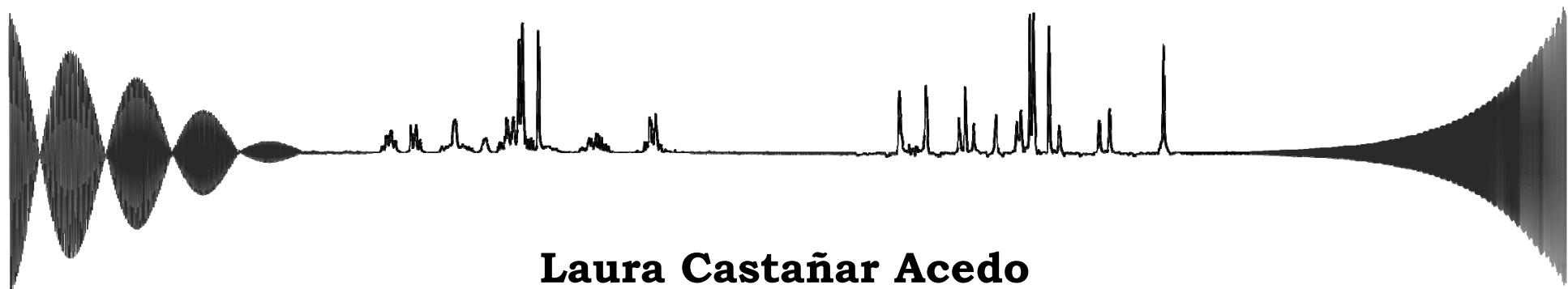




Métodos de RMN de “desplazamiento puro”

Pure shift NMR



Laura Castañar Acedo

NMR Methodology group
The University of Manchester, UK

Reunión de RMN Experimental - Hidalgo, México, 2018

I - Introducción:

Pure shift: generalidades

Métodos de adquisición

Métodos de “Reenfoque de espines activos”

Implementación metodológica

II - Aplicaciones

Análisis estructural

Estudios de difusión

Medidas de constantes de acoplamiento

Análisis de mezclas

Estudios enantioméricos

Procesos dinámicos

III – Aspectos prácticos:

Sensibilidad

Calidad espectral

I - Introducción:

Pure shift: generalidades

Métodos de adquisición

Métodos de “Reenfoque de espines activos”

Implementación metodológica

II - Aplicaciones

Análisis estructural

Estudios de difusión

Medidas de constantes de acoplamiento

Análisis de mezclas

Estudios enantioméricos

Procesos dinámicos

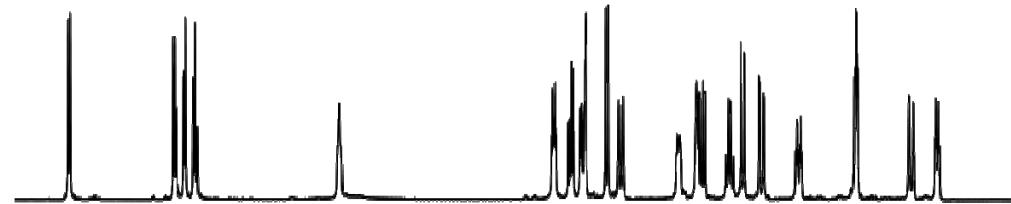
III – Aspectos prácticos:

Sensibilidad

Calidad espectral

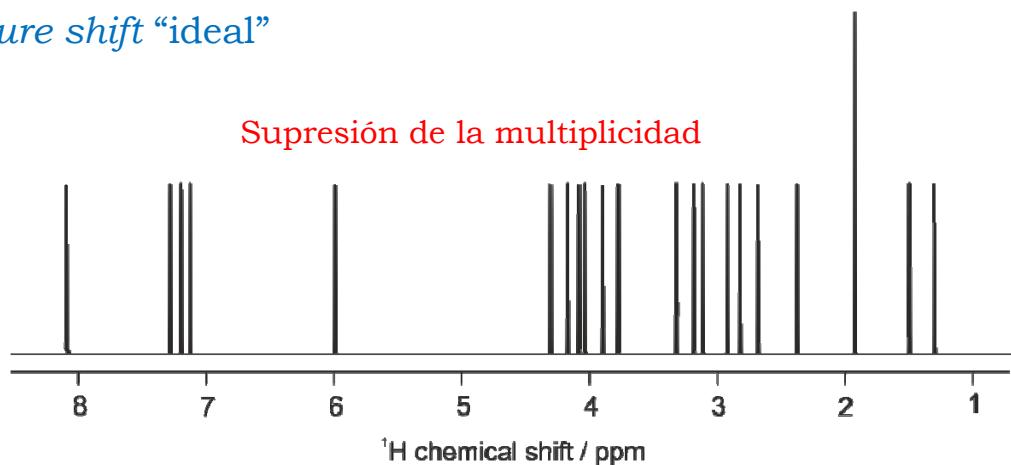
¿Qué es RMN de “desplazamiento puro”?

¹H RMN convencional



- ✓ Desplazamiento químico (δ)
- ✓ Acoplamiento escalar homonuclear (J_{HH})

Pure shift “ideal”

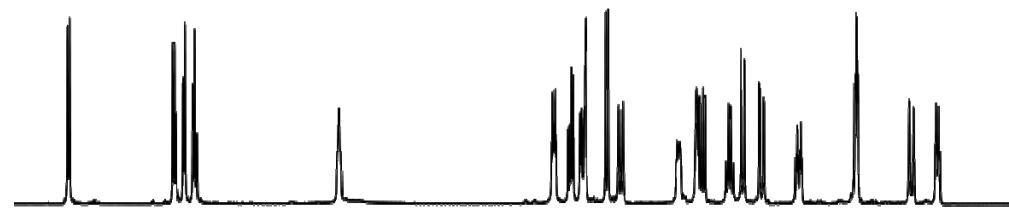


- ✓ Desplazamiento químico (δ)
- ✗ Acoplamiento escalar homonuclear (J_{HH})

Un espectro de “desplazamiento puro” (*pure shift*) es aquel en el que la posición de las señales de RMN está únicamente determinada por el desplazamiento químico

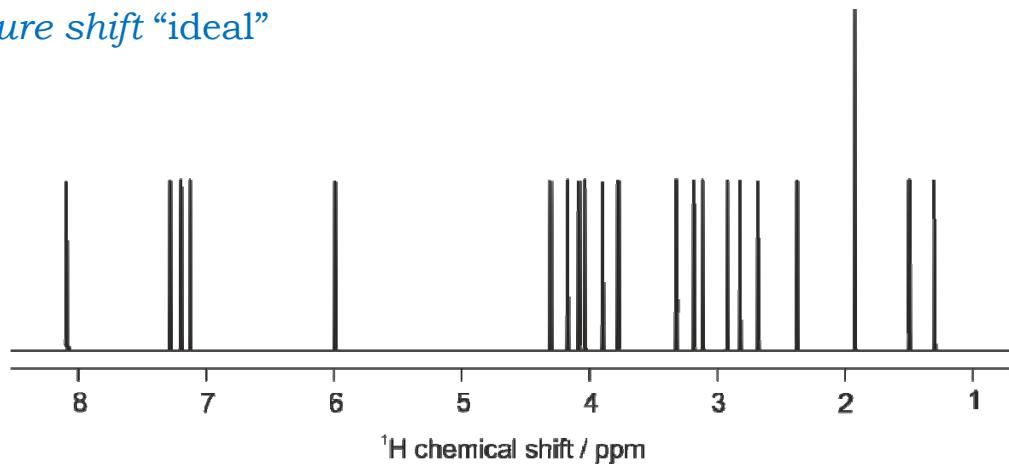
¿Por qué es útil la RMN de “desplazamiento puro”?

^1H RMN convencional



- ✗ Solapamiento de señales
- ✗ Baja resolución espectral
- ✗ Difícil análisis espectral

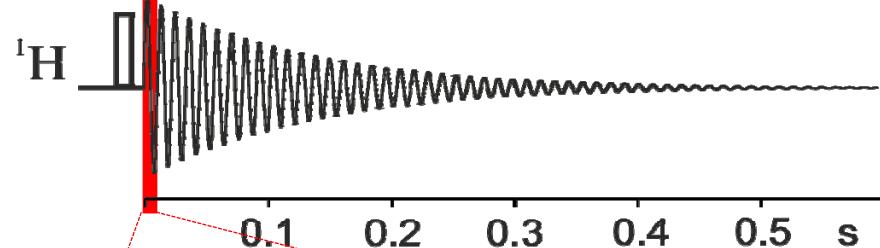
Pure shift “ideal”



- ✓ Reducción de la complejidad
- ✓ Mejora de la resolución
- ✓ “Fácil” análisis espectral

¿Cómo podríamos obtener un espectro *pure shift* “perfecto”?

Experimento
 ^1H RMN
convencional

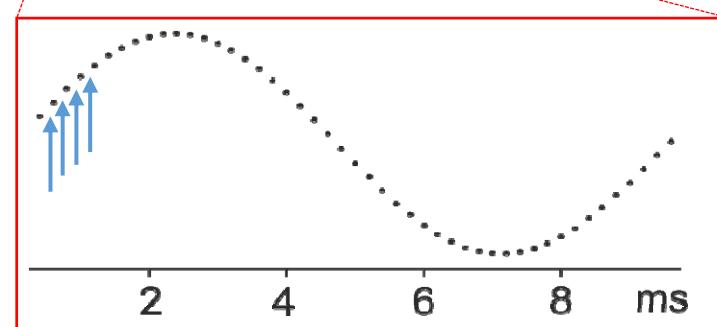


Evolución durante la FID

δ J_{HH}



Experimento
 ^1H RMN
“pure shift”
“ideal”

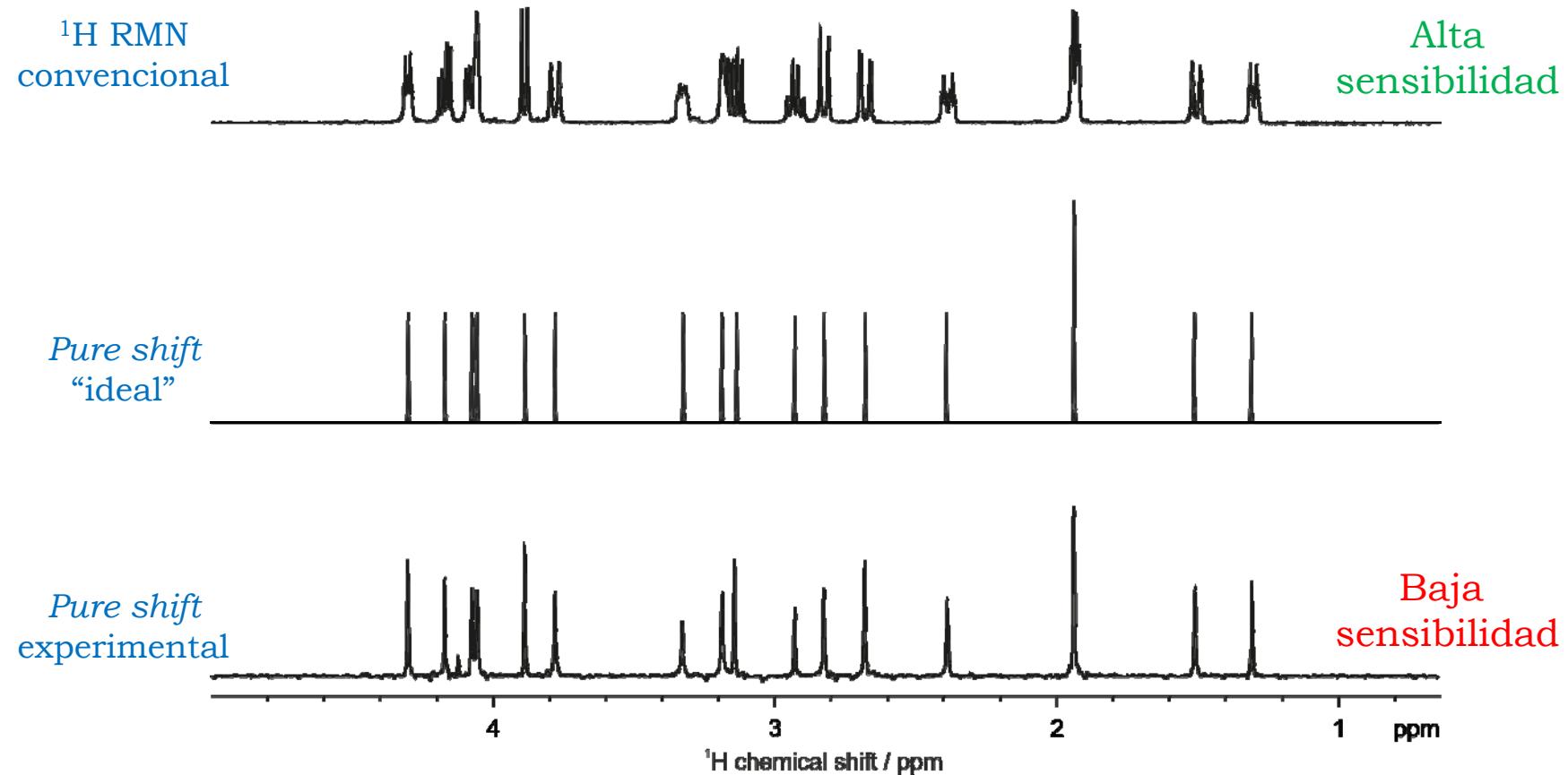


Aplicar un elemento de desacoplamiento (μs)
después de cada punto de adquisición:

- Reenfocar J_{HH}
- Permitir la evolución del δ

No es posible
(actualmente)

Perfección vs Realidad



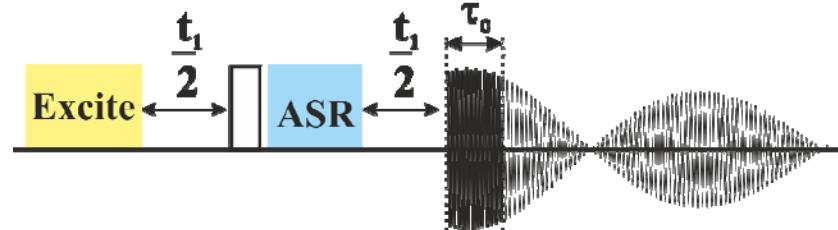
En un sistema molecular con acoplamientos homonucleares, conseguir un espectro *pure shift* perfecto es una idea inalcanzable

Lo único que podemos hacer es aproximarnos a esta idea lo más posible

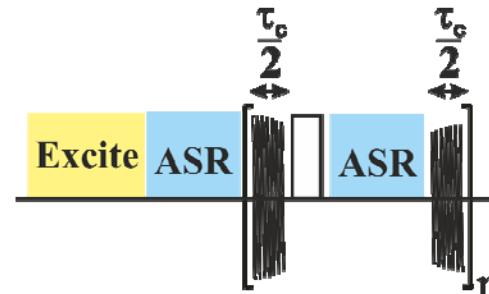
¿Cómo obtenemos un espectro *pure shift* experimentalmente?

Modo de adquisición

Interferograma

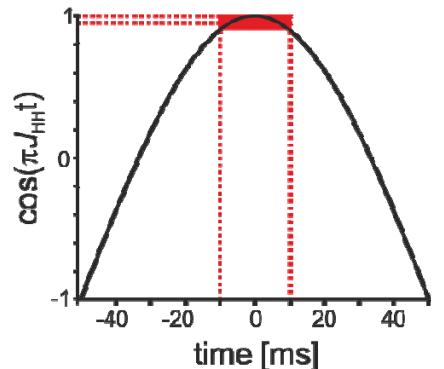


Real-time



Adquisición de la FID por trozos

Duración del trozo (*chunk*) de FID (τ_c)



Sistema de espín AX

$$\begin{aligned} J_{\text{HaHx}} &= 10 \text{ Hz} \\ 1/J_{\text{HaHx}} &= 100 \text{ ms} \\ \tau_c &\approx 20 \text{ ms} \\ J_{\text{HH}} \text{ evolución} &\approx 5\% \end{aligned}$$

Si $\tau_c \ll 1/J_{\text{HH}}$ la evolución de J_{HH} durante τ_c puede considerarse despreciable

Elemento de reenfoque de J_{HH}

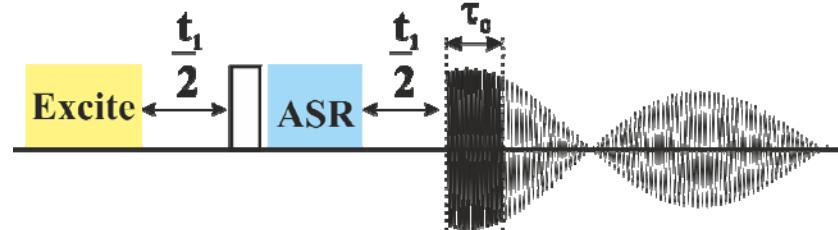
	hard 180° pulse	active spin refocusing
δ	+	+
J	-	-
		+
		+

Separar el efecto del δ y de J_{HH} :
 δ evoluciona y J_{HH} es reenfocada

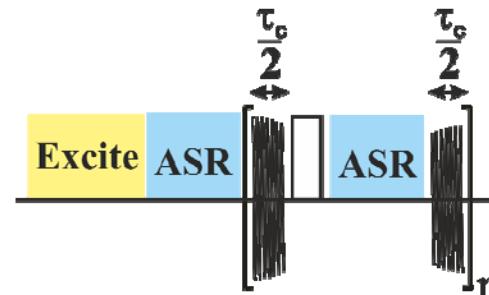
¿Cómo obtenemos un espectro *pure shift* experimentalmente?

