

Лекция 5.

Содержание

5.1. Методы упрощения сложных спектров ^1H -ЯМР	1
5.1.1. Измерение спектров на приборах с большой напряженностью поля	1
5.1.2. Двойной резонанс	3
5.1.3. Ядерный эффект Оверхаузера	6
5.1.4. Селективный перенос поляризации при двойном резонансе	13
5.2. Компьютерный анализ спектров ЯМР высокого разрешения	15
5.3. Спектры ЯМР и симметрия молекул	16
5.4. Несколько простых задач	22

5.1. Методы упрощения сложных спектров ^1H - ЯМР.

5.1.1. Измерение спектров на приборах с большой напряженностью поля.

Мы уже видели (см. рис. 2.15 в лекции 2), как значительным упрощением спектров приводит использование спектрометров с высокими резонансными частотами. Но приборы с частотами выше 600 МГц чаще всего сосредоточены в специализированных центрах, в то время как спектрометры с частотами 500 МГц и 600 МГц должны быть в каждой лаборатории, где проводятся исследования органических соединений. Приведем здесь еще один пример, показывающий, какие преимущества дает использование высокопольных спектрометров. На рис. 5.1 показан спектр ^1H -ЯМР соединения $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ на частоте 100 МГц. Казалось бы, что может быть сложного в молекуле, содержащей всего 3 углерода. Но спектр на приборе с рабочей частотой 100 МГц выглядит устрашающе сложным!

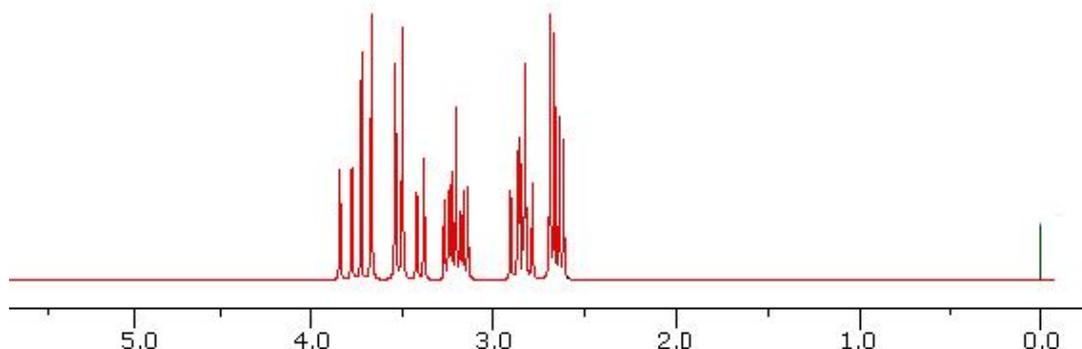


Рис. 5.1. Спектр ^1H -ЯМР соединения $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ на частоте 100 МГц.

Совсем иначе выглядит спектр этого вещества, измеренный на частоте 500 МГц (рис. 5.2). Сразу выделяются пять мультиплетов с равными относительными интенсивностями.

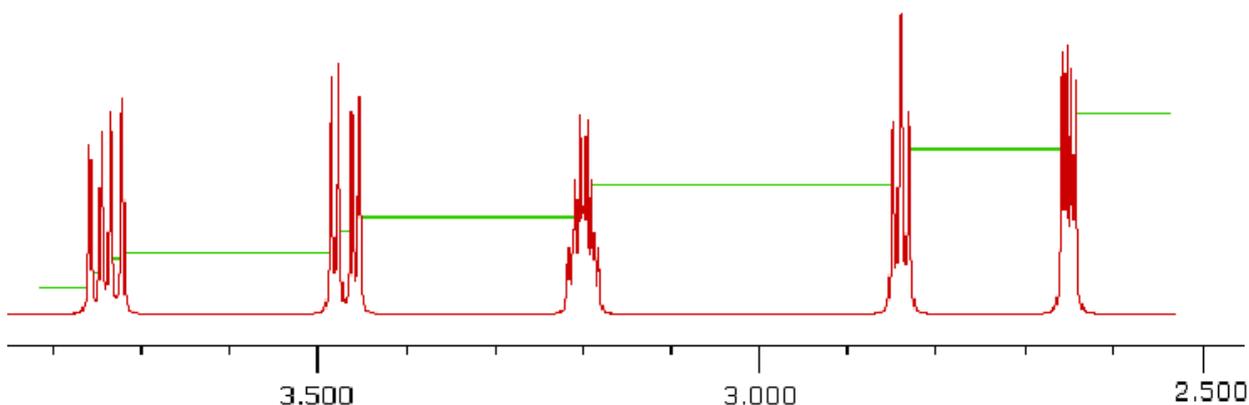
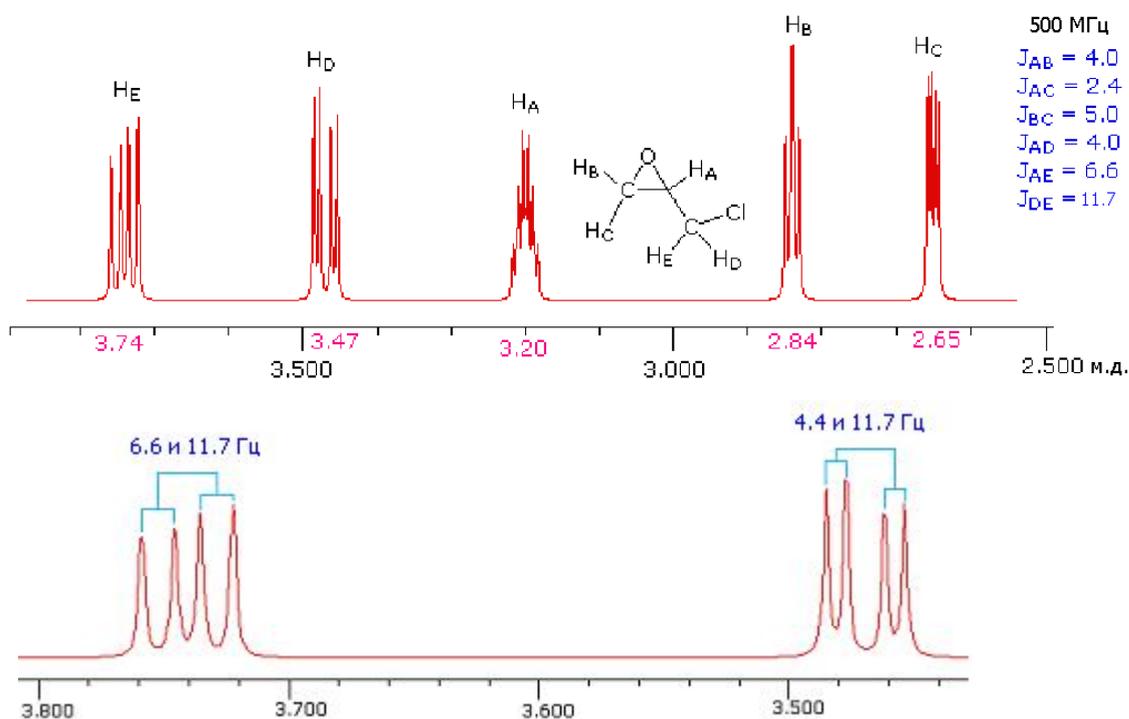


Рис.5.2. Спектр ^1H -ЯМР соединения $\text{C}_3\text{H}_5\text{ClO}$ на частоте 500 МГц.

А если каждый из них записать на более широкой развертке (рис. 5.3), то четыре из пяти мультиплетов можно проанализировать по правилам первого порядка и определить все КССВ. После этого определение структуры становится простой задачей. Эти спектры принадлежат (хлорметил)этиленоксиду.



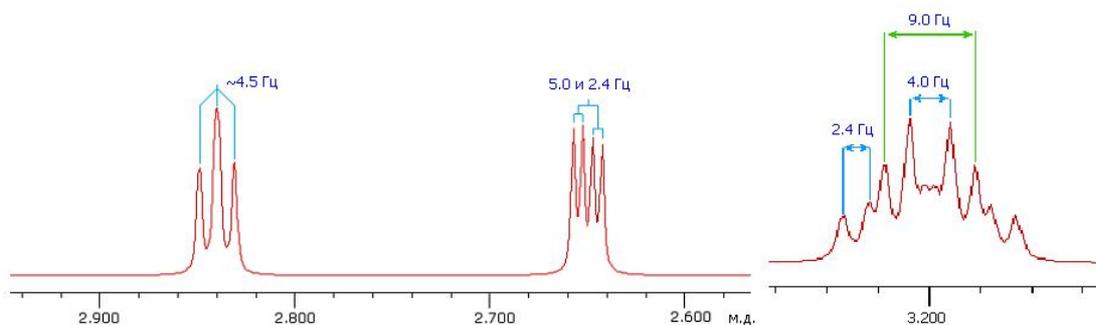
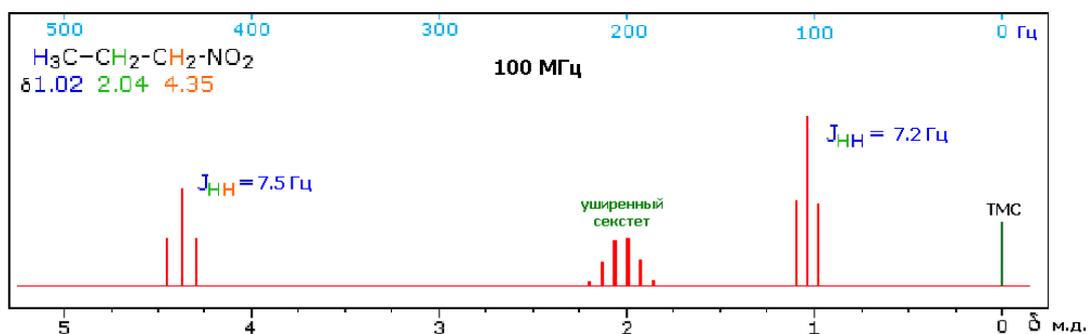


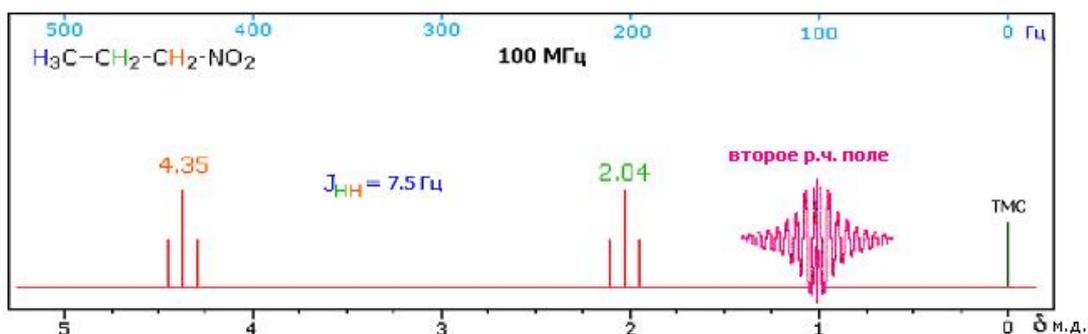
Рис. 5.3. Спектр ^1H -ЯМР (хлорметил)этиленоксида на частоте 500 МГц с отнесением сигналов (вверху). Фрагменты этого спектра на более широкой развертке и КССВ в спектре по результатам анализа.

