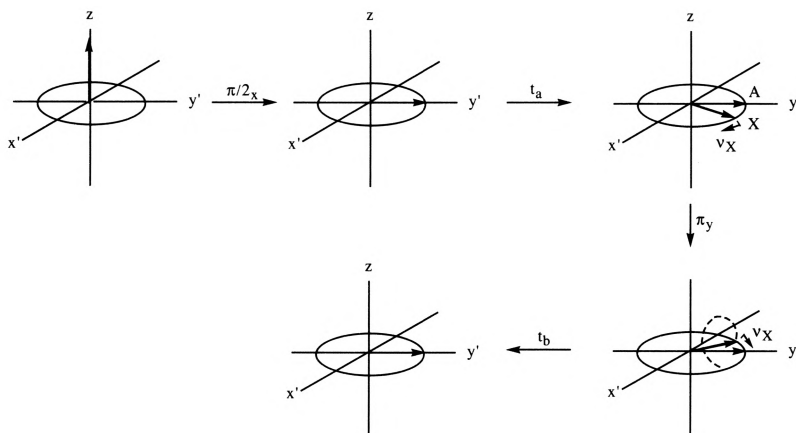


Figura 74 - Refocagem do desvio químico por aplicação duma sequência spin-eco.

Consideremos agora o caso em que existe acoplamento dos dois spins,  $J_{AX}$  0, analisando o multipletto A. Aplicando a sequência spin-eco durante o primeiro período de evolução, os dois componentes do dubleto irão mover-se em direções opostas trocando de posições quando se aplica o impulso  $\pi_y$ . Não haverá agora refocagem em consequência do efeito do impulso  $\pi_y$  nos spins X que estão acoplados com A. Há um dubleto porque para uma orientação do spin X, o spin A entra em ressonância a frequência mais alta (um componente do dubleto) e para a outra orientação do spin X o spin A entra em ressonância a frequência mais baixa (o outro componente do dubleto). O efeito do impulso  $\pi_y$  sobre os spins X é o de inverter as orientações relativas, de tal forma que os spins A que estavam acoplados com  $X\uparrow$  estão agora acoplados a  $X\downarrow$  e vice versa. Daqui resulta que o vector que se movia mais rapidamente se torna o mais lento e vice versa. Mas os dois componentes do dubleto continuam a afastar-se. Assim, contrariamente ao que acontece com o desvio químico, o acoplamento homonuclear não é refocado através de uma sequência spin-eco (Figura 75).

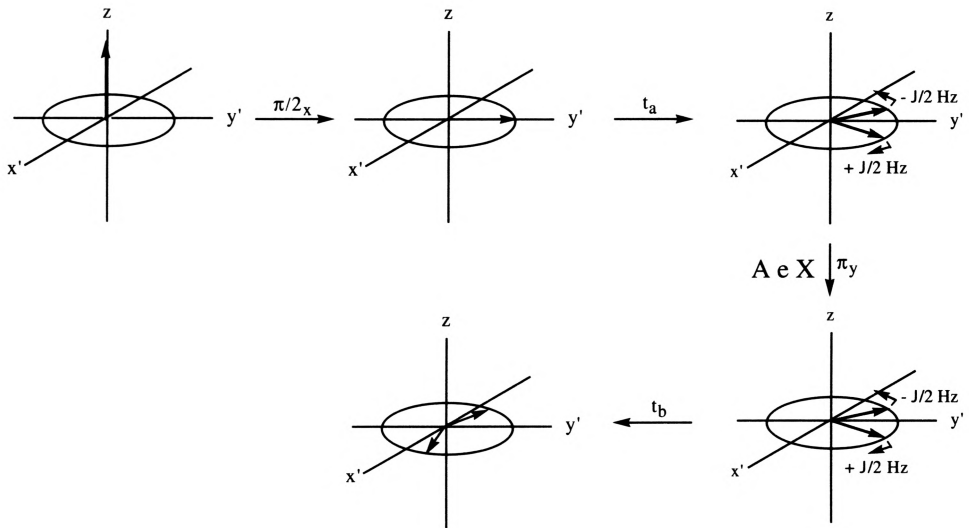


Figura 75 - Influência de uma sequência spin-eco no acoplamento homonuclear.

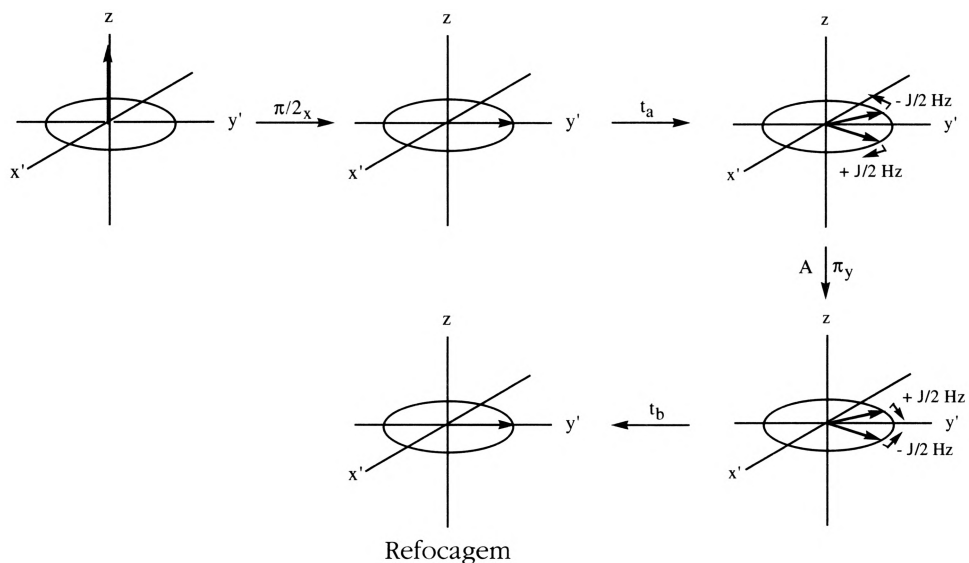


Figura 76 - Influência duma seqüência spin-eco no acoplamento heteronuclear.

Porém, quando se aplica a seqüência spin-eco a um sistema heteronuclear tal como  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , a situação é diferente. Efectivamente, num sistema heteronuclear é possível aplicar um impulso a apenas um dos núcleos pelo que, neste caso, ocorre refocagem (Figura 76).

Os exemplos a seguir apresentados correspondem a um selecção de experiências com estruturas de impulsos complexas, estes impulsos podem ter orientações diversas e são aplicados em momentos seleccionados. Apresentamos somente um pequeno número de exemplos destas experiências de impulsos múltiplos, seleccionadas por serem convenientes para a interpretação do fenómeno, ou por serem de utilização mais frequente. Veremos que, com estas experiências, se podem obter mais informações sobre o sistema em estudo.



## 6.1. EXPERIÊNCIA DOS PROTÕES DIRECTAMENTE LIGADOS

### APT («ATTACHED PROTON TEST»)

O método APT é uma experiência que se efectua sobre sistemas de spins de dois núcleos diferentes que estejam directamente ligados e acoplados, por exemplo  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . É um método de modulação  $1/\text{spin}$  eco que tira partido das diferentes modulações produzidas por cada um dos grupos,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  durante o tempo de evolução. Dependendo da multiplicidade do carbono e do tempo de evolução escolhido o sinal obtido pode ser positivo ou negativo o que permite distinguir os diferentes agrupamentos de núcleos.

Considere-se em primeiro lugar o composto  $\text{CHCl}_3$  analisando o que se passa quando se aplica uma sequência spin eco a esta estrutura. O clorofórmio possui um grupo  $\text{CH}$  pelo que o seu espectro de  $^{13}\text{C}$ , normal, será um dubleto. Designaremos as duas linhas respectivas por  $\alpha$  e  $\beta$  correspondendo aos dois estados de spin do protão (Figura 77).

Estamos perante um sistema heteronuclear e a aplicação de uma sequência spin-eco básica pode ser descrita da seguinte forma: um impulso de  $\pi/2$  fará alinhar a magnetização com o eixo  $y$ , após um tempo de evolução,  $t_a$ , o vector associado ao estado  $\alpha$  do protão estará a rodar a uma frequência  $+\ J_{\text{CH}}/2$  enquanto roda a  $- J_{\text{CH}}/2$  no plano  $xy$  desde que se tome como frequência de referência a que corresponde ao desvio químico. Após um período de evolução  $t_a$  os vectores terão rodado um ângulo  $\phi$  dado por:

$$\phi = \pi t_a J_{\text{CH}}$$

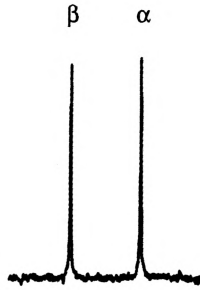


Figura 77 - Espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  com acoplamento protônico do clorofórmio.

Aplicando nesse momento um impulso  $\pi/2_x$ , apenas ao núcleo  $^{13}\text{C}$ , haverá refocagem dos vectores  $M_x$  e  $M_y$  que após um segundo tempo de evolução,  $t_b$ , corresponde a um eco. Registrando o sinal no máximo do eco teremos um espectro invertido ( $180^\circ$  fora de fase) e, nestas condições, na forma de dubleto uma vez que a magnetização contém ambas as frequências. A amplitude do sinal será dependente de  $J_{CH}$  e do tempo de evolução como se constata da Figura 78.

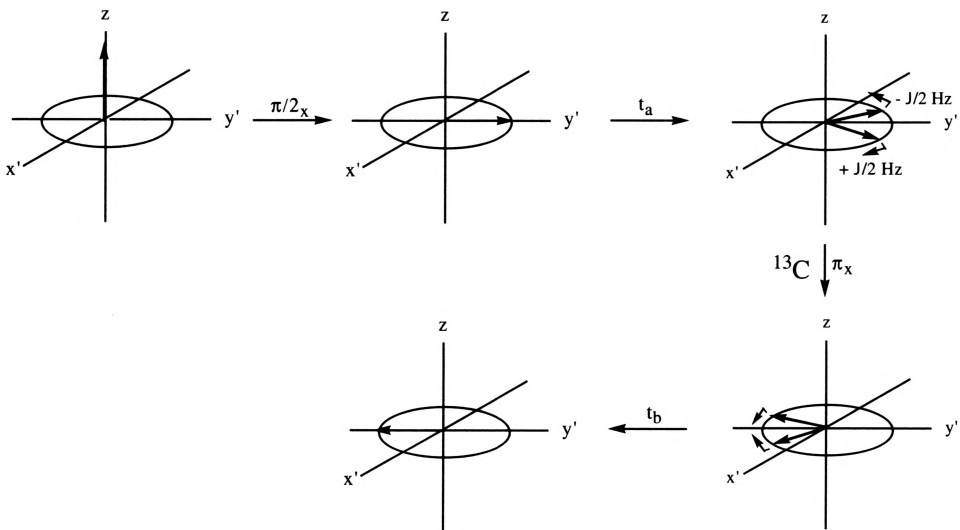


Figura 78 - Influência numa seqüência spin-eco num dubleto correspondendo ao acoplamento  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ .

Numa experiência APT, usa-se a seqüência de impulsos mencionada mantêm-se as condições de acoplamento durante o primeiro período de evolução e aplica-

se uma frequência de desacoplamento durante o segundo período de evolução e período de aquisição (Figura 79). Estas condições dão lugar a modulação  $J$  da amplitude, mas também ao desacoplamento que assegurando que cada carbono surja como singleto. A amplitude de sinal do espectro depende do ângulo  $\alpha$  que é função de  $J_{CH}$ , e do tempo de evolução.

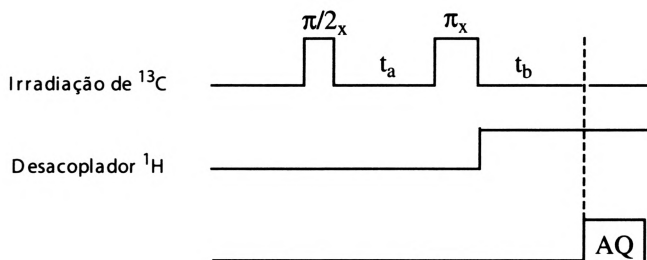


Figura 79 - Sequência APT.

Como os grupos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  possuem diferentes efeitos de modulação, determinadas pela multiplicidade do carbono durante o tempo de evolução, o sinal resultante pode ser positivo ou negativo.

Na Figura 80 ilustra-se a influência do acoplamento  $V_{CH}$  durante o primeiro período de evolução, isto é o efeito de modulação para diferentes multiplicidade até  $t_a = 1/J$  s. Um carbono quaternário permanece ao longo do eixo  $+y$  qualquer que seja o período de tempo  $t_a$  uma vez que não está sujeito a acoplamento. Mas com um grupo metino, os dois vectores do dubleto evoluem a  $\pm J/2$  Hz, tendo rodado meio ciclo ao fim desse período  $t_a = 1/J$  s conduzindo a um posicionamento  $-y$ . Nas mesmas condições, os vectores do grupo metileno que evoluem a  $\pm J$  Hz irão alinhar-se com o  $+y$  enquanto que, os vectores do grupo metilo, que evoluem a  $\pm J/2$  e  $\pm 3/2$  Hz, irão terminar com orientação  $-y$ .

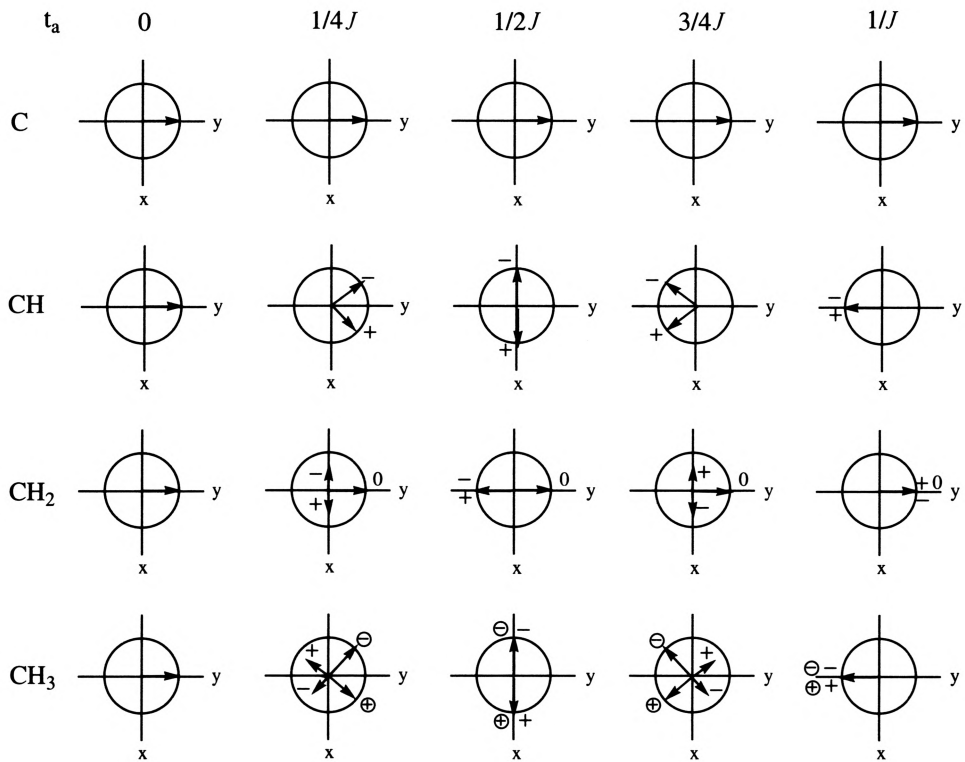


Figura 80 - Evolução do vector magnetização do carbono sob a influência do acoplamento  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ .

Na Figura 81 apresenta-se o efeito de uma sequência de modulação  $/\text{-spin}$  eco na intensidade do sinal, em função do tempo de evolução.

A Figura 82 apresenta um exemplo de espectro obtido em condições APT. Para o traçado que se apresenta foi seleccionado um tempo de evolução tal que os grupos CH e CH<sub>3</sub> dão lugar a sinais negativos e os grupos C e CH<sub>2</sub> sinais positivos.

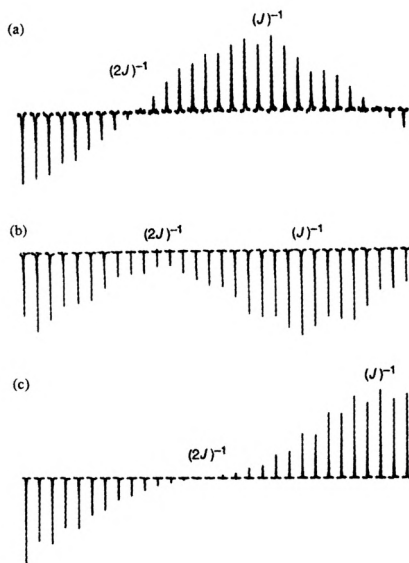


Figura 81 - Modulação  $J$ -spin eco da intensidade do sinal: a) dubleto de  $\text{CHCl}_3$ ; b) tripleso de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; c) quarteto de  $\text{CH}_3\text{OH}$  (figura reproduzida a partir da referência 4 com autorização dos autores).

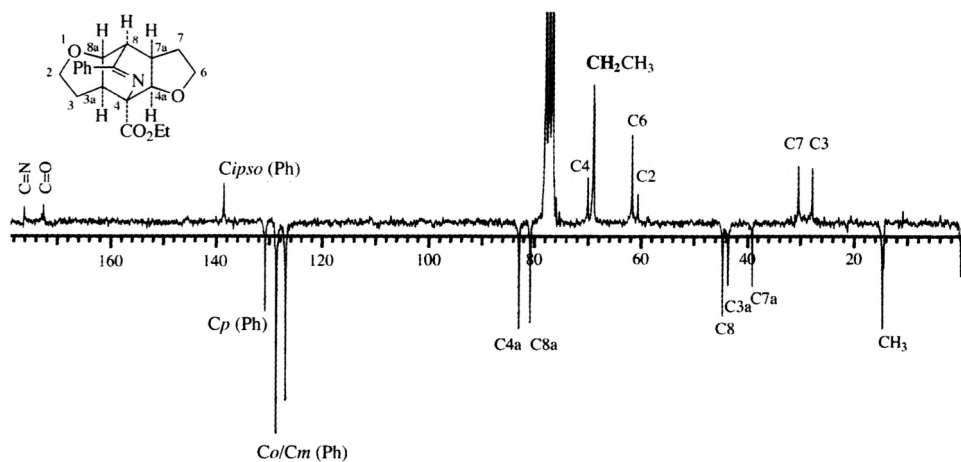


Figura 82 - Espectro resultante de uma experiência APT.

## 6.2. MÉTODOS DE TRANSFERÊNCIA DE POLARIZAÇÃO

Os métodos de transferência de polarização são técnicas que permitem aumentar a intensidade de sinais através duma transferência da maior diferença de população de spins que tenham uma constante magnetogírica grande. É o caso do  $^1\text{H}$ , para spins a eles acoplados que tenham constante pequena, *e.g.*  $^{13}\text{C}$  ou  $^{15}\text{N}$ .

Os diagramas de energia apresentados na Figura 83 destinam-se a ilustrar o fundamento destes métodos para o par  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  considerando uma situação em que a abundância natural dos núcleos fosse de 100%. No equilíbrio térmico a população dos quatro níveis entre os quais ocorrem transições de spin corresponde a uma distribuição de Boltzmann. As diferenças de população para as transições associadas aos prótons e aos carbonos são respectivamente,  $2\Delta H$  e  $2\Delta C$ . Como a razão  $2\Delta H/2\Delta C$  corresponde a  $\gamma_{\text{H}}/\gamma_{\text{C}} \sim 4$ , a intensidade dos sinais dos prótons será quatro vezes superior à dos carbonos.

Aplicando um impulso selectivo fraco é possível conseguir a inversão de uma só das linhas do duplete do próton, por exemplo  $\text{H}^1$ . Este fenómeno origina uma inversão da diferença de população da correspondente transição. O impulso não afecta  $\text{H}^2$  dando origem a um sinal sem alteração de intensidade relativamente à observada antes da inversão.

Mas, a inversão introduzida tem como consequência alterar ambas as diferenças de população correspondentes às transições de spin do  $^{13}\text{C}$ : a diferença de população de  $\text{C}^1$  passa a ser  $-2\Delta H + \Delta C$  enquanto que a de  $\text{C}^2$  será  $2\Delta H + \Delta C$ . O resultado da operação consiste na transferência da diferença de população inicialmente as-

sociada aos prótons para os carbonos. Uma vez que  $J_{CH}$  é quatro vezes maior do que  $J_{CC}$ , as transições C apresentam intensidades relativas -3:5 correspondendo portanto a um espectro com a ressonância de  $C_1$  invertida e com intensidade três vezes superior à intensidade dum espectro de carbono de um único impulso, enquanto a ressonância de  $C_2$  é cinco vezes mais intensa.

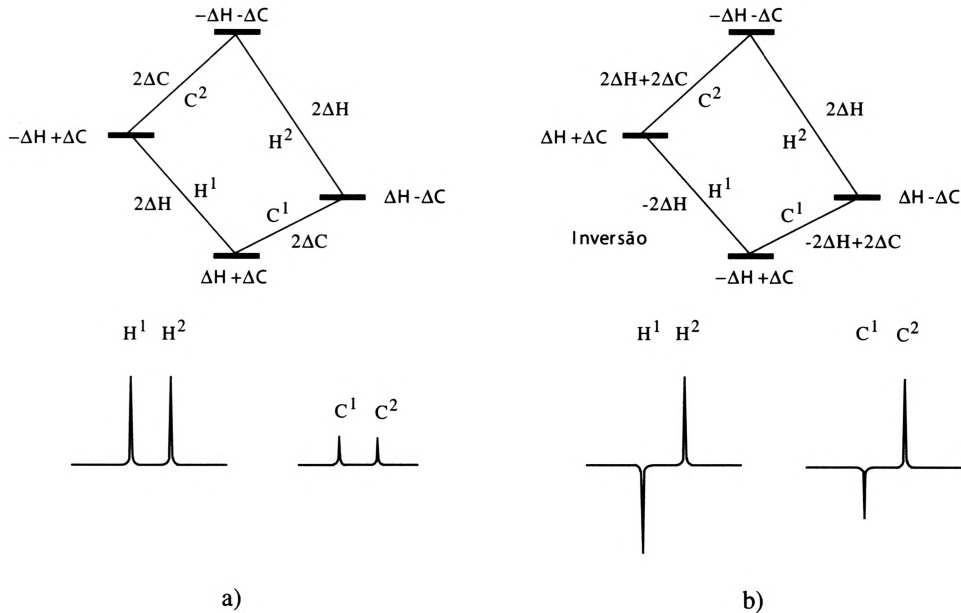


Figura 83 - Transferência de polarização para um sistema  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ : a) resultado da aplicação dum impulso de excitação; b) resultado da inversão selectiva da transição  $\text{H}^1$ .

### 6.2.1. Incremento de Sensibilidade por Transferência de Polarização - INEPT

("Insensitive Nuclei Enhanced by Polarisation Transfer")

A técnica INEPT permite transferência de polarização não-selectiva entre spins. Usualmente usa-se para transferir a grande diferença de população de núcleos  $^1\text{H}$  para núcleos de baixa sensibilidade tais como  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ , etc. O efeito de intensificação de sinais numa experiência INEPT é mais significativo do que o efeito Overhau-

ser nuclear, NOE, técnica que também afecta a intensidade de sinais (ver capítulo 4).

A sequência INEPT, cujo módulo se encontra representado na Figura 84, permite a inversão de metade de cada dubleto dum sistema XH independentemente do desvio químico.

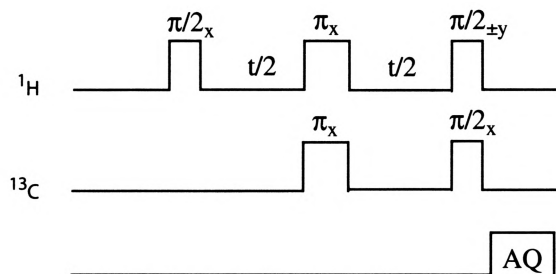


Figura 84 - Sequência INEPT.

Na experiência, todos os prótons são excitados por aplicação dum impulso  $\pi/2$  e depois deixados evoluir sob o efeito do desvio químico e do acoplamento heteronuclear com os núcleos X. Após um período de evolução  $t/2$  os vectores magnetização dos prótons sofrem o efeito dum impulso  $\pi_x$  que permite a refocagem do desvio químico durante o segundo período de evolução  $t/2$ . A aplicação simultânea dum impulso  $\pi_x$  aos núcleos X garante que o acoplamento heteronuclear continue a evoluir com inversão do sentido da precessão dos vectores dos prótons.

A sequência INEPT é uma sequência spin-eco na qual apenas é necessário considerar a evolução do acoplamento. Para um sistema XH, um valor de  $t/2 = 1/4t$  para o período de evolução total  $t$  ( $t/2 = 1/4t$ ) deixa os dois vectores dos prótons em anti-fase ao longo de  $+x$  e  $-x$ , pelo que o subsequente impulso  $\pi/2_{\pm y}$  (H) alinha os vectores ao longo de  $+z$  e  $-z$ . O resultado será a inversão de metade do dubleto do próton e como consequência inversão de metade do dubleto dos spins X que, por transferência de polarização, será de maior intensidade (Figura 85). O impulso  $\pi/2$  (X) é um impulso de medida que permite observar o sinal de X com a nova diferença de população criada.

Repetindo a experiência com a fase do último impulso a  $-y$  sobre o próton, obtêm-se um efeito oposto relativamente à fase das linhas, isto é, o componente  $-z$



será agora o +z e vice versa. O dupletto correspondente aos spins H será invertido dando origem à inversão do dupletto dos spins X (Figura 86).