Modo de adquisición

Interferograma

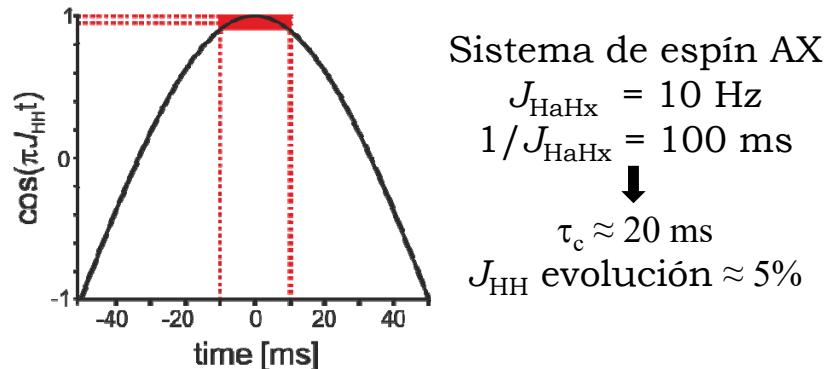


Real-time



Adquisición de la FID por trozos

Duración del trozo (*chunk*) de FID (τ_c)



Si $\tau_c \ll 1/J_{\text{HH}}$ la evolución de J_{HH} durante τ_c puede considerarse despreciable

Elemento de reenfoque de J_{HH}

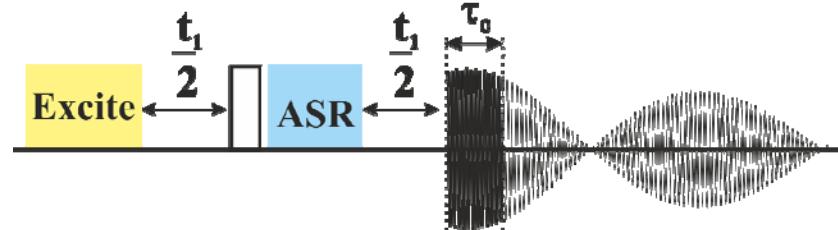
	hard 180° pulse	active spin refocusing
δ	+	-
J	-	+

Separar el efecto del δ y de J_{HH} :
 δ evoluciona y J_{HH} es reenfocada

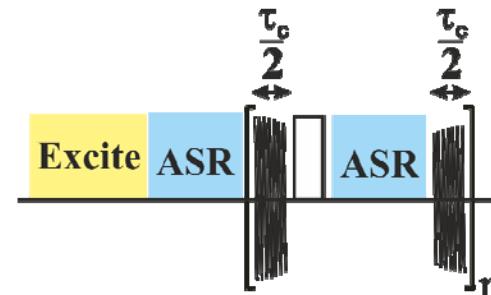
¿Cómo obtenemos un espectro *pure shift* experimentalmente?

Modo de adquisición

Interferograma

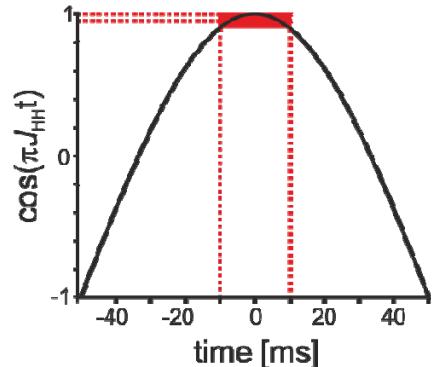


Real-time



Adquisición de la FID por trozos

Duración del trozo (*chunk*) de FID (τ_c)



Sistema de espín AX

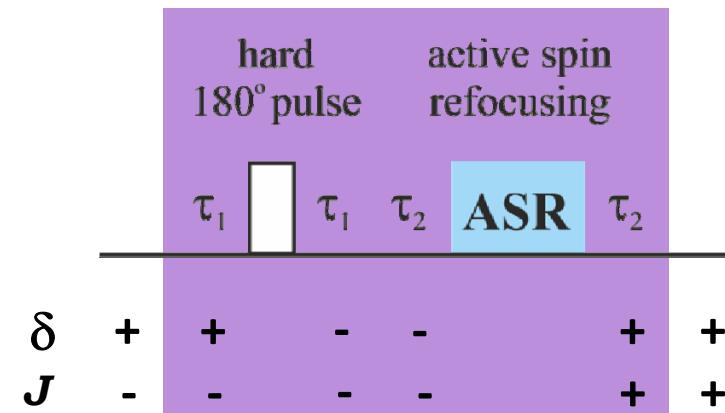
$$\begin{aligned} J_{\text{HaHx}} &= 10 \text{ Hz} \\ 1/J_{\text{HaHx}} &= 100 \text{ ms} \end{aligned}$$

$$\tau_c \approx 20 \text{ ms}$$

J_{HH} evolución $\approx 5\%$

Si $\tau_c \ll 1/J_{\text{HH}}$ la evolución de J_{HH} durante τ_c puede considerarse despreciable

Elemento de reenfoque de J_{HH}

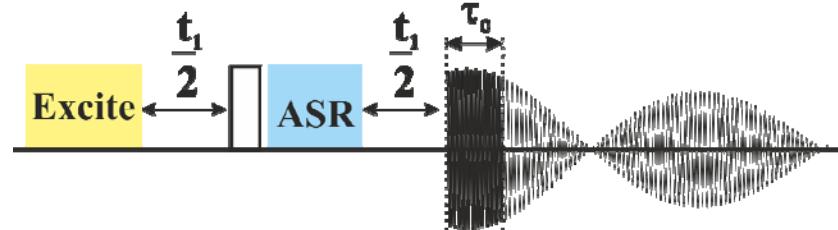


Separar el efecto del δ y de J_{HH} :
 δ evoluciona y J_{HH} es reenfocada

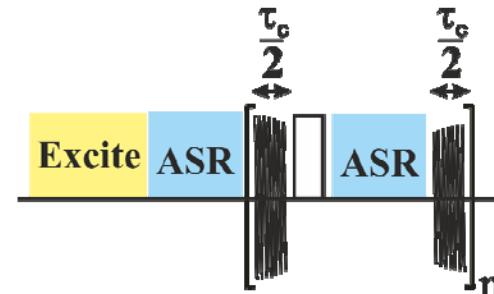
¿Cómo obtenemos un espectro *pure shift* experimentalmente?

Modo de adquisición

Interferograma

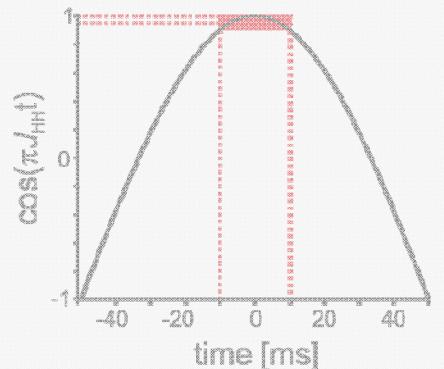


Real-time



Adquisición de la FID por trozos

Duración del trozo (*chunk*) de FID (τ_c)



Sistema de espín AX

$$J_{\text{HaHx}} = 10 \text{ Hz}$$

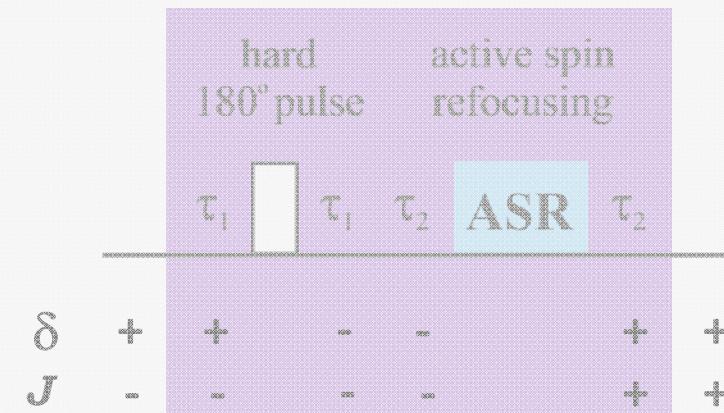
$$1/J_{\text{HaHx}} = 100 \text{ ms}$$

$$\tau_c \approx 20 \text{ ms}$$

J_{HH} evolución $\approx 5\%$

Si $\tau_c \ll 1/J_{\text{HH}}$ la evolución de J_{HH} durante τ_c puede considerarse despreciable

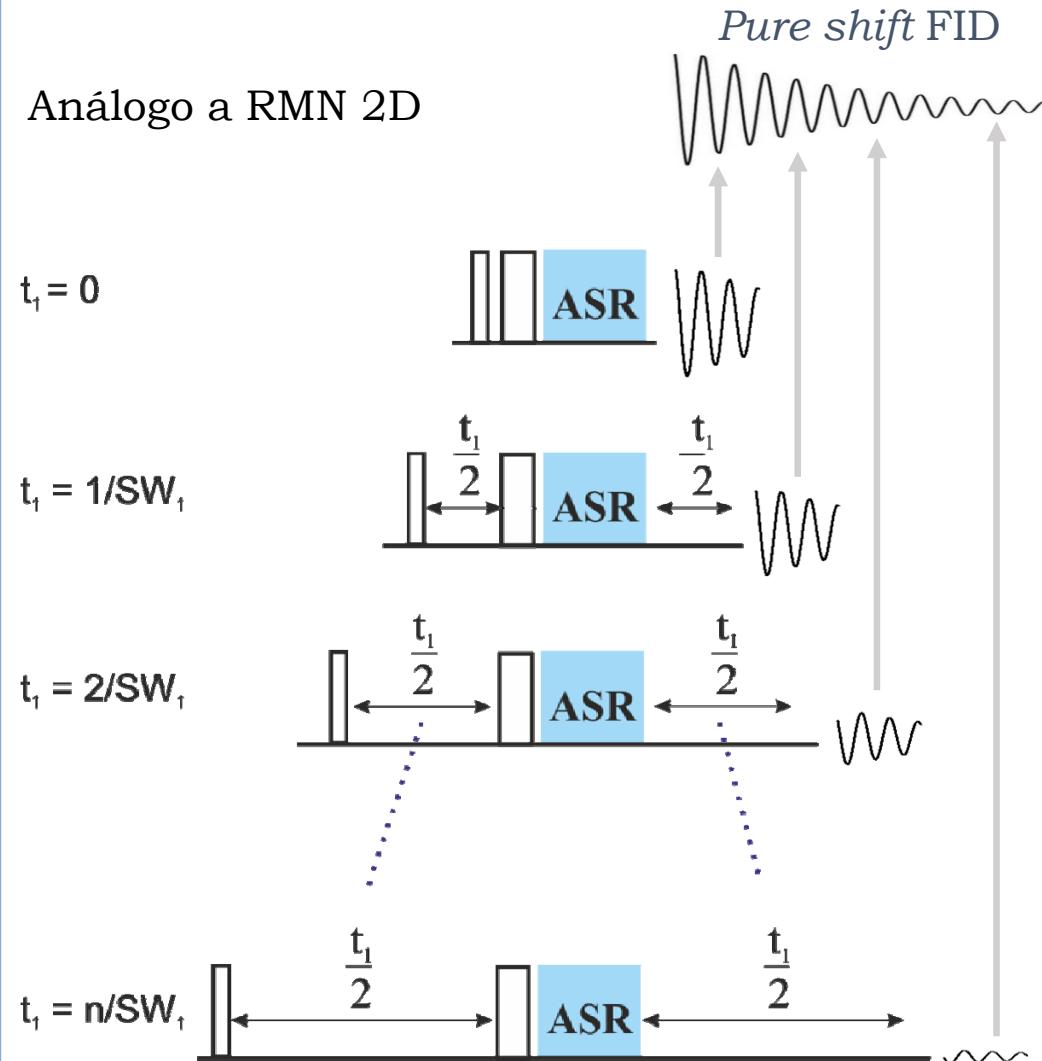
Elemento de reenfoque de J_{HH}



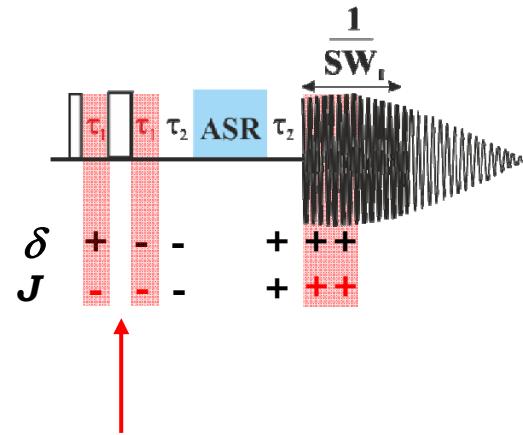
Separar el efecto del δ y de J_{HH} :
 δ evoluciona y J_{HH} es reenfocada

Interferograma – Adquisición 2D

Análogo a RMN 2D



1° incremento ($t_1=0$)

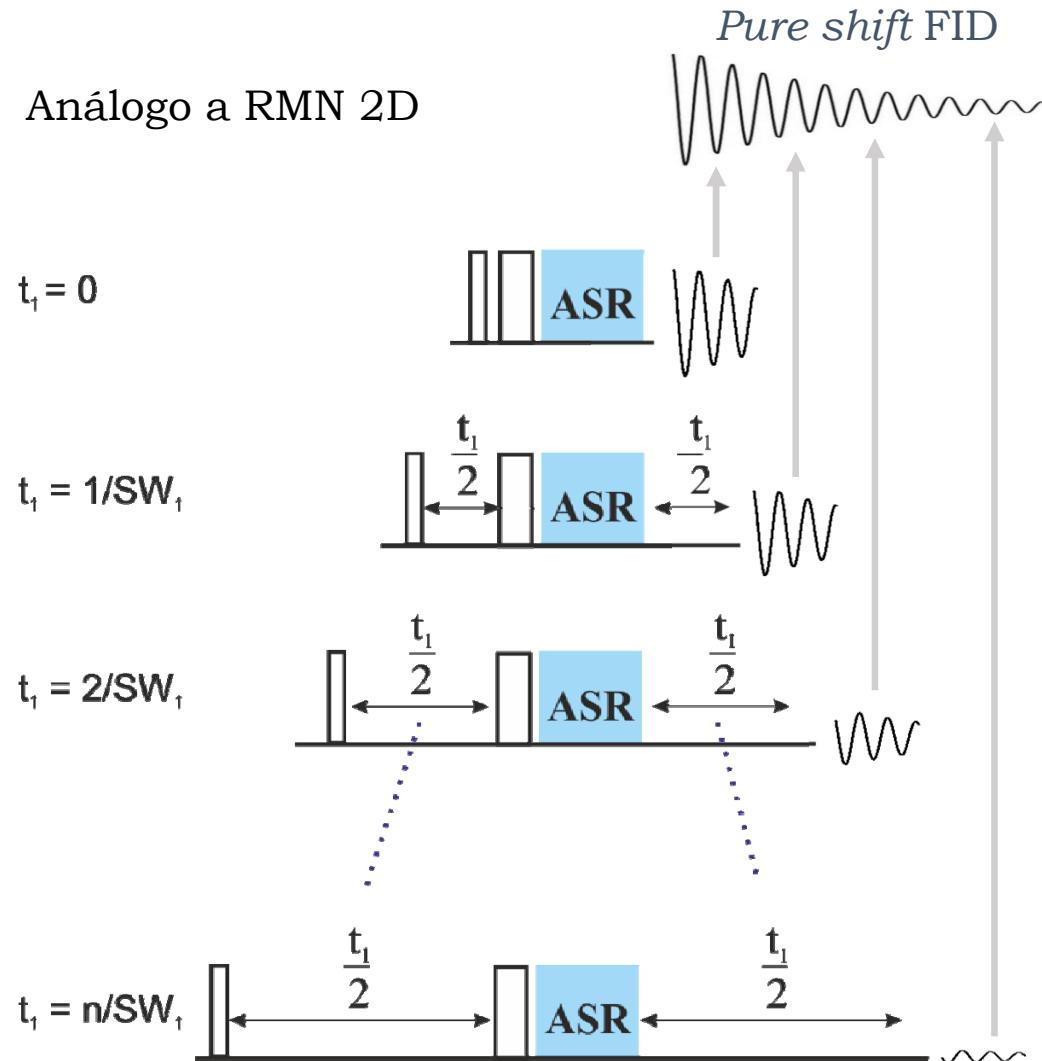


τ_1 permite controlar la posición donde J_{HH} es reenfocada en la FID:

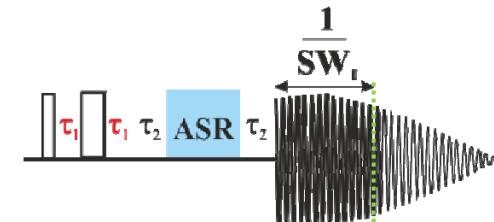
- al principio del *chunk* ($\tau_1 = 0$)
- en el medio del *chunk* ($\tau_1 = 1/4SW_1$)

Interferograma – Adquisición 2D

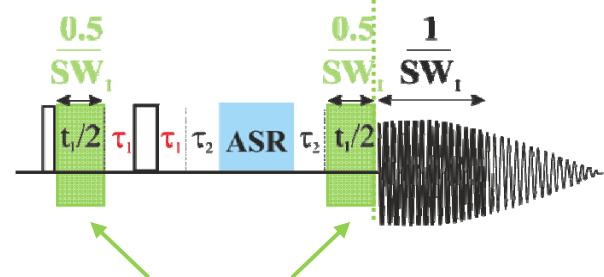
Análogo a RMN 2D



1° incremento ($t_1=0$)