5.1.2. Двойной резонанс.

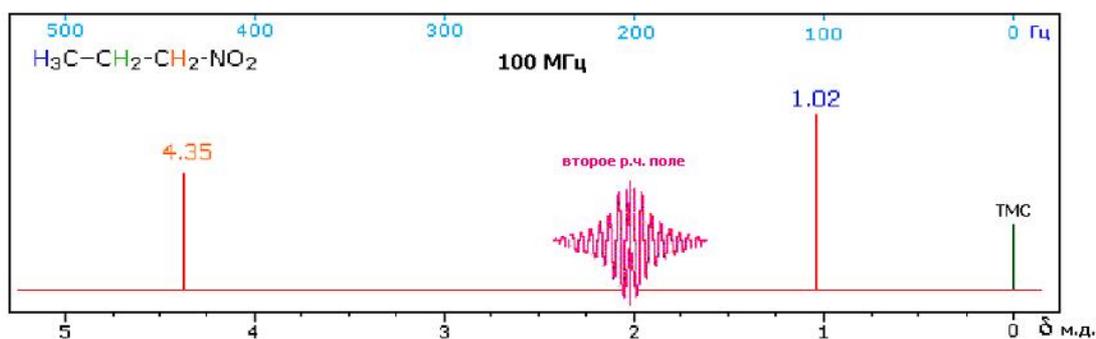
Чем больше магнитных ядер содержит соединение, тем больше структурной информации можно извлечь из его спектров ЯМР. Однако спектры спиновых систем, содержащих пять и более неэквивалентных ядер, даже при выполнении условий первого порядка бывают настолько сложными, что в них трудно разобраться. В этом случае на помощь приходит *двойной резонанс*.



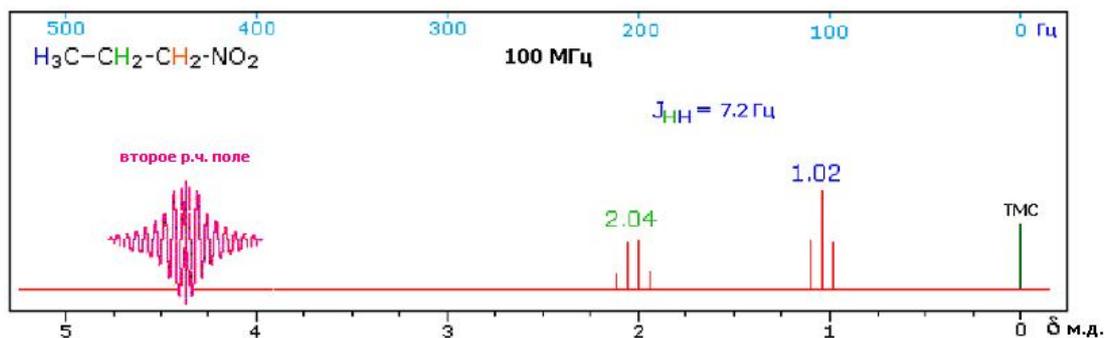
(а)



(б)



(в)



(г)

Рис. 5.4. Спектр ^1H -ЯМР 1-нитропропана (а) и спектры его двойного резонанса (б, в и г). Объяснение дано в тексте.

Идея метода очень проста. Продемонстрируем ее на примере спектра ^1H -ЯМР 1-нитропропана на частоте 100 МГц, который схематически представлен на рис. 5.4а. В этом спектре три мультиплета. Триплет в сильном поле принадлежит протонам метильной группы, а триплет в слабом поле – протонам группы CH_2 , соседней с электроноакцепторным заместителем – группой NO_2 . Между ними расположен сигнал группы CH_2 во втором положении, имеющий вид уширенного секстета. Протоны этой группы связаны спин-спиновым взаимодействием со всеми пятью соседними протонами, но две вицинальные КССВ $^3J_{\text{HH}}$ оказываются близкими по величине, но не равными (7,2 Гц и 7,5 Гц), что и вызывает уширение. Используем при записи спектра в нашем эксперименте дополнительный радиочастотный генератор, и настроим его частоту точно в резонанс с протонами метильной группы. Как нам уже известно, радиочастотное поле стимулирует переходы ядерных спинов как с нижнего уровня на верхний, так и обратные переходы. Протоны метильной группы при этом очень быстро меняют ориентацию ядерных спинов за счет таких «перескоков». По существу, мы резко сократили время спин-спиновой релаксации T_2 для них. А с последствиями этого мы уже знакомы. Мы уже рассматривали их на примере квадрупольной релаксации. Расщепления в спектре,

которые обусловлены спин-спиновым взаимодействием с метильными протонами, исчезают, и мы получаем типичный спектр A_2X_2 – два триплета (рис. 5.4б). Можно настроить второй генератор на частоту CH_2 при 2,04 м.д. Тогда исчезнут дополнительные расщепления в обоих мультиплетах, которые коллапсируют в синглеты (рис. 5.4в). Наконец, при облучении триплета в слабом поле мы получим спектр типа A_3X_2 – триплет и квадруплет (рис. 5.4г).

А вот пример реального эксперимента по двойному резонансу. На рис. 5.5 представлен спектр 1H -ЯМР этилового эфира *транс*-котоновой кислоты. Отнесение сигналов в нем не вызывает трудностей. Отчетливо идентифицируются сигналы этильной группы – триплет (1,2 м.д.) и квадруплет (4,1 м.д.). Протоны при двойной связи (АВ-часть АВХ₃-спектра) представлены двумя достаточно сложными мультиплетами в слабом поле. На врезке (а) они показаны в более крупном масштабе. Сигнал метила при двойной связи (1,8 м.д.) имеет вид дублета дублетов.

При облучении вторым радиочастотным полем сигнала метила при 1,8 м.д. слабополюная часть спектра резко упрощается. Мы видим простой спектр АВ.

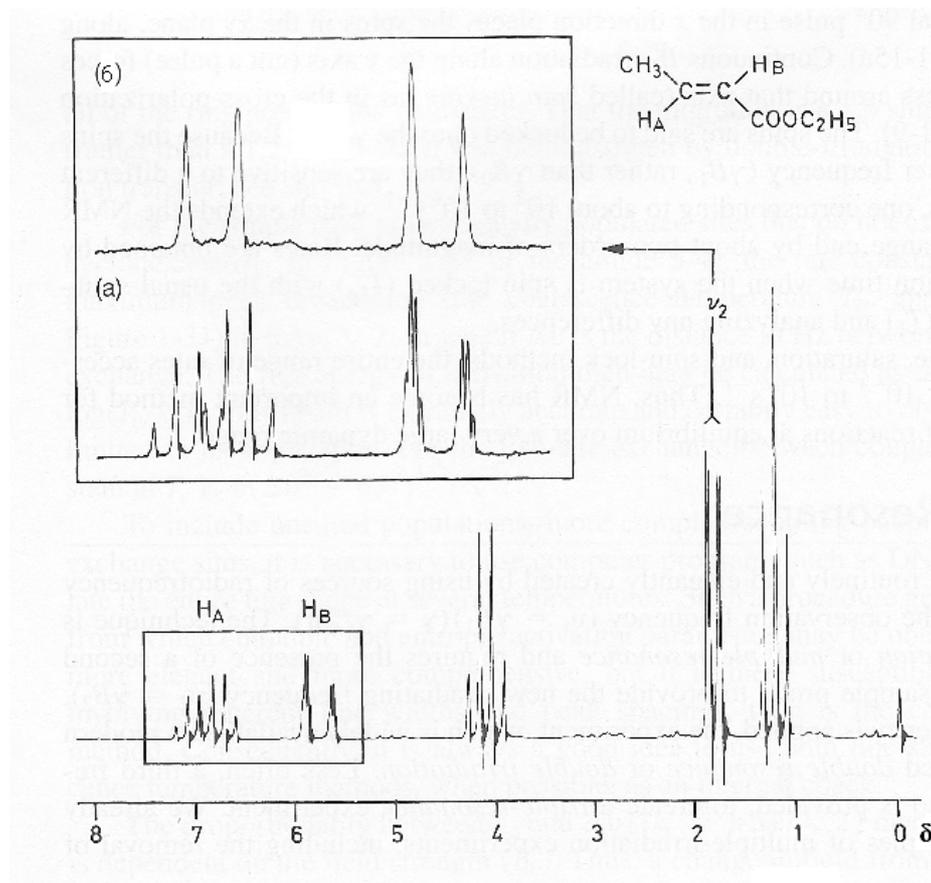


Рис. 5.5. Спектр 1H -ЯМР этилового эфира *транс*-котоновой кислоты, детальная запись мультиплета олефиновых протонов (а) и спектр двойного резонанса при облучении сигнала метильной группы при 1,8 м.д. (б).

Эти изящные эксперименты называют **полным (тотальным) двойным резонансом** или **спиновой развязкой**. В англоязычной литературе он обозначается термином «*spin decoupling*». В этом случае мы проводили облучение протонов при наблюдении протонного спектра. Такой двойной резонанс называют **гомоядерным двойным резонансом**. Его обозначают как $^1\text{H}\{-^1\text{H}\}$ - ЯМР. В отличие от этого существует большое число разных экспериментов по **гетероядерному двойному резонансу**. Один пример такого эксперимента мы уже рассмотрели (рис. 4.12 в предыдущей лекции), а с другими познакомимся чуть позже.

На самом деле не так просто проводить эксперименты по двойному резонансу. Они требуют высокой квалификации оператора. Результат двойного резонанса в существенной степени зависит от амплитуды (мощности) второго радиочастотного поля. В экспериментах по **спиновой развязке** она должна быть достаточно большой, чтобы полностью «насытить» облучаемый сигнал, но с другой стороны, столь малой, чтобы при этом не затрагивались другие сигналы спектра. В экспериментах по **гетероядерному двойному резонансу** мощность радиочастотного поля обычно выбирают очень большой. Но в некоторых экспериментах по двойному резонансу, напротив, используются очень слабые радиочастотные поля. Например, при **селективном двойном резонансе** можно так выбрать мощность второго радиочастотного поля, чтобы затрагивалась лишь часть линий мультиплета или даже только одна из линий. Такие эксперименты позволяют определять знаки КССВ в слабо связанных системах.

Эксперименты по двойному резонансу очень широко используются при анализе спектров ЯМР высокого разрешения для того, чтобы в спектрах многоспиновых систем установить всю цепочку спин-спиновых связей. В настоящее время для этой цели существует еще более мощный метод – двумерные спектры ЯМР, которые рассматриваются в курсе ЯМР следующего уровня.