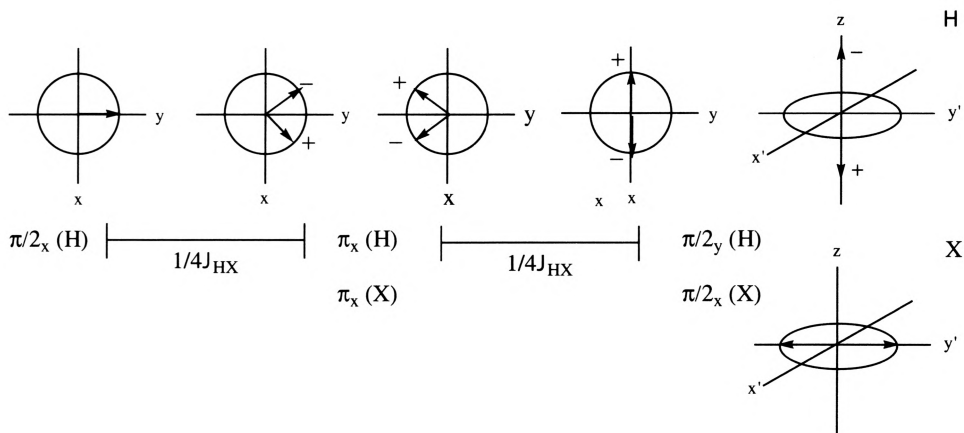


Figura 85 - Evolução da magnetização de  $^1\text{H}$  durante uma sequência INEPT mantendo a magnetização natural.

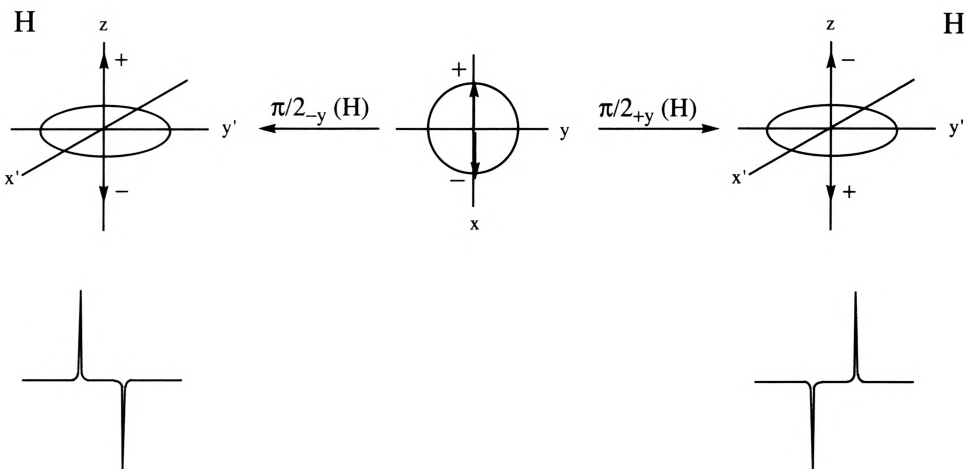


Figura 86 - Resultado da inversão de fase do último impulso sobre o próton na sequência INEPT e os respectivos espectros do dupletto de  $^1\text{H}$ .

Por subtração do resultado das duas experiências obtêm-se a soma da contribuição da magnetização proveniente da transferência de polarização mas a magnetização natural é cancelada. Aplicando uma sequência de INEPT em que a fase do segundo impulso  $\pi/2$  (H) alterna entre +y e -y, o resultado corresponde à subtrac-

ção referida e consequentemente a um INEPT com cancelamento da magnetização natural.

No caso dum sistema  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ , o resultado dum sequência INEPT com cancelamento da magnetização natural é a transferência de polarização não-selectiva dos prótons para todos os carbonos com constante de acoplamento  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  apropriada. Todos os efeitos dos desvios químicos de  $^1\text{H}$  são removidos do espectro de carbono treze e os grupos metino são dubletos com um padrão de intensidade  $+1:-1$ , os grupos metileno são tripletos com intensidade  $+1:0:-1$  (o triplete é efectivamente formado por dois dubletos que através da transferência de polarização contribuem para a linha central com  $+1:-1$  anulando-se). Os grupos metilo serão quartetos com o padrão de intensidade  $1:1$  (T a b e l a 15).

Tabela 15

Intensidade relativa das linhas do multiplexo de  $^{13}\text{C}$  em: a) multiplexo convencional; b) na experiência INEPT com magnetização natural; c) na experiência INEPT com cancelamento da magnetização natural

	a)	b)	c)
CH	1 1	-3 +5	-1 +1
CH <sub>2</sub>	1 2 1	-7 +2 +9	-1 0 +1
CH <sub>3</sub>	1 3 3 1	-11 -9 +15 +13	-1 -1 +1 +1

A utilidade deste método de transferência de polarização reside no aumento de intensidade que é conseguida para núcleos que têm constantes magnetogiricas baixas e tempos de relaxação longos.

Na Figura 87a) apresenta-se o espectro  $^{15}\text{N}$  de uma solução aquosa de  $^{15}\text{NH}_4^+$  que, com uma sequência de um impulso, é um quinteto. O traçado b) é o resultado dum experiência INEPT. As linhas exteriores estão bastante intensificadas havendo cancelamento das linhas interiores, tal como acontece no caso dum triplete. É importante recordar que o isótopo  $^{14}\text{N}$ , com abundância natural de 99,6%, tem spin nuclear  $I = 1$  e dá origem a sinais largos com pouca utilidade relativamente à determinação estrutural. O núcleo  $^{15}\text{N}$ , com  $I = 1/2$ , é mais útil mas tem abundância natural de apenas 0,4 % e  $\gamma = -2,712$  o que torna difícil a obtenção de espectros de

rmn de  $^{15}\text{N}$  ( $\gamma < 0$  significa que o momento magnético e o spin nuclear têm direções opostas). A técnica de impulsos usando a sequência INEPT, ou outras técnicas de transferência de polarização (*e.g.* DEPT), são particularmente importantes para tornar acessível a espectroscopia de rmn de  $^{15}\text{N}$ .

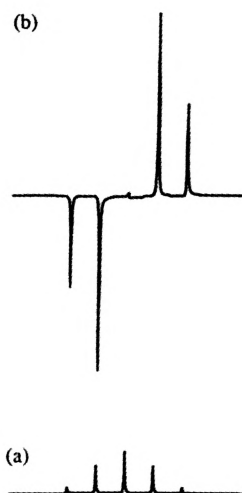


Figura 87- Espectro de rmn de  $^{15}\text{N}$  (40.6 MHz) de  $^{15}\text{NH}_4^+$  em água: a) sem transferência de polarização; b) usando INEPT.

A sequência INEPT pode efectuar-se introduzindo uma alteração que permite que a componente da magnetização anti-fase tenha precessão em fase antes da aquisição. Para proceder a esta experiência, designada por INEPT refocado, à sequência anteriormente apresentada é adicionado um período de evolução, um impulso e um segundo período de evolução com o objectivo de que a magnetização dos spins X sofra refocagem como resultado do acoplamento XH que corresponde a uma nova sequência spin-eco destinada a remover a dependência do desvio químico. Esta sequência de impulso dá origem a um espectro com um aumento de intensidade produzido pela transferência de polarização. Numa experiência INEPT poderá ainda incluir-se um impulso de desacoplamento durante a aquisição permitindo obter um espectro em que todos os sinais são singletos, mantendo-se o aumento de intensidade que resultou da transferência de polarização (Figura 88).

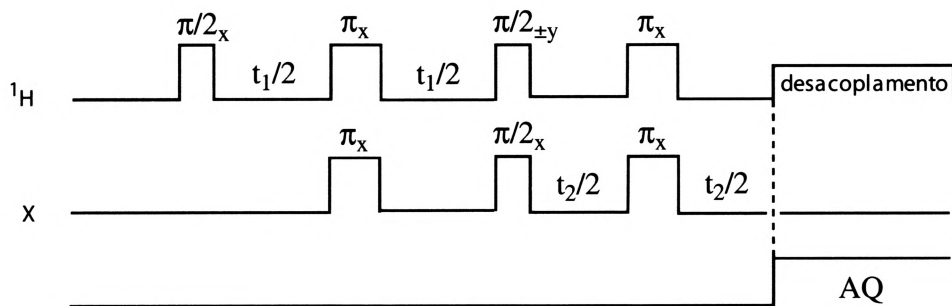


Figura 88 - Sequência INEPT refocada e desacoplado.

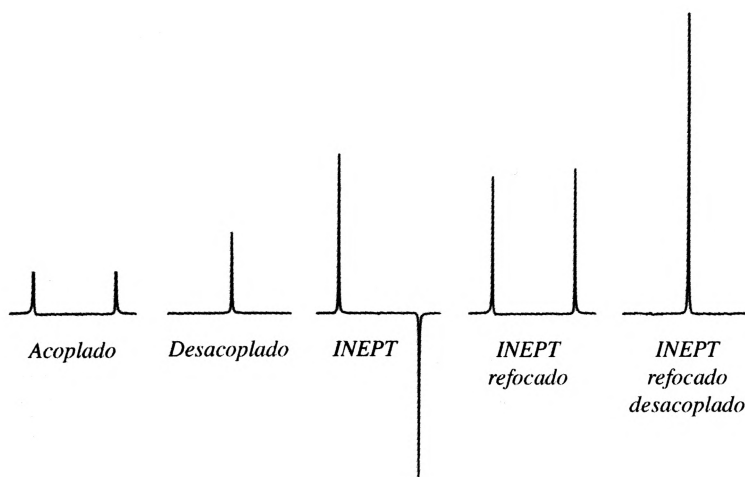


Figura 89 - Espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  do ácido fórmico ilustrando o aumento de intensidade resultante das transferência de polarização, bem como diferentes versões de experiências INEPT.

Na Figura 89, relativa a espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  do ácido fórmico, comparam-se os resultados duma experiência de um impulso com os de experiências sob condições INEPT.

Uma segunda aplicação da sequência INEPT permite obter espectros seleccionados pela multiplicidade. Isto consegue-se através da selecção do tempo de refocagem  $t_2$  na sequência INEPT refocado. Escolhendo  $t_2 = 1/2$  verifica-se a refocagem completa dos dubletos, mas tripletos e quartetos permanecem em anti-fase e não aparecem no espectro. Obtem-se assim um sub-espectro que só contém os grupos metino, tal como decorre das intensidades de sinal resultantes para a experiência em que  $t_2 = 1/2$  ilustrada na Figura 90 (com  $t_2 = 180/t_2$ ). Repare-se que numa se-

quência INEPT os núcleos sem acoplamento protônico não aparecem no espectro por não poderem sofrer transferência de polarização.

140

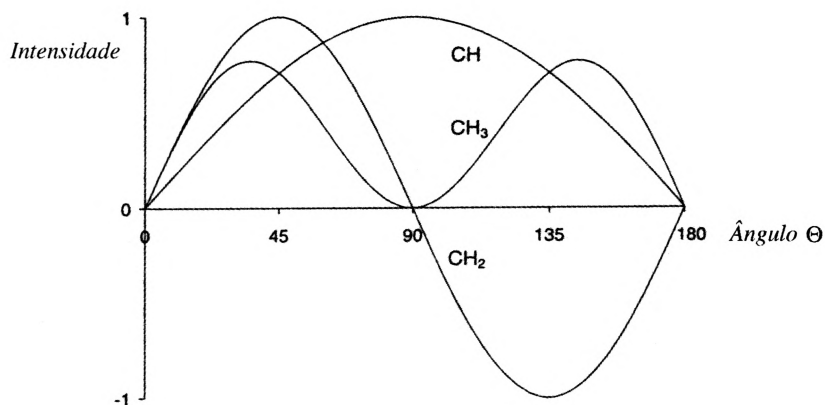


Figura 90 - Variação da intensidade do sinal do carbono numa experiência INEPT refocada em função do tempo de evolução  $t$  ( $\theta = 180/t_2$ ).

Registrando três espectros para valores de  $t_2$  de tal forma que  $\theta$  seja igual a  $45^\circ$ ,  $90^\circ$  e  $135^\circ$  é possível diferenciar os grupos CH,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ . A experiência de  $90^\circ$  corresponde a seleccionar  $t_2 = 1/2e$  e dará um sub-espectro apenas com grupos metino para  $\theta = 45^\circ$  observam-se os três tipos de carbonos. Para  $\theta = 135^\circ$  observam-se os três tipos de carbonos, aqui com os grupos metileno invertidos.

#### 6.2.2. Incremento sem Distorção por Transferência de Polarização - DEPT

(«Distortionless Enhancement by Polarization Transfer»)

O DEPT é também uma técnica que envolve transferência de polarização com utilidade para observar núcleos de  $\nu$  baixo que estejam acoplados com núcleos de  $\nu$  elevado tais como  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  ou  $^{31}\text{P}$ .

Numa sequência DEPT para um sistema de spins  $^1\text{H-X}$  ( $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ , por exemplo) remove-se a polarização natural do X, para obter espectros de rnm de X que resultam simplesmente da polarização que os prótons transmitem aos carbonos que lhe

estão directamente ligados. No caso dos espectros de rnm de  $^{13}\text{C}$  é possível editar espectros que individualizam os grupos  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  ou  $\text{CH}$ . Nesta experiência DEPT, que não pode ser analisada por um simples modelo vectorial, os carbonos quaternários não dão origem a qualquer sinal nas condições de polarização. Por essa razão referiremos os resultados experimentais não tentando justificá-los ou explicá-los. Apresenta-se simplesmente a sequência de impulsos que é a representada na Figura 91.

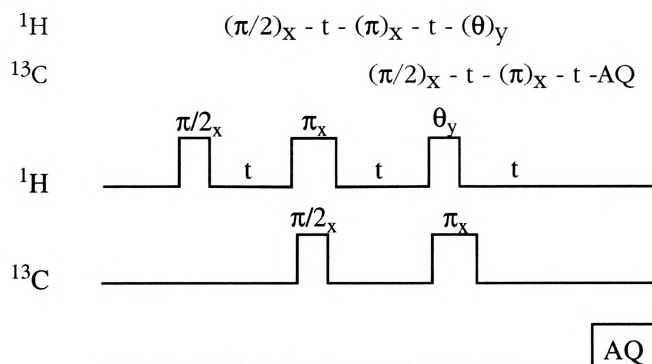


Figura 91 - Sequência DEPT.

A intensidade do sinal para os grupos metino, metileno e metilo varia de maneira diferente com a variação da largura do impulso . Na Tabela 16 está indicado o efeito na intensidade do sinal dos diferentes grupos de experiências DEPT para  $\theta = \pi/4$ ,  $\pi/2$  e  $3\pi/4$ . Registando três espectros separados, correspondendo a estas três condições experimentais, e efectuando adições ou subtrações adequadas destes espectros obtêm-se três sub-espectros separados cada um correspondente a um dos tipos de carbonos.

Tabela 16

Sinal de ressonância de múltiplos em espectros DEPT

	DEPT- $\pi/4$	DEPT- $\pi/2$	DEPT- $3\pi/4$
CH	+	+	+
$\text{CH}_2$	+	0	-
$\text{CH}_3$	+	0	+

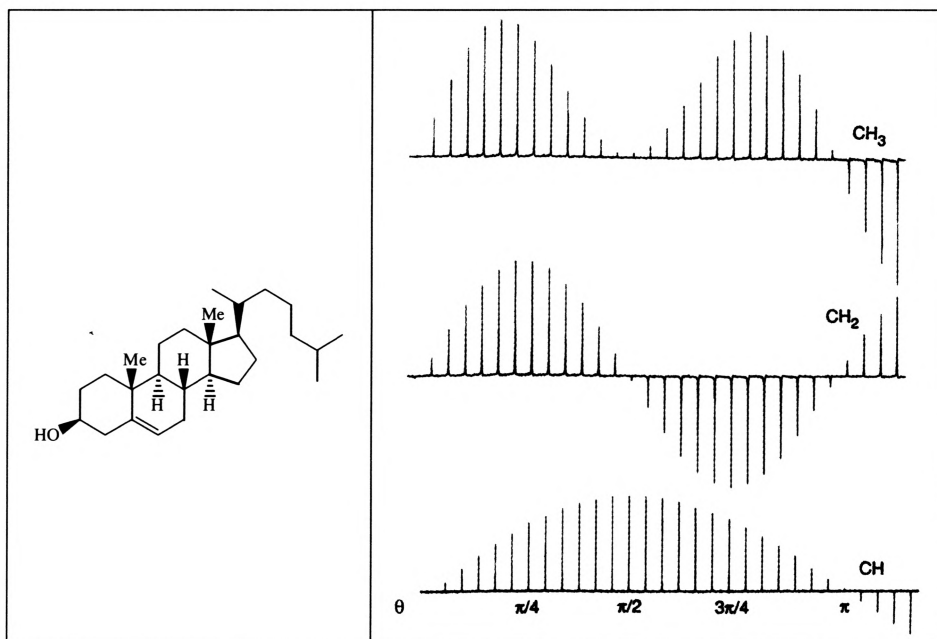


Figura 92- Variação da intensidade do sinal em função de  $\theta$  para os grupos metino, metileno e metilo do colesterol (figura reproduzida a partir da referência 8 com autorização dos autores).

Na Figura 92 apresenta-se um gráfico de intensidade dos sinais em função de usando como exemplo ilustrativo a molécula de colesterol. Vemos que o sinal dos grupos metilo e metileno têm intensidade máxima para  $\theta = \pi/4$  e anulam-se para  $\theta = \pi/2$  enquanto a intensidade dos grupos metino atinge um máximo positivo para este valor de  $\theta$ . Para  $\theta = 3\pi/4$  o sinal dos grupos metileno atinge um máximo negativo e os grupos CH e  $\text{CH}_3$  têm sinal positivo.

Usualmente numa experiência DEPT só se regista um único espectro correspondente a  $\theta = 3\pi/4$ . A informação obtida a partir desta experiência é normalmente suficiente para poder distinguir os vários tipos de carbonos. Em particular quando não existem grupos metilo ou quando os grupos metilo são facilmente identificáveis com base nos seus desvios químicos. Os sinais dos carbonos quaternários não são detectados por esta técnica depender da transferência de polarização. A comparação dum espectro DEPT com o espectro normal de  $^{13}\text{C}$  permite a identificação destes carbonos.

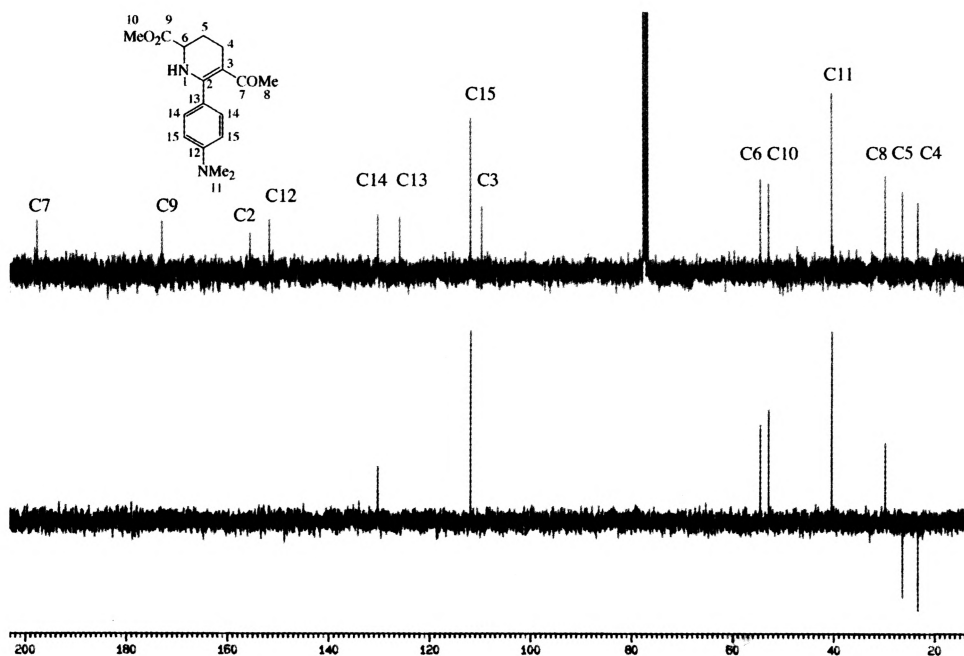


Figura 93 - Espectro de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protônico total e o resultado de uma experiência DEPT ( $\theta = 3\pi/4$ , grupos  $\text{CH}_2$  negativos; grupos  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}$  positivos).

Na Figura 93 apresenta-se como ilustração o espectro de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protônico total e o resultado duma sequência DEPT com  $\theta = 3\pi/4$  para uma tetra-hidropiridina. Distingem-se os sinais positivos para os grupos  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}$  e negativos para os grupos  $\text{CH}_2$  e a ausência dos carbonos quaternários.



### 6.3. MEDIÇÃO DE TEMPOS DE RELAXAÇÃO LONGITUDINAL E TRANSVERSAL

A medição do tempo de relaxação longitudinal (spin-rede)  $T_1$  requer a perturbação do sistema de spins a partir do equilíbrio térmico e a observação do seu regresso ao equilíbrio. Uma sequência de impulsos como se representa na Figura 94 permite criar as condições apropriadas à experiência e designa-se por sequência de inversão-recuperação.

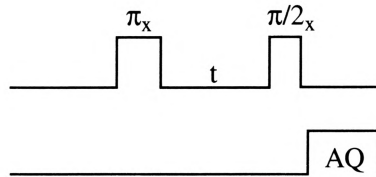


Figura 94 - Sequência de inversão-recuperação.

Aplicando o impulso  $\pi_x$  provoca-se a inversão de população e o vector magnetização ficará alinhado com o eixo  $-z$ . A magnetização irá regressar progressivamente ao equilíbrio como resultado da relaxação longitudinal podendo atingir a recuperação total, isto é, a magnetização alinhada com  $+z$  ( $t \sim 5T_1$ ). Como a magnetização ao longo de  $z$  não é detectável, é necessário aplicar o impulso  $\pi/2_x$  que alinha a magnetização ao longo do eixo  $y$  e permite a medição (Figura 95).

A velocidade de recuperação depende de  $T_1$  de forma que para um tempo  $t$  a magnetização detectada  $M_t$  corresponde a:

$$M_t = M_0(1 - 2e^{-t/T_1})$$

Efectuando uma série de ciclos com diferentes valores de  $t$ , o tempo de relaxação  $T_1$  pode determinar-se a partir dum gráfico de  $\ln(M_t - M_0)$  vs.  $t$  cujo declive é  $1/T_1$ .

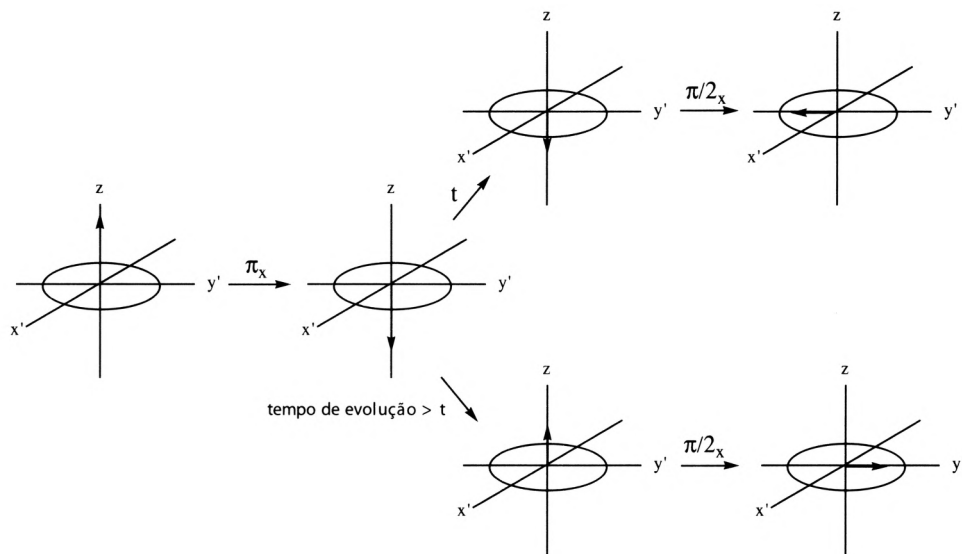


Figura 95 - Processo de inversão-recuperação.

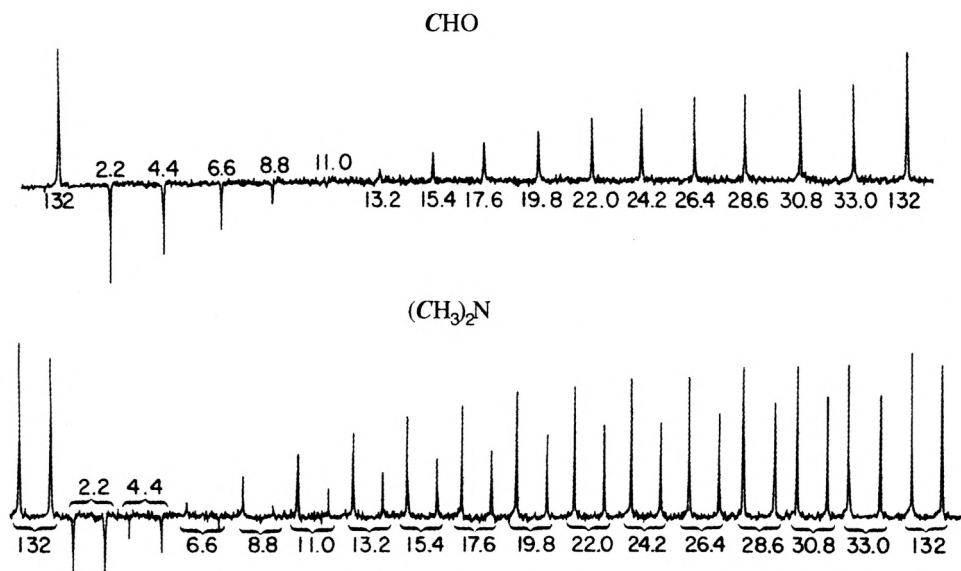


Figura 96 - Experiência de inversão-recuperação duma solução de dimetilformamida (20% em  $\text{CDCl}_3$ ) registada a 309 K num instrumento que opera a 22,6 MHz (retirado da referência 10).