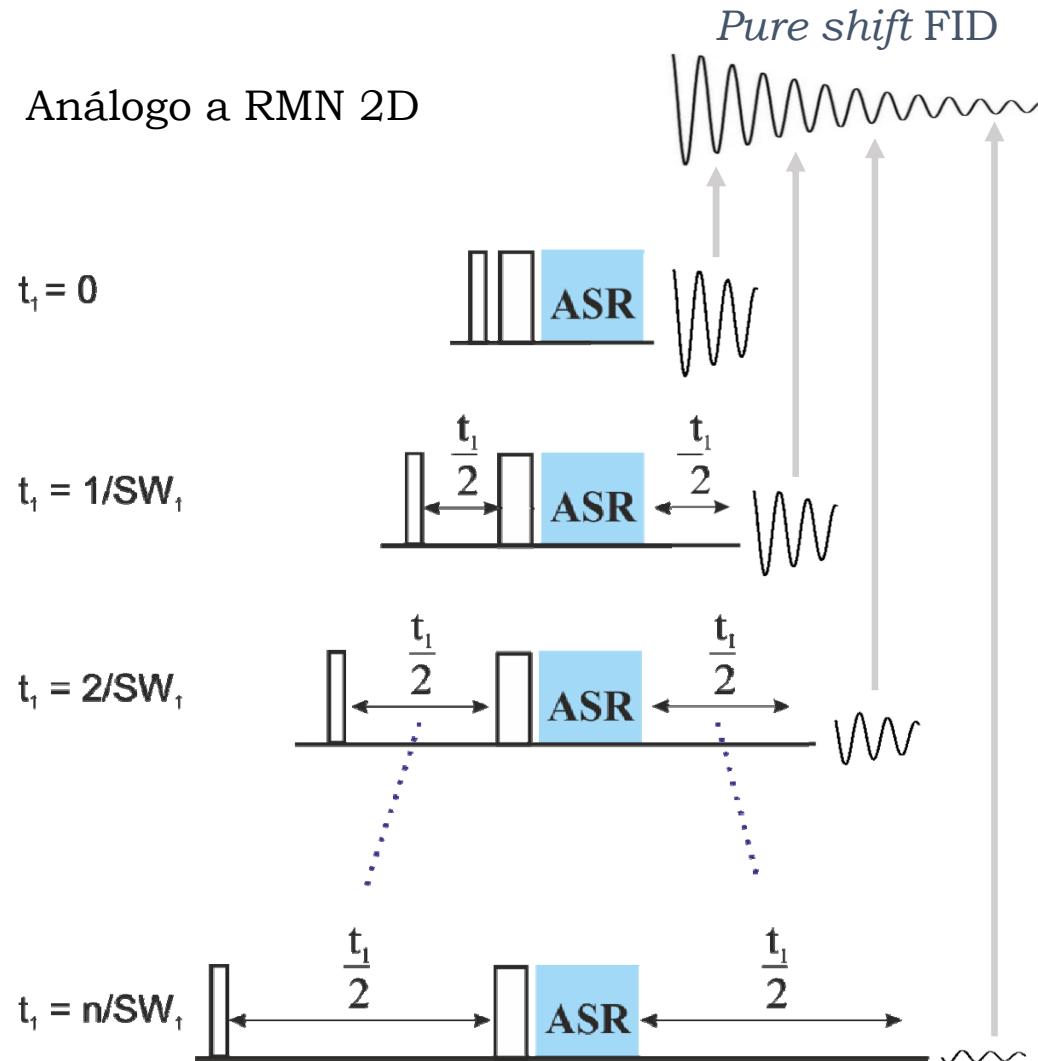
2° incremento ($t_1=1/SW_1$)



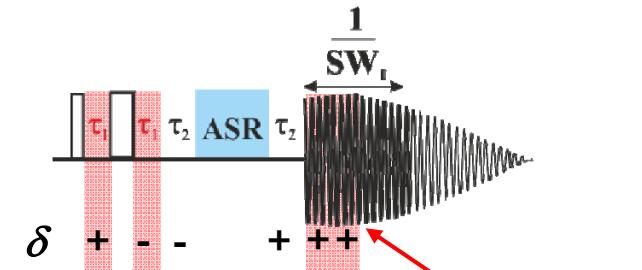
El tiempo de evolución $t_1 (1/SW_1)$ se define en función de la duración del *chunk* deseado ($\tau_c = t_1 = 1/SW_1$)

Interferograma – Adquisición 2D

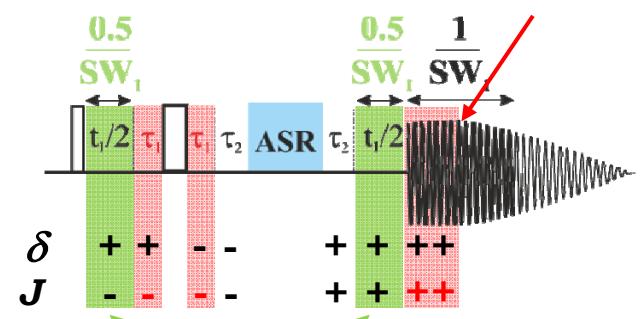
Análogo a RMN 2D



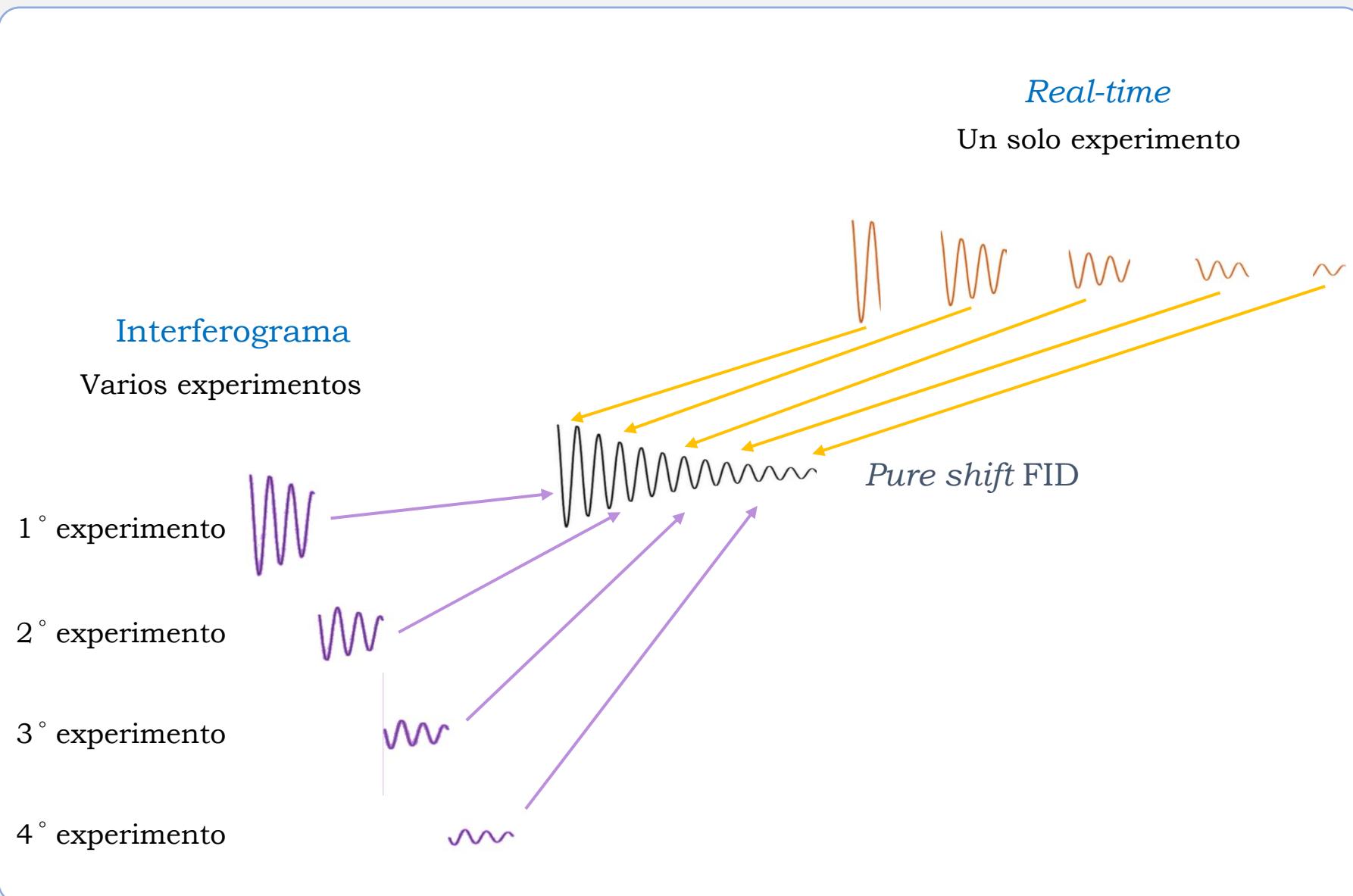
1° incremento



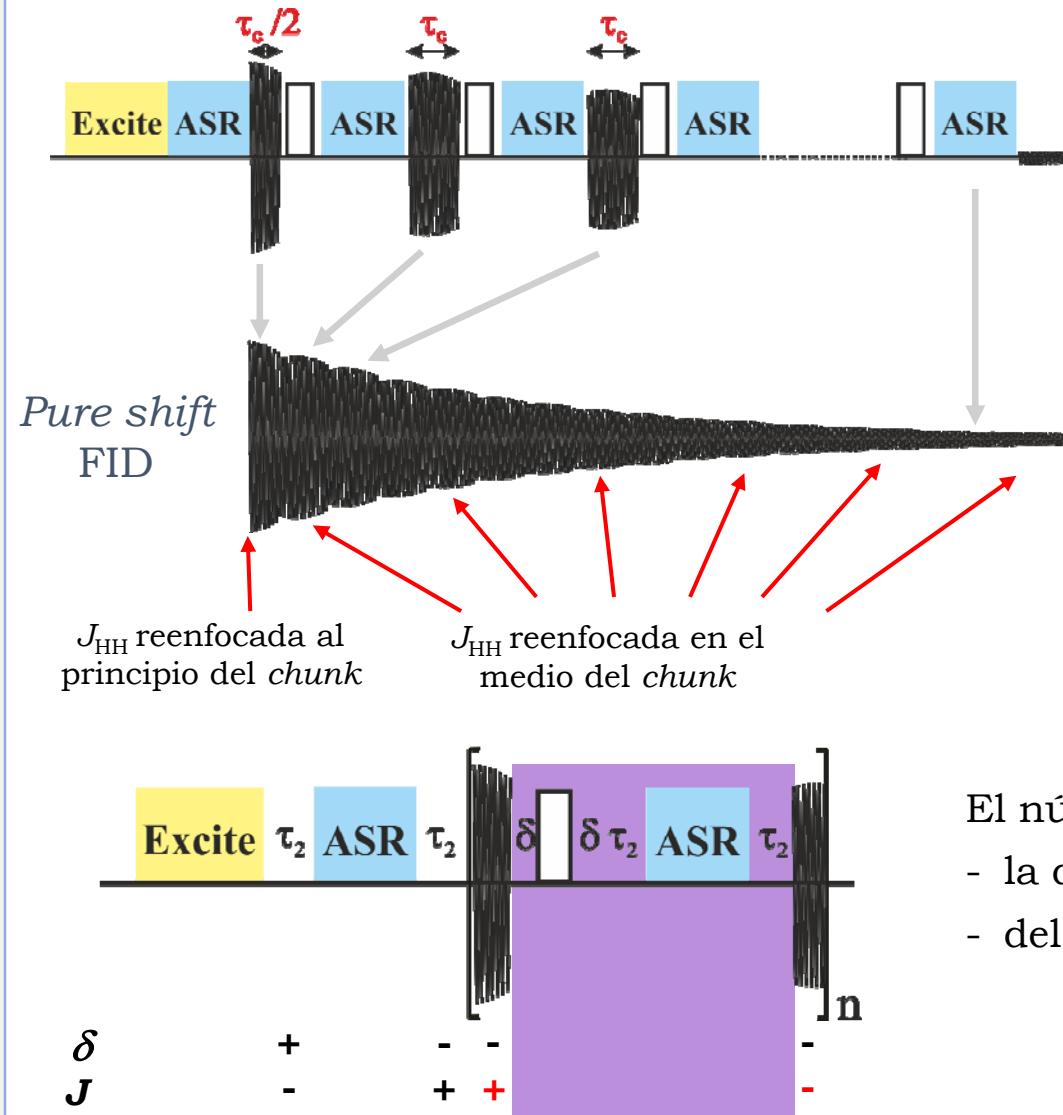
2° incremento



¿Cómo poder disminuir el tiempo de adquisición?



Adquisición en tiempo real (*real-time*) – Experimento 1D



Todos los *chunks* son adquiridos en solo experimento

En la mayoría de los experimentos con adquisición en tiempo real la duración del primer *chunk* es la mitad que la del resto de *chunks*

El número de *chunks* (n) depende de:

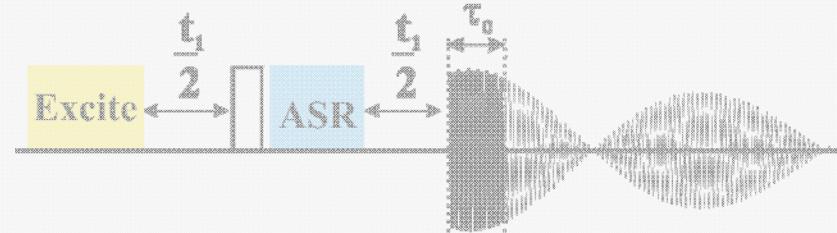
- la duración del *chunk* (τ_c)
- del tiempo de adquisición (AQ)

$$n = \tau_c \text{ AQ}$$

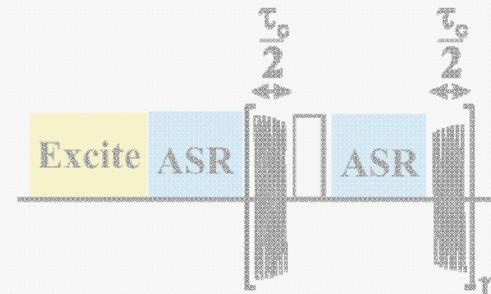
¿Cómo obtenemos un espectro *pure shift* experimentalmente?

Modo de adquisición

Interferograma

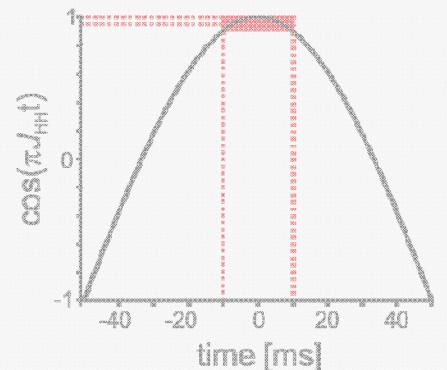


Real-time



Adquisición de la FID por trozos

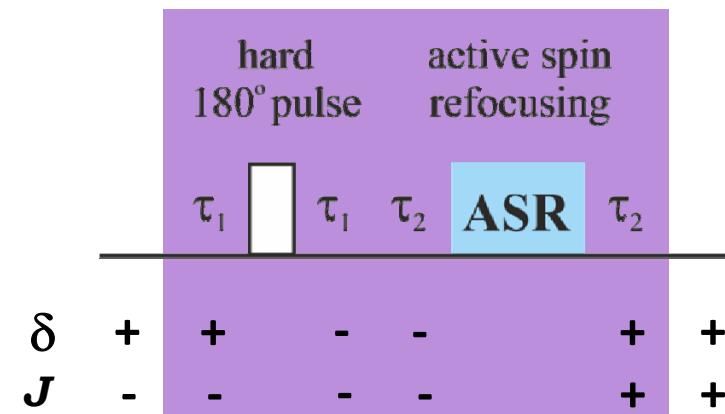
Duración del trozo (*chunk*) de FID (τ_c)



Sistema de espín AX
 $J_{\text{HaHx}} = 10 \text{ Hz}$
 $1/J_{\text{HaHx}} = 100 \text{ ms}$
 $\tau_c \approx 20 \text{ ms}$
 J_{HH} evolución $\approx 5\%$

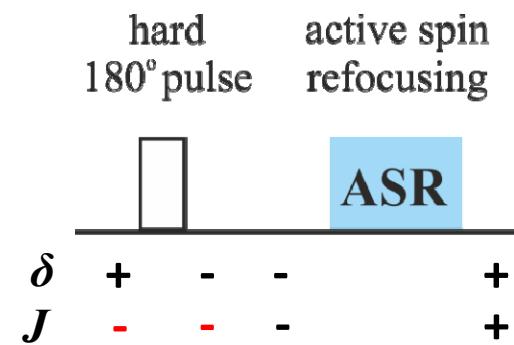
Si $\tau_c \ll 1/J_{\text{HH}}$ la evolución de J_{HH} durante τ_c puede considerarse despreciable