5.1.3. Ядерный эффект Оверхаузера.

В описанных выше экспериментах по тотальному двойному резонансу радиочастотная мощность второго поля выбиралась настолько большой, чтобы полностью «насытить» облучаемый сигнал, и результатом этих экспериментов было исчезновение расщеплений, вызванных спин-спиновым взаимодействием с облучаемым ядром в мультиплетах других ядер. Однако этим изменения в спектрах не ограничиваются. Происходит существенное изменение интенсивности сигналов, обусловленное **ядерным эффектом Оверхаузера (ЯЭО)**, который проявляется даже в том случае, если между двумя ядрами нет косвенного спин-спинового взаимодействия. Рассмотрим здесь это важное явление более подробно на примере простой двухспиновой системы AX. Такая

система описывается спиновой диаграммой, которую мы уже анализировали (рис.2.8 в лекции 2). Воспроизведем этот рисунок здесь еще раз для удобства (рис. 5.6). Примем сначала, что между ядрами А и Х нет спин-спинового взаимодействия (рис.5.6а), но они расположены достаточно близко друг к другу в пространстве, и поэтому прямое диполь-дипольное взаимодействие между ними, которое является главным фактором, приводящим к релаксации (см. лекцию 2), существует.

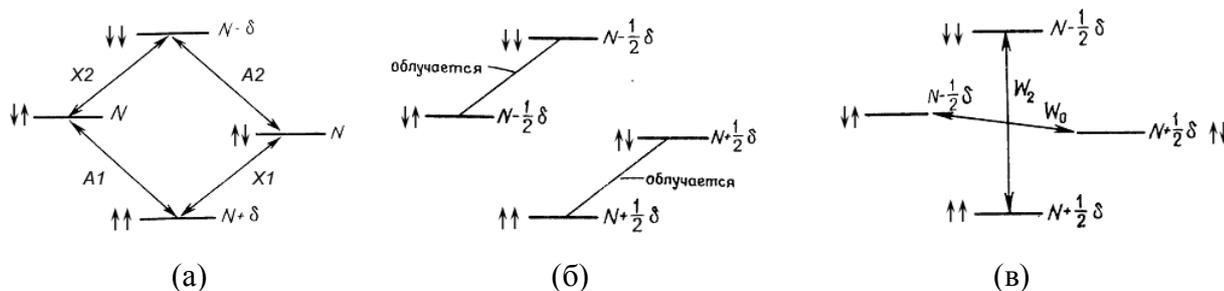


Рис. 5.6. Спиновая диаграмма для системы AX при $J_{AX} = 0$

(а). Заселенности уровней при отсутствии облучения.

(б). Заселенности уровней при облучении переходов X₁ и X₂.

(в). Каналы кросс-релаксации.

В спектре ЯМР в этом случае наблюдаются два синглета с резонансными частотами ν_A и ν_X . Настроим второе радиочастотное поле на ν_X и будем «насыщать» переходы X₁ и X₂.

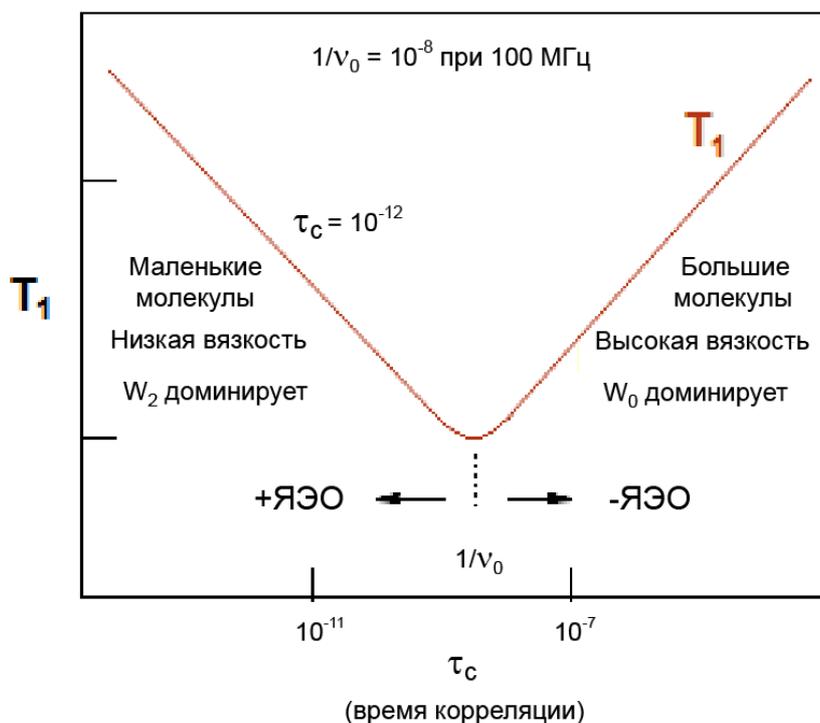
Примем для простоты, что различие энергий уровней 2 и 3 мало, а поэтому населенности этих уровней одинаковы. Пусть в системе всего присутствует $4N$ магнитных ядер. Тогда при тепловом равновесии населенности, как мы знаем, будут соответствовать распределению Больцмана. Населенность нижнего уровня (1), на котором находится избыток ядер (обозначим его как $+\delta$), составит $N+\delta$, на уровнях (2) и (3) будет находиться по N ядер, а населенность верхнего уровня (4) составит $N-\delta$. Таким образом, разности населенностей, определяющих интенсивности переходов A₁ и A₂, в отсутствие облучения переходов X₁ и X₂, будут равны δ . После того, как мы «насытим» вторым радиочастотным полем переходы X₁ и X₂, населенности уровней (1) и (2) выровняются и будут равны $N+0,5\delta$. Также выровняются населенности уровней (3) и (4) – по $N-0,5\delta$ (рис.5.6б). Таким образом, разность заселенностей для переходов A₁ и A₂ при насыщении переходов ядра X осталась прежней, и, на первый взгляд, интенсивность сигнала ядра А не должна измениться. Однако в дело вмешивается релаксация.

Спиновая система стремится любыми способами вернуться к равновесному состоянию, а для этого ей нужно вернуть с уровня (4) избыток в $0,5\delta$ магнитных ядер на уровень (1). Такой переход, обозначим его скорость как W_2 (рис. 5.6в), связан с изменением ориентации спинов сразу обоих ядер А и Х, и спонтанные переходы этого типа (*двухквантовый переход*) запрещены. Но в действительности они происходят, если при броуновском движении создаются флуктуирующие поля соответствующей частоты. Это примерно удвоенная резонансная частота любого из ядер, т.е. десятки или сотни МГц. Мы разбирали этот случай в предыдущей лекции (см. рис. 2.11 и 2.12). Если мы работаем с невязкой жидкостью или раствором, такие флуктуирующие поля всегда существуют в системе, а поэтому скорость релаксации по каналу W_2 будет высокой. Она эффективно увеличивает заселенность нижнего уровня и уменьшает заселенность верхнего, а это приведет к росту интенсивности сигнала ядра А. При облучении ядра Х появилась также разность заселенностей уровней (2) и (3), которая была до облучения малой, что и позволяло нам для простоты принять ее равной нулю. Разность энергий этих уровней $\Delta E_{2,3}$, как мы уже отмечали, мала, и для осуществления таких переходов (обозначим скорость релаксации по этому каналу W_0) необходимы значительно более низкие частоты (килоггерцы). Этот переход также связан с переворотом обоих спинов, но в противоположных направлениях (*нуль-квантовый переход*), и он тоже как спонтанный переход запрещен. Релаксация по каналу W_0 понижает заселенность нижнего уровня и увеличивает заселенность верхнего, а поэтому действует в направлении, противоположном W_2 , и приводит к падению интенсивности сигнала ядра А. Оба пути W_2 и W_0 называют *кросс-релаксацией*. Помимо них в системе после насыщения переходов X_1 и X_2 сохраняется и нормальная релаксация по одноквантовым переходам (1) \leftrightarrow (2) и (3) \leftrightarrow (4) (обозначим ее скорость как W^A_1). Если принять, что в системе присутствует только диполь-дипольная релаксация, то можно записать и формально решить систему дифференциальных уравнений, описывающих ее. В результате мы получим выражение (5.1) (полностью ход решения можно найти в книге Noggle J.H., Schrimmer R.E., *The Nuclear Overhauser Effect – Chemical Application*, Academic Press, 1972). Здесь $\eta_A(X)$ – изменение интенсивности сигнала ядра А при облучении переходов ядра Х в момент достижения системой новых равновесных условий (ЯЭО).

$$\eta_A(X) = \frac{W_2 - W_0}{2 W^A_1 + W_2 + W_0} \quad (5.1)$$

Относительно небольшие молекулы в невязких растворах всегда движутся очень быстро, а поэтому для них преобладает W_2 , и эффект Оверхаузера $\eta_A(X)$ положителен. Это означает, что интенсивность сигнала ядра А при облучении переходов ядра X растет. Напротив, для макромолекул и очень вязких растворов преобладает W_0 - эффект Оверхаузера $\eta_A(X)$ отрицателен. На рис. 5.7а еще раз представлена зависимость времени спин-решеточной релаксации T_1 от времени корреляции τ_c , а на рис. 5.7б – зависимость знака и величины ядерного эффекта Оверхаузера для протонов (1H - 1H NOE) от скорости молекулярного движения.

В большинстве случаев для малых молекул в невязких растворах соотношение вкладов в релаксацию для каналов $W_2: W_1: W_0$ составляет 12: 3: 2, а поэтому максимальное значение положительного эффекта Оверхаузера на протонах близко к 0,5. Для вязких растворов и больших молекул обычно $W_2 \gg W_1, W_0$, и поэтому максимальное значение отрицательного эффекта Оверхаузера на протонах приближается к 1, что и иллюстрирует рис. 5.7б. Максимальные значения ЯЭО в экспериментах получаются редко, поскольку помимо диполь-дипольного взаимодействия другие механизмы также дают вклады в релаксацию. В частности, важно при проведении экспериментов по ЯЭО тщательно освобождать образец от растворенного кислорода, чтобы избавиться от парамагнитной релаксации.