A Figura 96 apresenta o resultado de uma experiência de inversão-recuperação para uma amostra de dimetilformamida onde se evidencia a variação da intensidade dos sinais em função do valor de  $t$ .

É possível igualmente a medição do tempo de relaxação transversal (spin-spin)  $T_2$  se a contribuição da não-homogeneidade do campo magnético for removida. A estratégia é a utilização de uma sequência spin-eco cujo resultado se apresenta na Figura 97.

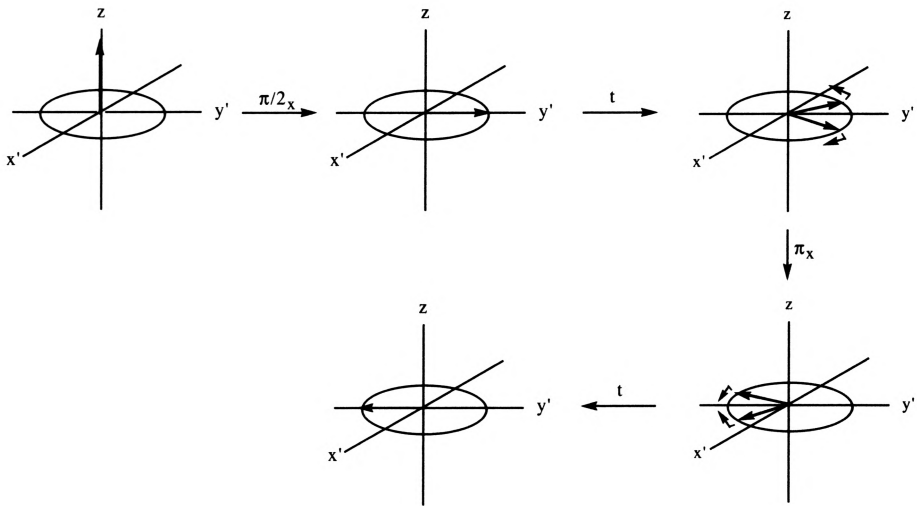


Figura 97- Sequência de impulsos que permite a medição de  $T_2$ .

O vector magnetização, alinhado com o eixo  $y$  após aplicação dum impulso  $\pi/2$ , perde coerência de fase no plano  $xy$  devido às diferentes velocidades de precessão dos núcleos sujeitos a campos magnéticos ligeiramente diferentes. A aplicação dum impulso  $\pi$  provoca a inversão da magnetização no plano  $xy$ . Após um tempo  $t$  ocorre refocagem dando um eco que pode ser detectado. Esta última sub-sequência é repetida  $n$  vezes variando o valor de  $t$ :  $7\tau/2_x - [t - 7\tau_x - t - \text{eco}]_n$  (Figura 98).

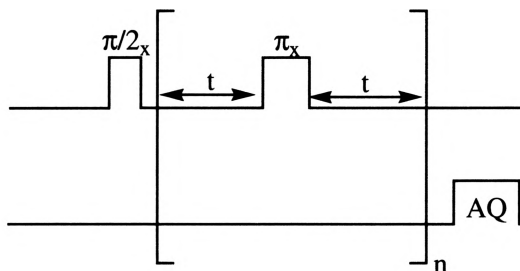


Figura 98 - Sequência que permite a medição de  $T_2$ .

A intensidade do sinal registado para cada eco decai com a velocidade  $1/T_2$  de tal forma que um gráfico de

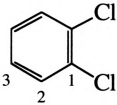
$$\ln(M_y - M_y^0) \text{ vs. } t$$

dá origem a uma recta com o declive  $-1/T_2$ .

Na Tabela 17 são apresentados valores típicos de  $T_1$  e  $T_2$  para o caso do 1,2-diclorobenzeno. De realçar a grande diferença de valores de tempos de relaxação longitudinal observada para os grupos CH em relação ao caso do carbono quaternário: o carbono C-1 tem o maior valor de  $T_1$ , por não ter prótons directamente ligados. No entanto, C-1 tem o menor valor de  $T_2$  em consequência da proximidade do cloro. Efectivamente, núcleos com momento quadruplar (*e.g.*  $^{14}\text{N}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ , etc.) provocam relaxação mais rápida, efeito que normalmente se evidencia mais facilmente em  $T_2$ .

Tabela 17

Tempos de relaxação para os carbonos assinalados do 1,2-diclorobenzeno

	$T_1$ (s)	$T_2$ (s)
	C-1	66
C-2	7,8	7,7
C-3	6,3	6,4

(Página deixada propositadamente em branco)

## 7. ESPECTROS BIDIMENSIONAIS

As experiências unidimensionais até agora descritas envolvem um processo em três fases: preparação, evolução e aquisição (ver pag 122). O espectro depende em cada caso da natureza da preparação e da duração do tempo de evolução. Quando se utiliza um tempo de evolução fixo, a transformada de Fourier (FT) do FID obtido dá origem a um sinal que é função da frequência. Corresponde ao traçado de um espectro de rnm unidimensional clássico.

As experiências bidimensionais tem como base a mesma estrutura temporal mas uma diferença importante - faz-se variar o tempo de evolução  $t_1$ . Aumentando o período de evolução  $t_1$  dum quantidade constante  $\Delta t_1$  ao longo de  $n$  experiências com a mesma sequência de impulsos, o sinal detectado é dependente de uma variável  $t_1$  e de outra  $t_2$  -  $S(t_1, t_2)$ . O sinal pode ser submetido a duas transformadas de Fourier relativamente a  $q$  e  $t_2$ . Obtêm-se assim duas variáveis de frequência  $\nu_1$  e  $\nu_2$ .

$$S(t_1, t_2) \xrightarrow{\text{TF em } t_2} S(t_1, \nu_2) \xrightarrow{\text{TF em } t_1} S(\nu_1, \nu_2)$$

Pode obter-se um espectro de rnm 2D sempre que a uma variação sistemática do período de evolução,  $t_2$ , corresponda uma variação periódica dum propriedade do sistema de spins função do tempo  $q$ .

Um espectro com dois domínios de frequência  $\nu_1$  (ou  $\nu_1$ ) e  $\nu_2$  (ou  $\nu_2$ ) é portanto possível sempre que exista uma grandeza medida que seja função de duas variáveis independentes,  $q$  e  $t_2$ . Consideremos um sistema constituído por um próton sem

acoplamento (e.g.  $\text{CHCl}_3$ ) e analisemos o efeito duma seqüência constituída por dois impulsos  $\pi/2$  usando o modelo vectorial (Figura 99 e 100). A aplicação do primeiro impulso  $\pi/2$  coloca a magnetização no plano  $x'-y'$  orientada segundo  $+y'$ . Após um tempo de evolução, esta terá evoluído de acordo com o desvio químico, isto é, o vector magnetização terá rodado cerca de  $2\pi\nu t_1$  graus. A aplicação do segundo impulso  $\pi/2$  colocará a respectiva componente segundo  $y'$  orientada ao longo do eixo  $-z$  enquanto que a componente  $x'$  não será afectada continuando o seu movimento de precessão no plano  $x'-y'$ . É este que produzirá o FID que é detectado. A transformada de Fourier deste FID dará origem a um espectro contendo uma única ressonância, com intensidade dependente de  $\sin 2\pi\nu t_1$  e um desvio químico de  $\nu$  Hz no domínio de frequência  $\tilde{\nu}$ .

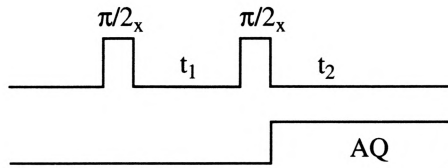


Figura 99 - Exemplo duma seqüência bidimensional.

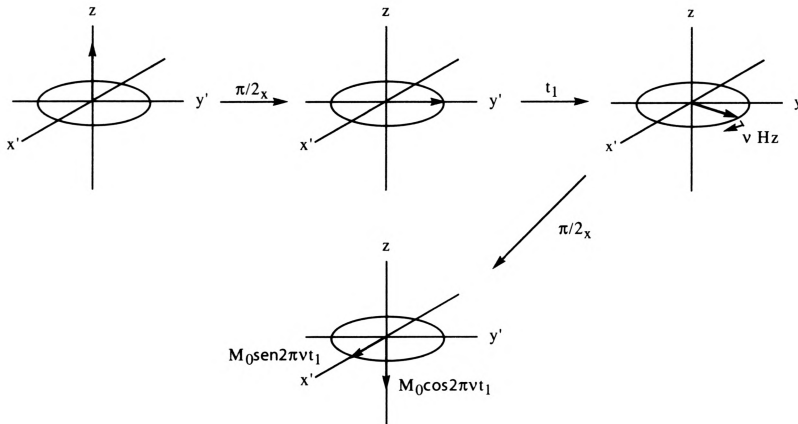


Figura 100 - Efeito duma seqüência bidimensional sobre um sistema constituído por um spin não-acoplado.

Efectuando esta experiência com  $\nu = 0$  obtemos uma seqüência de impulsos que é equivalente à aplicação dum impulso cujo resultado é simplesmente a inversão do vector magnetização relativamente ao equilíbrio. Como não há magneti-

zação transversal não haverá sinal detectado. Mas se a experiência for repetida um determinado número de vezes com  $t_1$ , aumentando progressivamente uma quantidade uniforme a partir do valor zero e os FID forem armazenados separadamente, é já possível o desenvolvimento de magnetização, segundo  $x$ , durante o período de evolução. Há um aumento progressivo da intensidade do sinal que atingirá um máximo quando a evolução corresponder a um ângulo  $\pi/2$ . Para valores superiores de  $t_1$  começa a verificar-se diminuição da componente segundo  $x$  até atingir o valor zero tornando-se em seguida negativa. Há, portanto, uma variação sinusoidal (Figura 101a). A transformada de Fourier de cada um dos FIDs produz uma série de espectros contendo uma única ressonância cuja intensidade varia de acordo com  $\sin 2\pi\nu t_1$ . A intensidade da ressonância função do tempo corresponderá a outro FID no domínio  $t_1$  gerado artificialmente (Figura 101b). Aplicando uma transformada de Fourier, obtêm-se uma única ressonância com um desvio químico de  $\nu$  Hz no domínio de frequência  $f_1$

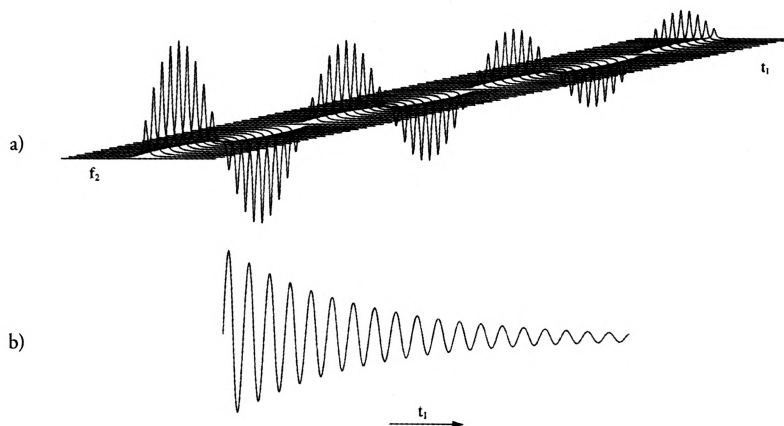


Figura 101 - a) Modulação de amplitude do singlete do próton de  $\text{CHCl}_3$  em função do período de evolução  $t_1$ ; b) A variação de intensidade representada em a) corresponde a um FID no domínio  $t_1$ .

A combinação do novo domínio de frequência com o domínio convencional produz um espectro bidimensional que, no exemplo apresentado, tem a mesma frequência  $\nu$  Hz nas duas dimensões. A intensidade do pico está expressa na



terceira dimensão, segundo a vertical (Figura 102a). Usualmente os espectros bidimensionais apresentam-se na forma de curvas de nível num espaço bidimensional sobre os eixos das duas frequências sendo a intensidade de cada pico representada pela densidade dos níveis tal como ilustrado na Figura 102b.

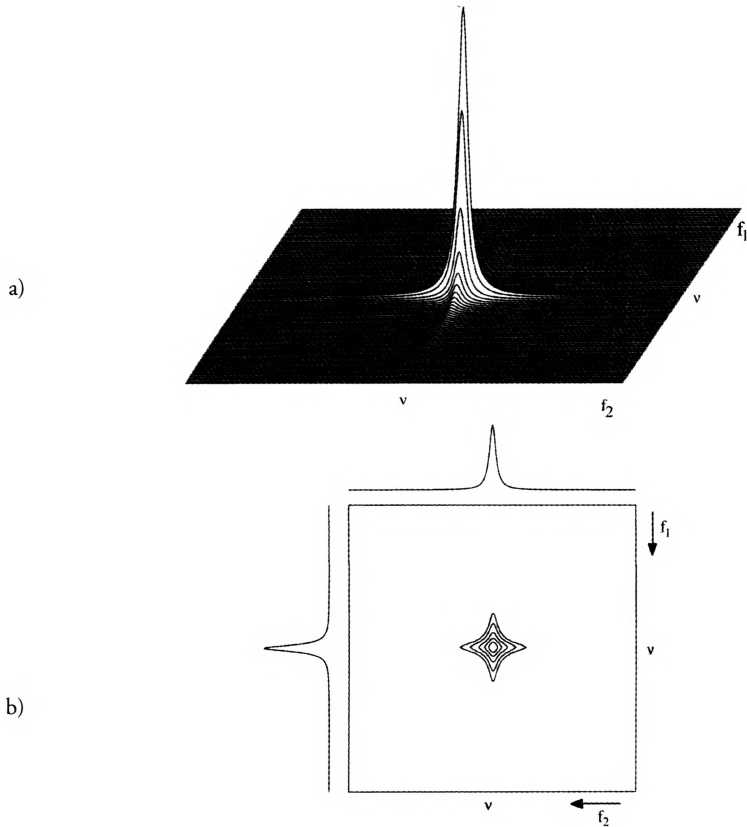


Figura 102 - a) Espectro bidimensional resultante da aplicação da sequência da Figura 99 a uma amostra contendo apenas um spin não acoplado; b) Representação do espectro de a) usando curvas de nível.

O exemplo simples do espectro bidimensional apresentado na Figura 102, não adiciona qualquer informação de interesse relativamente aos espectros unidimensionais e, como tal, não é mais do que uma curiosidade. Sucede porém que tirando partido de existência de mecanismos de transferência de magnetização conseguidos através duma adequada selecção de sequências de impulsos é possível conseguir

que um espectro bidimensional contenha não só, o registo dos picos equivalentes aos do espectro unidimensional que se situam sobre a diagonal, mas ainda picos correspondentes a núcleos entre os quais exista transferência de magnetização coerente via acoplamento escalar / ou transferência de magnetização não coerente, via NOE ou processos de permuta química.

Podem registar-se essencialmente dois tipos de espectros bidimensionais, um dos tipos resulta da chamada espectroscopia 'resolvida em  $\mathcal{J}$  (/resolved') e o outro 'espectroscopia de correlação' ('correlated spectroscopy').

A espectroscopia resolvida em  $\mathcal{J}$  caracteriza-se por apresentar informação sobre os acoplamentos escalares num dos eixos de frequência  $f_1$  enquanto o outro eixo  $f_2$  é relativo a desvio químico, permite resolver todos os  $\mathcal{J}$  ou acoplamentos escalares. Na experiência bidimensional resolvida em  $\mathcal{J}$  homonuclear (*e.g.*  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ), o impulso  $\tau/2$  inicial é seguido por um período de evolução  $q$  no meio do qual é inserido um impulso  $\tau$ . São registados uma série de espectros com incrementos de  $q$  e feito o respectivo processamento matemático. Como nas condições da experiência, apenas se desenvolve o acoplamento durante o período de evolução, a informação  $f_1$  é somente relativa ao acoplamento. A informação  $f_2$  corresponde a todo o espectro como usualmente. Na Figura 103 apresenta-se esquematicamente um espectro bidimensional homonuclear (*Off*) resolvido em  $\mathcal{J}$  para um tripleto e um quarteto. A projecção no eixo  $f_2$  corresponde a um espectro desacoplado, isto é, cada sinal surge como singleto. A projecção dos sinais individuais sobre  $f_1$  permite a análise dos multipletos separadamente tornando possível a medição directa das constantes de acoplamento homonuclear. Este método é bastante útil para a caracterização de moléculas grandes que apresentem espectros de elevada complexidade devido a sobreposição de multipletos.

Na versão heteronuclear da experiência bidimensional 'resolvida em  $\mathcal{J}$ , os desvios químicos dos spins  $X$  (*e.g.*  $^{13}\text{C}$ ) surgem em  $f_2$  e os acoplamentos com o heteronúcleo, tipicamente prótons, são apresentados em  $q$ . Assim, a dimensão  $f_1$  permite a análise da multiplicidade das várias ressonâncias bem como a medição das constantes heteronucleares  $\mathcal{J}_{XZ}$ .

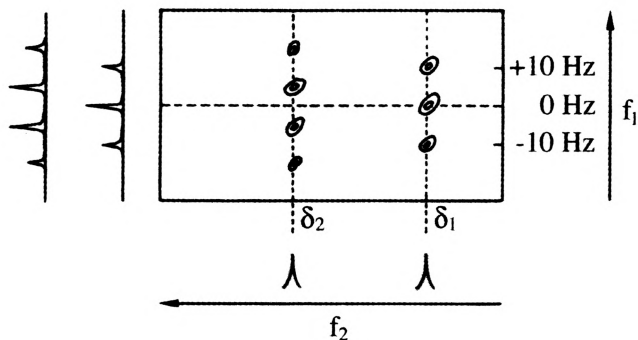


Figura 103 - Representação esquemática dum espectro de rnm de  $^1\text{H}$  bidimensional resolvido em  $J$  (figura reproduzida a partir da referência 2).

Na 'espectroscopia de correlação' ambos os eixos de frequência correspondem a desvio químico havendo um relacionamento entre ambos determinado pelos acoplamentos spin-spin ou dipolar. Este tipo de rnm 2D que estabelece uma correlação de desvio é de aplicação mais generalizada e, portanto, de maior utilidade que a espectroscopia 'resolvida em  $J$ '. Apresentam-se, de seguida, as versões mais comuns das técnicas de 'espectroscopia de correlação'.

## 7.1 CORRELAÇÃO DE DESVIO HOMONUCLEAR

### 7.1.1 Correlação Homonuclear - COSY - («Correlated Spectroscopy»)

A correlação de desvio homonuclear costuma ser designada pelo acrônimo COSY, de «CORrelated SpectroscopY». No caso mais simples, a experiência COSY processa-se por aplicação da sequência de impulsos  $\pi/2$ - $t_1$ - $\pi/2$ - $t_2$ -aquisição,  $t_2$  (Figura 104), a um sistema de dois prótons AX, com constante de acoplamento  $J_{AX}$  e desvios químicos  $\nu_A$  e  $\nu_X$ . O tempo de evolução  $q$  irá sofrer incrementos de modo a estabelecer as condições necessárias à experiência 2D.

Aplicando o modelo vectorial, numa análise simples, temos que a magnetização associada ao núcleo A, após o primeiro impulso  $\pi/2$ , irá ter um movimento de precessão no plano  $x'-y'$  durante  $q$  a uma frequência  $\nu_A$  que depende do seu desvio químico  $\delta$  e do acoplamento  $J$ . O segundo impulso  $\pi/2$  pode considerar-se

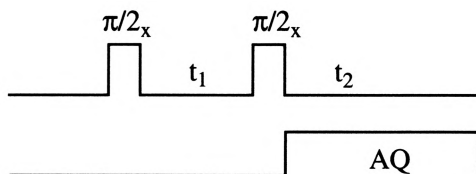


Figura 104 - Sequência de impulsos numa experiência COSY.

como um impulso de mistura que transfere magnetização para os spins acoplados, provocando a perturbação das populações desses spins. Assim, o segundo impulso  $\pi/2$  transfere parte da magnetização do núcleo A para o spin-X acoplado, enquanto

que parte se mantêm associada ao spin-A. A que se mantêm com A terá movimento de precessão no período de detecção a uma frequência  $\nu_A$ , tal como durante o período  $q$ , e produzirá um pico no espectro final a  $\nu_A$  nas duas dimensões,  $(\nu_A, \nu_A)$ . O pico estará na diagonal dum espectro bidimensional sendo um pico-diagonal. A magnetização transferida tem uma precessão em  $t_2$  com a frequência do spin-X (“hospedeiro”) dando origem a um pico com dois desvios químicos diferentes nas duas dimensões,  $(\nu_A, \nu_X)$ . Este pico constitui evidência directa do acoplamento entre os spins A e X e surge fora da diagonal no espectro bidimensional, é um pico cruzado.

O mesmo processo ocorre no sentido inverso, isto é, passa-se o mesmo com a magnetização originalmente associada ao spin-X que dá um pico diagonal a  $(\nu_X, \nu_X)$  e um pico cruzado a  $(\nu_X, \nu_A)$ .

Da análise precedente, vemos que um espectro COSY apresenta picos cruzados em posição simétrica de cada lado da diagonal correspondentes a cada interacção de acoplamento. Os picos diagonais correspondem ao espectro convencional enquanto que os picos cruzados correspondem à evidência do acoplamento. Esta técnica bidimensional COSY permite, assim, evidenciar todas as relações de acoplamento dum estrutura molecular (Figura 105).

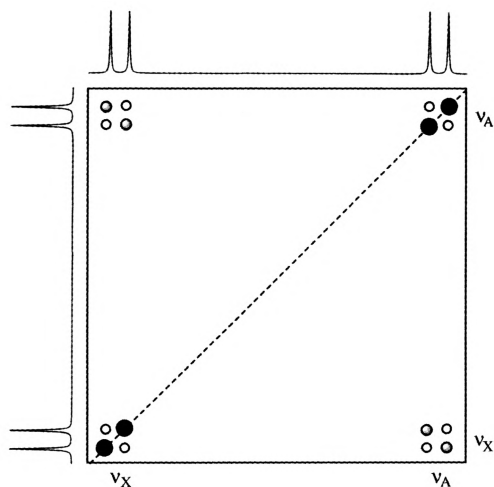


Figura 105- Representação esquemática dum espectro COSY para um sistema de dois spins acoplados, AX. Os picos diagonais correspondem ao espectro unidimensional e os picos cruzados são evidência de acoplamento entre os spins correlacionados.

Observando com detalhe um espectro COSY como o da Figura 105 vemos realmente um registo mais complexo do que a descrição precedente, a estrutura fina dos picos diagonais e dos picos cruzados. Existem efectivamente versões da experiência COSY que permitem a detecção desta estrutura fina embora nem sempre isso se observe.

No entanto, é importante compreender a origem da estrutura fina em espectros bidimensionais. Efectivamente, um sistema AX com  $J \neq 0$  dá origem às quatro transições  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ , correspondentes aos sinais dos dois dupletos dum espectro AX, tal como se evidencia na Figura 106. A transferência de magnetização entre os spins acoplados, acima referida, pode ser descrita com mais exactidão como ocorrendo entre as transições associadas a estes spins. A magnetização correspondente a uma das transições, por exemplo  $A_1$  que dá origem a metade do duplete do spin A, é distribuída por influência do segundo impulso  $\pi/2$  da sequência COSY pelas outras três transições  $A_2$ ,  $X_1$  e  $X_2$ . A magnetização transferida associada a  $A_2$  durante o período de detecção dará origem à estrutura fina do pico diagonal enquanto que a associada a  $X_1$  e  $X_2$  dará a estrutura fina dos picos cruzados. Assim, para além da modulação de desvio químico durante  $t_1$  e  $t_2$ , ocorre ainda a modulação resultante do acoplamento  $J$  de que resulta a estrutura fina de acoplamento em ambas as dimensões. O espectro COSY deste sistema acoplado

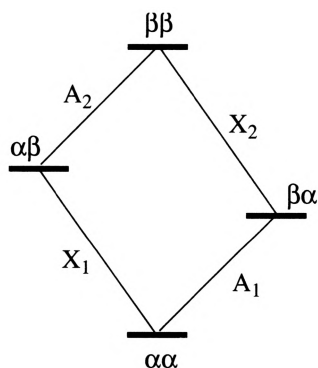


Figura 106 - Diagrama de energia para um sistema AX acoplado.

AX é então constituído, não só pelos picos diagonais  $(\alpha, \alpha)$ ,  $(\beta, \beta)$  e  $(\alpha, \beta)$ ,  $(\beta, \alpha)$  mas também pelos picos fora da diagonal ou cruzados de coordena-

das  $(\delta_{A1}, \delta_{A2}), (\delta_{A1}, \delta_{X1}), (\delta_{A1}, \delta_{X2}), (\delta_{A2}, \delta_{A1}), (\delta_{A2}, \delta_{X1}), (\delta_{A2}, \delta_{X2}), (\delta_{X1}, \delta_{A1}), (\delta_{X1}, \delta_{A2}), (\delta_{X1}, \delta_{X2}), (\delta_{X2}, \delta_{A1}), (\delta_{X2}, \delta_{A2})$  e  $(\delta_{X2}, \delta_{X1})$ .

Como foi referido anteriormente, para haver transferência de polarização na experiência INEPT é necessário existir uma disposição em anti-fase dos vectores do duplete do spin de origem, situação que é criada por uma sequência spin-eco (ver Capítulo 6). A mesma condição se aplica à transferência de magnetização entre dois prótons numa experiência COSY. É necessário que o acoplamento próton-próton evolua de forma a gerar alguma magnetização em anti-fase que possa ser transferida pelo segundo impulso enquanto o componente em fase continua associado ao spin original (Figura 107).

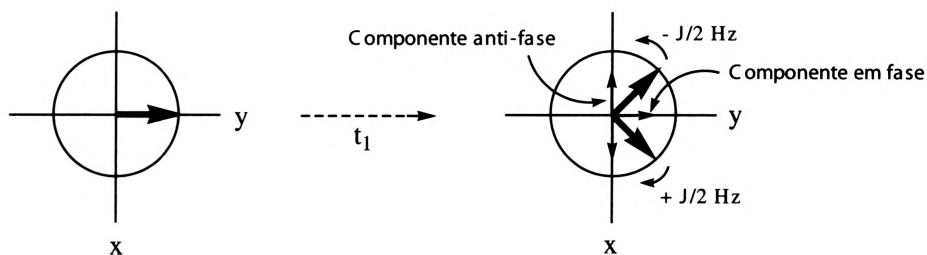


Figura 107- A evolução do acoplamento durante  $t_1$  produz componentes da magnetização em fase e em anti-fase.