Elemento de reenfoque de J_{HH}



Separar el efecto del δ y de J_{HH} :
 δ evoluciona y J_{HH} es reenfocada

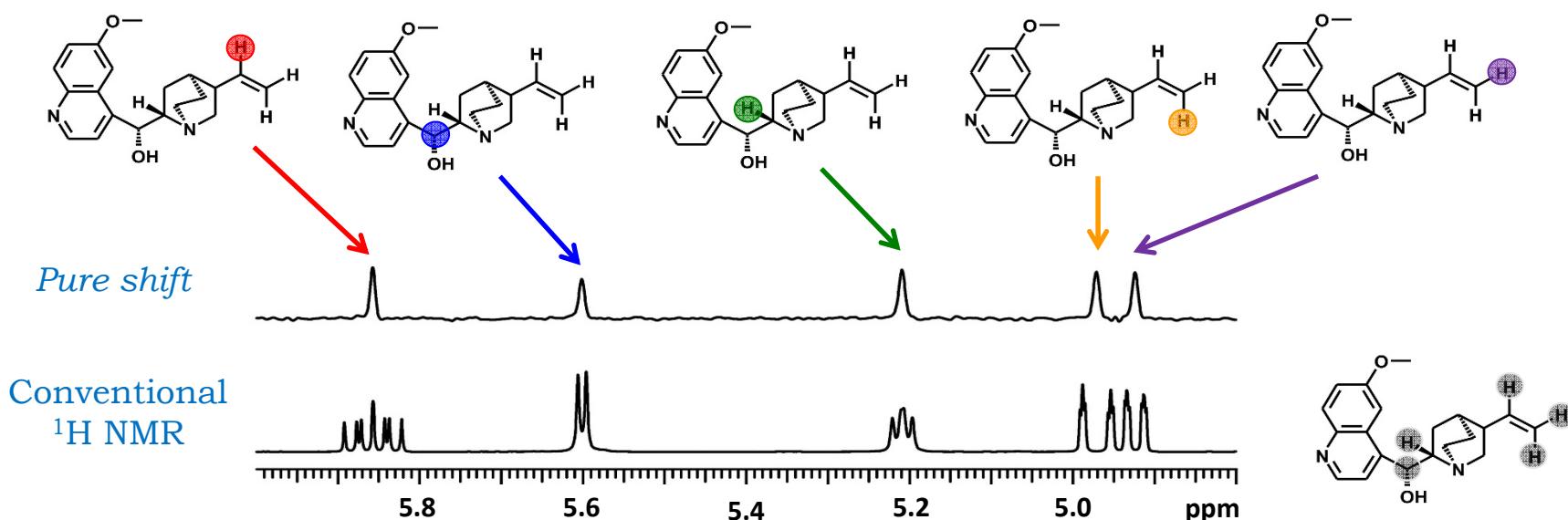
Mecanismo general de reenfoque de J_{HH}



El elemento de reenfoque separa el efecto del δ y de J_{HH}

- El pulso duro de 180°: revierte el efecto de δ pero no de J_{HH}
- El elemento de reenfoque de spines activos (ASR): revierte el efecto de ambos δ y J_{HH} **solo** en los espines activos, dejando los espines inactivos sin perturbar

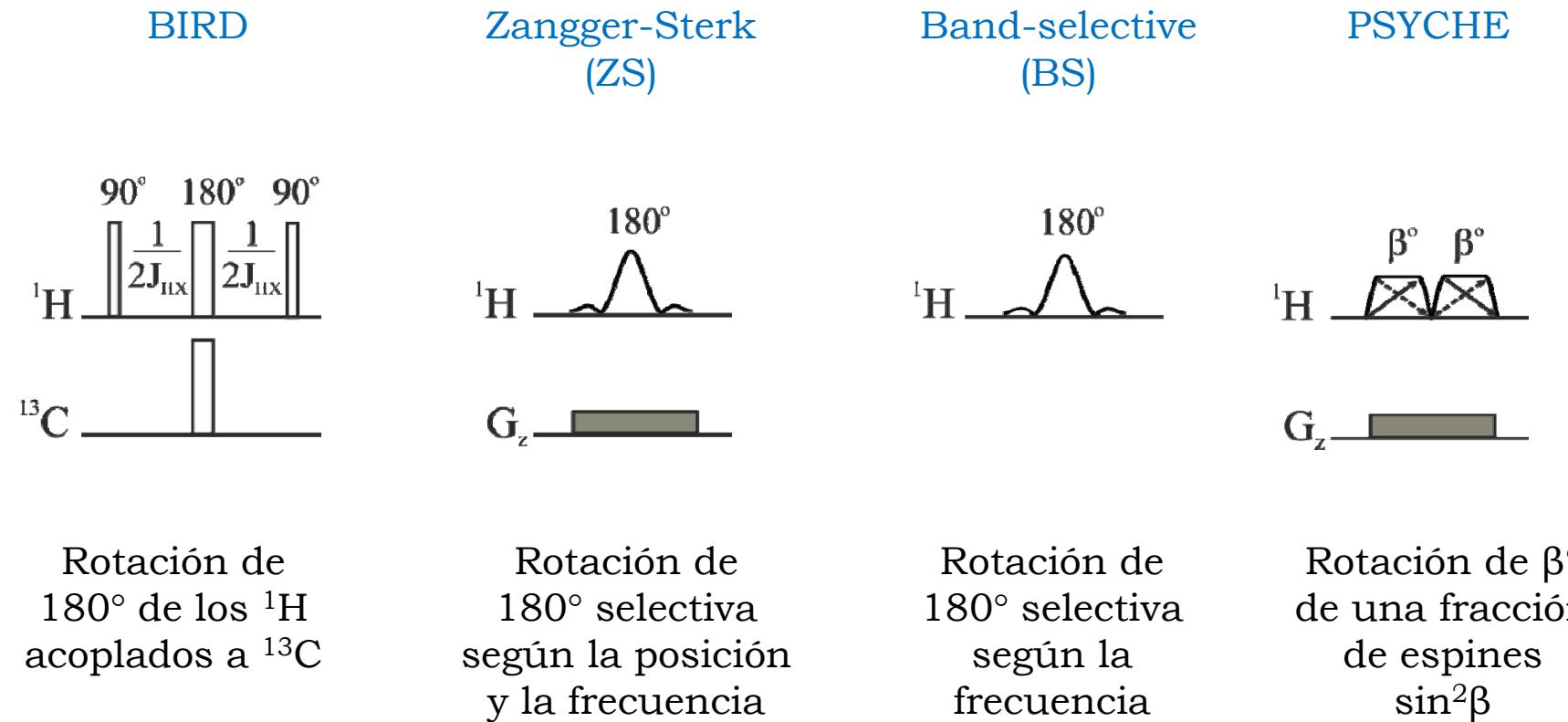
El concepto de espines activos y pasivos



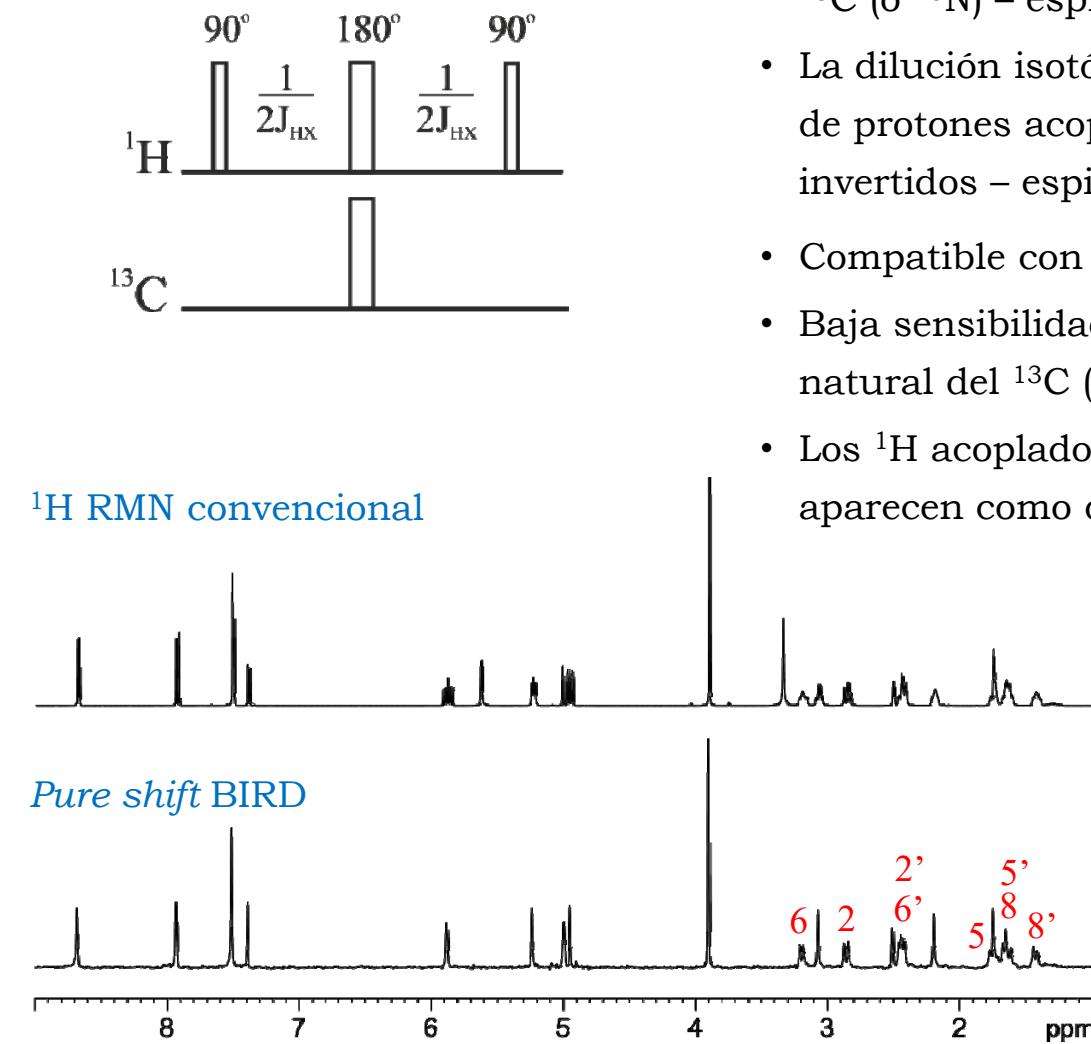
Elementos de reenfoque de spines activos (ASR)

El elemento ASR divide los espines disponibles en:

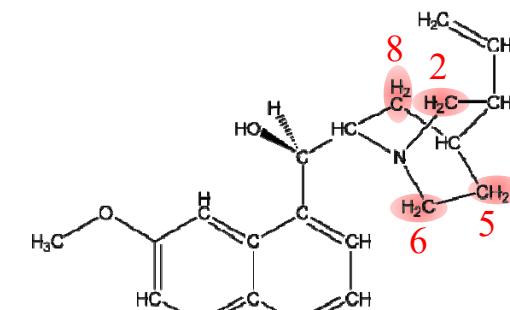
- Activos: espines observados
- Pasivos: espines manipulados para eliminar el efecto del acoplamiento



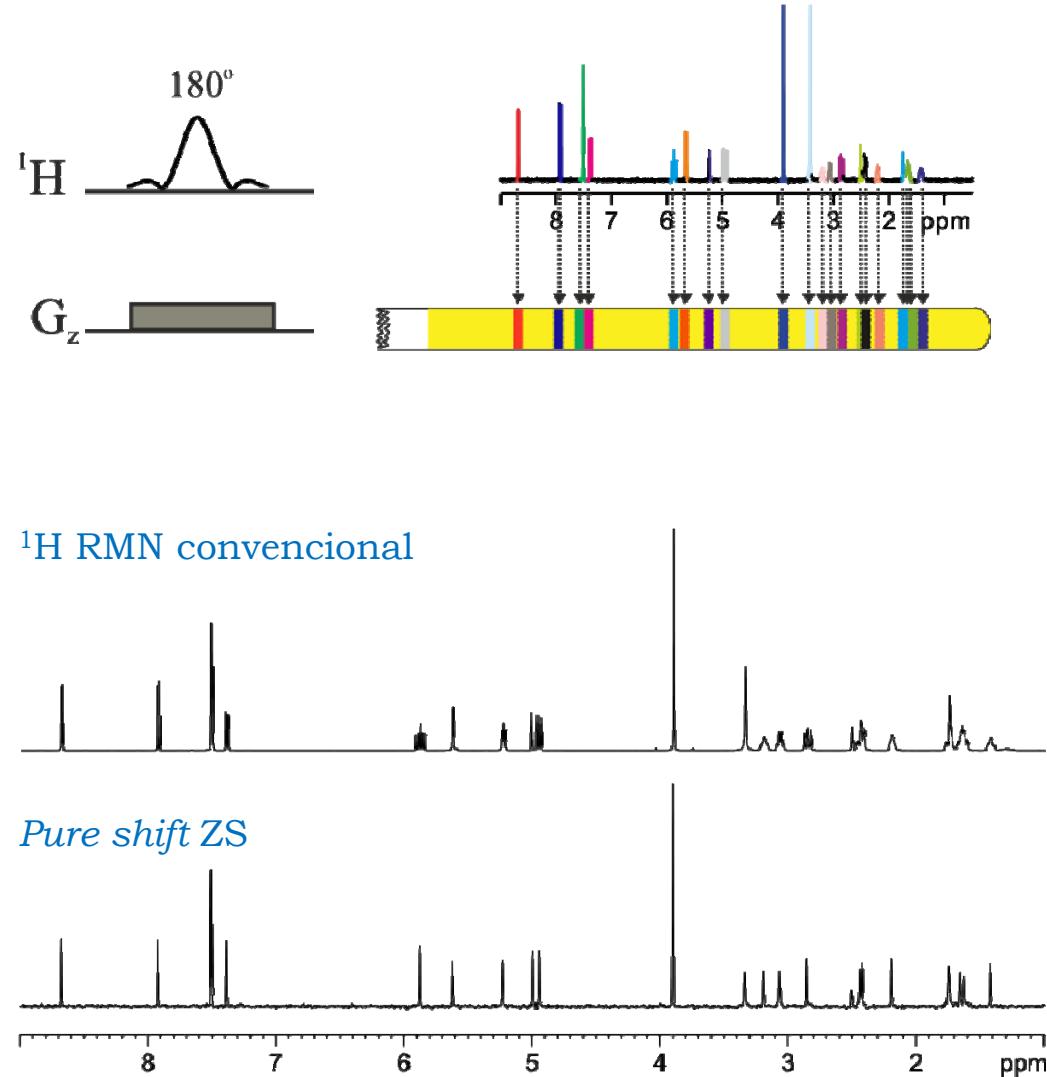
Bilinear rotation decoupling (BIRD)



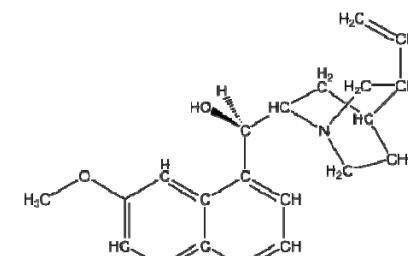
- BIRD_d invierte solo ¹H directamente acoplados a ¹³C (o ¹⁵N) – espines activos
- La dilución isotópica del ¹³C asegura que el resto de protones acoplados al ¹H de interés no son invertidos – espines pasivos
- Compatible con ambos tipos de adquisición
- Baja sensibilidad: limitada por la abundancia natural del ¹³C (1.1 %) o del ¹⁵N (0.37 %)
- Los ¹H acoplados al mismo ¹³C no se desacoplan y aparecen como dobletes



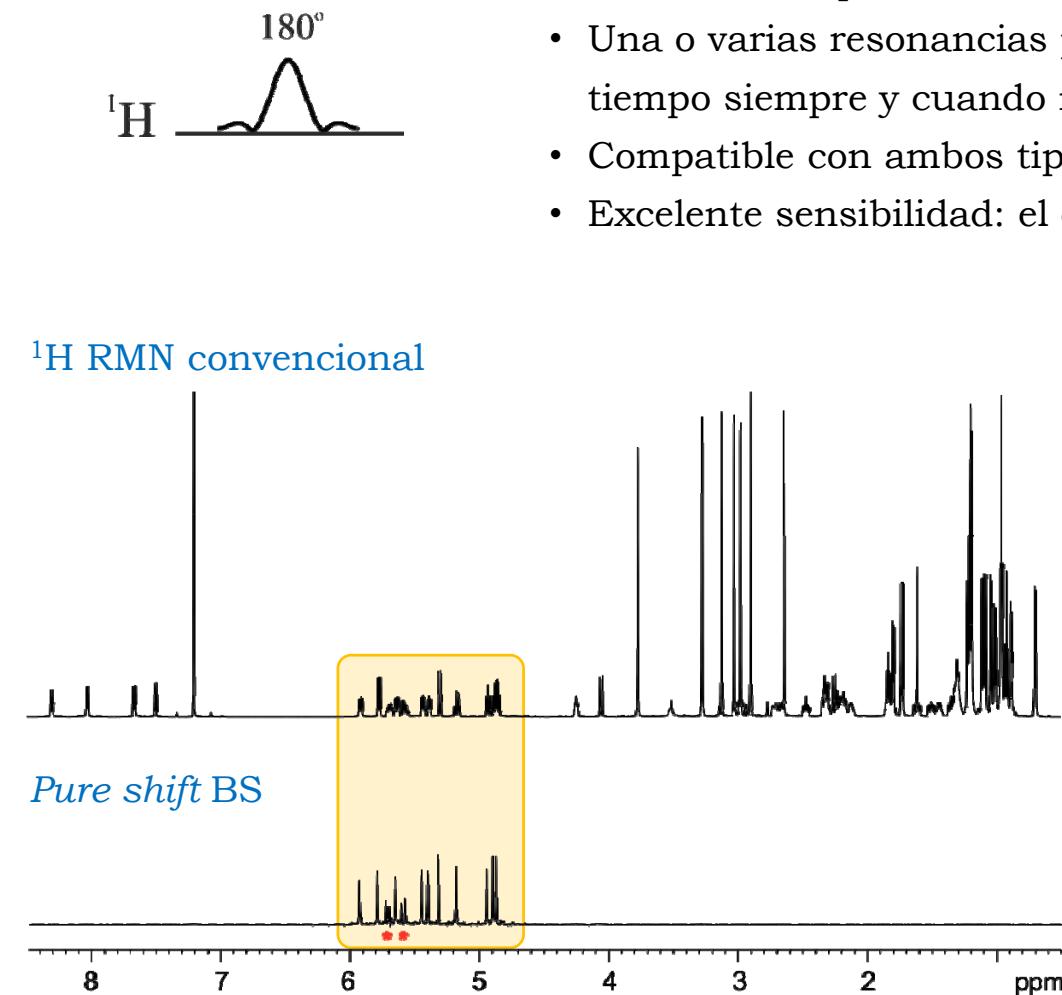
Zanger-Sterk (ZS)