(а)

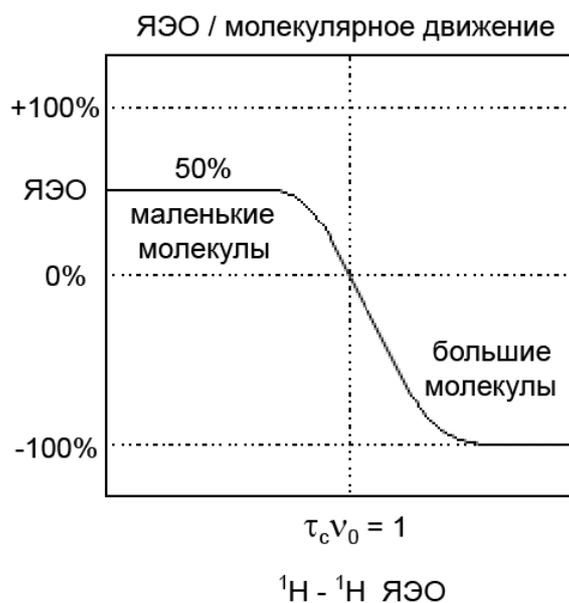


Рис. 5.7. (а). Связь времен корреляции со скоростями молекулярных движений и знаками эффекта Оверхаузера. (б). Значения эффекта Оверхаузера $^1\text{H}-^1\text{H}$ в зависимости от скорости молекулярных движений.

Ярко выраженная зависимость (r^{-6}) ЯЭО от расстояния между облучаемым и наблюдаемым ядрами в эксперименте по ЯЭО позволяет наблюдать заметные изменения интенсивности, если это расстояние не превышает 4-5 Å. А это дает возможность с большим успехом использовать этот эффект для решения стереохимических задач. Стандартный эксперимент по наблюдению разностного ЯЭО на протонах проводят следующим образом (см. схему на рис. 5.8). Сначала регистрируют обычный ^1H -ЯМР спектр, затем выбирают опорный сигнал для облучения, настраивают второе радиочастотное поле точно на этот сигнал, и записывают спектр двойного резонанса. Затем смещают частоту второго радиочастотного поля на край спектра и записывают тот же спектр с «внерезонансным облучением». Потом вычитают из первого спектра второй и получают разностный спектр. В нем сигналы, форма и интенсивность которых не изменилась при облучении, исчезают, а сигналы, изменившие свою интенсивность, проявляются в виде пиков с положительной или отрицательной амплитудой, измеряя которую, оценивают величину и знак ЯЭО. Конечно, из сказанного не ясно, зачем проводят «внерезонансное облучение» при записи второго спектра. Казалось бы, можно просто выключить второй генератор. В действительности для того, чтобы условия регистрации были строго идентичными, второе радиочастотное поле необходимо. При его выключении изменяются условия работы радиочастотного тракта – режимы работы детектора и усилителей.

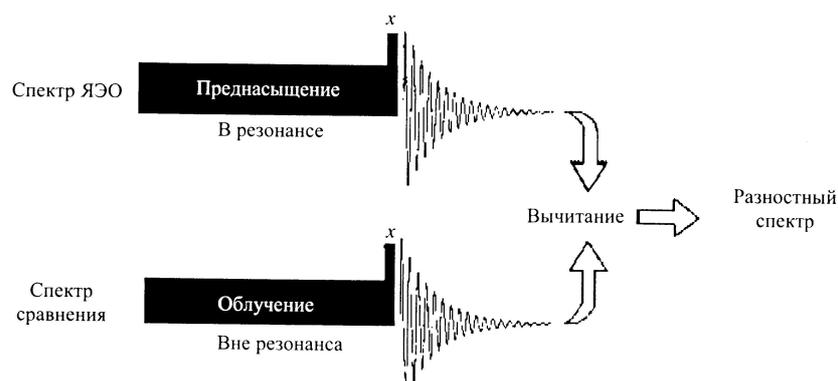


Рис.5.8. Схема стандартного эксперимента по наблюдению ЯЭО.

Теперь разберем такой эксперимент на конкретном примере 7-метоксихромона, спектры которого показаны на рис. 5.9. В этом спектре острый синглет при 3,93 м.д. принадлежит протонам метокси-группы, пара протонов H_2 и H_3 дает спектр типа AX при 6,3 и 6,85 м.д. соответственно, а протоны ароматического ядра дают спектр типа AMX, в котором дублет дублетов при 6,97 м.д. (сигнал z в спектре А) принадлежит H_6 . При облучении сигнала этого протона слабым радиочастотным полем в разностном спектре мы отчетливо видим большой ЯЭО (30%) на сигнале при 8,5 м.д., из чего сразу следует однозначное его отнесение к H_5 , и значительно более слабый ЯЭО (только 2%) на более удаленной CH_3O - группе. Обратите внимание также на тот факт, что в разностном спектре сигнал облучаемого протона при таких экспериментах часто появляется как пик с отрицательной амплитудой. Разумеется, это вовсе не означает, что мы наблюдаем отрицательный ЯЭО. В этом случае спектр с преднасыщением в резонансе (спектр Б на рис.5.9), в котором интенсивность сигнала за счет ЯЭО больше, вычитался из спектра сравнения (спектр А).

Эксперименты по разностному ЯЭО стали рутинными при решении многих задач, таких как различение *цис*- и *транс*-изомеров алкенов, определение стереохимии замещенных циклогексанов и насыщенных шестичленных гетероциклов. На рис. 5.10 я привожу без комментариев несколько структур, для которых такие эксперименты были сделаны, с указанием величин ЯЭО. В литературе каждый из вас может найти много других не менее ярких примеров.

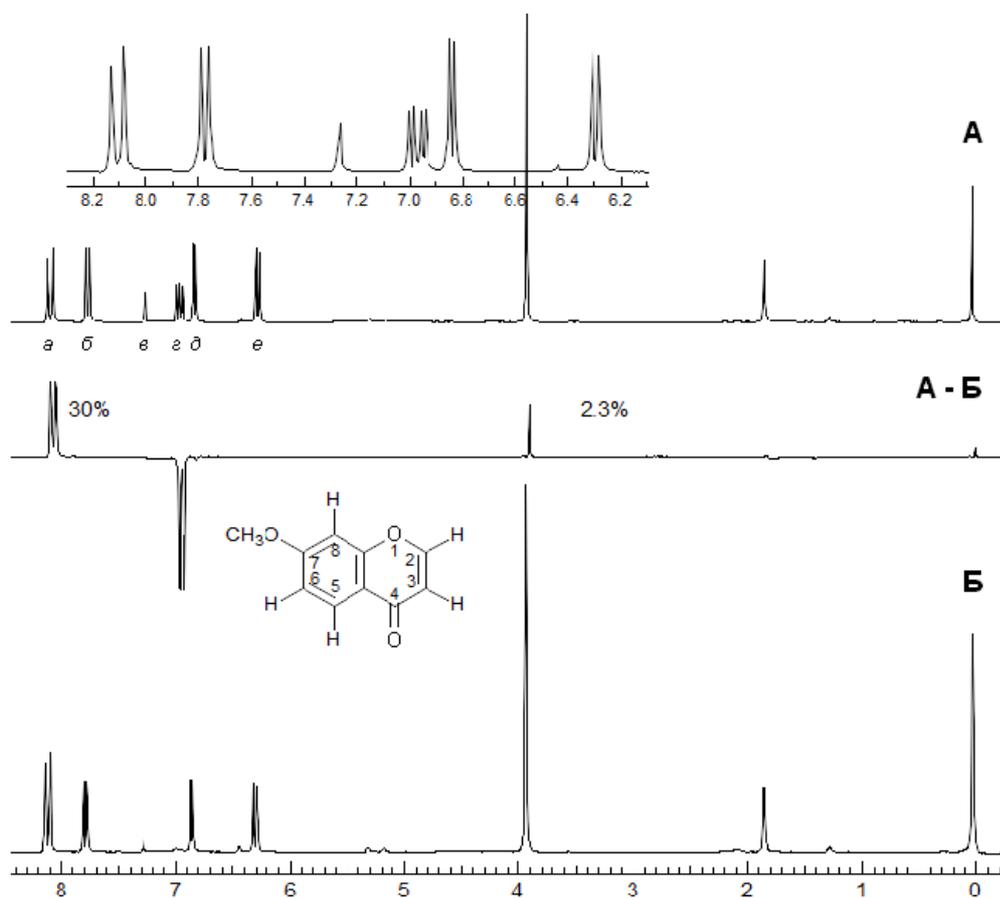


Рис.5.9. (А). Спектр $^1\text{H-NMR}$ 7-метоксихромона. Детальная запись слабопольной области спектра показана на врезке вверху. (Б). Спектр $^1\text{H-NMR}$ 7-метоксихромона с облучением сигнала протона H_6 вторым радиочастотным полем малой мощности. (А-Б). Разностный спектр, показывающий наличие ЯЭО.

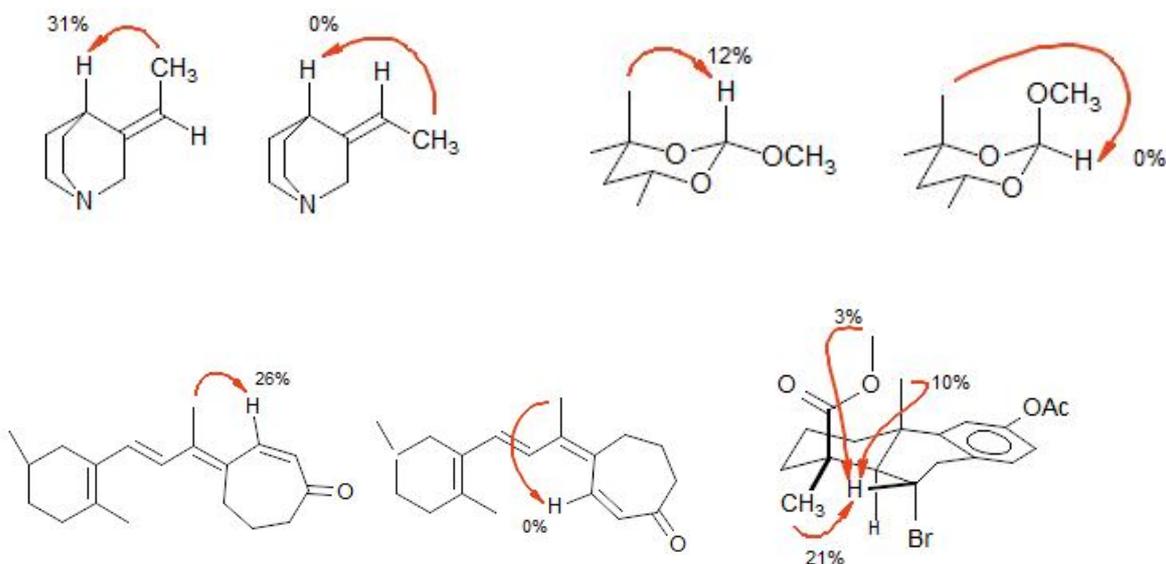


Рис.5.10. Примеры использования экспериментов по разностному ЯЭО для решения стереохимических задач.

5.1.4. Селективный перенос поляризации при двойном резонансе.