Na experiência COSY o período de evolução de acoplamento é o período  $t_1$ . Dele resulta uma modulação da magnetização transferida que é função de  $q$  ( $\cos \pi q$ ). Esta é a modulação- $q$  que caracteriza a estrutura fina de acoplamento dos picos cruzados em  $f_1$ . De forma semelhante, a amplitude do componente em fase, não-transferido, é também modulada em  $q$  pelo acoplamento ( $\cos \pi Kq$ ) e este produz a estrutura fina de acoplamento dos picos diagonais em  $f_1$ .

Na Figura 108 apresenta-se o espectro de rmn de convencional de ra-dinitrobenzeno e o respectivo COSY Os picos cruzados indicam quais os prótons que estão acoplados - por exemplo H-2 tem correlação com a H-4 e H-6 e estes por sua vez têm correlação com H-5.

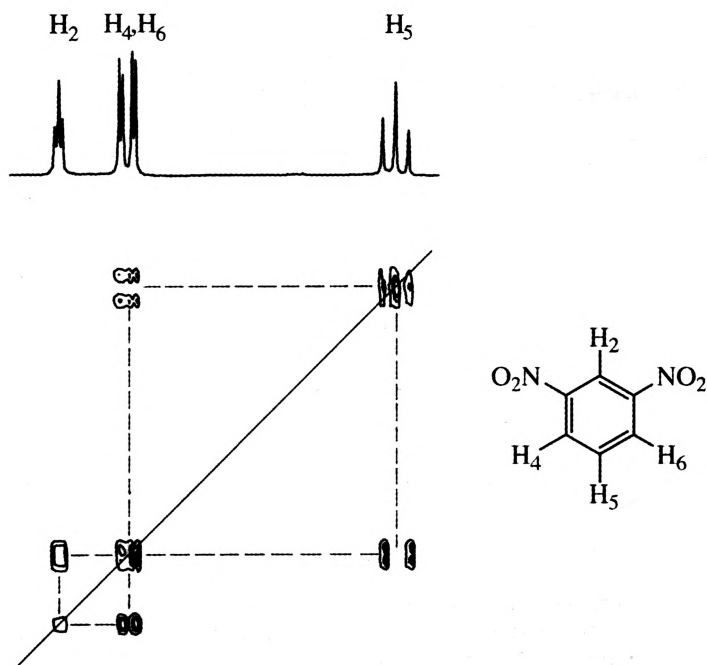


Figura 108- Espectro de  $^1\text{H}$  de *m*-dinitrobenzeno e o respectivo COSY (figura reproduzida a partir da referência 4 com autorização dos autores).

Espectro COSY homonuclear (300 MHz) de 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etilo, apresentado na Figura 109, permite a distinção entre prótons do grupo fenilo e prótons directamente ligados ao anel quinoxalina. A atribuição foi conseguida com base na análise dos desvios químicos a esperar para este padrão de substituição do heterociclo sendo suportada pela informação das correlações de acoplamento.



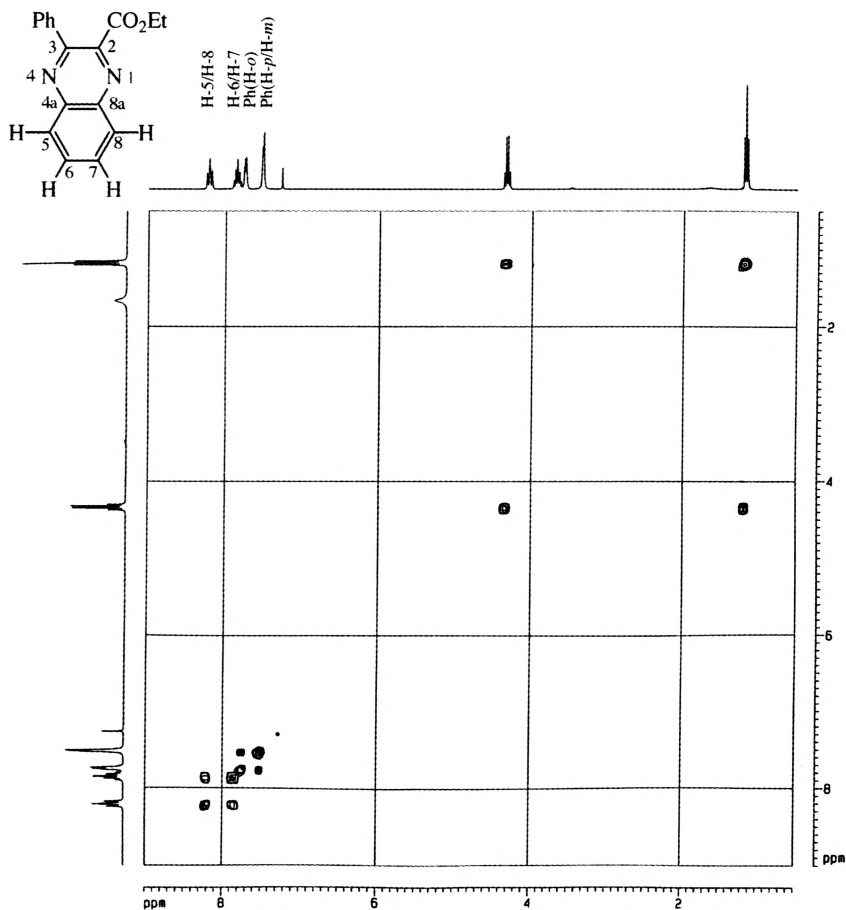


Figura 109- Espectro COSY homonuclear (300 MHz) de 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etilo.

7.1.2 Experiência da Inacreditável Transferência de Quantum Duplo em Abundância Natural - INADEQUATE — (“Incredible Natural Abundance Double QUANTum Transfer Experiment”)

Uma experiência INADEQUATE permite a correlação de acoplamento homonuclear de spins de abundância natural baixa (< 20%). Usa-se com mais frequência para correlacionar carbonos  $^{13}\text{C}$  adjacentes em amostras com abundância natural.

As constantes de acoplamento  ${}^{13}\text{C}-{}^{13}\text{C}$ ,  $J$  dependem directamente da geometria do esqueleto carbonado e, por essa razão, fornecem informação sobre o modo como os átomos estão ligados entre si. Devido à baixa abundância natural do  ${}^{13}\text{C}$  (1,1%) apenas cerca de 0,01% de moléculas numa amostra terão dois núcleos  ${}^{13}\text{C}$  adjacentes. Como consequência, nos espectros de rnm de  ${}^{13}\text{C}$  a separação dos sinais devido ao acoplamento  ${}^{13}\text{C}-{}^{13}\text{C}$  surge na forma de satélites do pico principal de extremamente baixa intensidade, o que torna muito difícil a determinação das constantes de acoplamento.

O princípio da experiência INADEQUATE consiste em suprimir o pico principal através de uma sequência de impulsos que promove transições de quantum duplo obtendo-se um espectro não-perturbado dos satélites. Esta supressão é possível usando uma diferença de fase de  $90^\circ$  entre a magnetização transversal do sinal principal e a dos satélites permitindo a detecção selectiva da magnetização destes últimos.

Poderá usar-se a versão unidimensional da experiência INADEQUATE mas para casos com alguma complexidade a versão bidimensional é mais adequada.

A experiência INADEQUATE tira partido de duas propriedades particulares da coerência de quantum múltiplo, este:

- a) só existe em sistemas de spins acoplados;
- b) tem propriedades de fase diferentes da coerência de quantum simples.

Não é possível usar o modelo vectorial para a explicação do conceito de coerência de quantum múltiplo, mas alguns aspectos podem ser compreendidos por analogia com a coerência de quantum simples.

Sabemos que núcleos com spin igual a  $1/2$  têm associados, sob a acção dum campo, dois níveis de energia designados por  $\alpha$  e  $\beta$  com uma separação de energia dada por  $\Delta E = h\nu$ . Uma transição de quantum simples é o que se verifica na experiência de rnm quando um spin é promovido do nível de energia mais baixo para o mais alto por absorção do quantum de energia apropriado. Na espectroscopia de rnm, não detectámos directamente esta transição mas sim a evolução da magnetiza-

ção no plano x-y, isto é, detectamos a coerência de quantum simples criada pelo impulso.

162

De forma semelhante, dois spins com acoplamento  $J$  têm associados quatro níveis de energia. Para além das transições de quantum simples já indicadas na Figura 106, existe uma transição de quantum duplo que liga  $\alpha\beta$  e  $\beta\alpha$  e uma transição de quantum zero que liga  $\alpha\alpha$  a  $\beta\beta$  (Figura 110).

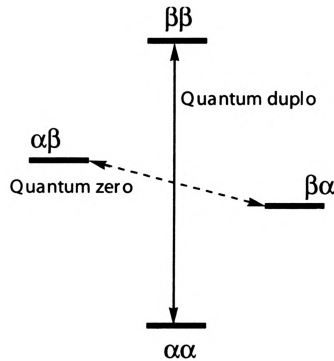


Figura 110 - Diagrama de energia para um sistema de dois spins acoplados e as respectivas transições de quantum duplo e quantum zero.

Estas transições só estão presentes em sistemas acoplados e, normalmente, não são detectáveis. No entanto, a magnetização poderá ser forçada a evoluir à frequência do quantum duplo durante um período após a aplicação duma sequência de impulsos apropriada. Esta evolução é a coerência de quantum duplo.

INADEQUATE é tipicamente uma experiência bidimensional de quantum duplo que permite: <sup>1 2 3 4</sup>

1. criar coerência de quantum duplo
2. deixar que a coerência de quantum duplo evolua durante um período de evolução
3. converter a coerência de quantum duplo em magnetização observável através da aplicação dum impulso de mistura
4. aquisição dos FIDs e dupla transformada de Fourier

A sequência de impulsos numa experiência INADEQUATE é a apresentada na Figura 111. A coerência de quantum duplo entre dois spins acoplados é gerada no segmento:

$$\pi/2_x - t_D - \pi_y - t_D - \pi/2_x$$

Efectivamente a sequência  $\pi/2 - - \pi/2$  permite excitar transições de quantum duplo homonuclear num sistema acoplado. O impulso  $\pi_y$  tem por única função, refocar as contribuições dos desvios químicos e compensar a não-homogeneidade do campo.

Após o segundo impulso  $\pi/2$  inclui-se o período de evolução  $t_1$ , que sofre incrementos para efeito da experiência bidimensional. Durante este período ocorre evolução da coerência de quantum duplo com frequência igual à soma das frequências dos dois núcleos. Um terceiro impulso  $\pi/2$  com fase variável é aplicado de modo a converter a coerência de quantum duplo em magnetização detectável (Figura 111). A fase do detector é ajustada de forma a receber apenas a magnetização dos núcleos acoplados, facto que explora as propriedades de fase diferentes do sinal de quantum duplo em relação ao sinal normal. Ao longo desta experiência mantêm-se o desacoplamento protónico para simplificação do espectro e para promover os NOEs.

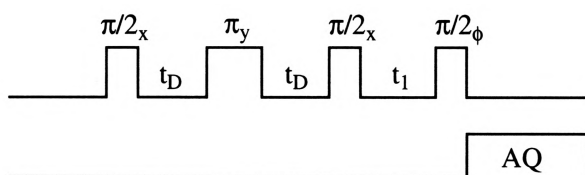


Figura 111 - Sequência de impulsos numa experiência INADEQUATE.

O espectro da experiência INADEQUATE mostrará os desvios químicos normais em  $f_2$  e frequências de quantum duplo em  $f_1$ . Se dois sinais acoplados tiverem frequências  $\nu_1$  e  $\nu_2$  então o sinal de quantum duplo irá evoluir e aparecerá em  $f_1$  a uma frequência  $\nu_1 + \nu_2$ .

Na Figura 112 apresenta-se uma representação esquemática dum espectro INADEQUATE numa amostra cuja conectividade de carbonos é desconhecida. Uma

vez que spins acoplados partilham a mesma frequência de quantum duplo em fi as correlações de acoplamento são feitas segundo uma linha horizontal paralela a  $f_2$ . A conectividade dos carbonos é estabelecida pela sequência de passos verticais e horizontais, cada passo identifica carbonos adjacentes na molécula. No caso particular apresentado na figura, a conectividade determinada pela experiência INADEQUATE será  $C_a-C_d-C_c-C_b$ .

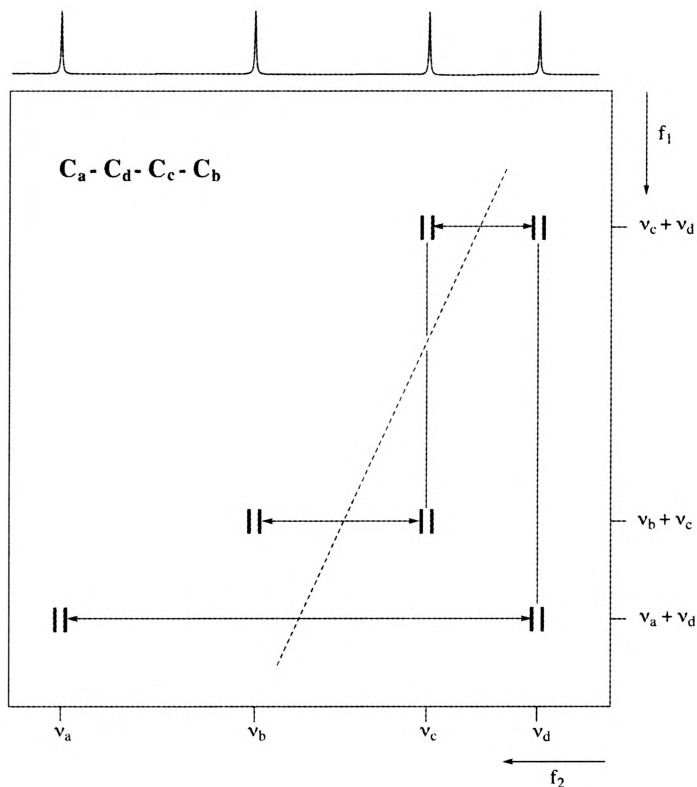


Figura 112 - Representação esquemática dum espectro INADEQUATE bidimensional duma cadeia carbonada com quatro carbonos de conectividade desconhecida.

O espectro não apresenta picos diagonais embora o ponto médio de cada par de spins acoplados defina uma pseudo diagonal de quantum duplo. Esta simetria é por vezes útil para distinguir, um artefacto duma resposta genuína.

A experiência INADEQUATE permite determinar conectividades através das ligações, sendo conseqüentemente, um método complementar da experiência NOE que dá informação sobre a conectividade através do espaço.

## 7.2 CORRELAÇÃO DE DESVIO HETERONUCLEAR

Além das técnicas de correlação homonuclear anteriormente descritas a espectroscopia de rnm tira actualmente partido das grandes potencialidades trazidas pela possibilidade de obter espectros bidimensionais de correlação heteronuclear.

A correlação de desvio heteronuclear HETCOR é uma experiência que se baseia na observação de núcleos X com  $\gamma$  baixo sendo os prótons detectados indirectamente surgindo conseqüentemente no espectro bidimensional na dimensão  $f_1$ . A primeira versão destas técnicas envolve a correlação de acoplamento heteronuclear através de uma ligação dando informação relativa a núcleos directamente ligados como por exemplo  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . Por utilizar a detecção dos núcleos de  $\gamma$  baixo, a técnica HETCOR tem uma sensibilidade relativamente baixa mas tem elevada resolução na dimensão  $^{13}\text{C}$ .

Outras técnicas de correlação heteronuclear posteriores correspondem a uma abordagem diferente que envolve a detecção do núcleo de  $\gamma$  alto, sendo o núcleo de  $\gamma$  baixo detectado indirectamente. Esta alteração permite um aumento significativo da sensibilidade da experiência. No caso em que se detectam correlações X-H faz-se nestas técnicas a detecção directa dos prótons e assim o espectro bidimensional terá o espectro  $^2\text{H}$  em  $f_2$  e o espectro  $^{13}\text{C}$  em  $f_1$  razão pela qual são consideradas técnicas inversas.

A utilização das técnicas inversas tem implicações no desenho dos instrumentos de rnm uma vez que as sondas convencionais foram construídas de forma a otimizar a sensibilidade para a observação de núcleos de  $\gamma$  baixo, isto é, com a colocação da sonda para núcleos X mais próxima da amostra e a dos prótons por

fora desta. As sondas inversas têm configuração diferente com a sonda dos prótons mais próxima da amostra. É possível obter experiências baseadas na detecção de prótons com sondas convencionais, embora com perda de sensibilidade.

Neste capítulo são apresentadas além da técnica HETCOR, as técnicas inversas mais relevantes: Correlação de Quantum-Múltiplo Heteronuclear, HMQC - Heteronuclear Multiple Quantum Correlation; Correlação de Quantum-Simples Heteronuclear, HSQC - Heteronuclear Simple Quantum Correlation; Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações, HMBC - Heteronuclear Multiple Bond Correlation.

Na Tabela 18 faz-se uma apresentação das principais técnicas de correlação heteronuclear mencionadas sendo simplificada referidas as principais características e aplicações. O texto subsequente inclui descrições mais detalhadas destas técnicas.

**Tabela 18**

Principais técnicas de correlação de desvio heteronuclear

Técnica	Aplicações
HETCOR	Correlação de acoplamento heteronuclear espaçado por uma ligação (permite identificar núcleos directamente ligados, <i>e.g.</i> $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Utiliza a detecção do núcleo com $\gamma$ baixo, <i>e.g.</i> $^{13}\text{C}$ , tem baixa sensibilidade e elevada resolução na dimensão $^{13}\text{C}$ .
HMQC	Correlação de acoplamento heteronuclear espaçado por uma ligação ( $^1J$ ). Utiliza a detecção de núcleos com alta sensibilidade, <i>e.g.</i> $^1\text{H}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{31}\text{P}$ , técnica de detecção <i>inversa</i> . Experiência apropriada para espectros de rotina.
HSQC	Correlação de acoplamento heteronuclear espaçado por ligação ( $^1J$ ). Utiliza a detecção de núcleos com alta sensibilidade, <i>e.g.</i> $^1\text{H}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{31}\text{P}$ , técnica de detecção <i>inversa</i> . Permite uma melhor resolução do que HMQC, mais apropriado para espectros complexos.
HMBC	Correlação de acoplamento heteronuclear espaçado por várias ligações. ( $^2J$ ou $^3J$ ). Utiliza a detecção de núcleos com alta sensibilidade, <i>e.g.</i> $^1\text{H}$ , $^{19}\text{F}$ , $^{31}\text{P}$ (ou técnica de detecção <i>inversa</i> ). Importante para estabelecer correlações $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ através de duas e três ligações.

### 7.2.1 Correlação Heteronuclear $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ - HETCOR (COSY $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ )

Na experiência COSY homonuclear anteriormente descrita, a transferência de magnetização resultava do mecanismo de acoplamento  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ . A correlação heteronuclear envolvendo o mecanismo de transferência de magnetização correspon-

dente ao acoplamento  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  é também uma técnica de grande importância. Esta experiência permite determinar que prótons estão ligados a que carbonos. Um dos eixos do espectro 2D contém desvios químicos de  $^{13}\text{C}$  e o outro desvios químicos de  $^1\text{H}$ .

A sequência de impulsos necessária para obter um espectro HETCOR, nomeadamente no caso heteronuclear, é, tal como se verifica na Figura 113 e naturalmente, mais complexa que a da experiência homonuclear.

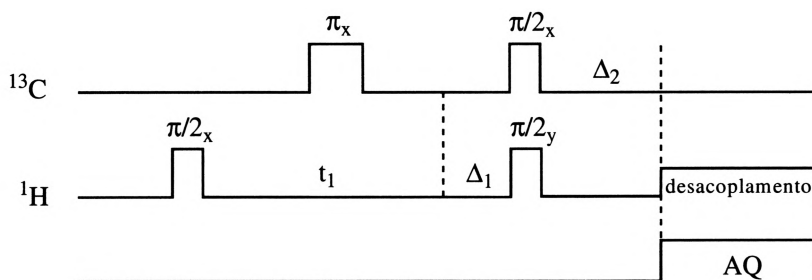


Figura 113 - Sequência de impulsos numa experiência HETCOR.

A sequência é concebida de forma a permitir a transferência de polarização e a eliminar o acoplamento  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  no espectro final evitando assim a excessiva complexidade que resultaria se os multipletos de  $^{13}\text{C}$  mostrassem o acoplamento protónico em  $f_2$  e os multipletos de  $^1\text{H}$  mostrassem acoplamento com  $^{13}\text{C}$  em  $f_1$ .

A eliminação do acoplamento em  $f_2$  não pode ser feita por aplicação do desacoplamento imediatamente após a aplicação do segundo impulso  $\pi/2$  porque as linhas do carbono teriam fases opostas e a transferência de polarização seria cancelada pelo desacoplamento. Esta situação é ultrapassada introduzindo um tempo de espera  $\Delta_2$  entre esse impulso sobre  $^{13}\text{C}$  e a aquisição de forma a permitir que os vectores dos prótons se realinhem. O desacoplamento protónico só é posteriormente aplicado em simultâneo com a aquisição.

O acoplamento  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  é removido através dum impulso  $\pi$  inserido no meio do tempo de evolução,  $t_1$ , da sequência de transferência de polarização. Consegue-se uma refocagem dos vectores de  $^1\text{H}$  antes do segundo impulso, isto é, a sua posição no plano x-y fica só dependente de  $\nu$  e não da constante de acoplamento (Figura 114).





existência de sobreposição do carbono C-8 da quinoxalina com o carbono *C-p* do grupo fenilo: para o mesmo desvio químico de  $^{13}\text{C}$  existem duas correlações com prótons com desvios químicos distintos cuja atribuição tinha sido feita com base no seu espectro COSY homonuclear (Figura 109).

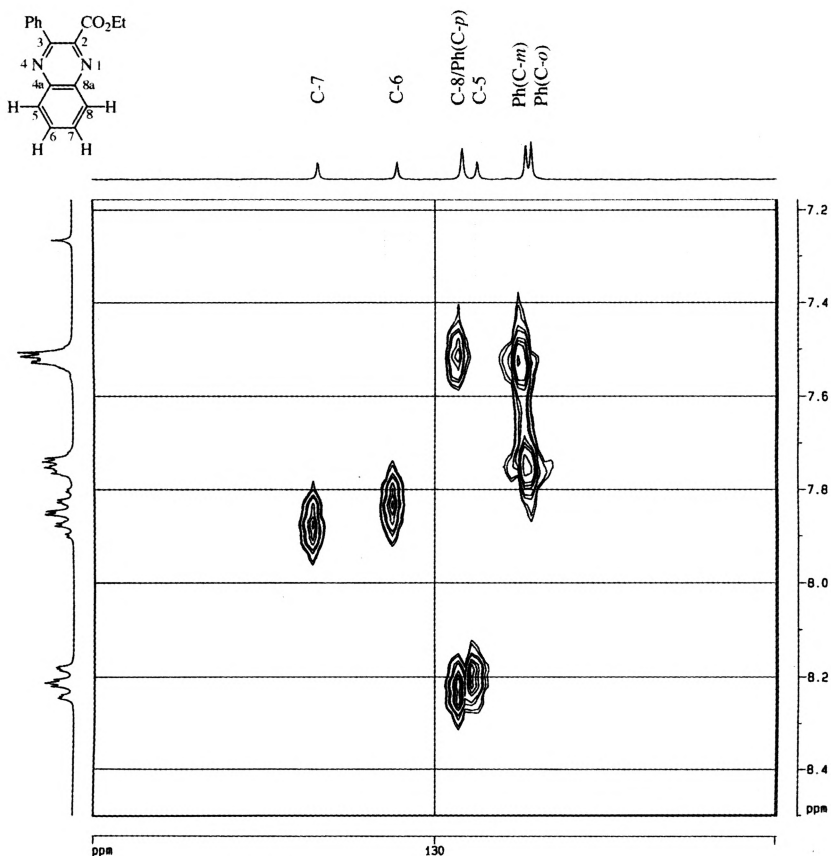
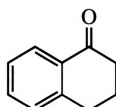


Figura 115 - Espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (300 MHz) de 3-fenilquinoxalina-2-carboxilato de etilo.

Outro exemplo ilustrativo da utilização de um espectro de correlação heteronuclear para a análise completa dos espectros  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  é o da  $\alpha$ -tetralona,



No espectro de rnm de  $^{13}\text{C}$  do composto com desacoplamento protônico, Figura 116, é fácil identificar os sinais correspondentes aos carbonos quaternários em consequência da

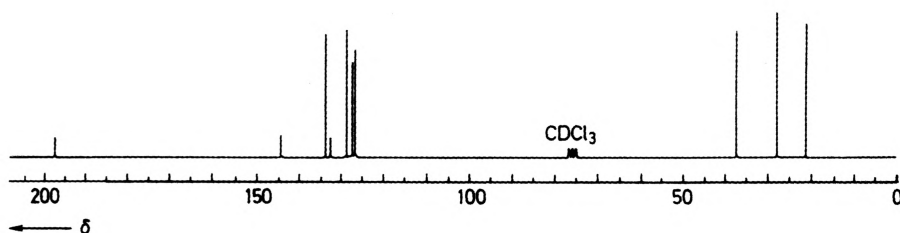


Figura 116 - Espectro de rmn unidimensional de  $^{13}\text{C}$  da tetralona (figura reproduzida a partir da referência 2 com autorização dos autores).