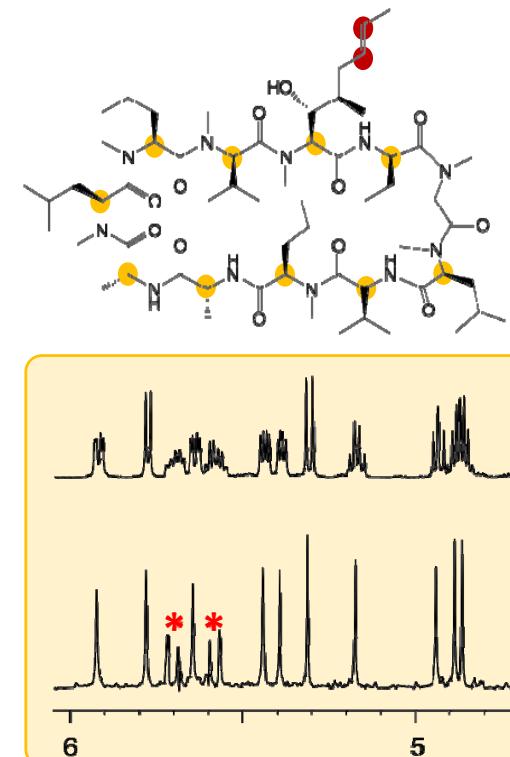
- Aplicación simultanea de un pulso de 180° selectivo y un gradiente de campo magnético débil
- Selección de frecuencia y posición simultáneamente
- Cada espín activo es invertido en una porción de la muestra diferente
- Compatible con ambos tipos de adquisición
- Baja sensibilidad: proporcional al ancho de la porción de muestra invertida para cada espín (0.5-10 %)



Band-selective (BS) – HOBS, BASH, BASHD

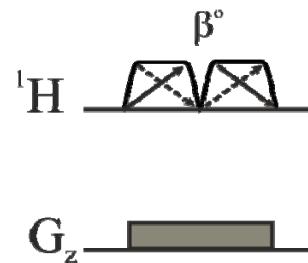


- El pulso selectivo de 180° invierte solo los espines en su ancho de banda – espines activos
- Una o varias resonancias pueden ser desacopladas al mismo tiempo siempre y cuando no están acopladas entre ellas.
- Compatible con ambos tipos de adquisición
- Excelente sensibilidad: el colapso del multiplete ($\geq 100\%$)

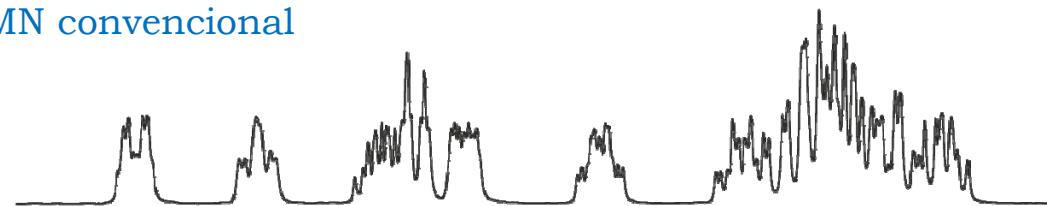


Pure shift yield by chirp excitation (PSYCHE)

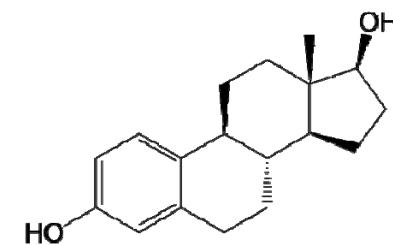
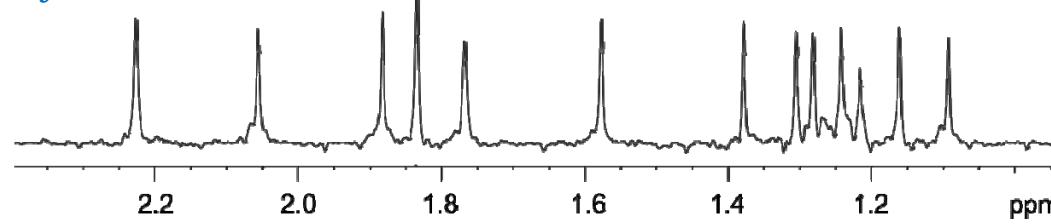
- Aplicación simultánea de un pulso saltire chirp de β° ($\beta=5-20$) y un gradiente de campo magnético débil
- Simplificación del patrón de acoplamiento mediante el uso de pulsos de bajo ángulo (similar al experimento anti-z-COSY)
- Solo una fracción de los espines proporcional a $\sin^2\beta$ es invertida – espines activos
- Baja/media sensibilidad: proporcional a $\sin^2\beta$ (3-20 %)
- Solo compatible con la adquisición en interferograma



${}^1\text{H}$ RMN convencional



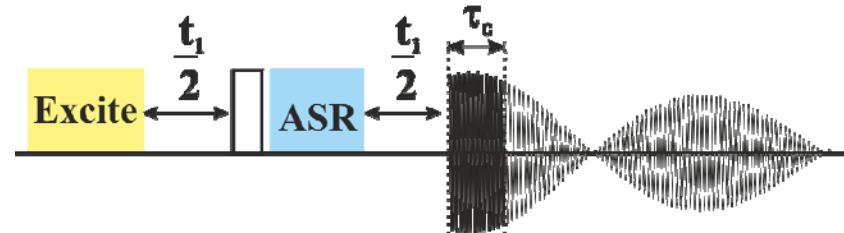
Pure shift PSYCHE



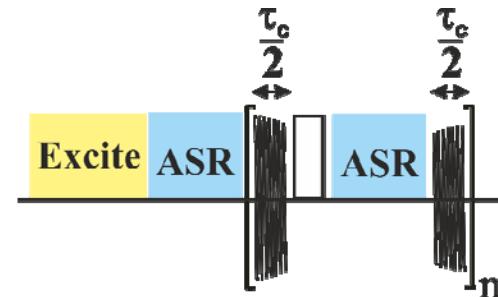
¿Cómo podemos combinar todos los elementos?

Métodos de adquisición

Interferogram

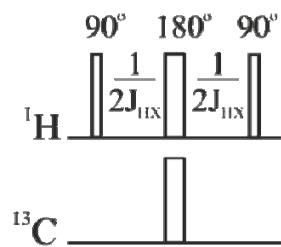


Real-time

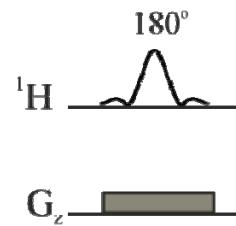


Métodos de reenfoque de los espines activos

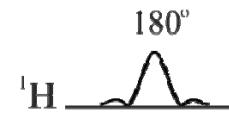
BIRD



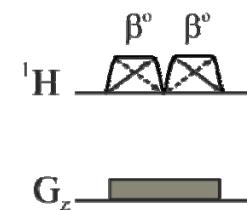
ZS



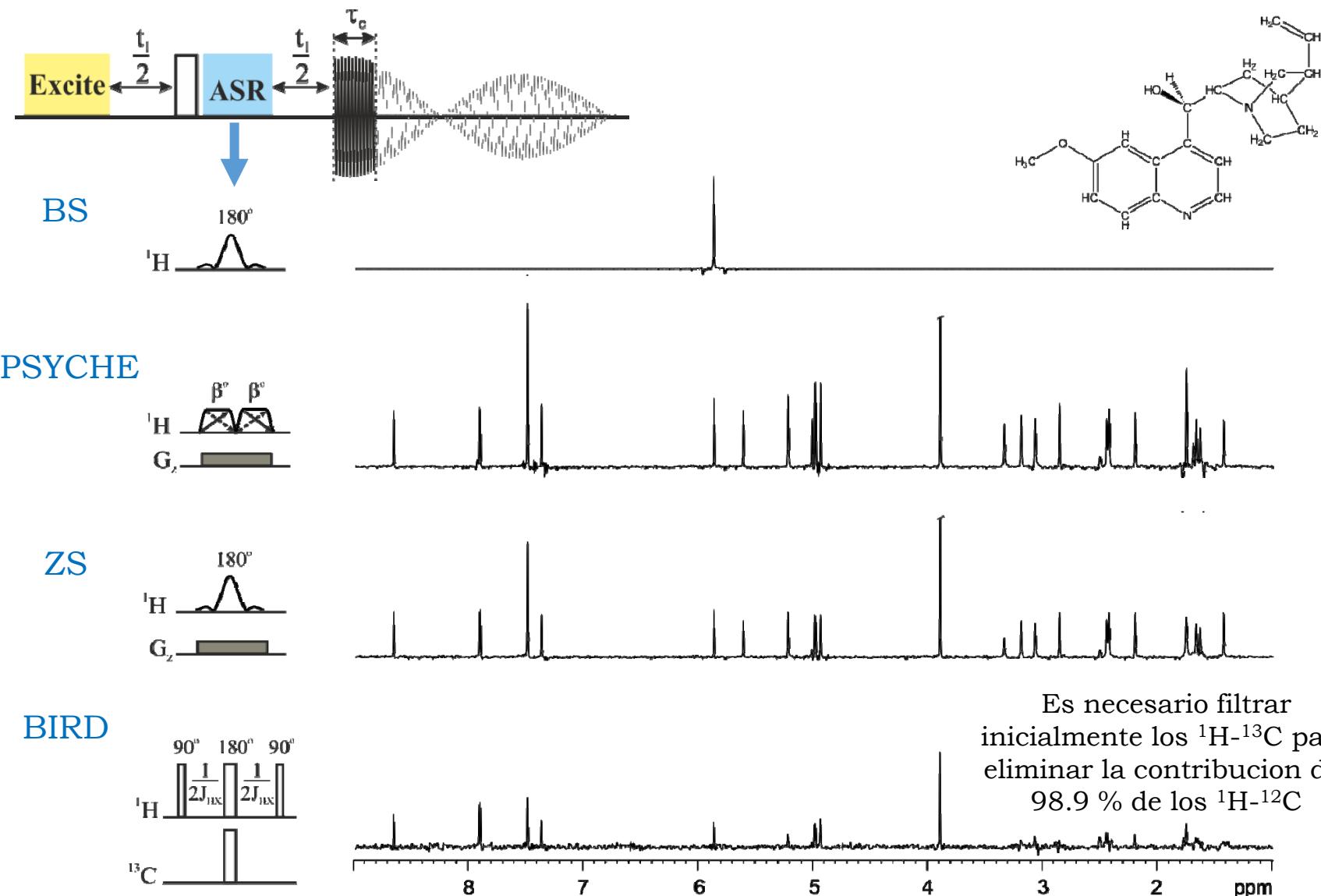
BS



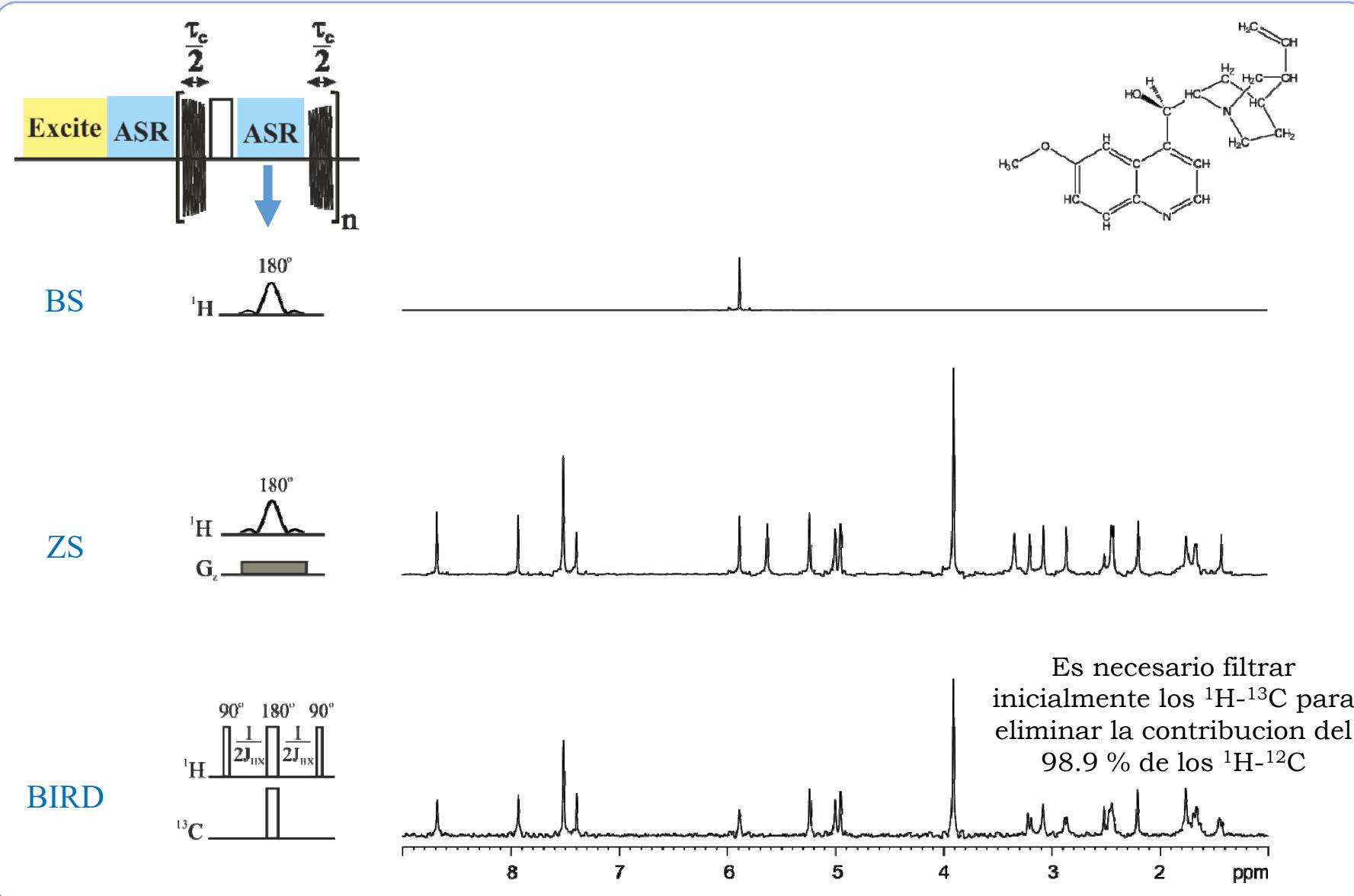
PSYCHE



Pure shift con adquisición en interferograma

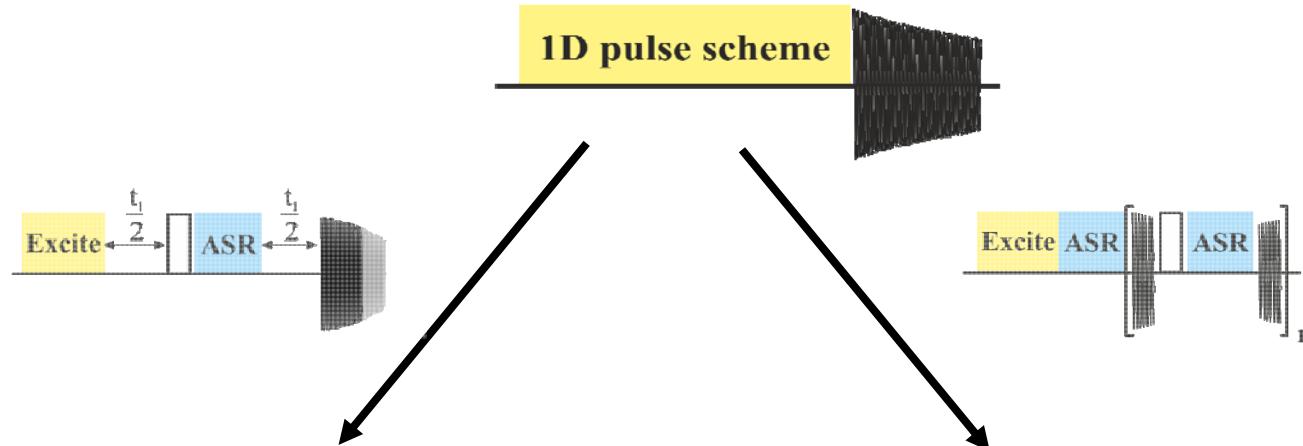


Pure shift con adquisición en tiempo real (*real-time*)