Мы уже не раз отмечали главный недостаток спектроскопии ЯМР в сравнении с другими спектральными методами – его относительно низкую чувствительность. Это особенно остро проявляется в том случае, когда мы хотим зарегистрировать спектр на ядре с низкой гиромагнитной постоянной и низким природным содержанием. Каждый химик-органик, в руках которого иногда находятся всего доли миллиграмма нового синтезированного им соединения, слышит от спектроскописта: «Для записи спектра ^{13}C -ЯМР нужно хотя бы 10 мг, иначе придется копить сутки!». Поэтому любой метод, который позволяет увеличить чувствительность, представляет огромный интерес. ЯЭО, который мы только что рассмотрели, не слишком упрощает эту задачу. Но в экспериментах по двойному резонансу можно добиться гораздо большего за счет *селективного переноса населенности*. Для того чтобы понять суть этого эффекта, опять обратимся к спиновой диаграмме простейшей системы AX, но при этом будем полагать, что у нас ее образуют два различных ядра, связанные косвенным спин-спиновым взаимодействием. В качестве первого выберем ^1H – ядро с высокой гиромагнитной постоянной и высоким природным содержанием, на котором легко получить интенсивные сигналы ЯМР. А в качестве второго возьмем ^{13}C , у которого гиромагнитная постоянная в 4 раза меньше, и природное содержание составляет всего 1,07%. Тогда распределение заселенностей магнитных ядер по 4 уровням в условиях равновесия выглядит так, как представлено на рис. 5.11а. Здесь ΔH – избыток ядер ^1H , а ΔC – избыток ядер ^{13}C на нижнем уровне. Поскольку заселенности линейно зависят от гиромагнитных постоянных, $\Delta\text{H}/\Delta\text{C} = \gamma_{\text{H}}/\gamma_{\text{C}} = 4$. Интенсивности линий в спектре прямо пропорциональны разностям заселенностей, а поэтому в соответствующих спектрах они будут выглядеть так, как показано на рис.5.11б. Переходы H^1 и H^2 связаны с изменением ориентации спина протона, а переходы C^1 и C^2 – с изменением ориентации углеродного спина.

Теперь выберем один из переходов, например переход H^1 , и инвертируем заселенности по нему с помощью слабого селективного 180° -импульса так, чтобы другой переход H^2 не был затронут. Напомню, что 90° -ным или $\pi/2$ -импульсом мы называем такой, который выравнивает заселенности облучаемого перехода или переходов. Именно такие импульсы мы до сих пор использовали в экспериментах по двойному резонансу. 180° -Импульс перебрасывает $2\Delta\text{H}$ протонов с нижнего уровня на верхний, создавая инверсную заселенность по этому переходу.

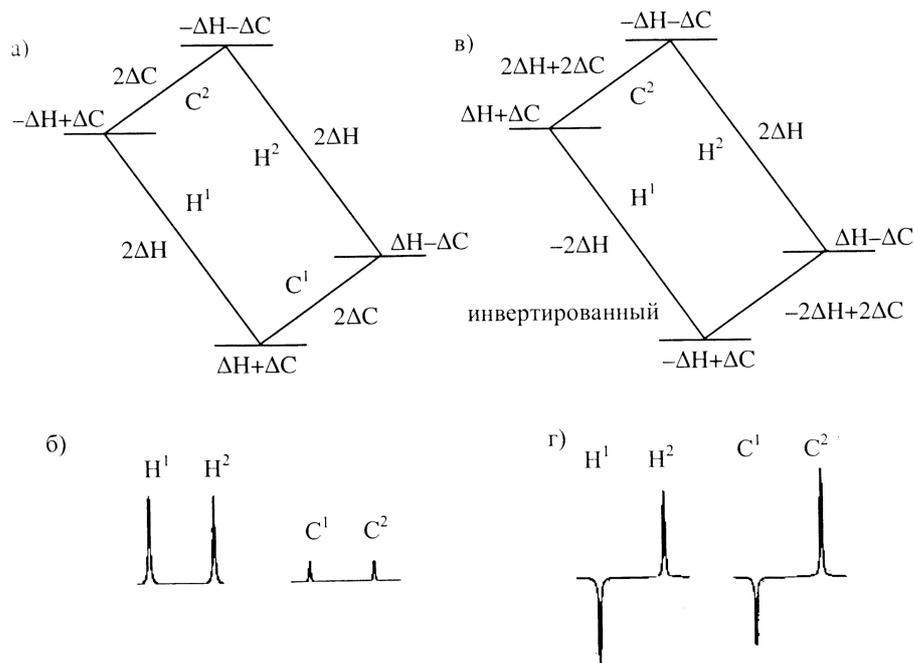


Рис.5.11. Селективный перенос поляризации в системе AX (см. объяснение в тексте).

Теперь распределение заселенностей в системе AX будет такое, как показано на рис. 5.11в, а сами спектры будут выглядеть так, как показано на рис. 5.11г. Кардинальное изменение интенсивностей линий в спектре ^{13}C обусловлено изменением заселенностей. В самом деле, для обоих переходов C^1 и C^2 в состоянии равновесия в отсутствие воздействия 180° -импульса по протонному переходу H^1 , разность заселенностей составляла $2\Delta C$, а после этого воздействия она стала равной $-2\Delta H + 2\Delta C = -1,5 \Delta H$ или $-6 \Delta C$ для C^1 и $2\Delta H + 2\Delta C = 2,5\Delta H$ или $10\Delta C$ для C^2 . Пропорциональное изменение интенсивностей в спектре ^{13}C -ЯМР по отношению к первоначальному составит -6 и $+10$. Итак, хотя изменения общей интегральной интенсивности мультиплета не произошло ($-6 + 10 = 4$), на одном из компонентов дублета в спектре ^{13}C мы получили пятикратный, а на втором – трехкратный выигрыш в пиковой интенсивности, что уже очень хорошо.

Этот тип эксперимента можно распространить на другие спиновые системы. В частности, если мы имеем гетероядерную спиновую систему A_nX , и будем регистрировать X-часть спектра (напомню, что в ней $(n+1)$ -компонентов, если $A = ^1\text{H}$), то при селективной инверсии населенностей линии A новые интенсивности в X-части будут меняться так, как показано в треугольнике (б) на рис. 5.12. Как мы видим, при $n = 6$ интенсивности некоторых линий возрастают на 2 порядка!

Изменения, которые возникают в спектрах при инверсии населенностей по одному единственному переходу в многоспиновой системе, являются следствием важного физического явления – **переноса когерентности**: возбуждение одного из переходов распространяется на все другие, которые имеют с ним общие уровни.

	n	
1	0	1
1 1	1	-3 5
1 2 1	2	-7 2 9
1 3 3 1	3	-11 -9 15 13
1 4 6 4 1	4	-15 -28 6 36 17
1 5 10 10 5 1	5	-19 -55 -30 -50 65 21
1 6 15 20 15 6 1	6	-23 -90 -105 20 135 102 25
(a)		(б)

Рис.5.12. Интенсивности линий X-части спектра A_nX в равновесных условиях (а) и при инверсии одного из переходов ядра A (б).

Однако эксперимент по селективному переносу поляризации, который мы только что разобрали, с практической точки зрения имеет очень ограниченное значение. Ведь в многоспиновой системе для получения эффектов этого типа пришлось бы пошагово возбуждать компоненты во многих отдельных мультиплетах. Однако существуют методы, которые позволяют возбуждать одновременно по одному из переходов в каждом мультиплете спектра. Эти методы *INEPT* и *DEPT* мы рассмотрим во второй части этого курса.

5.2. Компьютерный анализ спектров ЯМР высокого разрешения.

По мере быстрого усложнения объектов исследования стремительно усложняются и их спектры ЯМР. Иногда спектры даже индивидуальных молекул могут содержать сотни плохо разрешенных линий, а спектры многокомпонентных смесей – тысячи. Анализ таких спектров вручную невозможен. В этом случае на помощь приходит компьютерный анализ.

Методы теоретического описания спектров ЯМР с использованием формализма квантовой механики в настоящее время хорошо разработаны. Используя представления о *спиновом гамильтониане* системы, и стандартные компьютерные программы, которые обычно установлены в компьютере любого спектрометра ЯМР, можно за секунды легко рассчитать вид спектра системы, содержащей до 8 спинов, т.е. вычислить частоты резонансных линий и их интенсивности в спектре, если известны химические сдвиги ядер и величины всех КССВ между ними. Эта *прямая спектральная задача*, как и в других видах спектроскопии, решается относительно просто. Но исследователю в подавляющем большинстве случаев приходится иметь дело с *обратной спектральной задачей*, т.е.

определять из экспериментального спектра значения химических сдвигов ядер и величины всех КССВ, которые далее и используются для определения строения изучаемого соединения. Эта задача гораздо сложнее первой, но и здесь разработано много эффективных подходов и компьютерных программ. Подробно методы компьютерного анализа рассматриваются в продвинутом курсе спектроскопии ЯМР. Здесь я ограничусь только замечаниями самого общего характера.

Как и большинство обратных спектральных задач, эта задача решается *итерационным методом*. Сначала для конкретной спиновой системы, которая описывает экспериментальный спектр, выбирается пробный набор химических сдвигов и КССВ. Химик обычно имеет достаточно общих сведений, чтобы подобрать такой набор. После этого для данного набора решается прямая спектральная задача. Полученный теоретический спектр сравнивается с экспериментальным, и вычисляется «разностный спектр». Затем спектральные параметры уточняются. Обычно варьируют значения параметров с некоторым малым шагом, снова решая прямую задачу и сравнивая новый спектр с экспериментом. После того как на *n*-ом шаге различие теоретического и экспериментального спектра становится меньше малого выбранного параметра, полученный окончательный набор принимают как окончательное решение.

Анализ спектров высокой сложности с использованием моделирующих и итерационных программ таит в себе много тонкостей. Хотя многие этапы анализа, например, отнесение линий, уже выполняются компьютером автоматически, до сих пор успех во многом определяется опытом и интуицией исследователя, его проводящего. Он сродни искусству, но («ведь не боги горшки обжигают») этим вполне может овладеть человек средних способностей.

5.3. Спектры ЯМР и симметрия молекул.

Вид спектра ЯМР, как мы уже видели на многих разобранных нами примерах, тесно связан с симметрией молекул, поскольку именно она определяет появление химически эквивалентных и неэквивалентных ядер. В связи с этим ЯМР исключительно информативен для получения информации о стереохимии молекул и молекулярных систем. Для начала давайте освежим в памяти несколько основных стереохимических понятий и терминов.

Гомотопные группы.

Идентичными группами в молекуле называют фрагменты молекул, которые имеют одинаковый состав и конфигурацию. Простейшими идентичными группами являются,

растворителе, они имеют одинаковые химические сдвиги (спектры A_2X для фторхлорметана и спектры A_2X_3 для этанола и пропионовой кислоты, рис. 5.14).