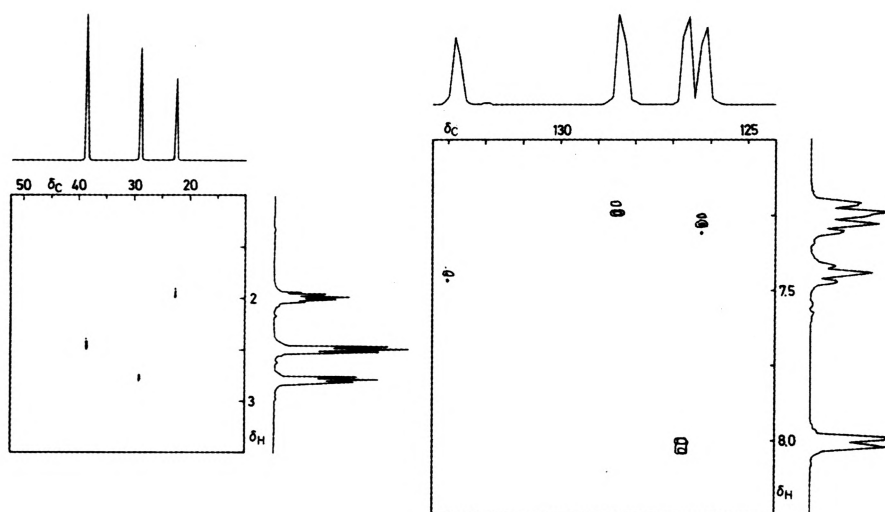


Figura 117 - Segmentos do espectro HETCOR  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ , da tetralona (figura reproduzida a partir da referência 2 com autorização dos autores).

sua pequena intensidade, mas já não sucede o mesmo com os carbonos correspondentes aos vários CH - (C-5,C-6,C-7,C-8) e aos  $\text{CH}_2$  - (C-2,C-3,C-4). Contudo, os espectros bidimensionais da Figura 117 permitem atribuir a correspondência dos sinais  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , constatando-se que o carbono com  $\delta_{\text{C}} = 126,7$  está ligado ao próton de  $\delta_{\text{H}} = 8,0$ , enquanto o carbono do grupo metilénico com  $\delta_{\text{C}} = 2,85$  no espectro tem o desvio químico  $\delta_{\text{H}} = 29,3$ .

Na Figura 118 apresentam-se ainda os espectros individuais protónicos que permitem identificar os acoplamentos vicinais  $^1\text{H}-^1\text{H}$  que resultam em dubletos, tripletos e quintetos.

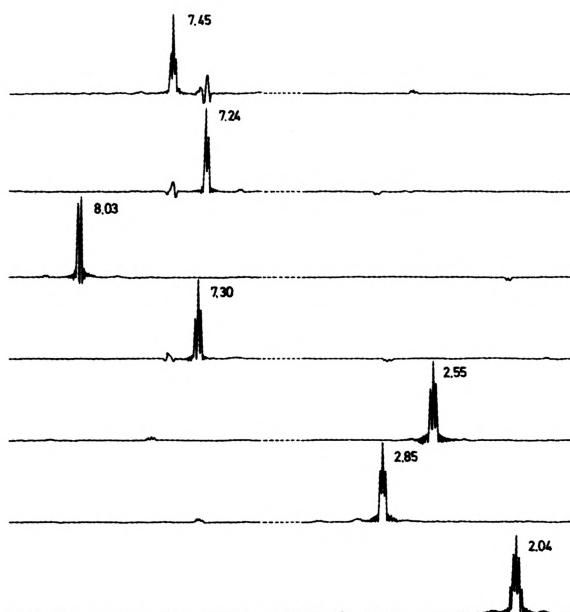


Figura 118 - Espectros de rmn individuais protônicos da tetralona (figura reproduzida a partir da referência 2 com autorização dos autores).

A informação resultante das atribuições inequívocas dos espectros de rmn  $^1\text{H}$  permite fazer as atribuições do espectro de rmn de  $^{13}\text{C}$  ou vice versa. Dispondo de todos esses elementos é possível fazer inequivocamente as atribuições dos desvios químicos de prótons e carbonos da tetralona que se apresentam na Tabela 19.

Tabela 19

Atribuição das ressonâncias nos espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  e de rmn de  $^1\text{H}$  da tetralona

	$\delta$ ( $^{13}\text{C}$ )	$\delta$ ( $^1\text{H}$ )
C-1	197,7	---
C-2	38,8	2,55
C-3	22,9	2,04
C-4	29,3	2,85
C-4a	144,1	---
C-5	128,4	7,24
C-6	133,0	7,45
C-7	126,2	7,30
C-8	128,7	8,00
C-8a	132,2	---

Existem duas experiências de correlação heteronuclear, através de uma ligação, que usam técnicas inversas: a HMQC (Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation) e a HSQC (Heteronuclear Single-Quantum Correlation).

A correlação detectada com estas duas experiências é essencialmente a mesma: correlação de acoplamento heteronuclear através de uma ligação, em particular a correlação  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $V_{\text{ch}}$ ) através da detecção de prótons. A experiência HMQC é mais apropriada para espectros de rotina e a experiência HSQC mais apropriada para casos em que seja necessário alta resolução.

A maior dificuldade técnica de experiências de detecção inversa é a supressão da ressonância de prótons ligados a núcleos com I diferente de  $1/2$  (e.g.  $^1\text{H}$ - $^{12}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ - $^{14}\text{N}$ ) Pretende-se detectar apenas os prótons que estão acoplados com  $^{13}\text{C}$  ou  $^{15}\text{N}$ , quando as correlações desejadas são  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ou  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  respectivamente, e rejeitar os sinais dos restantes prótons. Considerando o núcleo  $^{13}\text{C}$ , estas experiências terão de detectar apenas 1,1% dos prótons (os correspondentes aos sinais satélites) e rejeitar os restantes 98,9% que representam os picos principais nos espectros de rmn protónico.

Uma abordagem possível é a utilização de correlação de quantum múltiplo, a que corresponde a sequência HMQC apresentada na Figura 119 para  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . O processo inicia-se com a excitação protónica a que se segue a evolução da magnetização protónica sob a influência do acoplamento  $^{\wedge}_{\text{ch}}$ . Durante a período desenvolve-se magnetização protónica anti-fase que, tal como no INEPT, pode ser transferida para o  $^{13}\text{C}$  acoplado ( $^{13}\text{C}$  directamente ligado) por aplicação do subsequente impulso. O primeiro impulso de  $^{13}\text{C}$  do HMQC permite gerar coerência de quantum múltiplo próton-carbono (a coerência de quantum múltiplo para um sistema AX pode ser considerada como uma combinação de pares de vectores a evoluir em anti-fase logo com magnetização resultante nula, isto é, que não produzem magnetização observável, Figura 120). Não seria possível detectar qualquer sinal protónico direc-

tamente após a aplicação deste impulso quando fosse igual a  $1/(2/c_H)$ . Para remover o efeito do desvio químico protónico durante  $\tau$  é incorporado um spin-eco inserindo um impulso  $\pi$ , no meio do tempo  $\tau$  permitindo que no final do tempo de evolução ocorra refocagem e consequentemente que o desvio protónico não tenha influência em fi. A evolução de desvio do carbono não é afectada por este impulso e o impulso de  $^{13}\text{C}$  final converte a coerência de quantum múltiplo em magnetização observável. Para evitar o cancelamento dos satélites protónicos em anti-fase é

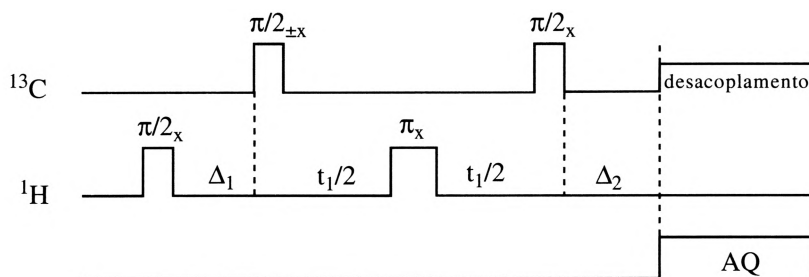


Figura 119- Sequência de impulsos para correlação  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  através da coerência de quantum múltiplo, HMQC.

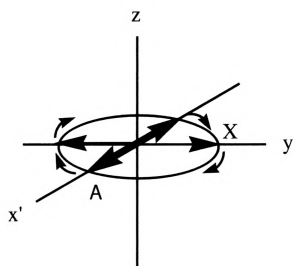


Figura 120 - Imagem simplificada da coerência de quantum múltiplo para um sistema AX visto como uma combinação de pares de vetores a evoluir em anti-fase. Como têm magnetização resultante nula não é possível a observação directa.

inserido um período  $\tau_2$  para que ocorra refocagem do acoplamento protão-carbono. A aquisição do FID é feita normalmente com desacoplamento protónico.

O espectro HMQC bidimensional, tal como o espectro HETCOR não apresenta diagonal como consequência de existirem diferentes núcleos nas duas dimensões. O espectro consiste num mapa de conectividades em que cada pico cruzado correlaciona dois núcleos directamente ligados. Um aspecto interessante de aplicação desta experiência é a capacidade de identificação de pares de protões geminais

diastereotópicos que nem sempre é possível na experiência COSY - apenas estes pares geminais terão duas correlações com o mesmo carbono.

Na Figura 121 apresenta-se o espectro HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de 1,3-dimetil-5-oxo-5*H*-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (27). Conhecendo a atribuição do  $\text{rmn}$  de  $^1\text{H}$  (ver capítulo 3) deste composto, a análise do respectivo espectro permite a atribuição imediata dos carbonos que têm hidrogénios directamente ligados (Tabela 20).

Tabela 20

Atribuição dos sinais de  $^{13}\text{C}$  baseada nas correlações observadas no espectro HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de 1,3-dimetil-5-oxo-5*H*-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (27).



C	$^1\text{H}$ NMR	$^{13}\text{C}$ NMR
C-8	2,11	10,9
C-11	2,57	11,2
C-10	3,73	49,9
C-6	5,58	119,0
C-7	7,12	135,9

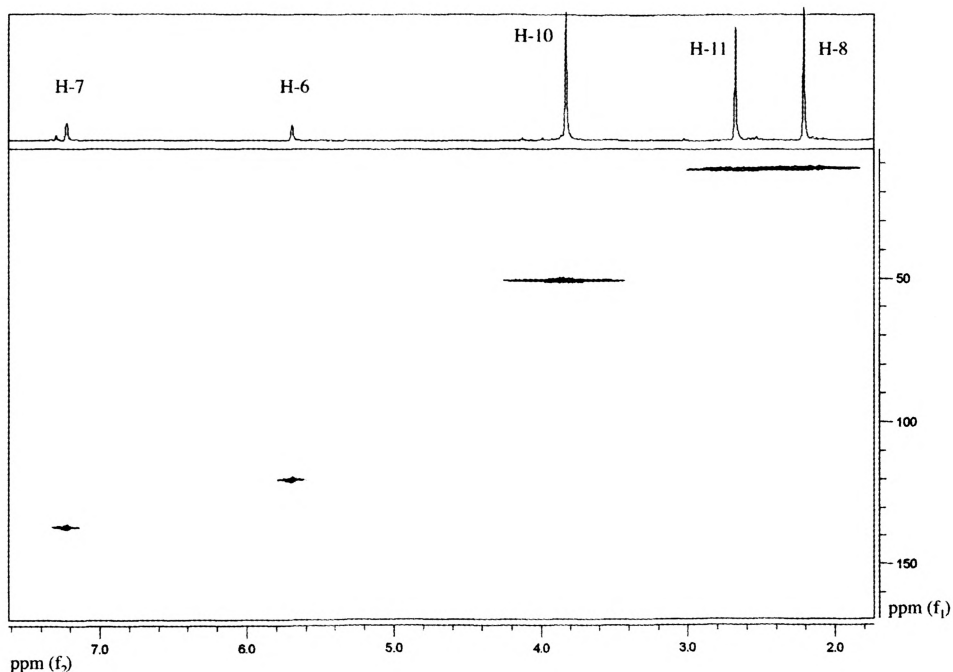


Figura 121 - Espectro HMQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (750 MHz) de 1,3-dimetil-5-oxo-5*H*-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (27).

A experiência HSQC é também uma técnica de detecção inversa de uma ligação,  $^1\text{H}$ , mas difere da HMQC porque apenas a magnetização transversal (quantum simples) do spin heteronuclear evolui, durante  $t_1$ , em vez da coerência de quantum múltiplo  $^X$  (Figura 122). Esta magnetização transversal heteronuclear é gerada por transferência de polarização dos prótons directamente ligados através duma sequência INEPT. A magnetização dos núcleos  $X$  evolui durante  $t_1$  e a aplicação de um impulso ( $^2\text{H}$ ) no meio deste período permite a refocagem da evolução do acoplamento  $J$ , fazendo com que apenas o desvio químico heteronuclear permaneça em fi. Após  $t_1$  a magnetização heteronuclear é transferida de volta para os prótons através de uma sequência INEPT inversa que produz novamente magnetização protónica em fase, para detecção. A aquisição do FID é feita normalmente com desacoplamento protónico.

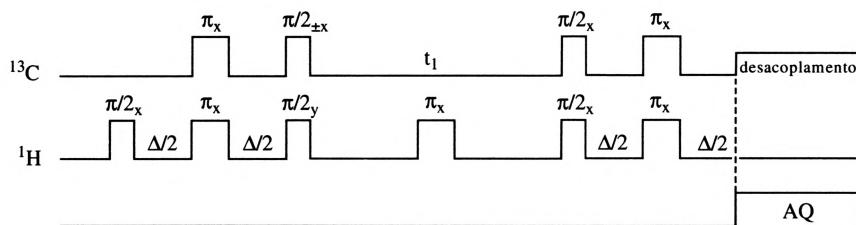


Figura 122 - Sequência de impulsos para correlação  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  através da coerência de quantum simples, HSQC.

Embora a experiência HSQC produza o mesmo tipo de correlação que HMQC os picos cruzados não são afectados pelo acoplamento homonuclear  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  em fi o que origina uma melhor resolução nesta dimensão. Esta é a vantagem da sequência HSQC relativamente à HMQC que a torna mais apropriada, nos casos em que o espectro heteronuclear tenha ressonâncias muito próximas. É porém uma sequência mais complexa e necessita de um número mais elevado de impulsos.



7.2.3 Correlação de Desvio Heteronuclear Espaçado por Várias Ligações via Correlação Heteronuclear de Múltiplas Ligações - HMBC - ("Heteronuclear Multiple-Bond Correlation")

176

As técnicas de correlação heteronuclear já descritas, em particular correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , requerem a existência de prótons directamente ligados ao heteroátomo não dando informações sobre carbonos sem hidrogénios ligados.

A experiência HMBC é também uma técnica de detecção inversa, que permite estabelecer correlações a longa distância entre carbonos e hidrogénios separados por mais do que uma ligação. Na maioria dos casos observam-se correlações de acoplamento envolvendo duas ou três ligações ( $^2J_{\text{CH}}$  ou  $^3J_{\text{CH}}$ ), sendo normalmente fracas as correlações que envolvam um maior número de ligações. A capacidade de identificação de correlações  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  através de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo faz com que HMBC seja uma técnica poderosa para o estabelecimento de estruturas orgânicas.

A experiência HMBC é similar à sequência HMQC (Figura 119) mas ajustada para detectar correlações a longa distância, isto é, acoplamentos a que correspondam constantes pequenas. Este ajuste é conseguido usando um período de preparação  $A_j$  suficientemente longo para que o acoplamento carbono-próton de longa distância evolua para produzir magnetização anti-fase, necessária para gerar coerência de quantum múltiplo.

O espectro HMBC de 1,3-dimetil-5-oxo-5'-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (27) permitiu confirmar a estrutura deste composto (Figura 123 e 124). O próton H-7 apresentou conectividades com C-6, C-5, C-7a e H-6 com C-7, C-5, C-7a. O sinal correspondente a H-11 está correlacionado com C-2, C-1, C-7a, C-3, C-9 enquanto que H-8 está correlacionado com C-2, C-1, C-7a, C-7, C-3, C-9. Por outro lado, os prótons do grupo metilo apresentam conectividade com C-2.

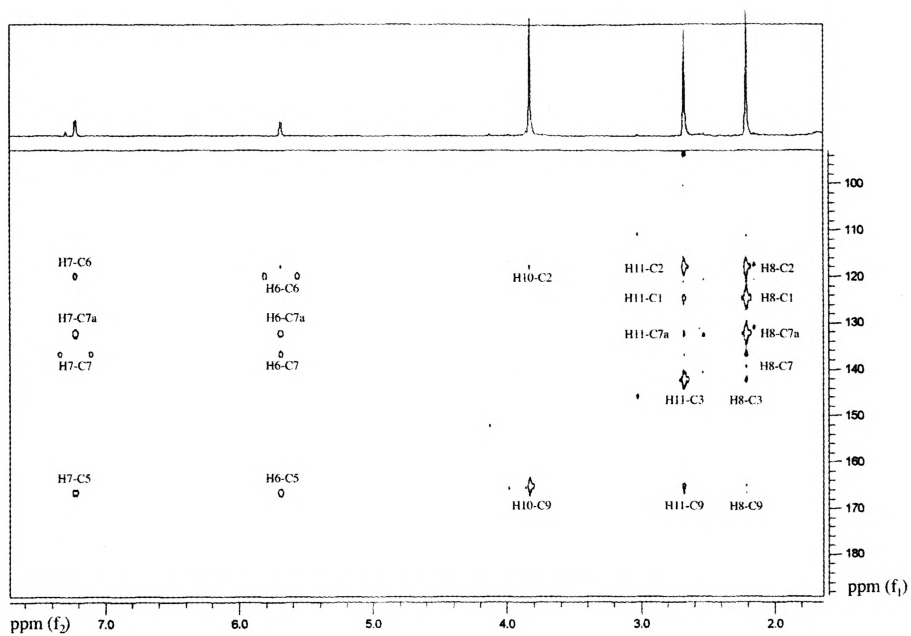


Figura 123 - Espectro HMBC $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (750 MHz) de 1,3-dimetil-5-oxo-5H-pirrolizina-2-carboxilato de metilo (27).



Figura 124 - Principais conectividades observadas no espectro HMBC (750 MHz) de 1,3-dimetil-5-oxo-5H-pirrolizina-2-carboxilato de metilo.

## 7.3 NOESY - NOE A DUAS DIMENSÕES

Vimos que num espectro COSY se observam as interacções de acoplamento escalar duma molécula. É também possível obter um informação do mesmo tipo correspondente aos NOE existentes numa molécula através de espectros bidimensionais que, neste caso, se designam por NOESY. Os picos cruzados constituem aqui evidência de existir uma interacção através do espaço, os NOEs, enquanto a diagonal continua a corresponder ao espectro convencional.

A sequência de impulsos necessária para a experiência com que se obtém o NOESY é a apresenata na Figura 125.

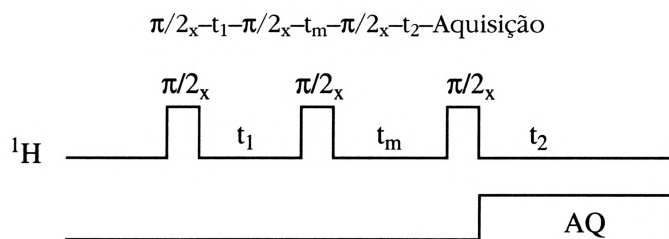


Figura 125 - Sequência de impulsos da experiência NOESY.

Consideremos um sistema de spins homonucleares, por exemplo I e S, que não estejam acoplados mas suficientemente próximos no espaço para que entre eles haja interacção dipolar. A descrição vectorial desta experiência bem como o respectivo espectro bidimensional NOESY estão apresentada na Figura 126.

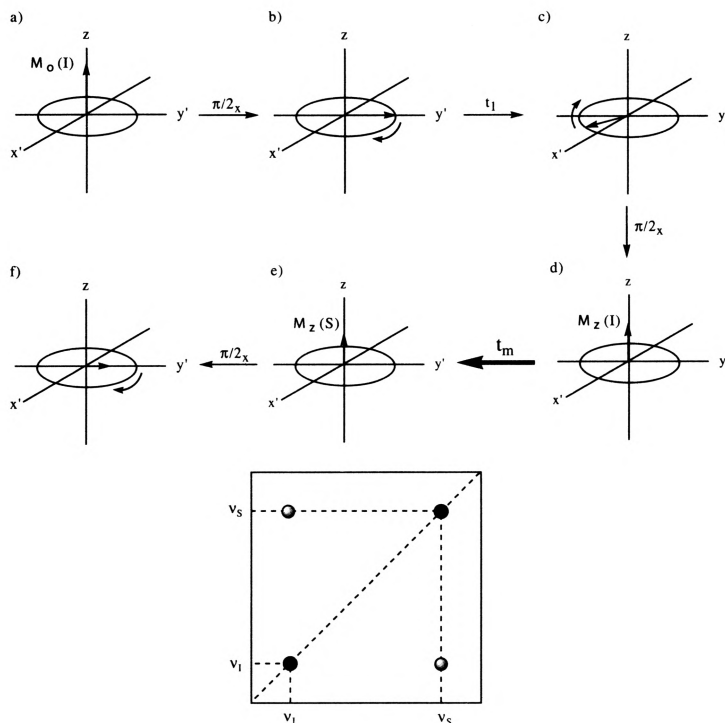


Figura 126 - Descrição vectorial da experiência NOESY para um sistema de spins homonuclear (I e S) e o respectivo espectro bidimensional.

A magnetização de equilíbrio do spin I (a) é alinhada com o eixo  $y$  e por aplicação dum impulso  $\pi/2$  (b). Este produz magnetização transversal que tem movimento de precessão no plano  $xy$  durante o período de evolução  $q$  (c) com uma frequência  $\nu_I$ . O segundo impulso  $\pi/2$  alinha a componente  $y$  desta magnetização com o eixo  $z$  (d).

Durante o período de mistura  $t_m$  tem lugar a relaxação cruzada entre I e S e alguma da magnetização  $z$  do spin I é transferida para S através do NOE (e). Finalmente a magnetização  $z$  do spin S é sujeita a um impulso  $\pi/2$  (f). Obtém-se magnetização transversal com um movimento de precessão com frequência  $\nu_S$  durante  $t_2$ . Este terceiro impulso de  $\pi/2$  é um impulso de medida.

A experiência a duas dimensões é efectuada aumentando  $q$  enquanto se mantém  $t_m$  constante. O resultado desta sequência é que o FID (frequência  $\nu_S$ ) sofre modulação de amplitude na frequência  $\nu_I$ .

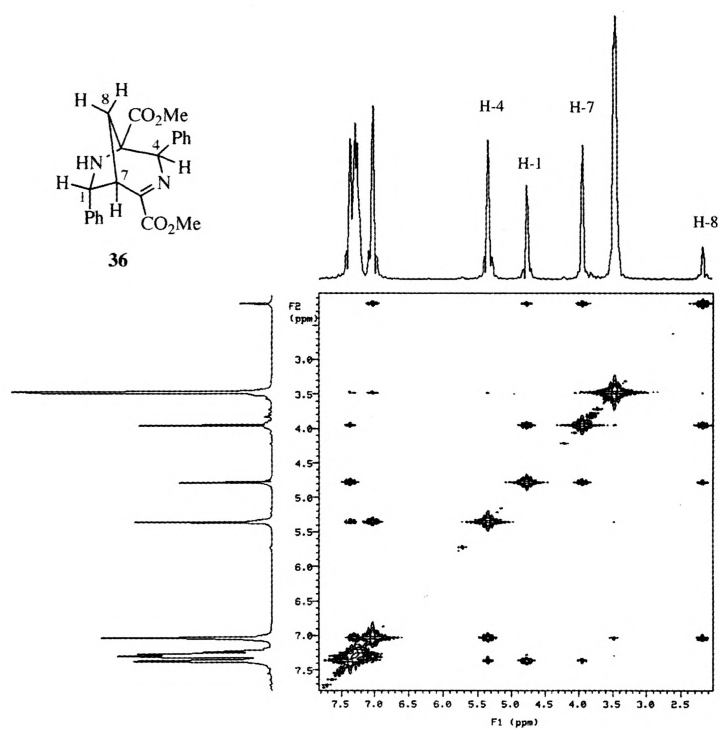


Figura 127- Espectro NOESY do composto 36.

Duas transformadas de Fourier produzem um espectro a duas dimensões com um pico cruzado a  $(\nu_i, \nu_j)$  com intensidade que depende da eficiência do NOE desenvolvido durante  $t_m$ . Uma vez que o spin I fica sempre com alguma magnetização z ao fim de  $t_m$ , a qual é convertida na magnetização y pelo terceiro impulso  $\pi/2$ , com movimento de precessão  $V_i$  durante  $t_2$ , existe também um pico diagonal  $(\nu_i, \nu_i)$ . Por simetria, a excitação de S conduz também a um pico cruzado  $(\nu_s, \nu_i)$  e a um pico diagonal a  $(\nu_s, \nu_s)$ .

As condições descritas levam a que com um único espectro NOESY seja possível identificar todos os pares de núcleos com NOE significativos.

Na Figura 127 apresenta-se um exemplo de um espectro NOESY que foi utilizado para o esclarecimento da estereoquímica do composto 36. Verifica-se que os prótons 8-H estão correlacionados com os prótons 1-H e 7-H e com dois prótons aromáticos. Por outro lado, o próton 4-H não está correlacionado com 8-H.

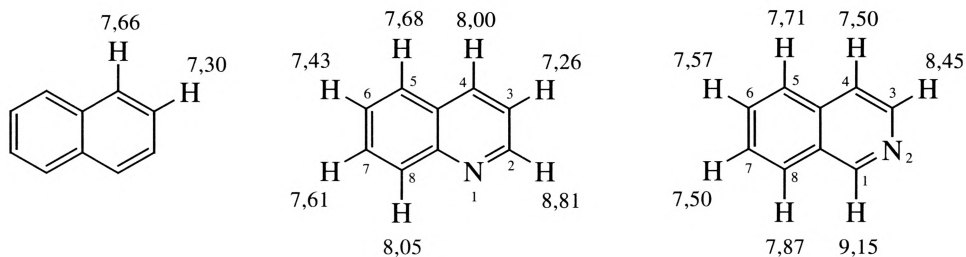
## 8. EXEMPLOS DE ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL COM RECURSO À ESPECTROSCOPIA DE RMN

Neste capítulo apresentam-se alguns exemplos para exercício da aplicação da espectroscopia de ressonância magnética nuclear no esclarecimento da estrutura de compostos orgânicos.