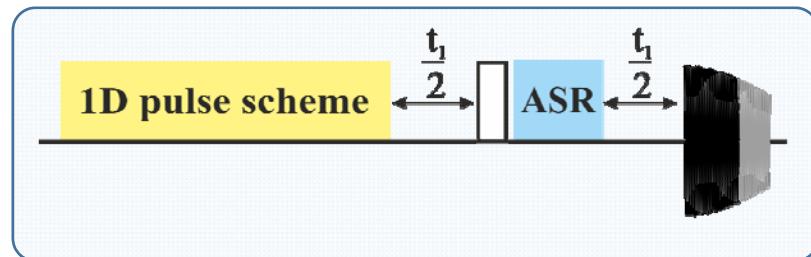


Implementación en experimentos 1D convencionales

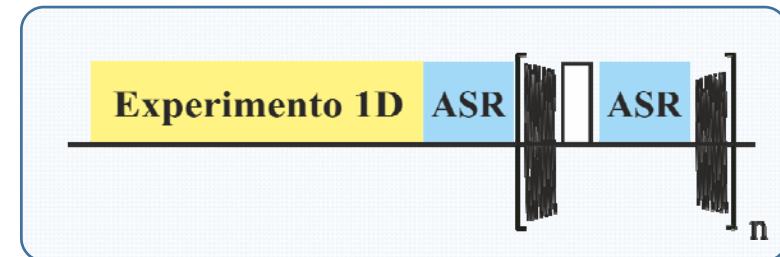
1D Convencional



1D Pure shift interferograma

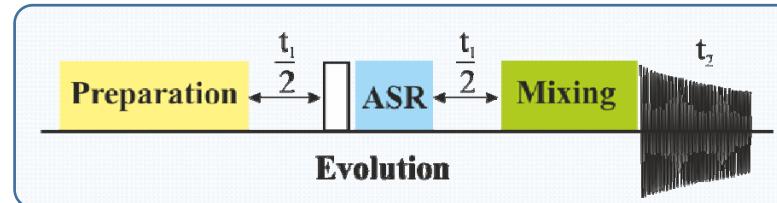


1D Pure shift real-time

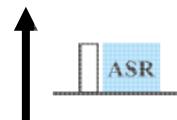


Implementación en experimentos 2D convencionales

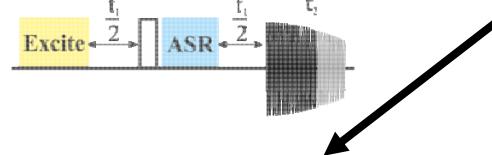
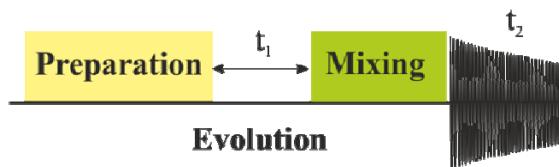
2D F_1 -Pure shift



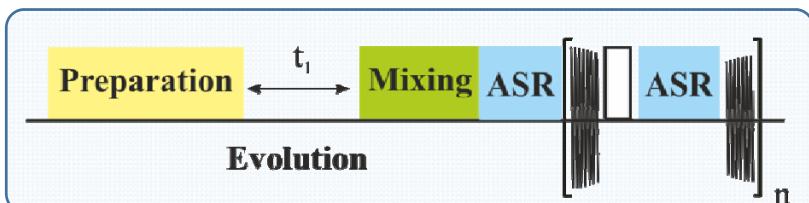
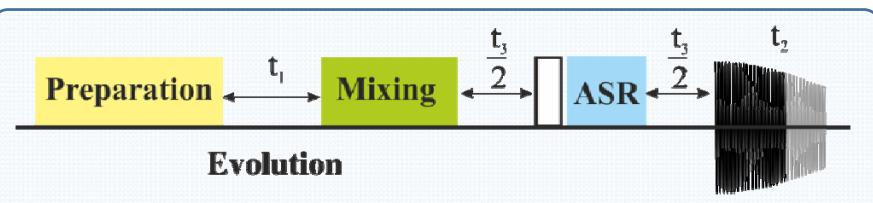
Desacoplamiento
en F_1



2D Convencional



2D F_2 -Pure shift interferograma



Desacoplamiento en F_2

I - Introducción:

Pure shift: generalidades

Métodos de adquisición

Métodos de “Reenfoque de espines activos”

Implementación metodológica

II - Aplicaciones

Análisis estructural

Estudios de difusión

Medidas de constantes de acoplamiento

Análisis de mezclas

Estudios enantioméricos

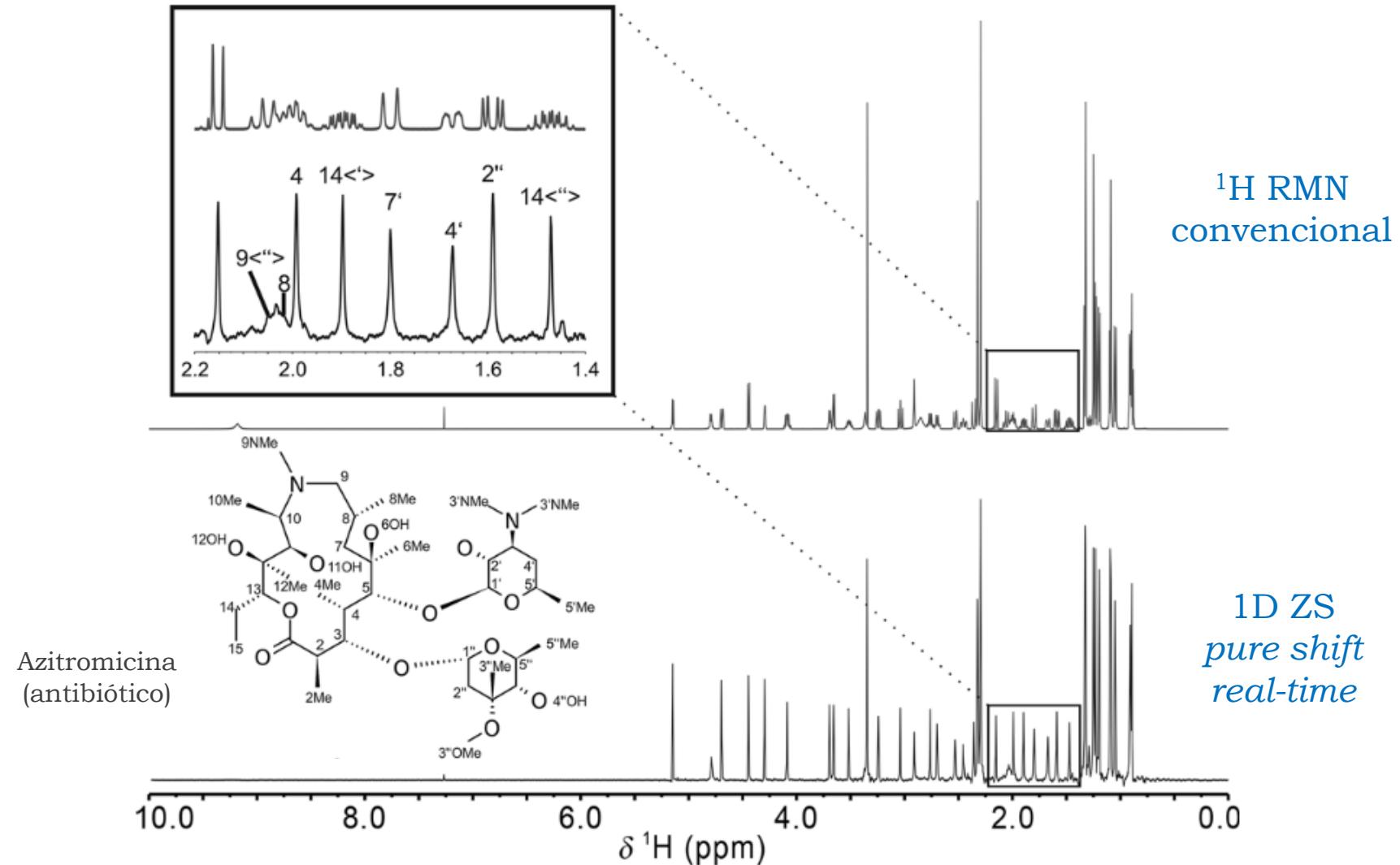
Procesos dinámicos

III – Aspectos prácticos:

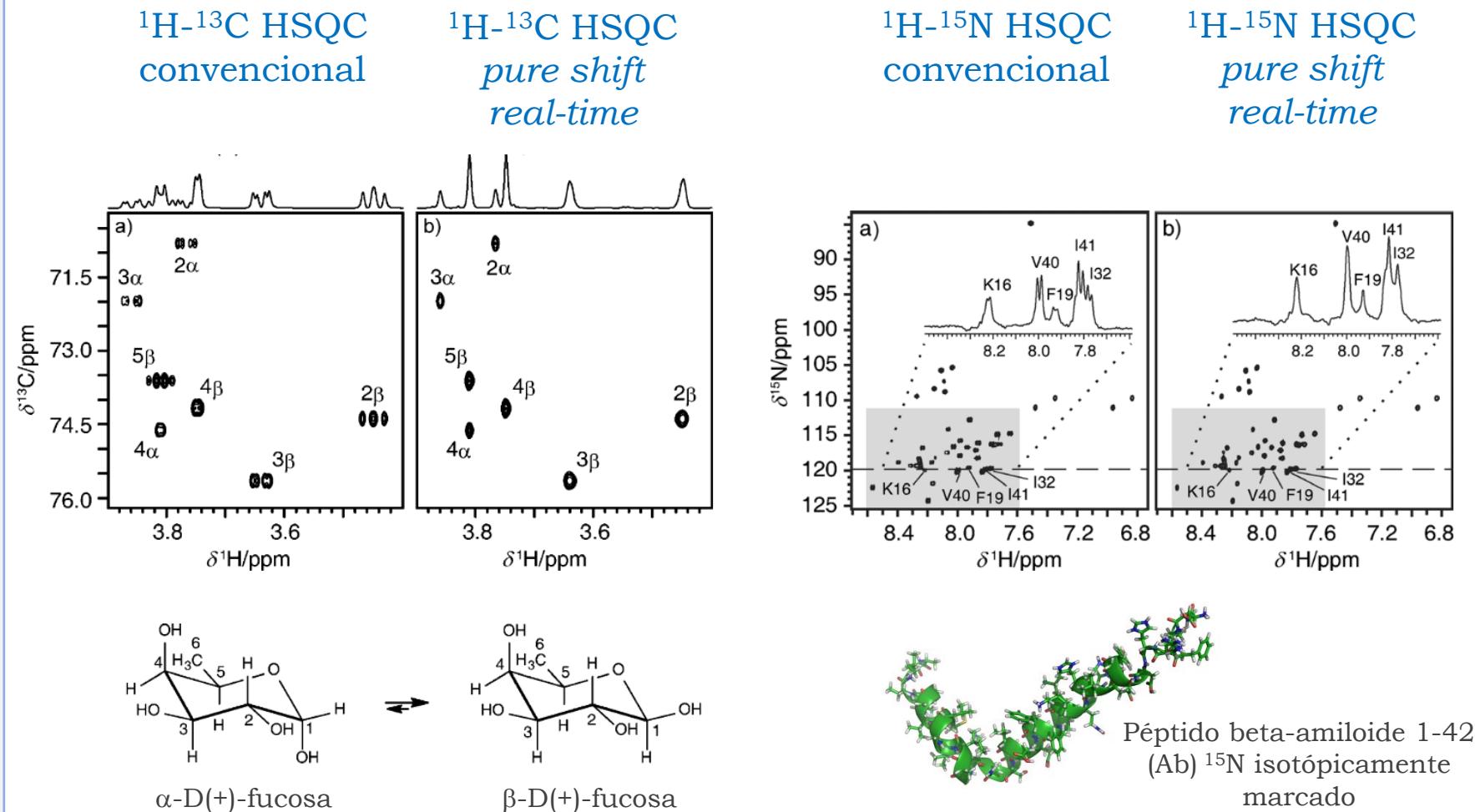
Sensibilidad

Calidad espectral

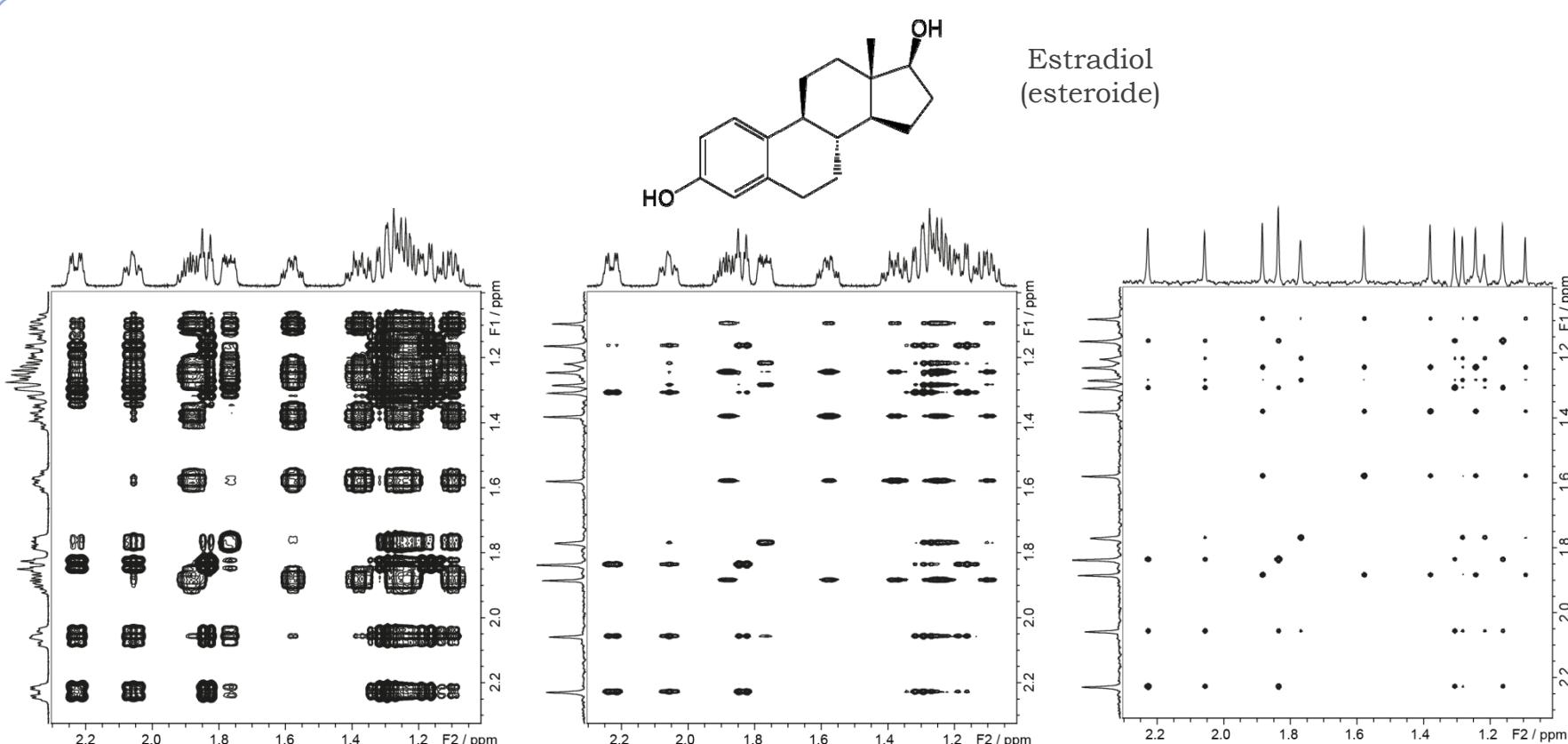
1D *pure shift* para el análisis estructural de moléculas pequeñas



2D *pure shift* heteronuclear para el análisis estructural de moléculas pequeñas



2D *pure shift* homonuclear para el análisis estructural de moléculas pequeñas



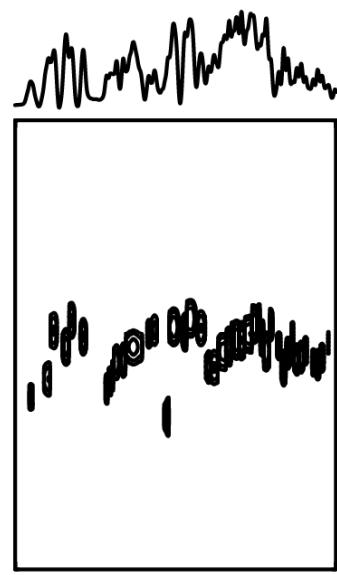
TOCSY
convencional

F_1 -PSYCHE TOCSY
pure shift

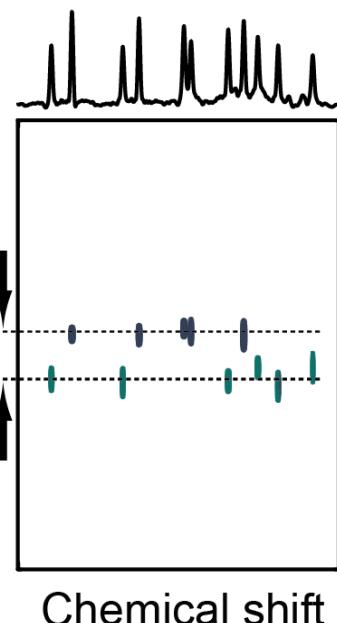
F_1 -PSYCHE TOCSY *pure shift* post-procesado
con el método de
covarianza indirecta