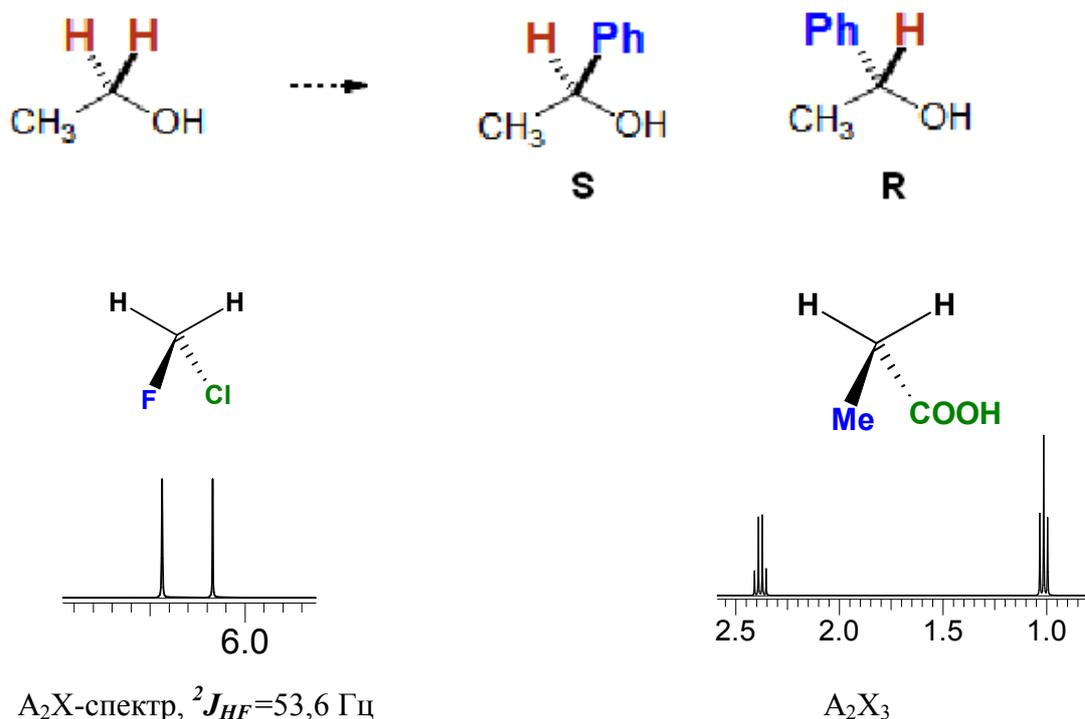


Рис. 5.14. Замена двух протонов метиленовой группы в этаноле на фенил приводит к двум разным энантиомерам α -фенилэтанола. Спектры 1H -ЯМР фторхлорметана и пропионовой кислоты в хлороформе- d_1 .

Итак, энантиотопные группы переводятся одна в другую путем отражения в зеркальной плоскости или при операции симметрии S_n (S_n - зеркально-поворотная ось). В хиральных средах энантиотопные протоны могут иметь разные химические сдвиги.

Диастереотопные группы.

Диастереотопными называются такие идентичные группы или атомы в *асимметричной* молекуле, при последовательном замещении которых на новую группу возникает пара диастереомеров. Например, диастереотопны протоны H_A и H_B в молекуле 2-хлорбутана и в молекуле пропилена. В этом легко убедиться, проанализировав результаты теста с замещением на рис. 5.15.

Диастереотопные группы или магнитные ядра в спектрах ЯМР, как правило, имеют разные химические сдвиги. Этот эффект чаще всего проявляется в тех молекулах, где уже есть элемент хиральности (хиральный центр, хиральная ось или хиральная плоскость). В качестве примера рассмотрим 2-гидрокси-2-метилантарную кислоту, спектр 1H -ЯМР которой показан на рис. 5.16.

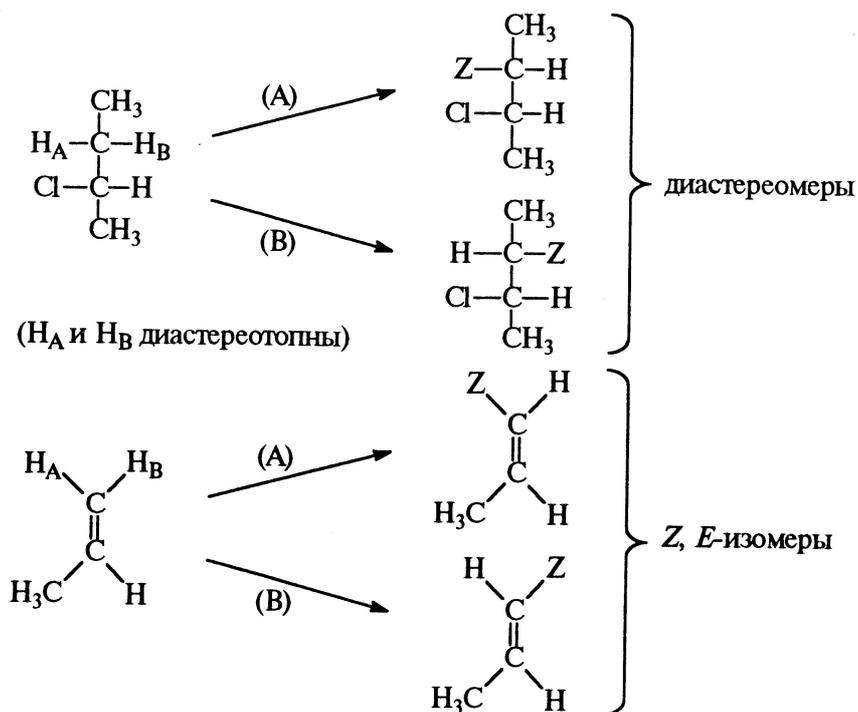


Рис. 5.15. Диастереотопные протоны в молекулах 2-хлорбутана и пропилена.

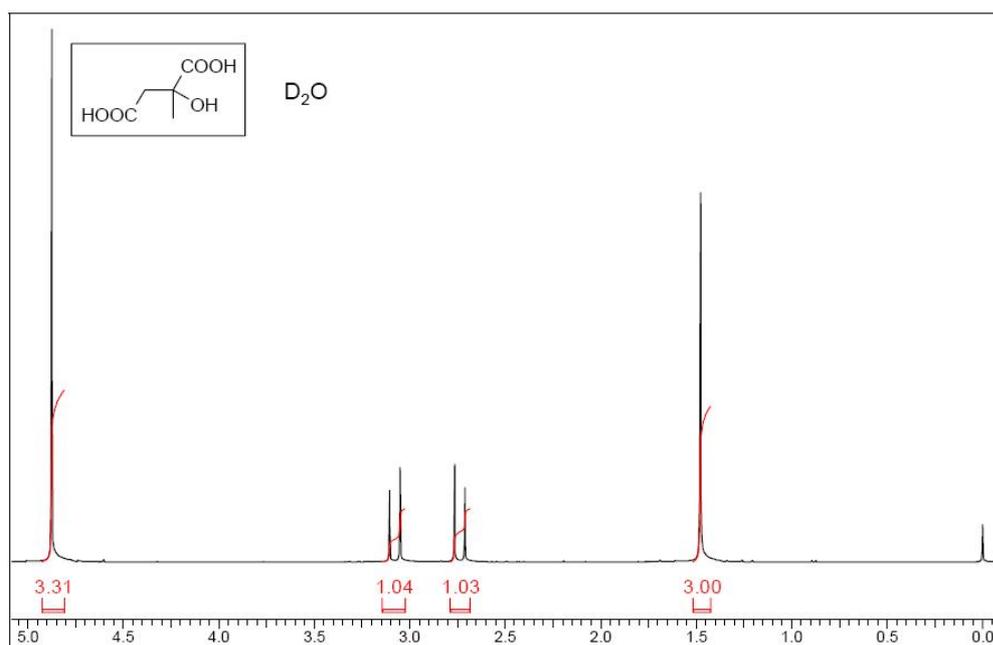


Рис. 5.16. Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц) 2-гидрокси-2-метилянтарной кислоты в растворе D_2O .

В нем мы видим синглет протонов метильной группы и типичный АВ-спектр двух диастереотопных геминальных протонов. Свободное вращение по центральной связи С-С в этом случае не приводит к усреднению их окружений. В этом легко убедиться, если рассмотреть ньюменовские проекции заторможенных конформаций одного из

энантимеров этой молекулы. Можно видеть, что ни в одной из них химические окружения протонов геминальной пары H^1 и H^2 не совпадают (рис. 5.17).

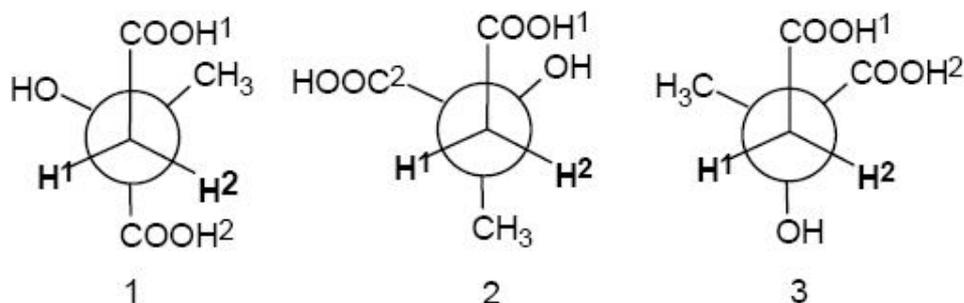


Рис. 5.17. Ньюменовские проекции 2-гидрокси-2-метилянтарной кислоты. Во всех трех заторможенных конформациях структурные окружения диастереотопных протонов H^1 и H^2 различны.

На рис. 5.18 показан спектр 1H -ЯМР 2-гидрокси-2-(изопропил)янтарной кислоты. Мы видим, что здесь не только АВ-спектр двух диастереотопных геминальных протонов, но также неэквивалентность диастереотопных метильных групп, хотя они и находятся на большем удалении от хирального центра.