### *Exemplo 1*

O espectro de rmn de da 3,4-dimetilisoquinolina-1-carboxilato de etilo está apresentado na Figura 128. Facilmente se identificam os sinais correspondentes ao grupo etilo como sendo o tripleto a 1,48 ppm e o quarteto a 4,56 ppm bem como os sinais correspondentes aos grupos metilo ( = 2,63 e 2,76 ppm).

A análise da zona aromática do espectro desta isoquinolina substituída exige naturalmente uma apreciação mais elaborada. A comparação dos valores de desvios químicos do naftaleno, quinolina e isoquinolina permite avaliar o efeito da introdução do nitrogênio:



o desvio para campo mais baixo dos prótons directamente ligados ao anel que contem o heteroátomo é mais pronunciado nos prótons das posições *orto* e, no caso da quinolina, também para o próton da posição *para*. No anel sem o heteroátomo o maior desvio químico é o do próton H-8, tendo H-5 igualmente um valor de desvio químico elevado. No exemplo em estudo, temos apenas prótons aromáticos no anel que não contem nitrogénio. Será de esperar que os prótons H-8 e H-5 tenham mais alto: observa-se um duplete a 8,02 ( $^3J = 9,0$  Hz) para o H-5 e duplete a 8,60 ( $^3J = 8,5$  Hz) para H-8. Os prótons H-6 e H-7 têm um padrão de acoplamento mais complexo.

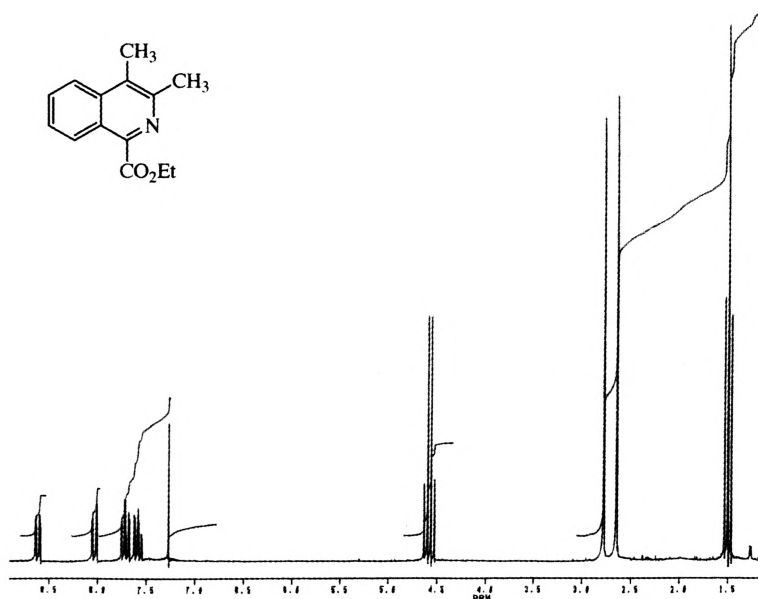
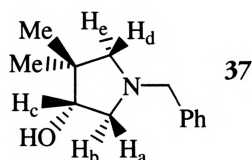


Figura 128 - Espectros de rnm de  $^1\text{H}$  de 3,4-dimetilisoquinolina-1-carboxilato de etilo.

### Exemplo 2

Neste exemplo, vamos analisar a equivalência química dos prótons mais relevantes da (35)-N-benzil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidina 37. Pode ser facilmente identificado um sistema ABX que corresponde aos prótons  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_c$ , que são observados no rnm de  $^2\text{H}$  como três dd, e um sistema AB constituído por  $\text{H}_d$  e  $\text{H}_e$ , observados como dois d (Figura 129). O sinal a 3,61 ppm corresponde ao metileno do grupo benzilo.



A análise completa do  $^1\text{H}$  requer a determinação das constantes de acoplamento envolvidas. Como as ressonâncias são dadas em ppm é necessário converter em Hz os valores calculados para as constantes de acoplamento.

Recordando a definição de desvio químico:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{TMS}}}{\nu_0} \times 10^6$$

sendo  $\nu_0$  a frequência do espectrómetro, para um aparelho de 300 MHz teremos:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{\text{TMS}}}{300 \times 10^6} \times 10^6$$

ou  $\nu - \nu_{\text{TMS}} = \delta \times 300$  Hz. Bastará portanto multiplicar a diferença de desvio químico por 300. A análise do espectro protônico da (3S)-N-benzil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidina (37) conduz às atribuições constantes na Tabela 21.

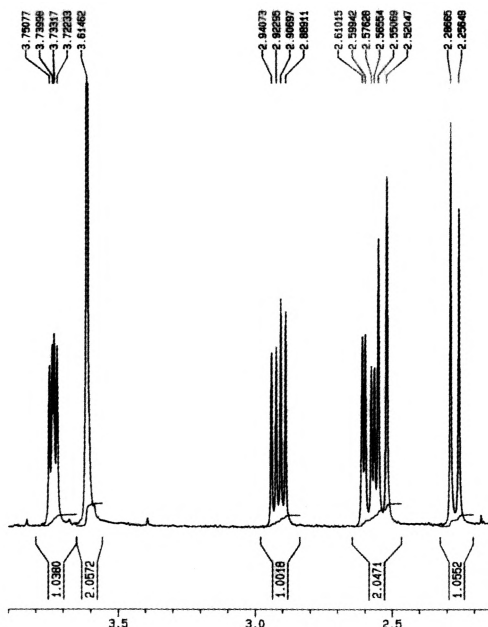


Figura 129 - Expansão do espectros de  $^1\text{H}$  da (3S)-N-benzil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidina 37.



No espectro de  $^1\text{H}$  de  $^{13}\text{C}$  da (3S)-N-benzil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidina (Figura 130) observam-se quatro sinais para entre 127 e 138 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos. O carbono C-3 apesar de ser um carbono  $\text{sp}^3$  deverá apresentar um desvio químico elevado por estar directamente ligado a um oxigénio: surge no espectro a 79,1 ppm. Os grupos metilo são atribuídos aos dois sinais de menor desvio químico (22,0 e 27,9) e o sinal de pequena intensidade a 41,8 corresponderá ao carbono quaternário da pirrolidina. Os três sinais a = 60,2, 61,6 e 66,0) são atribuídos aos três grupos  $\text{CH}_2$ .

Tabela 21

Desvios químicos e constantes de acoplamento de  
(3S)-N-benzil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidina

rmn de $^1\text{H}$ ( $\delta$ em ppm e $J$ em Hz)			
$\text{CH}_3$		1,05	3H, s
$\text{CH}_3$		1,06	3H, s
$\text{H}_d/\text{H}_e$	Sistema AB	2,27 2,53	1H, d, $J_{AB} = 9,1$ 1H, d, $J_{AB} = 9,1$
$\text{H}_d/\text{H}_b$	Sistema ABX	2,59 2,91	1H, dd, $J_{AX} = 3,2$ e $J_{AB} = 10,1$ 1H, dd, $J_{BX} = 5,3$ e $J_{AB} = 10,1$
$\text{CH}_2\text{Ph}$		3,61	2H, s
$\text{H}_c$	Sistema ABX	3,74	1H, dd, $J_{AX} = 3,2$ e $J_{BX} = 5,3$
OH		5,20	1H, sl
Ph		7,26-7,32	5H, m, Ar-H

### Exemplo 3

Um composto cuja composição elemental é C, 57,96%, H, 6,32% e N, 20,28% e com um espectro de massa com um sinal a  $m/z = 207$  correspondendo ao ião molecular, apresenta o seguinte espectro de  $^1\text{H}$ : = 1,49 (3H, t), 1,97-2,18 (4H, m), 3,08 (2H, t), 3,25 (2H,t) e 4,57 (2H, q). Os espectros de  $^{13}\text{C}$  estão apresentados na Figura 131. Vejamos como esta informação permite propor uma estrutura para o composto.

Conjugando a informação da análise elemental com os dados da espectrometria de massa obtêm-se a formula molecular  $C_5H^N^1O$ .

C	H	N	O
$57,96/12,011 = 4,825$	$6,32/1,006 = 6,269$	$20,28/14,007 = 1,448$	$15,44/15,9994 = 0,965$
$4,825/0,965 = 5$	$6,269/0,965 = 6,5$	$1,448/0,965 = 1,5$	$0,965/0,965 = 1$

185

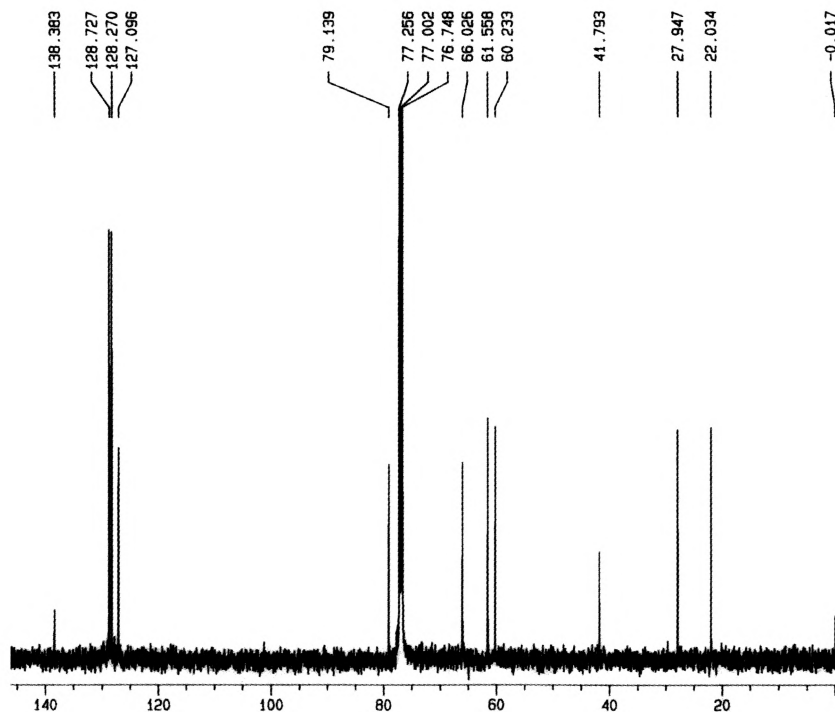


Figura 130 - Espectros de  $^{13}C$  com desacoplamento protónico total de (3S)-N-benzil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidina **37**.

Para a determinação da estrutura é útil determinar o grau de insaturação usando a chamada regra dos equivalentes de ligação dupla (“double bond equivalents, DBE”). Esta regra tem em conta que um hidrocarboneto saturado com  $n$  átomos de carbono tem  $(2n+2)$  hidrogénios e que a existência de um anel ou uma ligação dupla corresponde a subtrair dois hidrogénios. A presença de átomos de oxigénio não altera os valores mas com o nitrogénio é necessário adicionar um hidrogénio por cada nitrogénio uma vez que este átomo tem valência três.

Para determinar os DBEs do composto com a fórmula molecular  $C_{10}H_{13}N_3O_2$  teremos que:

186

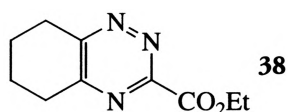
calcular o número de hidrogénios a esperar para uma estrutura saturada,  $2n+2 = 22$ , adicionar um hidrogénios por cada nitrogénio:  $22+3 = 25$ , subtrair o número de hidrogénios reais e dividir por dois:

$$25-13 = 12/2 = 6 \text{ DBEs.}$$

O espectro de rnm de  $^{13}C$  indica que existem seis carbonos na região dos carbonos  $sp^3$  e, verificando-se pela multiplicidade dos sinais, que serão cinco grupos  $CH_2$  e um grupo  $CH_3$ . O desvio químico elevado de um dos grupos metileno ( $\delta = 63,0$  ppm) indica que deverá estar ligado a um oxigénio e a existência dum quarteto a  $\delta = 14,2$  ppm aponta para estarmos em presença dum grupo  $OCH_2CH_3$ . Sabendo que o composto tem dois átomos de oxigénio, a existência de sinais na região dos carbonos carbonílicos indica que o composto deverá conter um éster  $CO_2CH_2CH_3$ . Este grupo é observado no rnm de  $^1H$ , um tripleto a 1,49 correspondendo ao grupo metilo e um quarteto a 4,57 correspondendo ao grupo metileno. Está identificado um dos DBEs, o grupo carbonilo.

O número elevado de DBEs aponta para uma insaturação elevada. A existência dum anel aromático de seis membros corresponderá a quatro DBEs (três duplas e um anel). No entanto, existem apenas três sinais que correspondem a carbonos quaternários fora da região dos carbonos  $sp^3$ , para além do carbono carbonílico, e que surgem para valores de desvio químico bastante elevado. Estes dados apontam para a existência de um composto heteroaromático e, atendendo à fórmula molecular, deverá conter três átomos de nitrogénio. O composto deverá conter igualmente um segundo anel que será o sexto DBE.

Uma estrutura compatível com estes dados é a 1,2,4-triazina seguinte:



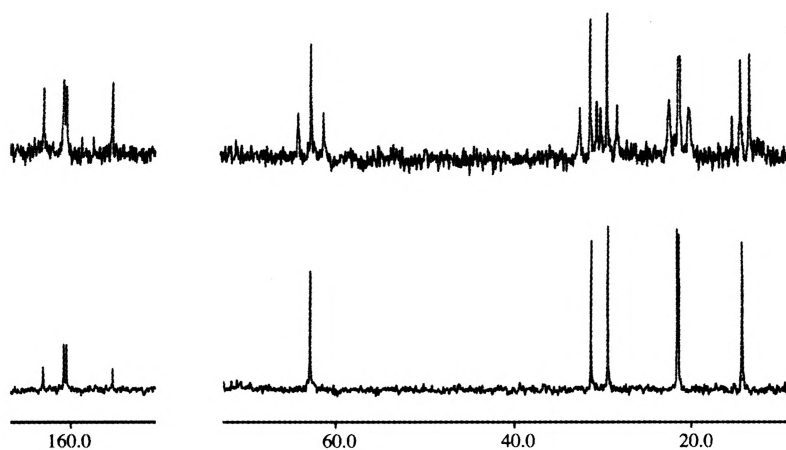
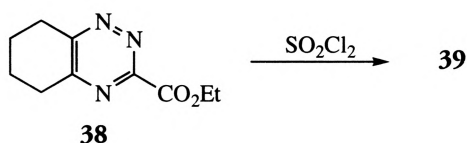


Figura 131 - Espectros de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protônico total (em baixo) e com desacoplamento desviado da ressonância (em cima) de 5,6-tetrametileno-1,2,4-triazina-3-carboxilato de etilo **38**.

#### Exemplo 4

A reação da 1,2,4-triazina do exemplo anterior (**38**) com cloreto de sulfúrio deu origem ao composto **39**. Este produto apresenta o seguinte espectro de  $^1\text{H}$ :  $\delta = 1,46$  (3H, t),  $3,08$  (4H, s) e  $4,50$  (2H, q). O espectro de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento total bem como o espectro resultante duma experiência DEPT estão apresentados das Figuras 132 e 133 respectivamente.



Para encontrar a estrutura do composto **39** começamos por fazer a comparação do seu espectro de  $^{13}\text{C}$  com o do composto de partida (Figura 131). Podemos verificar que o composto **39** continua a apresentar quatro sinais na região 151 a 162 ppm, três do anel 1,2,4-triazina e um carbono carbonílico. Também os sinais observados a 14,0 e 63,7 ppm no espectro de **39** praticamente não sofreram alteração relativamente ao composto de partida, isto é, continua a existir o grupo  $\text{CO}_2\text{Et}$ , confirmado pela informação do  $^1\text{H}$ .

No entanto, alterações significativas são observadas nas ressonâncias dos restan-

tes carbonos, isto é, a cloração ocorreu no anel ciclo-hexeno. No  $\text{rmn}$  de  $^{13}\text{C}$  de **39** observam-se dois sinais a 41,5 e 41,9 e dois sinais para desvios químico mais elevado, 81,3 e 80,4 ppm, valores que sugerem corresponderem a carbonos ligados a átomos de cloro. A experiência DEPT permite determinar o tipo de carbonos.

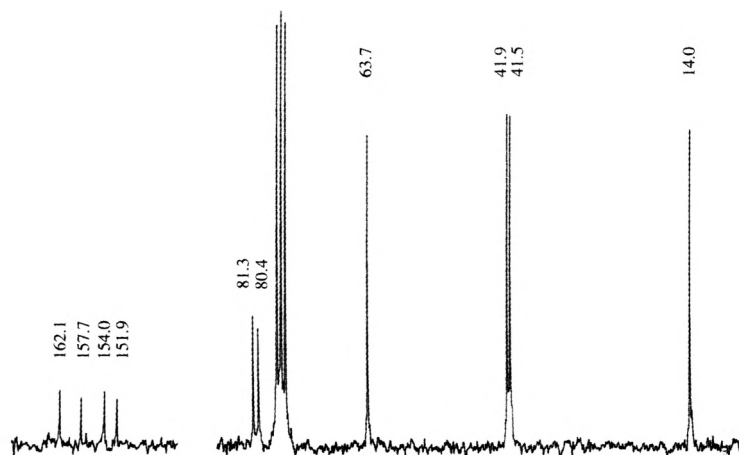


Figura 132 - Espectros de  $\text{rmn}$  de  $^{13}\text{C}$  com desacoplamento protônico total do composto **39**.

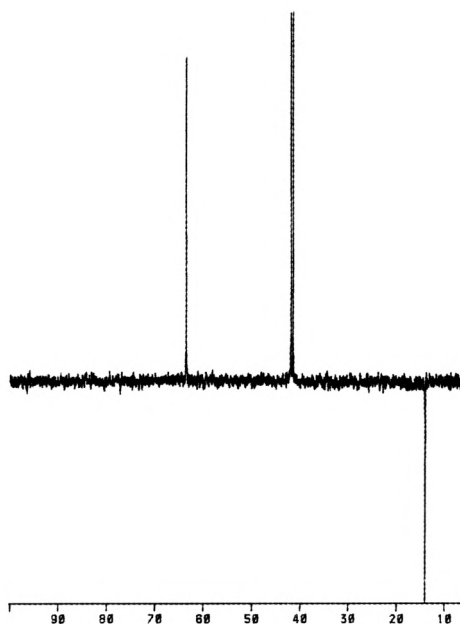
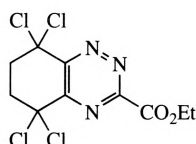


Figura 133 - Espectro do composto **39** resultante duma experiência DEPT (grupos  $\text{CH}_3$  negativos; grupos  $\text{CH}_2$  positivos).

Os dois sinais perto dos 80 ppm desaparecem o que significa que são carbonos quaternários e estamos em presença de grupos C(C1)2. Os dois sinais perto dos 41 ppm são observados como sinais positivos no espectro DEPT e correspondem, por isso, a dois grupos CH<sub>2</sub>. No rmn de <sup>2</sup>H observa-se um singlete a 3,08 ppm com integração quatro.

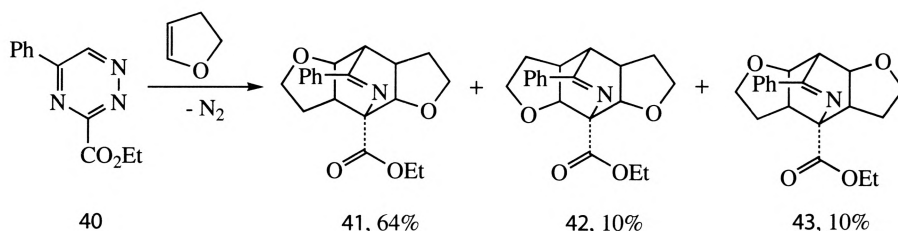
Os quatro sinais que surgem na região entre 151 e 162 ppm no rmn de <sup>15</sup>C desaparecem no espectro DEPT confirmando tratarem-se de carbonos quaternários. No espectro DEPT o sinal a 63,7 é positivo, um grupo CH<sub>2</sub>, e o sinal a 14,0 negativo, um grupo CH<sub>3</sub>.

A estrutura do composto 39 é:



### Exemplo 5

A reacção de Diels-Alder de 5-fenil-1,2,4-triazina-3-carboxilato de etilo 40 com 2,3-di-hidrofurano conduz à formação de três aductos 2:1 isoméricos:



Com base apenas nos respectivos espectros de rmn de <sup>1</sup>H é possível distinguir os três compostos.

Para a análise da equivalência química dos prótons mais relevantes para a identificação de cada isómero começemos por considerar o composto 42 (Figura 134). Devido à simetria da molécula os dois prótons H<sub>a</sub> são equivalentes tal como os dois prótons H<sub>b</sub>. Os prótons H<sub>a</sub> devem apresentar um desvio químico mais elevado do que os prótons H<sub>b</sub> e H<sub>c</sub> devido à proximidade do átomo de oxigénio. Cada H<sub>a</sub> está acoplado com cada H<sub>b</sub> dando origem a um duplete. Por outro lado, cada próton

$H_b$  está acoplado com um  $H_a$  mas também com  $H_c$  e com os prótons do grupo metileno do carbono adjacente. O próton  $H_c$  está acoplado com dois prótons equivalentes,  $H_b$ , e será um tripleto.

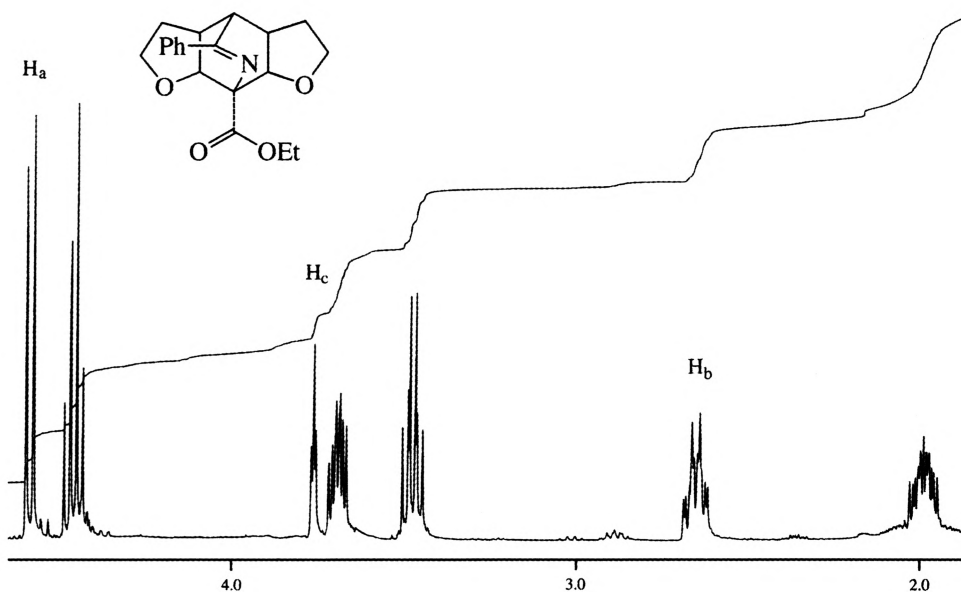
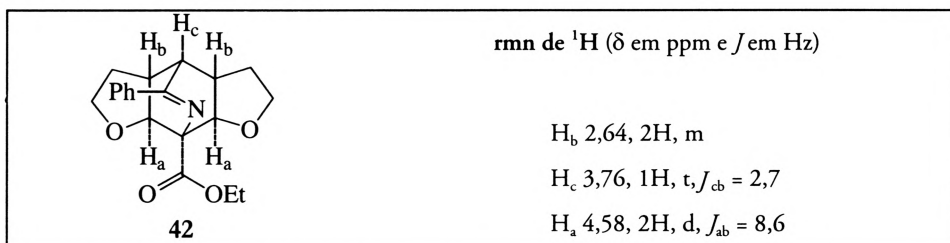


Figura 134 - Expansão do espectro de rmn de  $^1H$  do composto 42.

O composto 43 apresenta também características de simetria: os dois prótons  $H_a$  são equivalentes tal como os dois prótons  $H_b$ . Cada  $H_a$  está acoplado com cada  $H_b$  mas também com  $H_c$  dando origem a um duplo dubleto. Por outro lado, cada próton  $H_b$  está acoplado com um  $H_a$  e com os prótons do grupo metileno do carbono adjacente. O próton  $H_c$  está acoplado com dois prótons equivalentes,  $H_a$ , e será um tripleto (Figura 135).