Espectroscopia de RMN de difusión de ultra-alta resolución

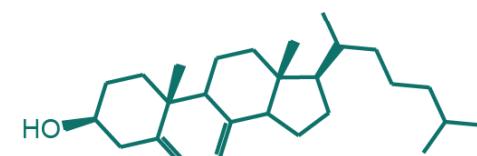
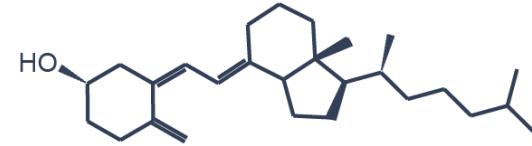
DOSY
Conventional



PSYCHE-iDOSY
pure shift
interferograma



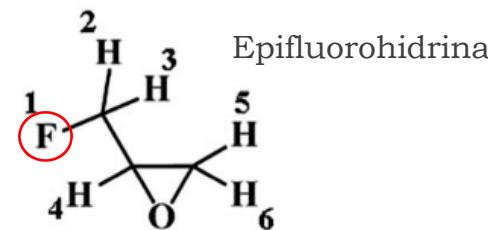
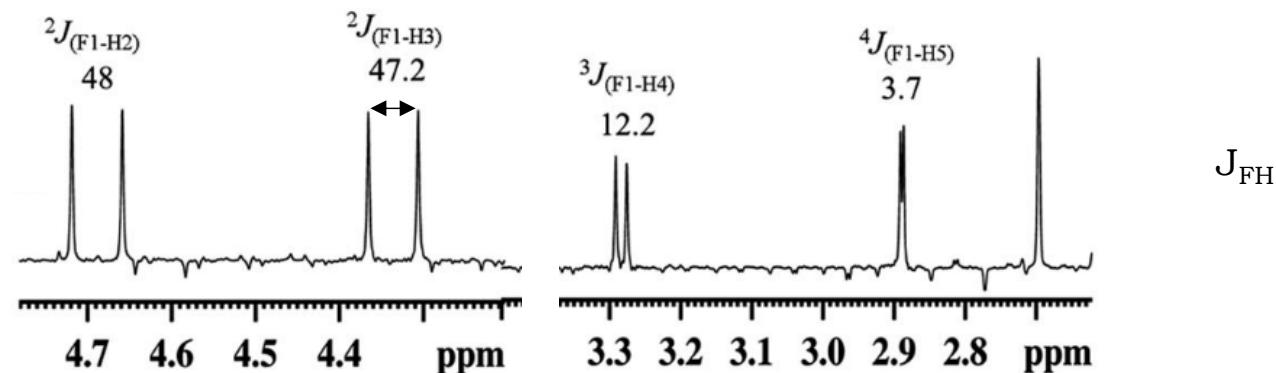
Vitamina D₃
(secosteroide)



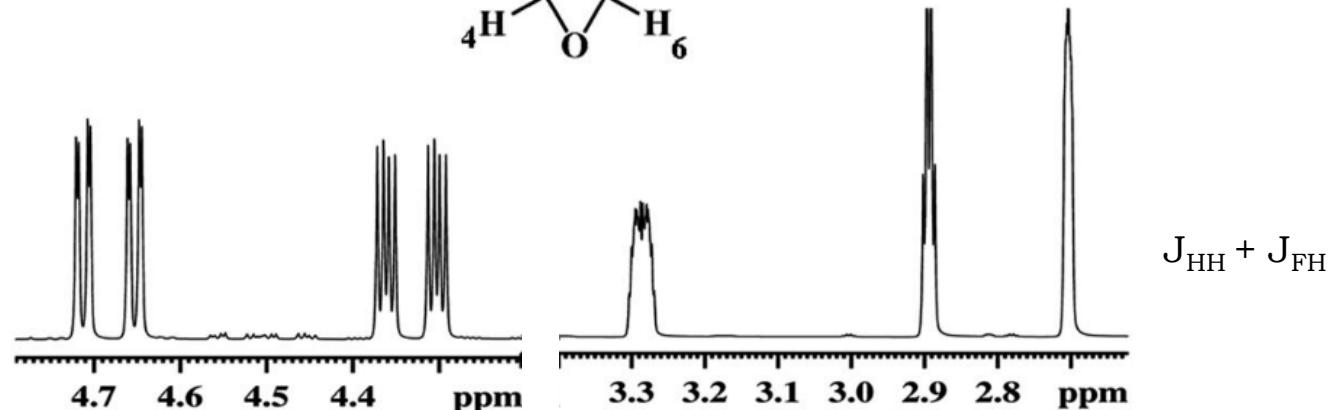
Provitamina D₃
(zoosterol)

1D *pure shift* para determinación precisa de constantes de acoplamiento heteronucleares

ZS *Pure shift*
interferograma



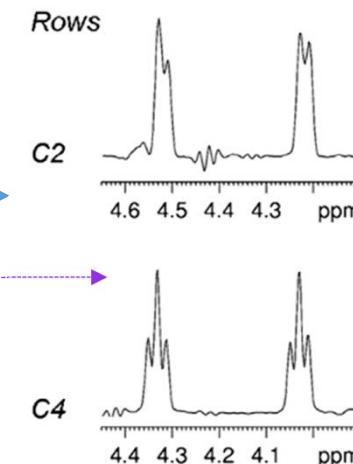
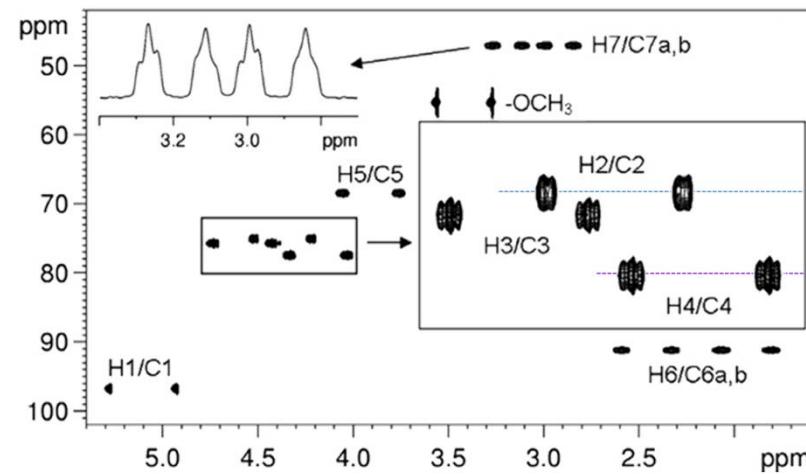
^1H NMR
convencional



2D *pure shift* heteronuclear para determinación precisa de constantes de acoplamiento a un enlace

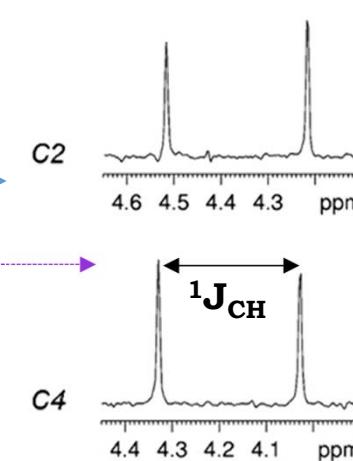
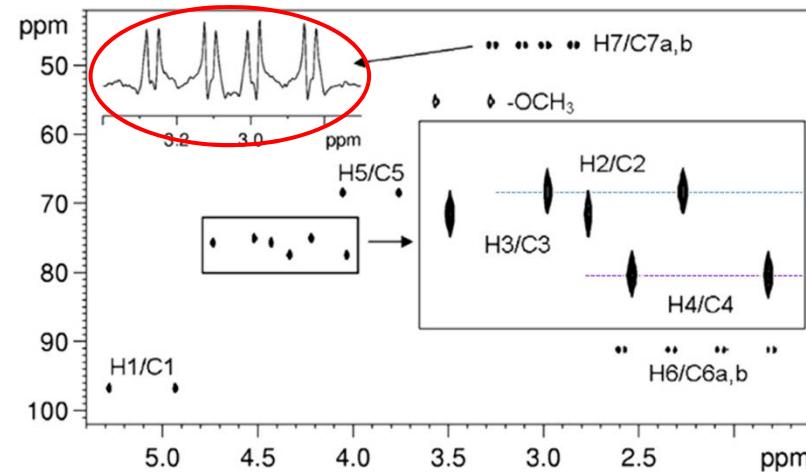
^1H - ^{13}C CLIP-HSQC convencional

$$\mathbf{J}_{\text{HH}} + \mathbf{J}_{\text{CH}}$$



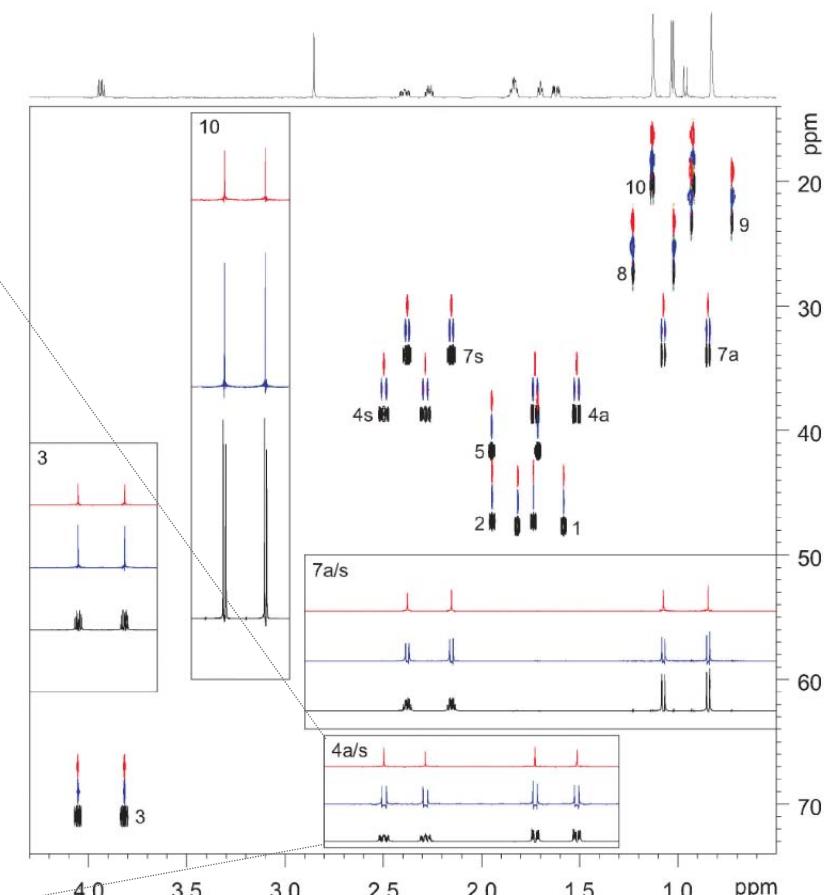
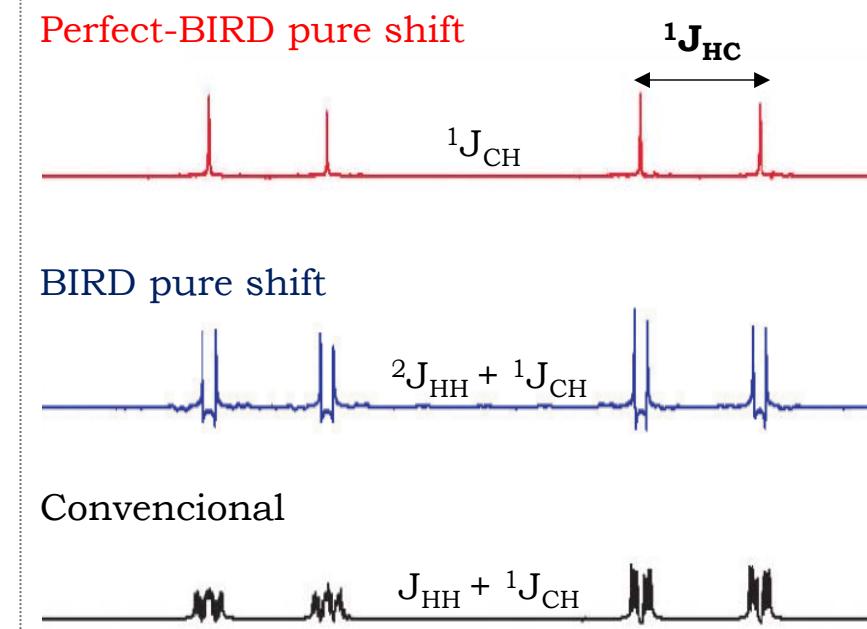
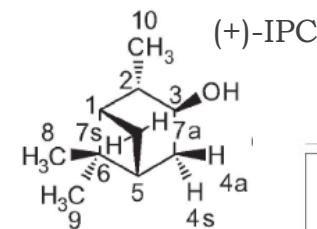
^1H - ^{13}C CLIP-HSQC *pure shift* interferograma

$$\mathbf{J}_{\text{CH}}$$



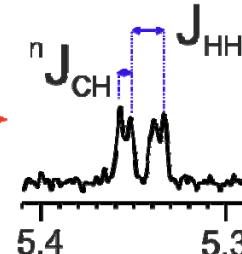
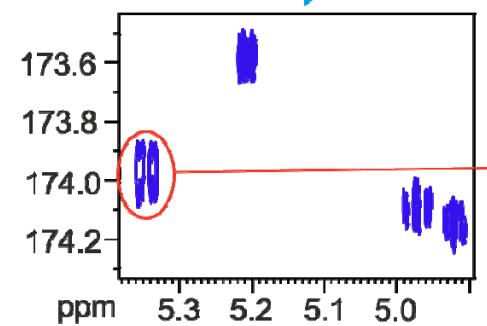
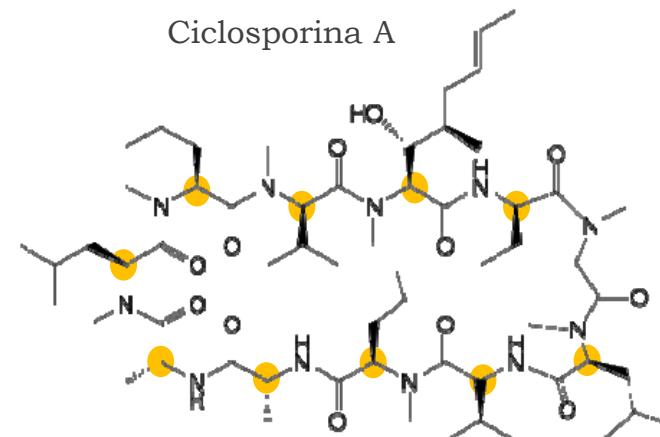
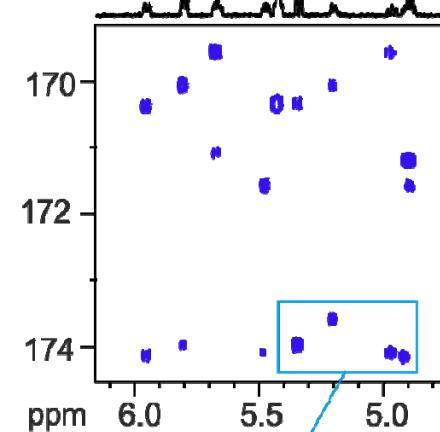
2D *pure shift* heteronuclear para determinación precisa de constantes de acoplamiento a un enlace en CH₂ diasterotópicos

Perfect-BIRD
¹H-¹³C CLIP-HSQC
pure shift interferograma

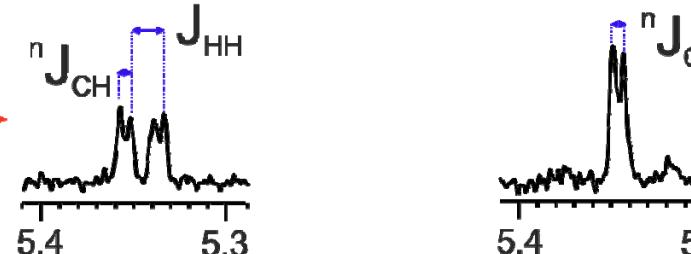
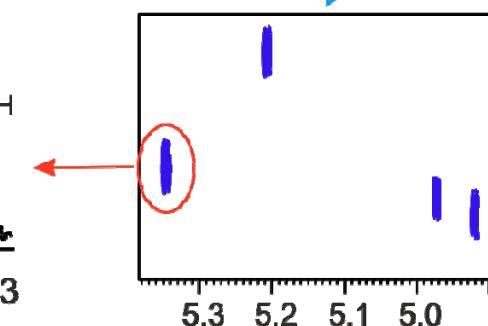
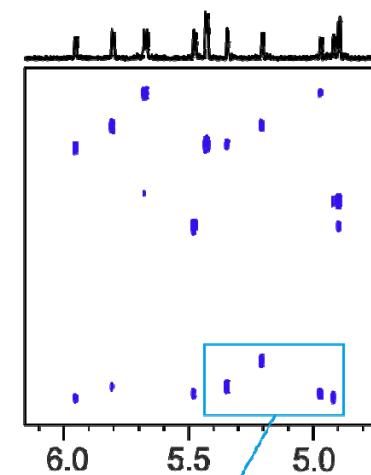