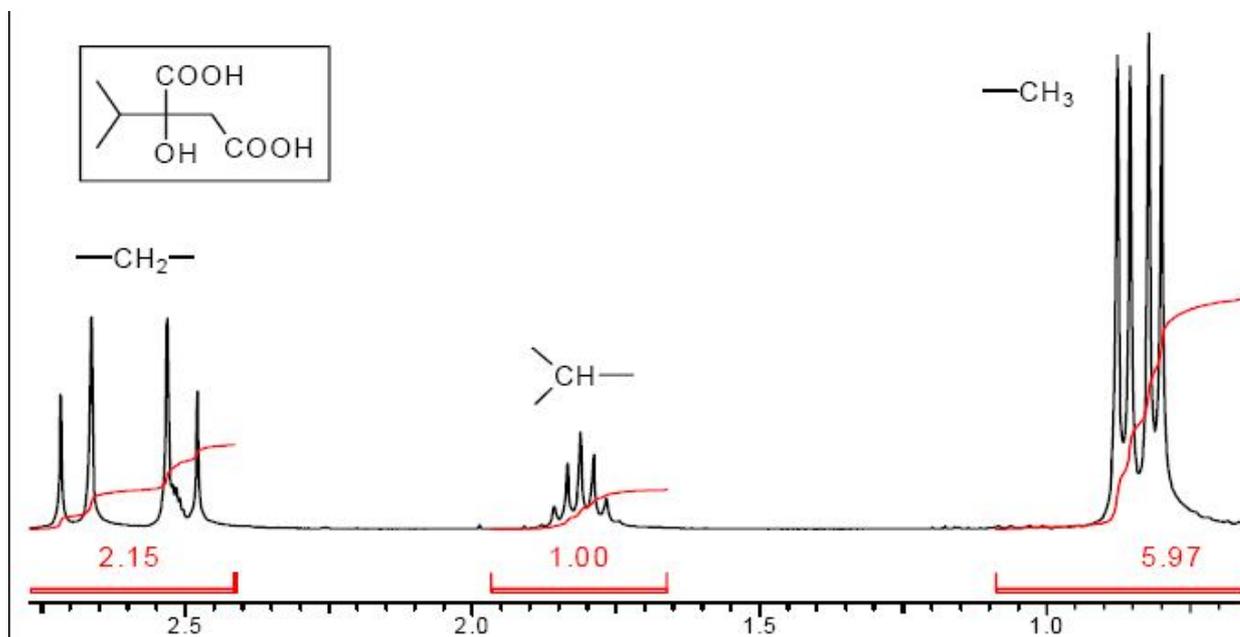


Рис. 5.18. Спектр 1H -ЯМР (400 МГц) 2-гидрокси-2-изопропилянтарной кислоты. Показаны также интегральные интенсивности линий.

Разность химических сдвигов диастереотопных групп зависит от многих факторов, но обычно она тем больше, чем ближе эти группы расположены к хиральному элементу.

Однако в некоторых случаях диастереотопные группы встречаются и в ахиральных молекулах. Классический пример – молекула диэтилацетата уксусного альдегида (е). В

ней диастереотопны протоны метиленовых групп, которые на рис. 5.19 помечены красным. Используем тест на замещение для того, и, чтобы убедиться в этом, проведем последовательную замену обоих протонов на дейтерий. Легко видеть, что при таком замещении возникает новый хиральный центр и получается пара диастереомеров (ж) и (з).

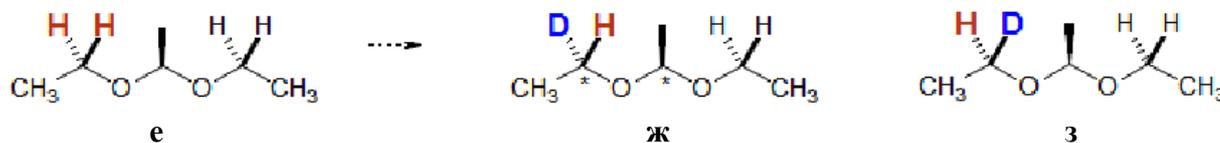


Рис. 5.19. «Тест на замещение» в молекуле диэтилацетальдегида (е).

Причина этого явления состоит в том, что, хотя в молекуле диэтилацетальдегида (е) имеется плоскость симметрии, которая делает ее ахиральной, эта плоскость не является биссектральной для пар протонов групп CH_2 . Поэтому эти протоны имеют разные химические сдвиги, и протоны эквивалентных этильных групп дают спектр ABX_3 (рис. 5.20).

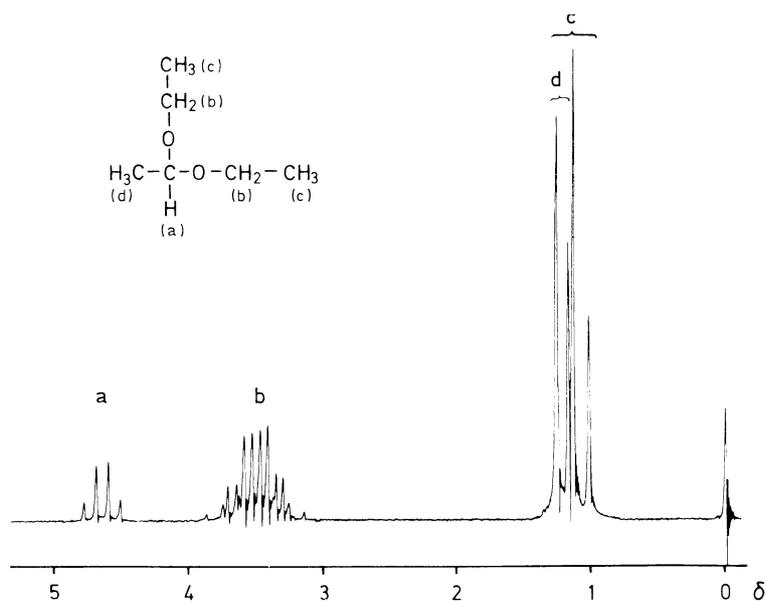
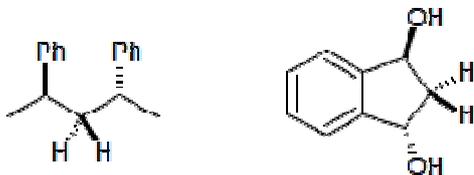


Рис. 5.20. Спектр ^1H -ЯМР диэтилацетальдегида. Мультиплет в области 3 м.д – 4 м.д. представляет собой АВ-часть ABX_3 –спектра.

При этом скорость вращения вокруг ординарных связей не имеет значения.

Отсюда вытекает важное правило. **При наличии хирального или прохирального центра в молекуле появляются диастереотопные группы, что приводит к усложнению спектров ЯМР.** (Прохиральный центр – это центр, содержащий два одинаковых и два неодинаковых заместителя. Замещение одного из одинаковых заместителей отличным от него превращает этот центр в хиральный).

Однако необходимо помнить, что эквивалентность (гомтопность) протонов может наблюдаться и в хиральных соединениях. Например, в двух показанных ниже хиральных соединениях протоны метиленовых групп лежат на оси C_2 , а поэтому в спектре имеют одинаковые химические сдвиги.



5.4. Несколько простых задач.

Попробуем теперь на основании накопленных знаний решить несколько простых структурных задач. Напомню еще раз последовательность наших действий:

1. Определение типа спиновой системы (спиновых систем).
2. Определение значений химических сдвигов и констант спин-спинового взаимодействия.
3. Отнесение резонансных сигналов.
4. Определение основных структурных фрагментов молекулы.
5. Полное решение структурной задачи или составление плана необходимых дополнительных экспериментов.

Задача 1. Определить структуру дихлорэтана $C_2H_4Cl_2$ по спектру ЯМР- 1H , приведенному на рис. 5.21.

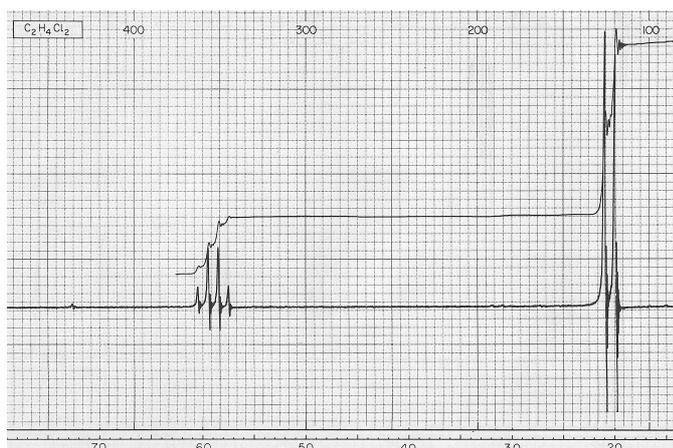


Рис. 5.21. Спектр 1H -ЯМР дихлорэтана $C_2H_4Cl_2$ на частоте 60 МГц.

Мы видим в этом спектре дублет в сильном поле и квадруплет в более слабом с соотношением интенсивностей 3:1 и равными расстояниями между компонентами

мультиплетов. Это типичный спектр A_3X . Таким образом, в молекуле имеется фрагмент CH_3CH , а поэтому ответ однозначен – CH_3CHCl_2 .

Задача 2. Определить строение соединения $C_4H_6O_2$ по спектру 1H -ЯМР, приведенному на рис. 5.22.

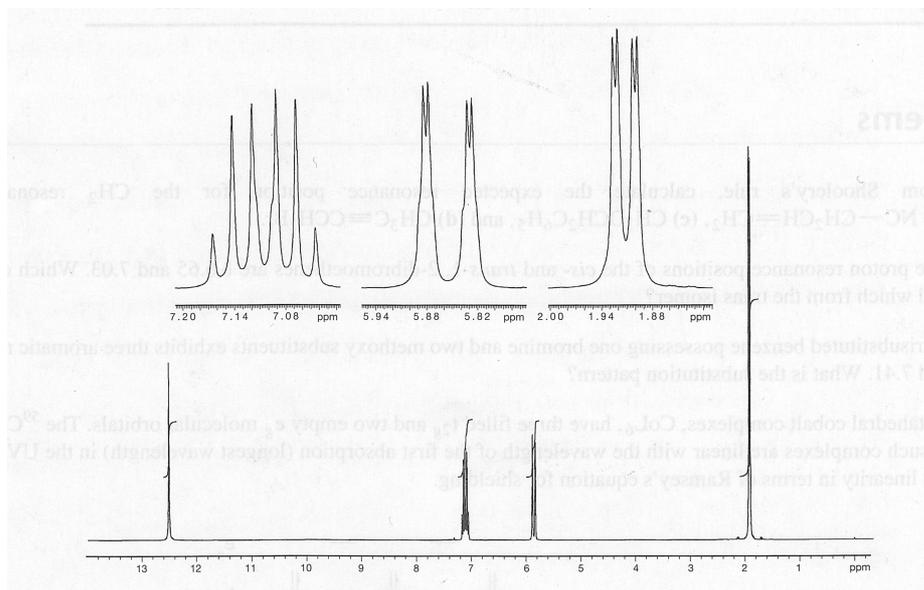


Рис. 5.22. Спектр 1H -ЯМР соединения $C_4H_6O_2$ на частоте 300 МГц. Структура мультиплетов показана на врезках вверху. Сигнал в самом слабом поле – синглет.