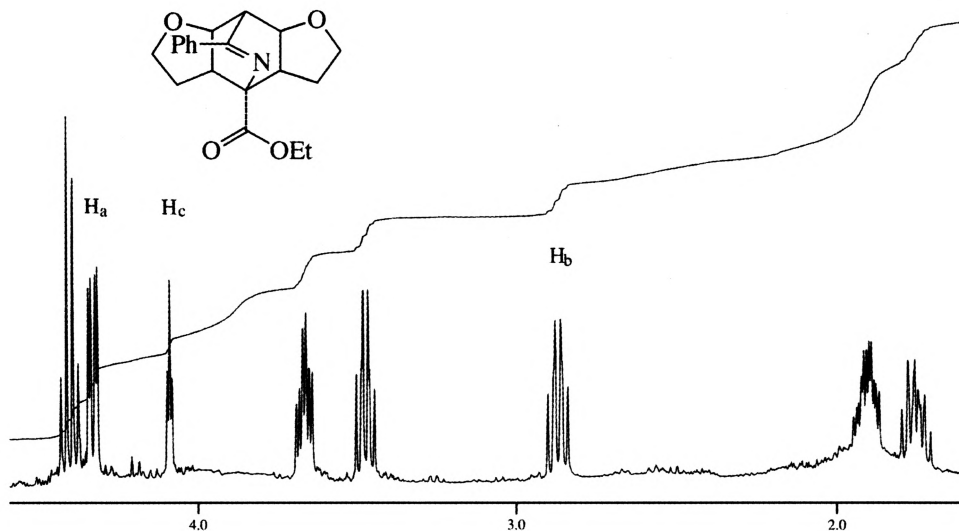
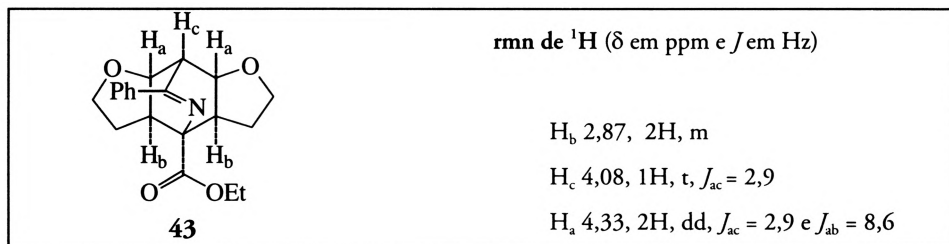
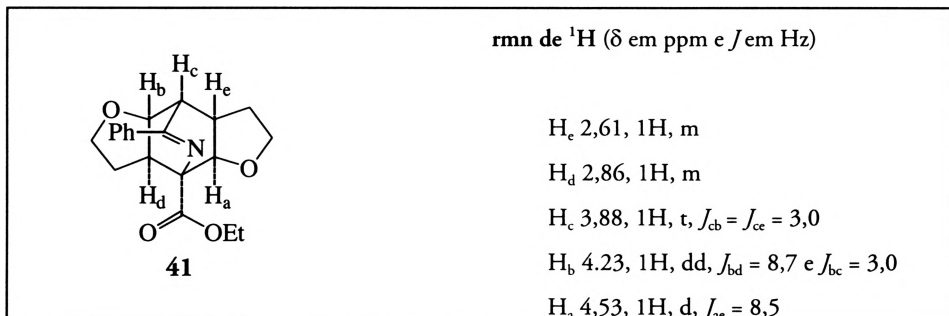


Figura 135 - Expansão do espectro de rmn de  $^1\text{H}$  do composto 43.

O espectro de rmn de  $^1\text{H}$  do composto 41 apresenta uma maior complexidade consequência da falta de simetria (Figura 136). Apresenta-se informação relativa à atribuição dos sinais mais relevantes:





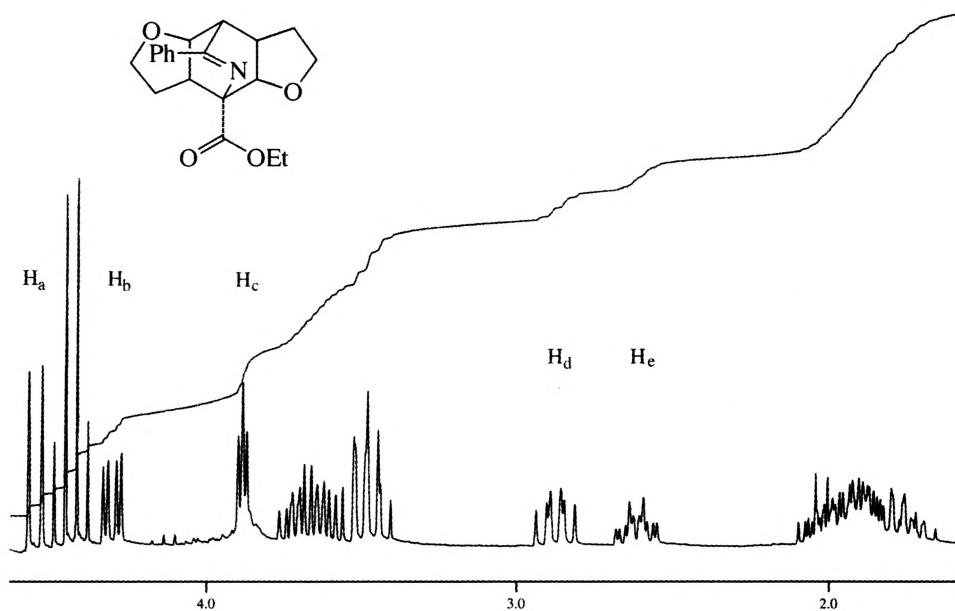
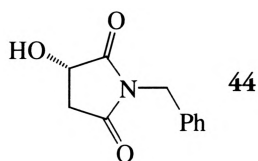


Figura 136 - Expansão do espectro de rnm de  $^1\text{H}$  do composto **41**.

### *Exemplo 6*

É apresentada o espectro de rnm de da (3S)-1-benzil-3-hidroxipirrolidina-2,5-diona **44** (Figura 137) para que o leitor faça a interpretação dos dados espectroscópicos.



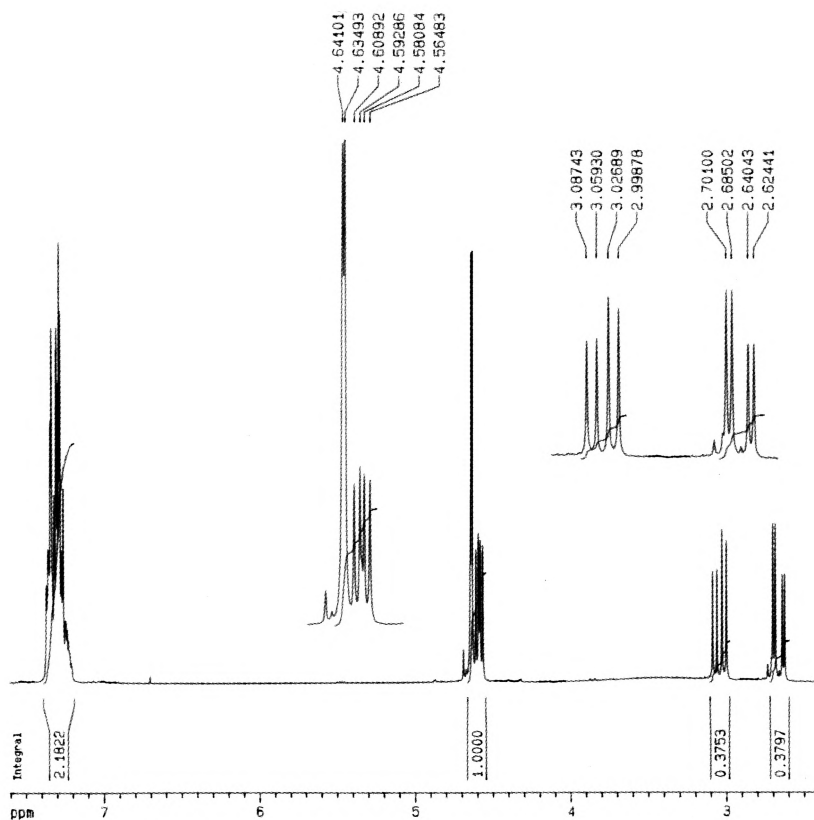
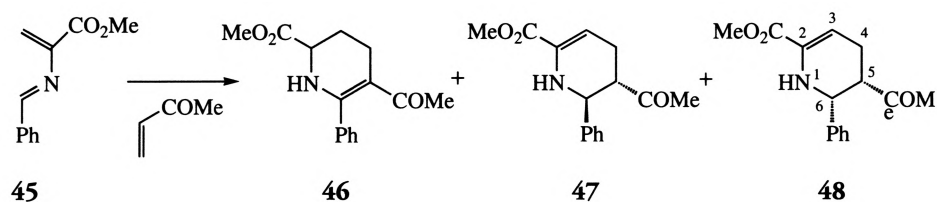


Figura 137 - Espectros de rnm de  $^1\text{H}$  de (3S)-N-benzil-3-hidroxi-piperidina-2,5-diona **44**.

### Exemplo 7

Três compostos isoméricos são obtidos na reação de Diels-Alder do 1-fenil-2-azadieno-3-carboxilato de metilo **45** com metil vinil cetona:



O composto **46** não apresenta (Figura 138) qualquer sinal para valores de entre 5,0 e 6,5 ppm no espectro de rnm de  $^1\text{H}$  o que indica a ausência de prótons

vinílicos. Isto significa que a única localização possível para a ligação dupla é a indicada. Por outro lado, o espectro de infravermelho apresenta a absorção do carbonilo do grupo éster a  $1749\text{ cm}^{-1}$  (a conjugação do carbonilo com uma ligação dupla provocaria um desvio para menores comprimentos de onda).

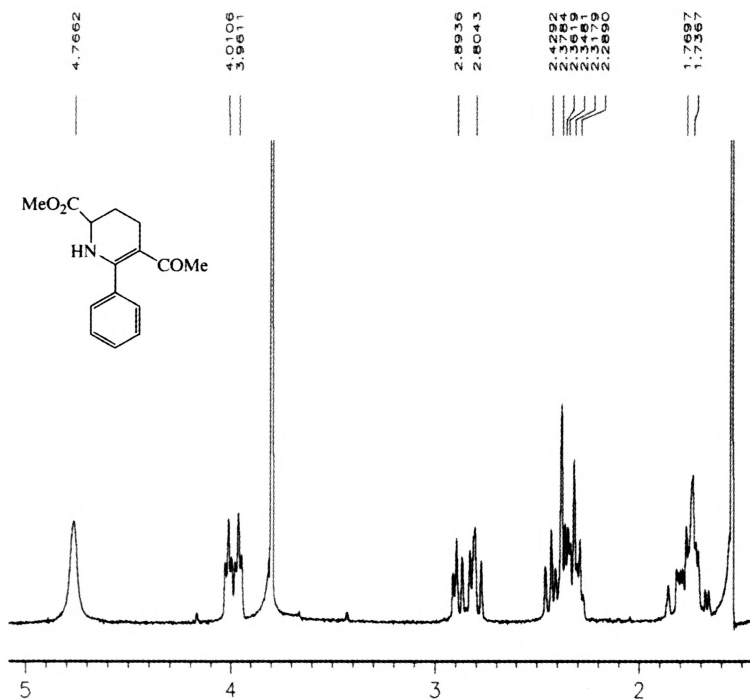


Figura 138 - Expansão do espectros de rnm de  $^1\text{H}$  do composto 46.

Os compostos 47 e 48 apresentam um próton vinílico e a estereoquímica destes compostos foi estabelecida a partir do sinal H-6 no espectro de rnm de  $^1\text{H}$  (Figuras 139 e 140). O composto *cis* (48) apresenta o sinal correspondente a H-6 a 4,72 ppm como um dubleto com  $J\% = 3,8\text{ Hz}$  enquanto que o composto (47) apresenta o sinal H-6 a 4,15 ppm com uma constante de acoplamento vicinal da ordem de grandeza a esperar para uma configuração *trans*,  $J\% = 8,5\text{ Hz}$ .

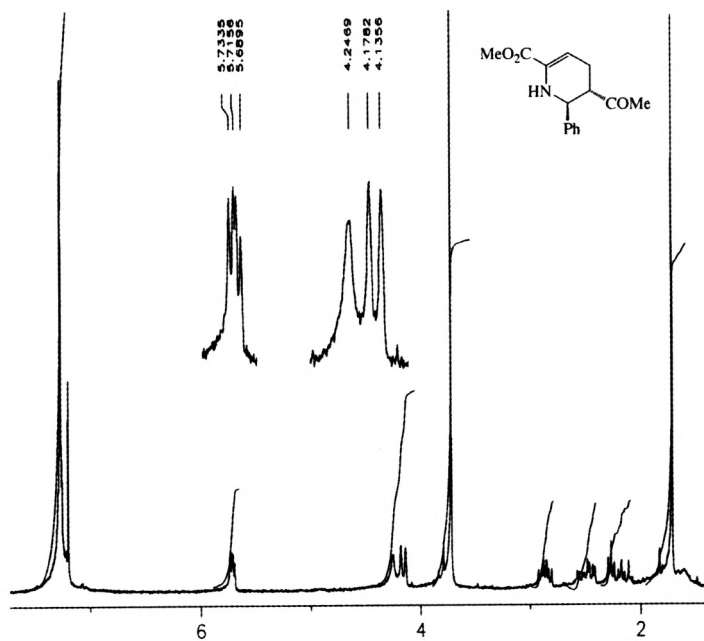


Figura 139 - Espectro de rmn de  $^1\text{H}$  do composto 47.

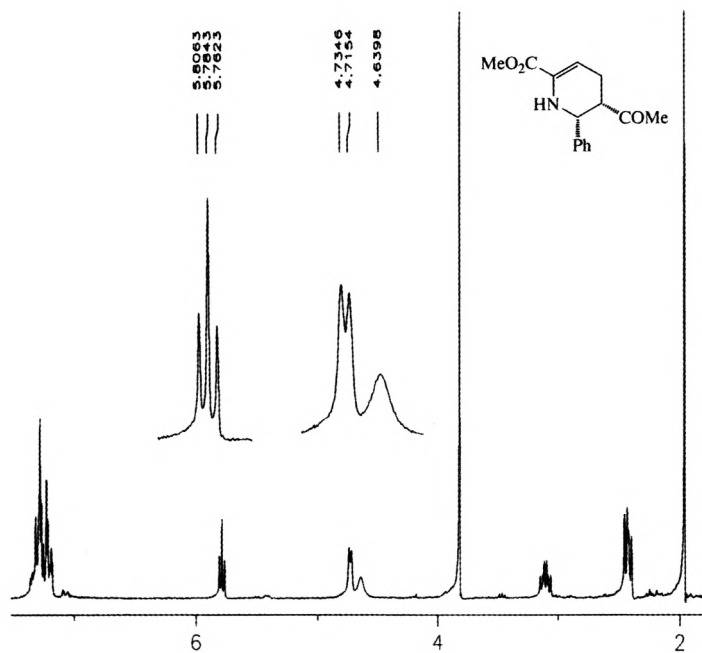
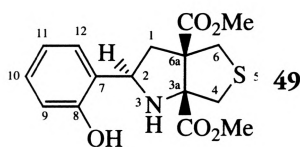


Figura 140 - Espectro de rmn de  $^1\text{H}$  do composto 48.

### Exemplo 8

196

Nas Figuras 141 e 142 apresentam-se o espectro de rnm de  $^1\text{H}$ , o espectro de rnm de  $^{13}\text{C}$  e uma experiência DEPT de 2-(2-hidroxifenil)-tetra-hidrotieno[3,4-b]pirrole-3a,6a-dicarboxilato de dimetilo 49.



O espectro de rnm protónico deverá apresentar sinais correspondendo a um sistema ABX e a dois sistemas AB. Efectivamente os protões ligados aos carbonos C-1 e C-2 constituem um sistema ABX e surgem no espectro a: 2,36 (1H, dd,  $\tau = 6,3$  e 13,3 Hz), 2,81 (1H, aprox. t,  $\tau = 13,3$  e 11,0 Hz) e 4,95 (1H, dd,  $\tau = 11,0$  e 6,3 Hz). Os protões do carbono C-6 são observados como um sistema AB a 2,93 (1H, d,  $\tau = 7,7$  Hz) e 2,99 (1H, d,  $\tau = 7,7$  Hz). O sistema AB correspondente aos protões de C-4 surgem sobrepostos com os sinais dos grupos metilo (3,71 e 3,77) a 3,66-3,75 ppm.

Os protões aromáticos são observados a 6,74-6,86 (2H, m, C-9 e C-11), 6,96-7,01 (1H, m, C-10) e 7,12-7,21 (1H, m, C-12). O protão hidroxílico tem um desvio químico de 10,3 ppm.

Os sinais dos carbonos quaternários não são detectados num espectro DEPT o que leva a que a comparação deste com o espectro de rnm de  $^{13}\text{C}$  permita a identificação destes carbonos. No caso em estudo é possível identificar seis carbonos quaternários: 66,4 (C-6a), 80,8 (C-3a), 123,5 (C-7), 156,9 (C-8), 172,4 (C-0<sub>2</sub>Me) e 173,1 (C-0<sub>2</sub>Me).

A sequência DEPT com  $\tau = 3/4$  dá origem a sinais positivos para os grupos  $\text{CH}_3$  e  $\text{CH}$  e negativos para os grupos  $\text{CH}_2$ . Assim, os três sinais negativos a 42,4, 44,3 e 44,8 correspondem aos carbonos C-6, C-4 e C-1. Os dois grupos metilo são observados como sinais positivos a 52,8 e 52,9. Podem ainda observar-se cinco carbonos do tipo metino, um a 63,0 correspondendo a C-2 sendo os restantes carbonos aromáticos: 117,3/119,1 (C-9/C-11) e 128,3/129,3 (C-10/C-12).



Exemplo 9

198

No exemplo da Figura 143 é apresentado o espectro bidimensional de correlação heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de 3-metilquinoxalina-2-carboxilato de metilo 50 relativo à zona dos sinais correspondentes ao grupo heteroaromático.

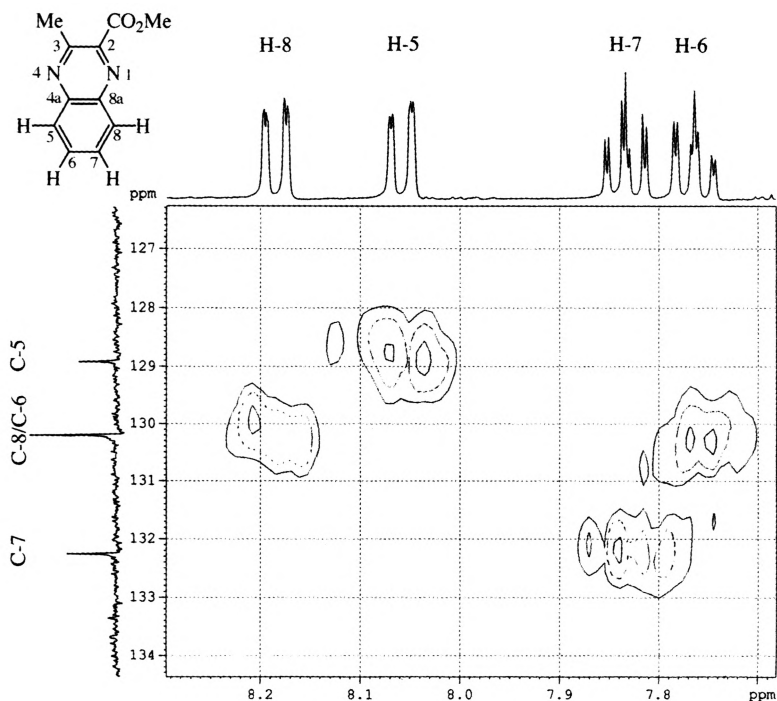
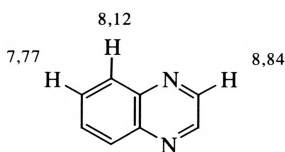


Figura 143 - Espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (300 MHz) de 3-metilquinoxalina-2-carboxilato de metilo 50.

Conhecendo os valores de desvio químico protônico da quinoxalina não-subs-tituída:

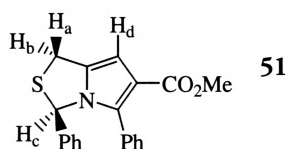


seria de esperar valores de desvio químicos superiores para os prótons H-8 e H-5 relativamente a H-6 e H-7 (ver igualmente exemplos do capítulo 7), o que está também em concordância com o padrão de acoplamento observado.

O espectro bidimensional permitiu a atribuição dos carbonos com hidrogénios directamente ligados verificando-se uma sobreposição do sinal correspondente a C-6 com o sinal correspondente a C-8 (Figura 143).

### Exemplo 10

Nas Figuras 144 a 145 são apresentados dados de espectroscopia de  $^1\text{H}$  NMR do (3*i*)-3,5-difenil-1*H*-3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole 51.



O composto inclui na sua estrutura um grupo metileno que no espectro de  $^1\text{H}$  NMR protónico é caracterizado por uma constante de acoplamento geminal com o valor absoluto de 13,3 Hz. No entanto, este grupo  $\text{CH}_2$  não constitui um verdadeiro sistema AB. Efectivamente um dos protões metilénicos está acoplado com o protão referenciado como  $\text{H}_c$  (acoplamento a longa-distância,  $^5/ >$  do tipo homoalílico cujo valor da constante é 0,9 Hz). Por outro lado o protão  $\text{H}_d$  está acoplado com ambos os protões  $\text{H}_a$  e  $\text{H}_b$  (13,3 Hz). Estas correlações de acoplamento são confirmadas pelo espectro COSY deste composto (Figura 146).



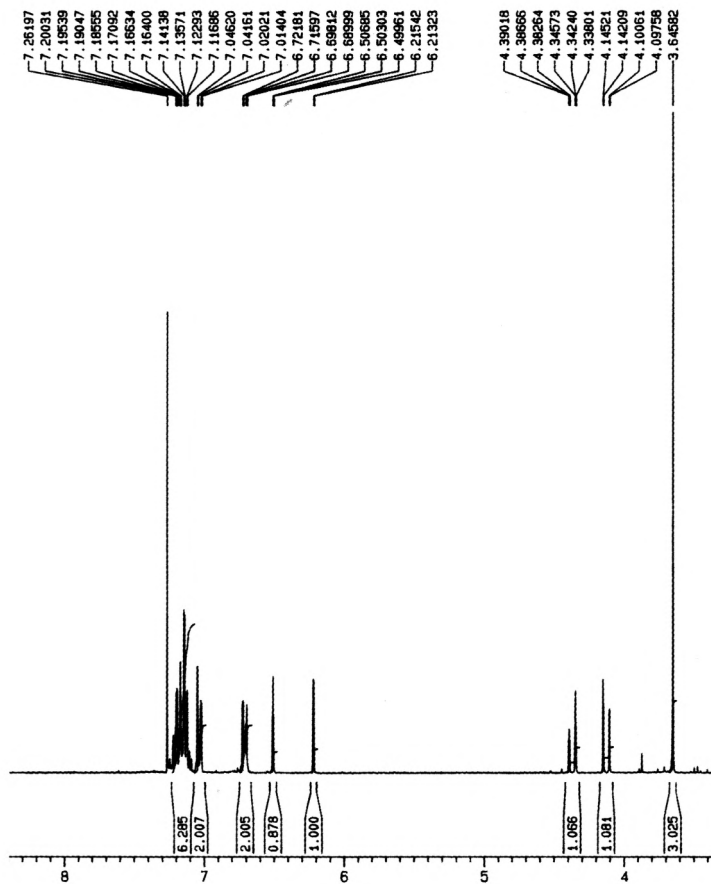


Figura 144 - Espectro de rnm de  $^1\text{H}$  de (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6-carboxilato de metilo.

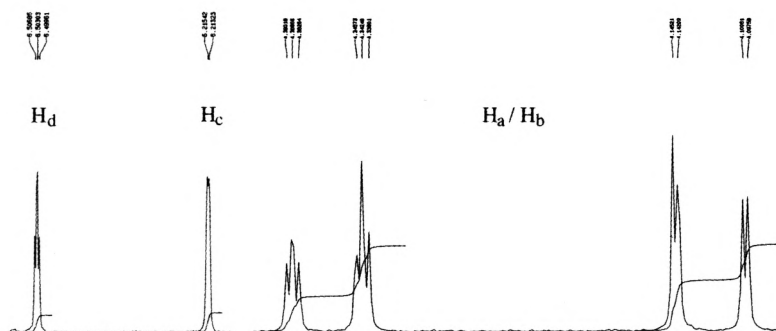


Figura 145 - Expansões do espectro de rnm de  $^1\text{H}$  de (3*R*)-3,5-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*]tiazole-6-carboxilato de metilo.

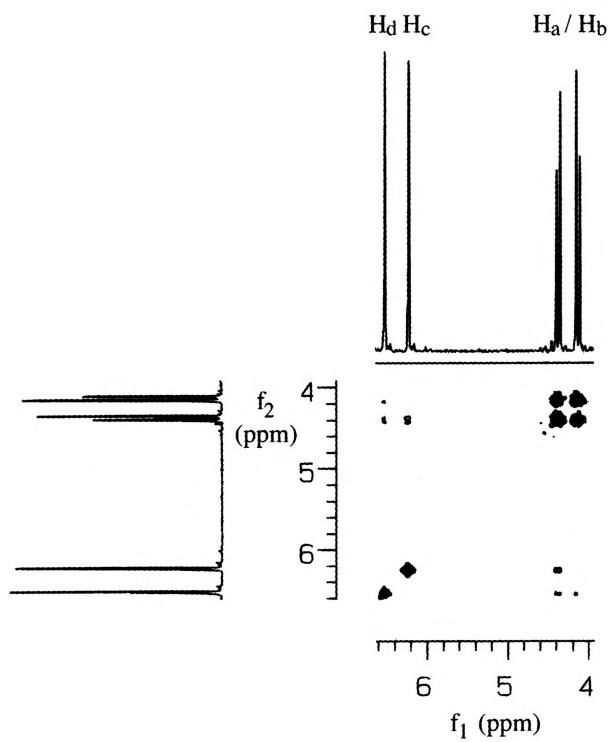


Figura 146 - Espectro de COSY de (3R)-3,5-difenil-1H,3H-pirrolol[1,2-c]tiazole-6-caeboxilato de metilo.

(Página deixada propositadamente em branco)

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Timothy D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 19, Pergamon, 1999.
2. Manfred Hesse, Herbert Meier e Bernd Zeeh, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1997.
3. P. J. Hore, *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press, 1995.
4. Jeremy K. M. Sanders e Brian K. Hunter, *Modern NMR Spectroscopy - A Guide for Chemists*, Oxford University Press, 1993.
5. R. J. Abraham, J. Fisher e P. Loftus, *Introduction to NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons, 1991.
6. Dudley H. Williams e Ian Fleming, *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Company, London, 1989.
7. Laurence M. Harwood e Christopher J. Moody, *Experimental Organic Chemistry - Principles and Practice*, Blackwell Scientific Publications, 1989.
8. M. R. Bendall, D. M. Doddrell, D. T. Pegg e W. E. Hull, *DEPT*, Bruker Analytische Messtechnik, 1982.

9. Robert M. Silverstein, G. Clayton Bassler, Terence C. Morrill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, 1981.
10. Maryvonne L. Martin, Gerard J. Martin, Jean-Jacques Delpuech, *Practical NMR Spectroscopy*, Heyden, 1980.
11. John H. Nelson, *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, Pearson Education, Inc., 2003.
12. S. Braun, H.-O. Kalinowski, S. Berger, *130 and More Basic NMR Experiments - A Practical Course*, Wiley-VCH, 1998.