Четыре сигнала в спектре имеют относительные интенсивности 3:1:1:1. Положение самого сильнопольного сигнала с относительной интенсивностью 3 позволяет сразу утверждать, что это сигнал метильной группы, а его мультиплетность (дублет дублетов) указывает на спин-спиновую связь с двумя разными протонами. Самый слабопольный сигнал может принадлежать только протону группы $COOH$. А в средней части спектра видим типичные сигналы двух протонов при двойной связи. Три мультиплета образуют типичный спектр ABX_3 , очень напоминающий такой же фрагмент спектра этилового эфира кротоновой кислоты на рис. 5.5. Да, это она, кротоновая кислота $CH_3CH^A=CH^BCOOH$. А внимательное рассмотрение структуры мультиплетов дает возможность отнести сигнал с центром при 7,06 м.д. к протону H^A , соседнему с метильной группой. У него большая вицинальная КССВ с метильными протонами ($^3J_{HH}$). Теперь нужно решить, какому из двух изомеров (*цис*- или *транс*-) принадлежит этот спектр. Для этого нужно оценить величину $^3J_{HH}$ между протонами у двойной связи. Для этого измерим расстояние между парами наиболееинтенсивных линий в мультиплете H^B . Оно составляет примерно 0,05 м.д. (с точностью $\pm 0,005$ м.д.), что соответствует $^3J_{HH} \approx 15$ Гц. Это означает, что спектр принадлежит *транс*-кротоновой кислоте.

Задача 3. Определите строение соединения $C_4H_8Cl_2$ по его спектру 1H -ЯМР на рис. 5.23.

Очень любопытный спектр, не правда ли? Сигнал в самом сильном поле – дублет с относительной интенсивностью 3 – явное свидетельство, что это сигнал метила, у которого есть один соседний вицинальный протон. Так мы идентифицируем наличие фрагмента CH_3CH- в молекуле. А в слабом поле мы видим секстет с относительной интенсивностью 1 – типичный мультиплет первого порядка, сразу указывающий нам на то, что у протона группы CH пять вицинальных соседей, и при этом вицинальные константы со всеми примерно одинаковы. Мы с таким случаем уже встречались. Три – это протоны группы CH_3 , стало быть, с другой стороны у него группа CH_2 . Химический сдвиг метинового протона указывает на то, что он находится в соседстве с атомом хлора. Итак, ситуация проясняется. Имеем цепочку $CH_3CHClCH_2$. А отсюда вытекает полная структура – $CH_3CHClCH_2CH_2Cl$. Остается только понять, почему мультиплеты двух CH_2 групп имеют столь сложный вид. Вспомнив о связи вида спектра с симметрией молекулы, находим ответ – в молекуле есть хиральный центр, а поэтому протоны этих двух метиленовых групп диастереотопны. Этот вид спектра мы можем классифицировать как АВМРХЗ₃.

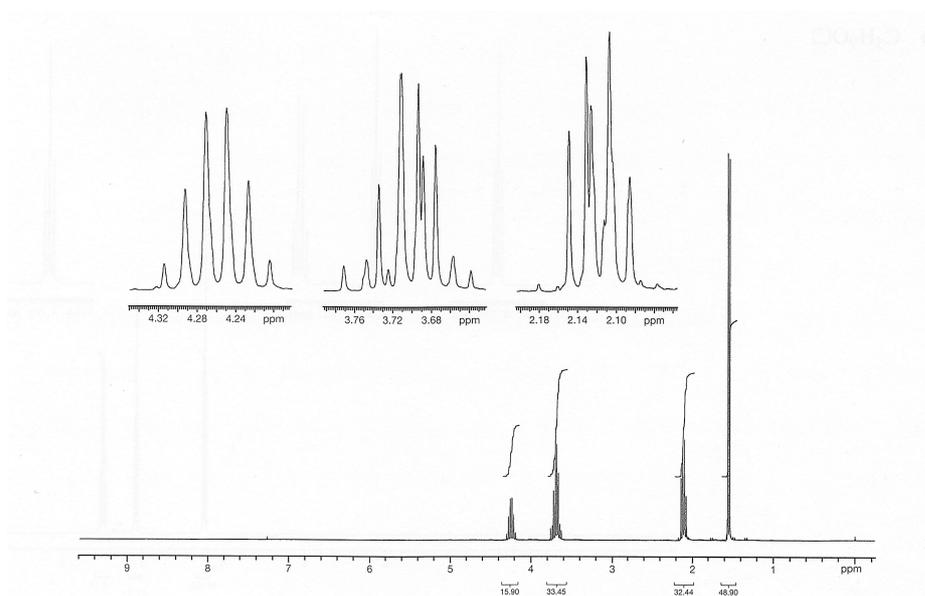


Рис. 5.23. Спектр 1H -ЯМР соединения $C_4H_8Cl_2$ на частоте 300 МГц.

Задача 4. На рис. 5.24 представлен спектр 1H -ЯМР соединения C_3H_9N . Определите структуру, сделайте отнесение сигналов и объясните, почему уширен резонансный сигнал при 1,8 м.д.

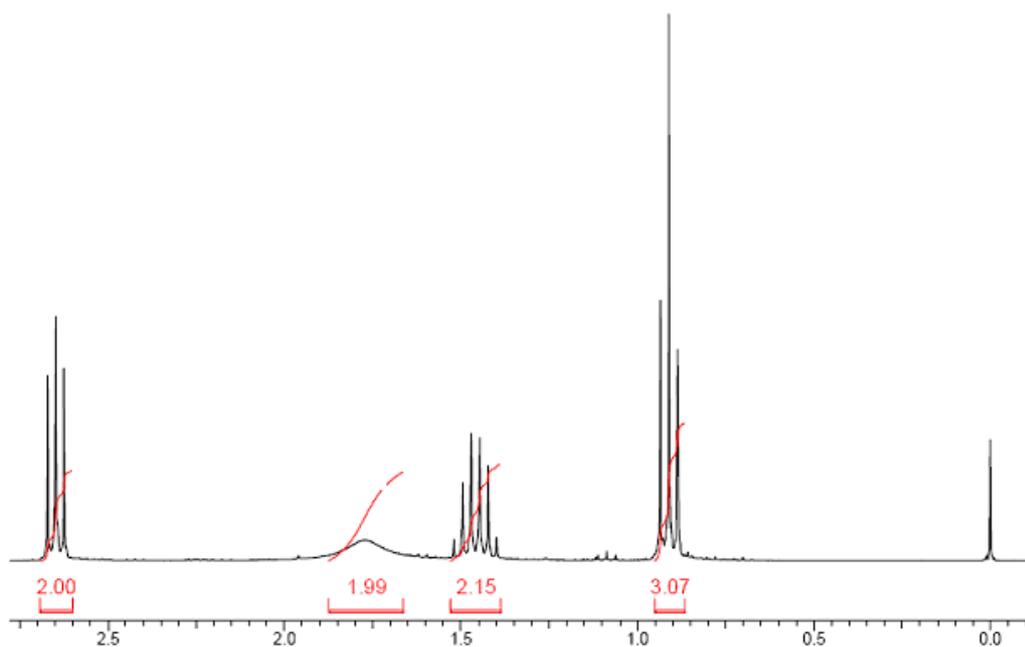


Рис. 5.24. Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц) соединения $\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$.

Четыре сигнала присутствуют в спектре с относительными интенсивностями 3:2:2:2. Три сигнала образуют спиновую систему $\text{A}_3\text{M}_2\text{X}_2$. В самом сильном поле триплет метильной группы показывает, что в соседстве с ней находятся два протона. Весьма примечательна мультиплетная структура сигнала CH_2 -группы при 1,45 м.д. Снова видим шесть линий в симметричном мультиплете, и это значит, что у двух метиленовых протонов в вицинальных позициях 5 протонов. Это возможно только при условии, что в молекуле присутствует *n*-пропильная группа $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$. Триплет в самом слабом поле это подтверждает. Этот сигнал принадлежит группе CH_2 , связанной с азотом. Константы спин-спинового взаимодействия средней CH_2 -группы с метильными и метиленовыми протонами совпадают по величине, а дальние КССВ малы и в спектре не проявляются. Таким образом, мы получаем ответ – это *n*-пропиламин $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Сигнал при 1,8 м.д. принадлежит двум протонам при азоте. Он должен был бы иметь вид триплета 1 : 1 : 1 за счет спин-спинового взаимодействия с ядром ^{14}N , и, кроме того, у него должно наблюдаться триплетное расщепление за счет спин-спинового взаимодействия с протонами соседней группы CH_2 . Весьма быстрая квадрупольная релаксация азота приводит к размыванию этой мультиплетной структуры, но скорость ее недостаточна для «полной спиновой развязки». Поэтому сигнал уширен.

Задача 5. На рис. 5.25 приведен спектр ЯМР- ^1H амида пропионовой кислоты. Объясните, почему в этом спектре два протона группы NH_2 представлены двумя сигналами.

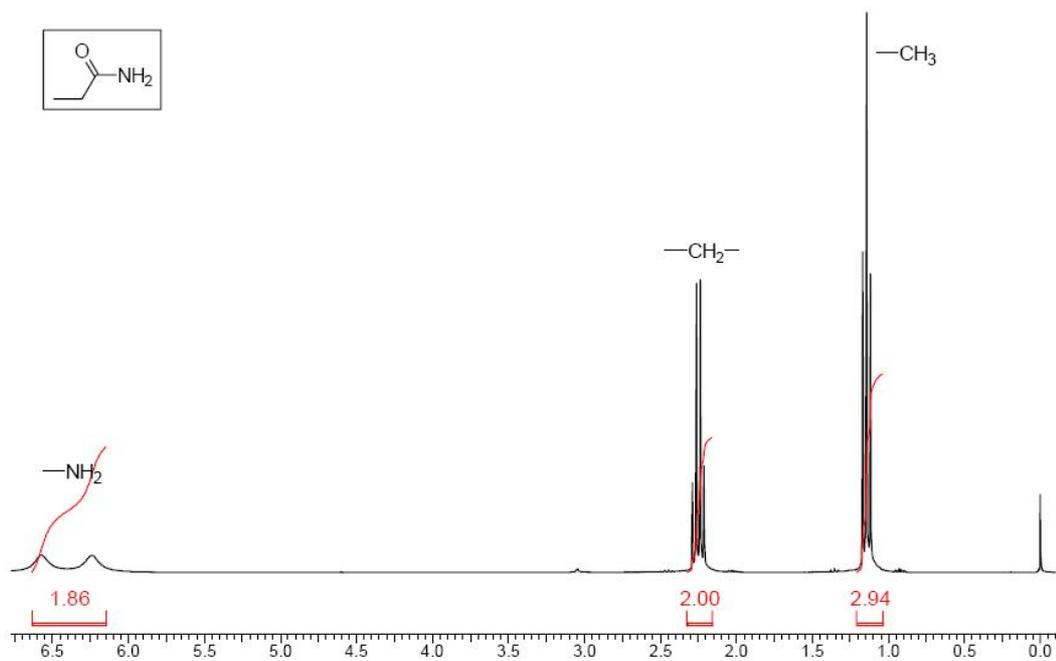


Рис. 5.25. Спектр ^1H -ЯМР амида пропионовой кислоты

Фрагмент CONH_2 в амидах – плоский. Связь C-N в нем имеет частично двойной характер, и вращение вокруг нее заторможено. Поэтому два протона занимают структурно различные позиции и проявляются отдельными сигналами. Сигналы уширены по той же причине, которая обсуждалась выше (см. задачу 4).