## ANEXOS

Tabela 22

Principais Técnicas de rmn de Correlação.






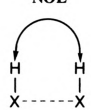

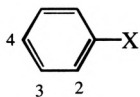
$^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY 	<p><b>COSY</b> (Correlation Spectroscopy)                      Acoplamento envolvendo 2 ou 3 ligações</p>
$^1\text{H}-^1\text{H}$ TOCSY 	<p><b>TOCSY</b> (Total Correlation Spectroscopy)                      Poderá haver correlação com prótons distantes desde que exista uma rede contínua de acoplamento</p>
$^1\text{H}-\text{X}$ HMQC $^1\text{H}-\text{X}$ HSQC 	<p><b>HSQC</b> (Heteronuclear Single-Quantum Correlation) —                      Acoplamento heteronuclear envolvendo uma ligação <i>via</i> observação de prótons — <math>^1\text{H}-^{13}\text{C}</math> (<math>^1J_{\text{CH}}</math>).</p> <p><b>HMQC</b> (Heteronuclear Multiple Quantum Correlation) —                      Acoplamento heteronuclear envolvendo uma ligação <i>via</i> observação de prótons — <math>^1\text{H}-^{13}\text{C}</math> (<math>^1J_{\text{CH}}</math>).</p>
$^1\text{H}-\text{X}$ HMBC 	<p><b>HMBC</b> (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation) —                      Acoplamento heteronuclear de longa-distância <i>via</i> observação de prótons. Com <math>^{13}\text{C}</math> envolve tipicamente duas ou três ligações (<math>^2J_{\text{CH}}</math> ou <math>^3J_{\text{CH}}</math>).</p> <p><b>HMBC semi-selectivo</b> — Nos espectros HMBC nas regiões do espectro de <math>^{13}\text{C}</math> em que existem muitas ressonâncias, a baixa resolução <math>f_1</math> associada a estes espectros pode conduzir a sobreposição de picos-cruzados. Esta dificuldade pode ser ultrapassada seleccionando apenas uma parte da dimensão <math>f_1</math> e isto é conseguido através da excitação selectiva das ressonâncias de <math>^{13}\text{C}</math> (HMBC semi-selectivo) em vez do impulso não-selectivo da sequência convencional (HMBC).</p>
	<p><b>X-X COSY</b> — usado apenas para spins X com abundância natural superior a 20%.</p> <p><b>X-X INADEQUATE</b> (Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment), usado para spins X com abundância natural baixa.</p>
<p>NOE</p> 	<p><math>^1\text{H}-^1\text{H}</math> NOE (Nuclear Overhauser Effect) Correlação através do espaço.</p> <p><b>NOESY</b> — NOE a duas dimensões — É possível obter um informação do mesmo tipo correspondente aos NOE existentes numa molécula através de espectros bidimensionais que se designam por NOESY. Os picos cruzados serão evidência de existir uma interacção através do espaço, os NOEs, enquanto a diagonal corresponde ao espectro convencional.</p> <p><b>T-ROESY</b> (Tansverse rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy) NOE a duas dimensões aplicado a moléculas de «tamanho médio».</p>
<p>NOE</p> 	<p><math>^1\text{H}-\text{X}</math> NOE — Correlação heteronuclear através do espaço.</p> <p><b>2D HOESY</b> — NOE heteronuclear bidimensional, permite determinar proximidades espaciais entre núcleos diferentes, e.g. <math>^1\text{H}-^{13}\text{C}</math>.</p>

Tabela 23

Influência dos substituintes no desvio químico de  $^1\text{H}$  em benzenos mono-substituídos

$$\delta_{\text{H}_i} = 7,26 + \sum z_i$$

207

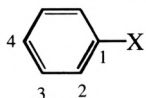
Substituintes (X)	$z_2$	$z_3$	$z_4$
-H	0,0	0,0	0,0
-CH <sub>3</sub>	-0,20	-0,12	-0,22
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-0,14	-0,06	-0,17
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,13	-0,08	-0,18
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,02	-0,08	-0,21
-CH <sub>2</sub> Cl	0,00	0,00	0,00
-CF <sub>3</sub>	0,32	0,14	0,20
-CCl <sub>3</sub>	0,64	0,13	0,10
-CH <sub>2</sub> OH	-0,07	-0,07	-0,07
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-0,07	-0,07	-0,07
-CH=CH <sub>2</sub>	0,06	-0,03	-0,10
-C≡CH	0,15	-0,02	-0,01
-Ph	0,37	0,20	0,10
-F	-0,26	0,00	-0,20
-Cl	0,03	-0,02	-0,09
-Br	0,18	-0,08	-0,04
-I	0,39	-0,21	0,00
-OH	-0,56	-0,12	-0,45
-OCH <sub>3</sub>	-0,48	-0,09	-0,44
-OCOCH <sub>3</sub>	-0,25	0,03	-0,13
-CHO	0,56	0,22	0,29
-COCH <sub>3</sub>	0,62	0,14	0,21
-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0,71	0,1	0,21
-CN	0,36	0,18	0,28
-NH <sub>2</sub>	-0,75	-0,25	-0,65
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,66	-0,18	-0,67
-NHCOCH <sub>3</sub>	0,12	-0,07	-0,28
-NO <sub>2</sub>	0,95	0,26	0,38
-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,22	-0,02	-0,02



Tabela 24

Influência dos substituintes no desvio químico de  $^{13}\text{C}$  em benzenos mono-substituídos

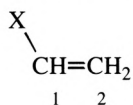
208



$$\delta_{\text{Ci}} = 128,5 + \sum z_i$$

Substituintes (X)	$z_1$	$z_2$	$z_3$	$z_4$
-H	0,0	0,0	0,0	0,0
-CH <sub>3</sub>	9,2	0,7	-0,1	-3,0
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15,7	-0,6	-0,1	-2,8
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20,2	-2,2	-0,3	-2,8
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14,2	-0,2	-0,2	-2,8
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	22,4	-3,3	-0,4	-3,1
-ciclopropilo	15,1	-3,3	-0,6	-3,6
-CH <sub>2</sub> Cl	9,3	0,3	0,2	0,0
-CH <sub>2</sub> Br	9,5	0,7	0,3	0,2
-CF <sub>3</sub>	2,5	-3,2	0,3	3,3
-CCl <sub>3</sub>	16,3	-1,7	-0,1	1,8
-CH <sub>2</sub> OH	12,4	-1,2	0,2	-1,1
-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	14,9	-1,4	-0,2	-2,0
-CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	9,8	0,4	-0,1	-1,6
-CH <sub>2</sub> CN	1,6	0,5	-0,8	-0,7
-CH=CH <sub>2</sub>	8,9	-2,3	-0,1	-0,8
-C≡CH	-6,2	3,6	-0,4	-0,3
-Ph	13,1	-1,1	0,5	-1,1
-F	34,8	-13,0	1,6	-4,4
-Cl	6,3	0,4	1,4	-1,9
-Br	-5,8	3,2	1,6	-1,6
-I	-34,1	8,9	1,6	-1,1
-OH	26,9	-12,8	1,4	-7,4
-OCH <sub>3</sub>	31,4	-14,4	1,0	-7,7
-OCOCH <sub>3</sub>	22,4	-7,1	0,4	-3,2
-CHO	9,0	1,2	1,2	6,0
-COCH <sub>3</sub>	9,3	0,2	0,2	4,2
-CO <sub>2</sub> R	2,1	1,2	0,0	4,4
-CN	-16,0	3,5	0,7	4,3
-NH <sub>2</sub>	19,2	-12,4	1,3	-9,5
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	22,4	-15,7	0,8	-11,8
-NHCOCH <sub>3</sub>	11,1	-16,5	0,5	-9,6
-NO <sub>2</sub>	19,6	-5,3	0,8	6,0
-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	13,4	4,4	-1,1	-1,1

Tabela 25

Influência dos substituintes no desvio químico de  $^{13}\text{C}$  em compostos vinílicos.

$$\delta_{\text{C}_i} = 123,3 + \sum z_i$$

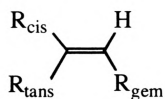
209

Substituintes (X)	$z_1$	$z_2$
-H	0,0	0,0
-CH <sub>3</sub>	12,9	-7,4
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	17,2	-9,8
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	15,7	-8,8
-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	22,7	-12,0
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	14,6	-8,9
-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	26,0	-14,8
-CH <sub>2</sub> Cl	10,2	-6,0
-CH <sub>2</sub> Br	10,9	-4,5
-CH <sub>2</sub> I	14,2	-4,0
-CH <sub>2</sub> OH	14,2	-8,4
-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	12,3	-8,9
-CH=CH <sub>2</sub>	13,6	-7,0
-C≡CH	-6,0	5,9
-Ph	12,5	-11,0
-F	24,9	-14,3
-Cl	2,8	-6,1
-Br	-8,6	-0,9
-I	-38,1	7,0
-OCH <sub>3</sub>	29,4	-38,9
-OCOCH <sub>3</sub>	18,4	-26,7
-CO <sub>2</sub> H	5,0	9,8
-COCl	8,1	14,0
-CHO	15,3	14,5
-COCH <sub>3</sub>	13,8	4,7
-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6,3	7,0
-CN	-15,1	14,2
-NRCOCH <sub>3</sub>	6,5	-29,2
-NO <sub>2</sub>	22,3	-0,9
-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	16,9	16,1

Tabela 26

Influência dos substituintes no desvio químico de  $^1\text{H}$  em alquenos

210



$$\delta_{\text{C}=\text{CH}} = 5,25 + z_{\text{gem}} + z_{\text{cis}} + z_{\text{trans}}$$

Substituintes (R)	$z_{\text{gem}}$	$z_{\text{cis}}$	$z_{\text{trans}}$
-H	0,0	0,0	0,0
-alquilo	0,45	-0,22	-0,28
-CH <sub>2</sub> Ar	1,05	-0,29	-0,32
-CH <sub>2</sub> N	0,58	-0,10	-0,08
-CH <sub>2</sub> S	0,70	-0,13	-0,22
-CH <sub>2</sub> Hal	0,70	0,11	-0,04
-CH <sub>2</sub> O	0,64	-0,10	-0,02
-CH=CH <sub>2</sub>	1,00	-0,09	-0,23
-C≡CH	0,47	0,38	0,12
-Ar	1,38	0,36	-0,07
-F	1,54	-0,40	-1,02
-Cl	1,08	0,18	0,13
-Br	1,07	0,45	0,55
-I	1,14	0,81	0,88
-OR	1,22	-1,07	-1,21
-OCO-	2,11	-0,35	-0,64
-CO <sub>2</sub> H	0,97	1,41	0,71
-CHO	1,02	0,95	1,17
-COR	1,10	1,12	0,87
-CO <sub>2</sub> R	0,80	1,18	0,55
-CN	0,27	0,75	0,55
-NCO-	1,37	0,98	0,46
-NO <sub>2</sub>	1,87	1,30	0,62
-SiR <sub>3</sub>	0,90	0,90	0,60

Tabela 27

Representação esquemática de espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  de solventes usados mais frequentemente

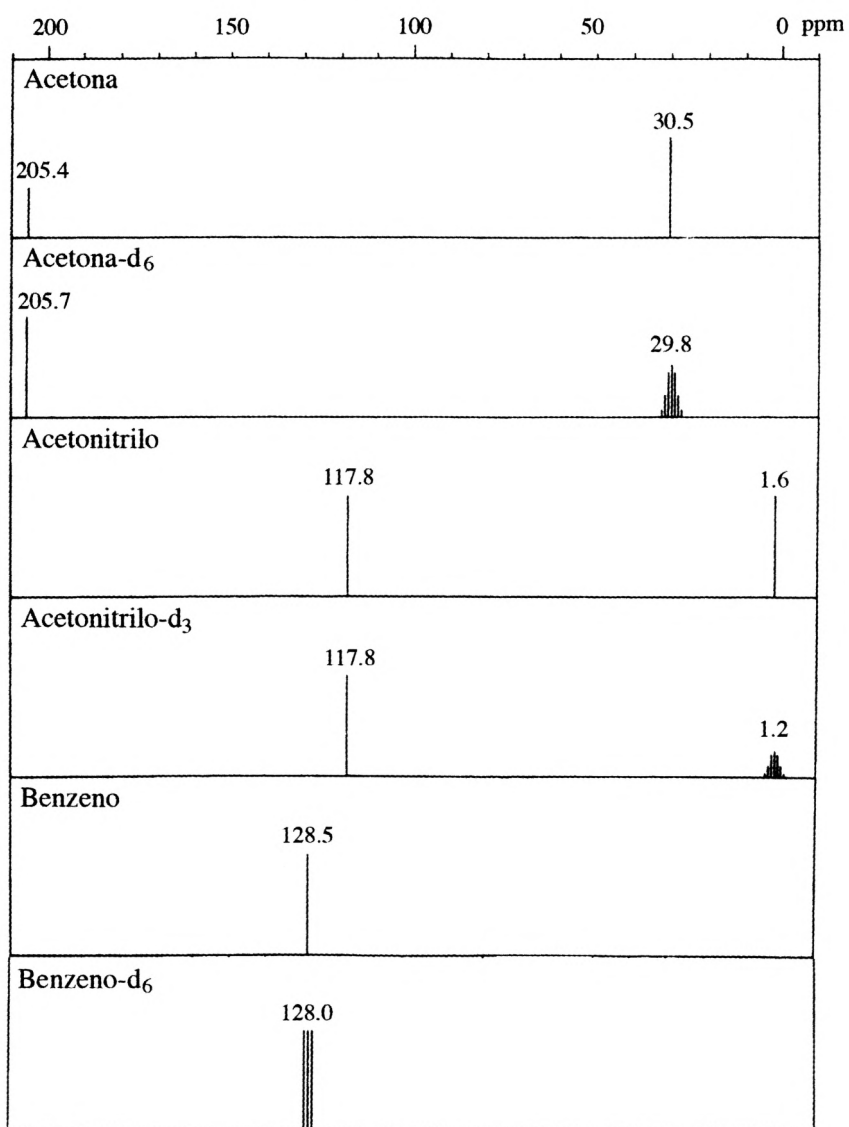


Tabela 28

Representação esquemática de espectros de  $\text{rmn de } ^{13}\text{C}$  de solventes usados mais frequentemente

212

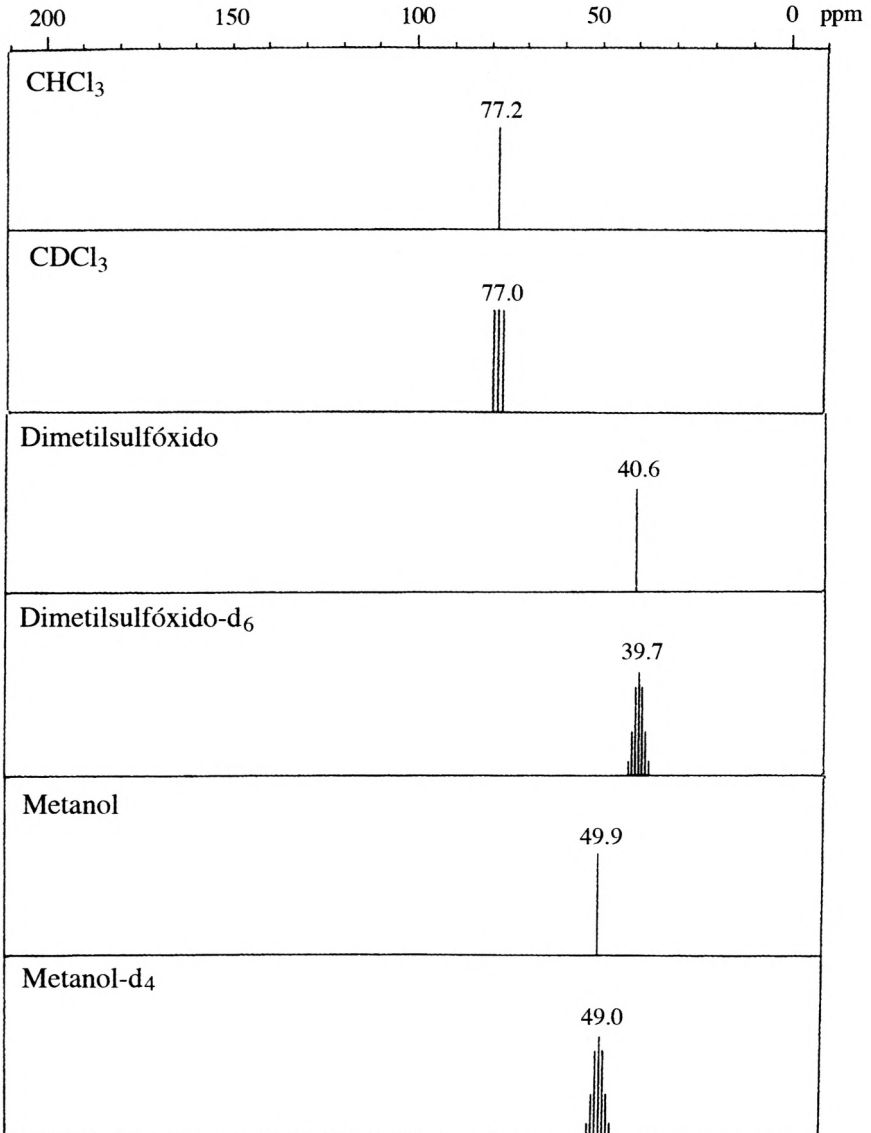


Tabela 29

Representação esquemática de espectros de rmn de  $^{13}\text{C}$  de solventes usados mais frequentemente.

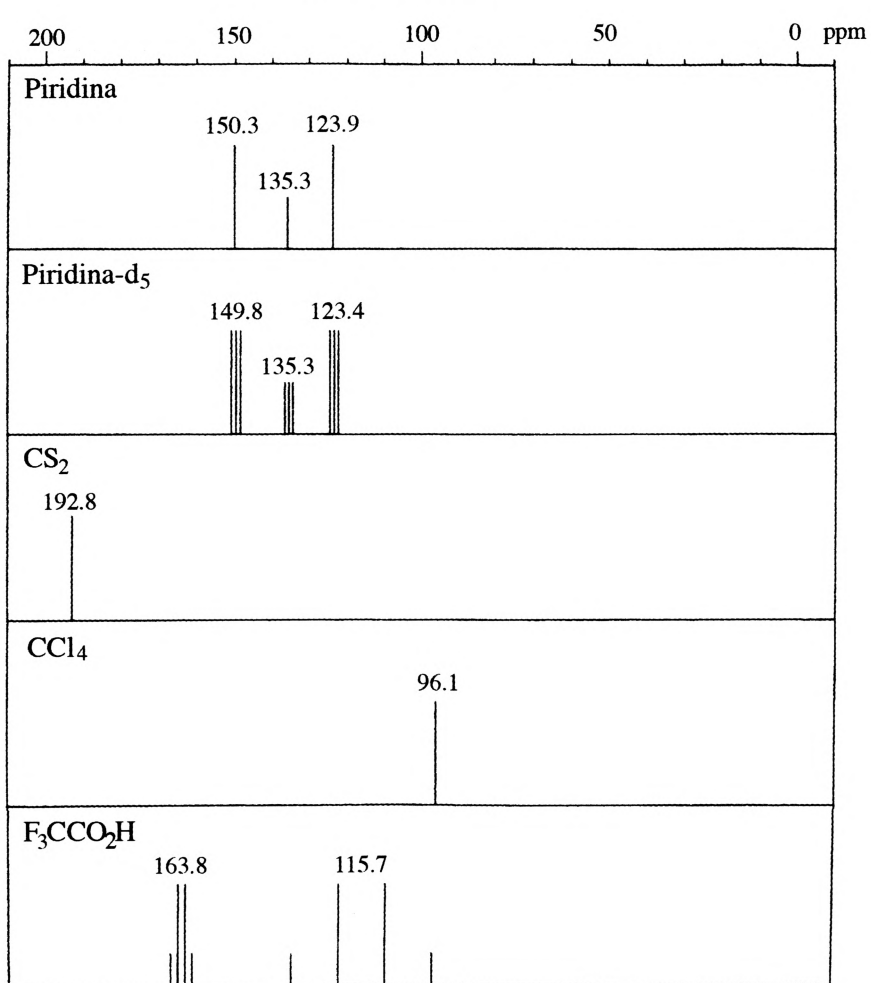


Tabela 30

Espectros de rnm de  $^1\text{H}$  de solventes usados mais frequentemente ( $\delta$  em ppm com TMS como referência e registrados num espectrômetro de 100 MHz).

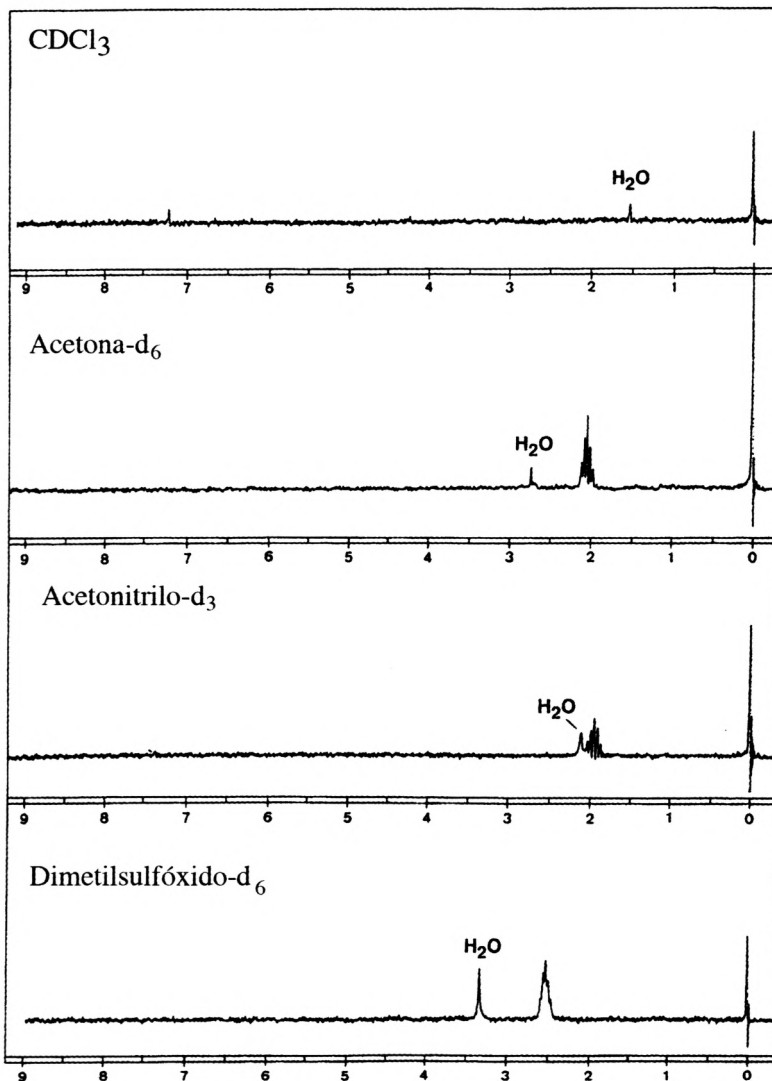
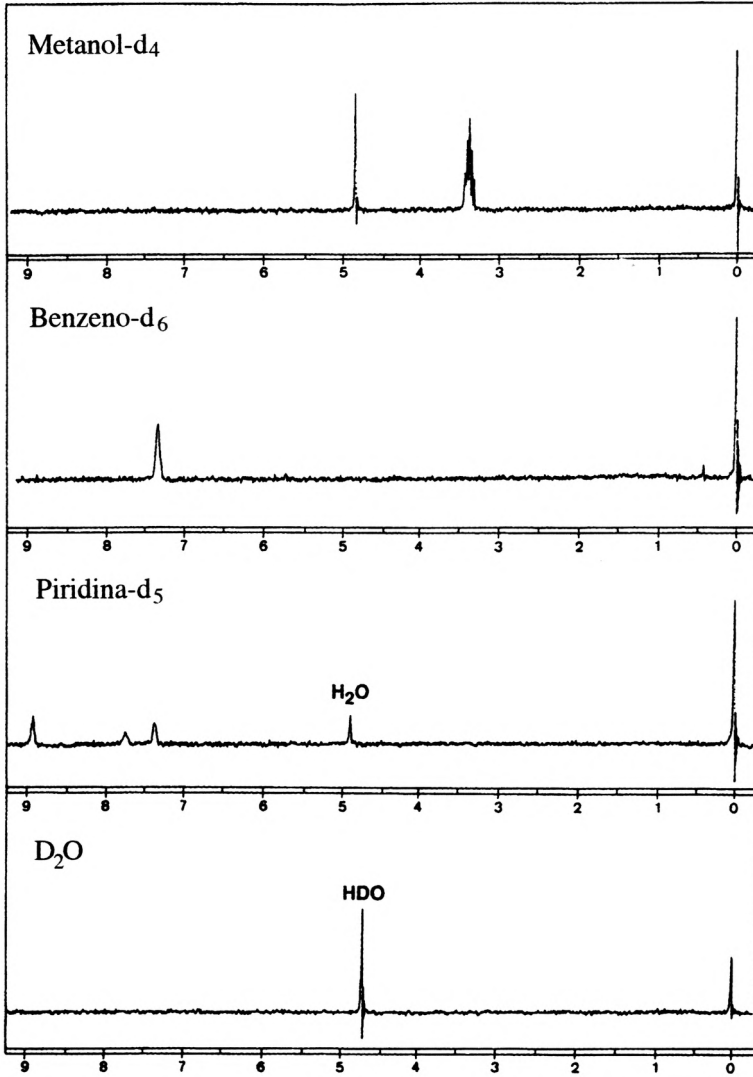
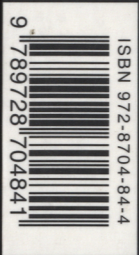


Tabela 31

Espectros de  $^1\text{H}$  de solventes usados mais frequentemente ( $\delta$  em ppm com TMS como referência e registrados num espectrômetro de 100 MHz).







Série  
Ensino

•  
Imprensa da Universidade de Coimbra  
Coimbra University Press  
2007