2D *pure shift* heteronuclear para determinación precisa de constantes de acoplamiento a larga distancia

^1H - ^{13}C
HSQMBC
convencional



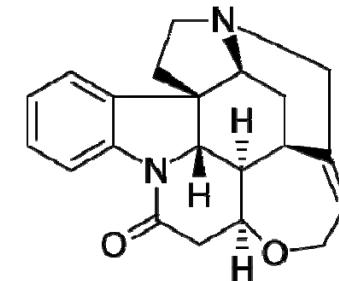
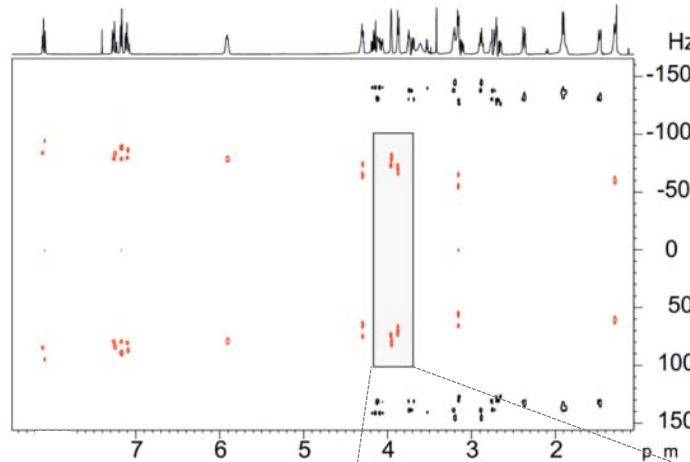
^1H - ^{13}C HSQMBC
BS *pure shift*
real-time



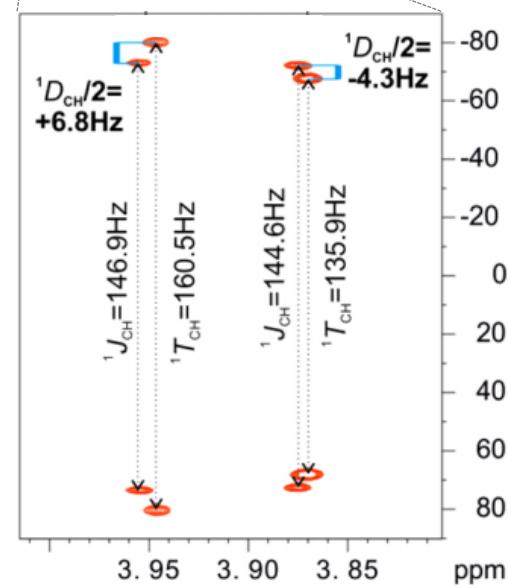
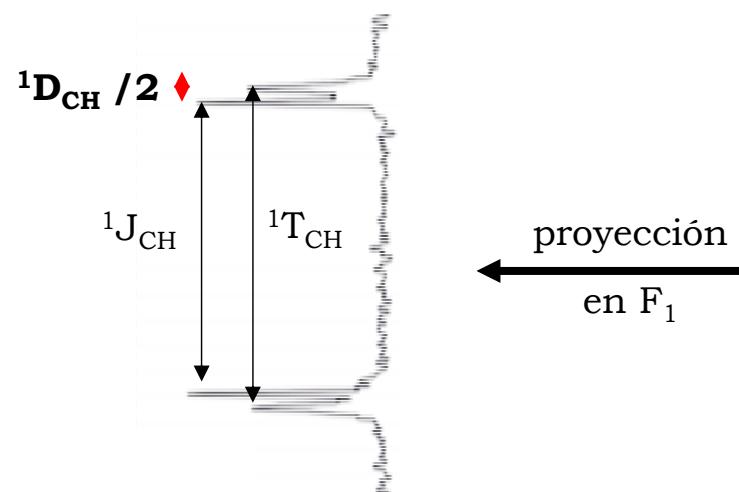
2D *pure shift* heteronuclear para determinación precisa de constantes de acoplamiento residuales (RDCs)

2D *J*-resuelto
 ^1H - ^{13}C HSQC
pure shift
real-time

$$^1\text{J}_{\text{CH}} + ^1\text{T}_{\text{CH}} + ^1\text{D}_{\text{CH}}$$



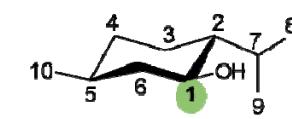
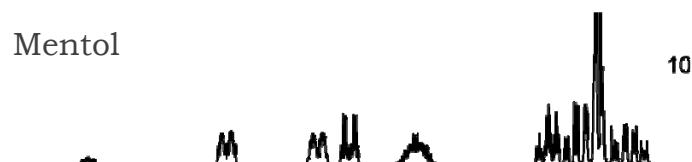
Estricnina



1D *pure shift* en el estudio de mezclas complejas

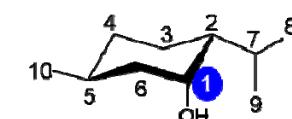
1D TOCSY selectivo convencional

Mentol

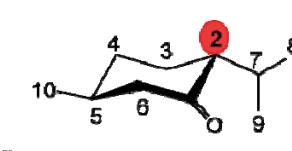


1D PSYCHE-TOCSY selectivo
pure shift interferograma

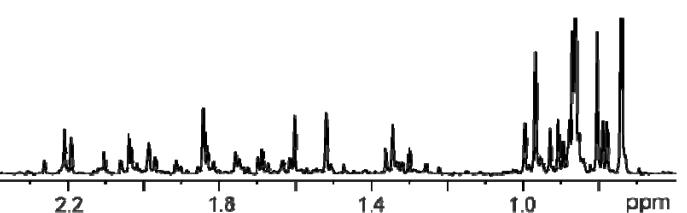
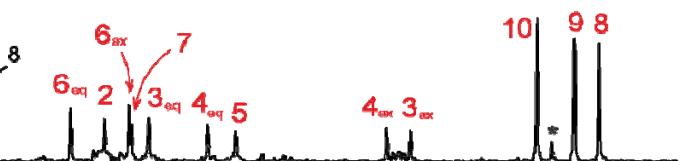
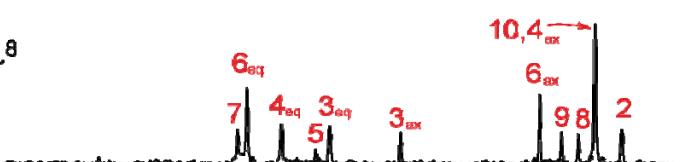
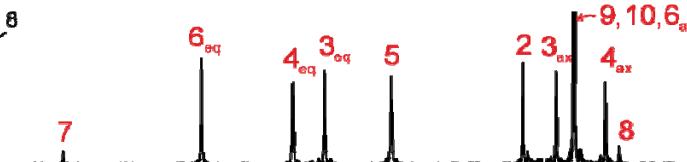
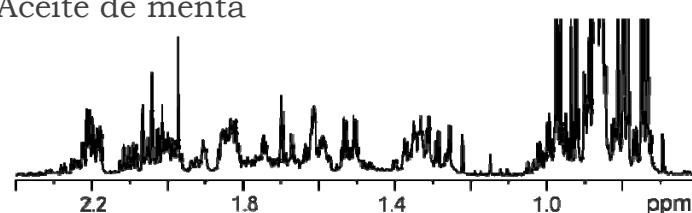
Neomentol



Mentona

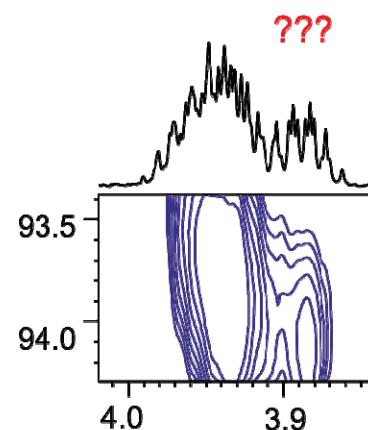


Aceite de menta

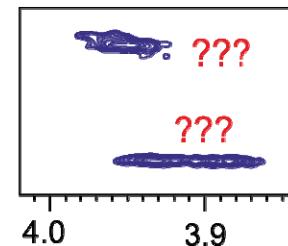


2D *pure shift* en el estudio de mezclas complejas

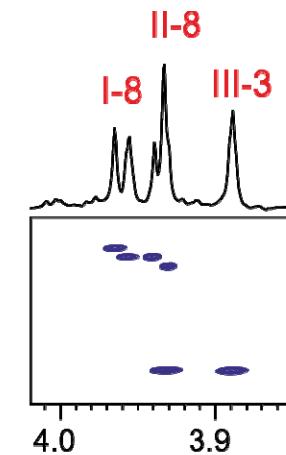
^1H - ^{13}C HSQC
convencional



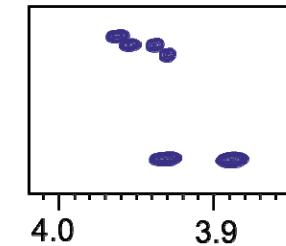
Spectral Aliasing



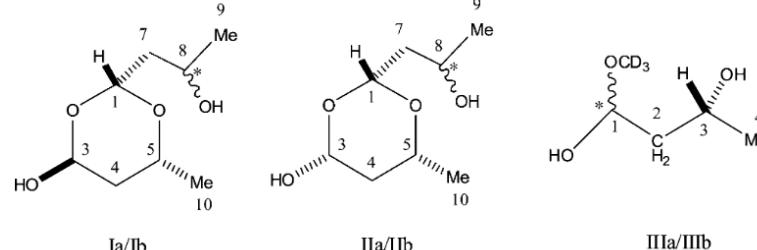
^1H - ^{13}C HSQC
pure shift real-time



NUS

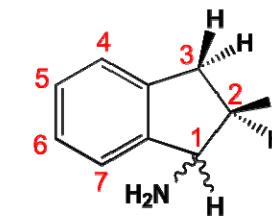
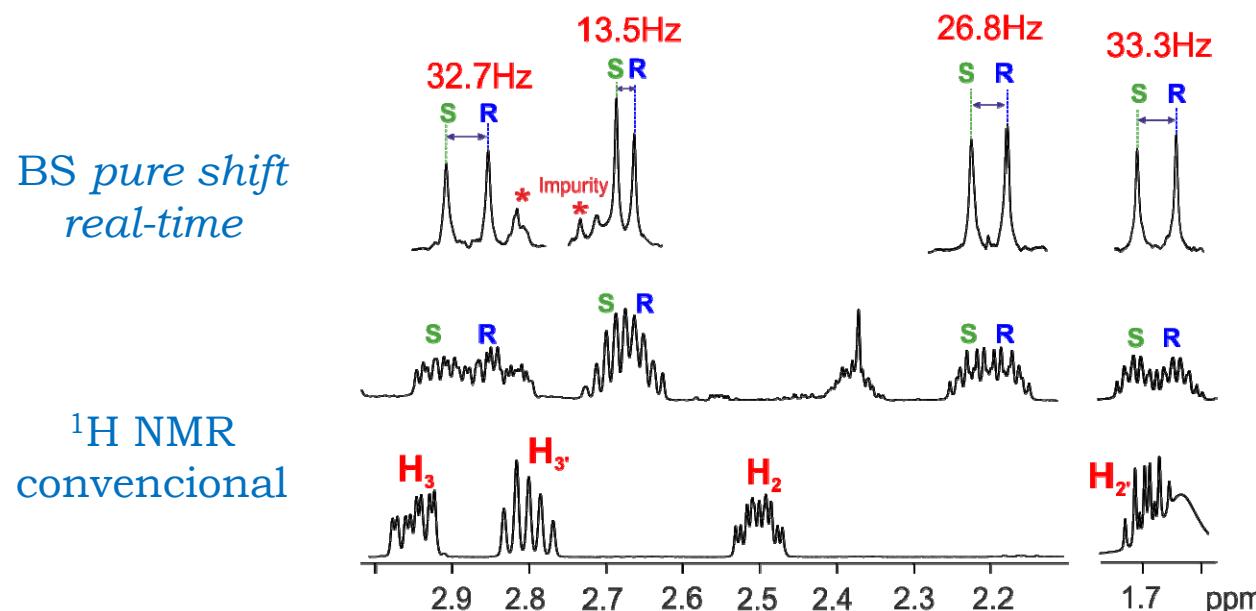
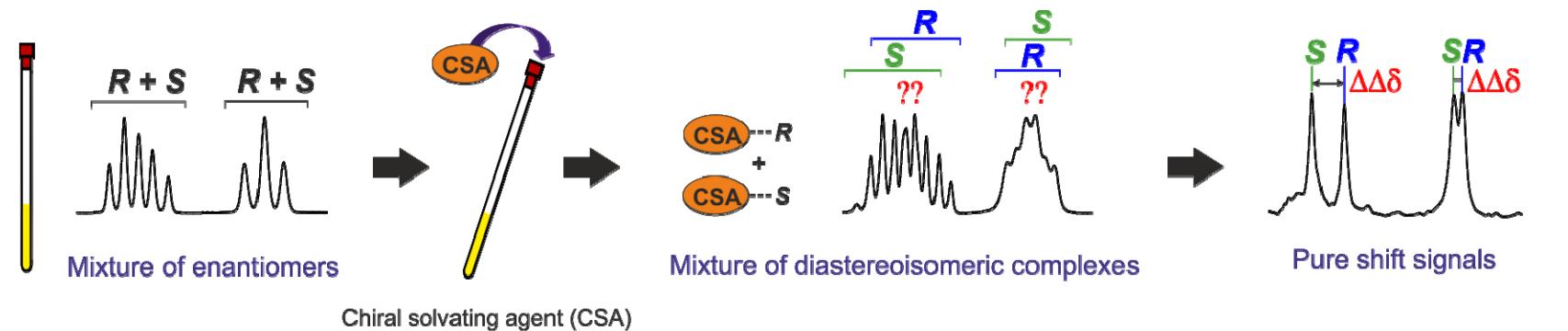


Ultrahigh resolved NMR



Homonuclear Decoupling

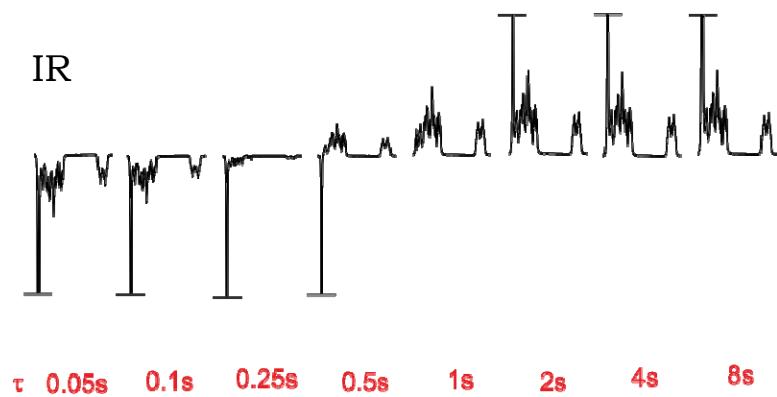
1D *pure shift* en el estudio de enantiómeros



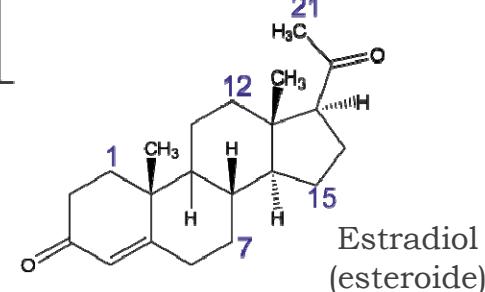
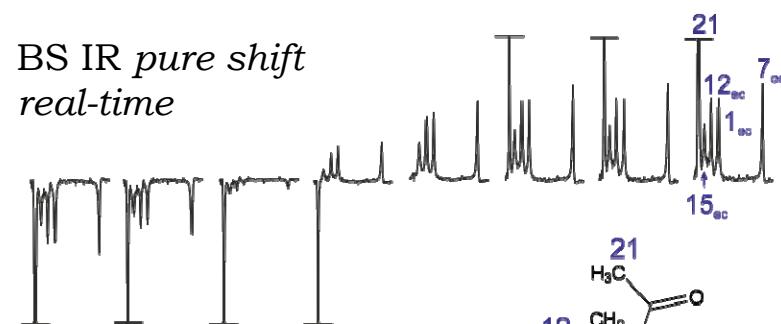
1- aminoindano
(mezcla racémica)

1D *pure shift* para la medida de constantes de relajación

Medida de tiempos de relajación longitudinal, T_1



BS IR *pure shift* real-time

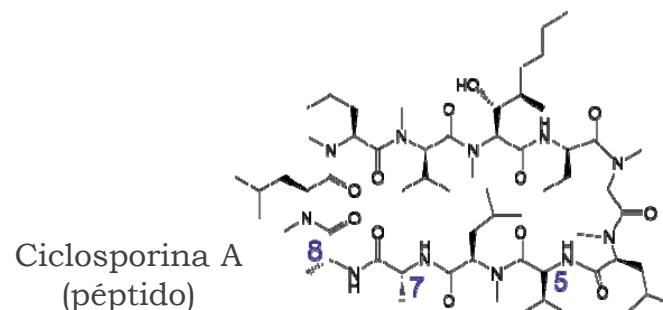
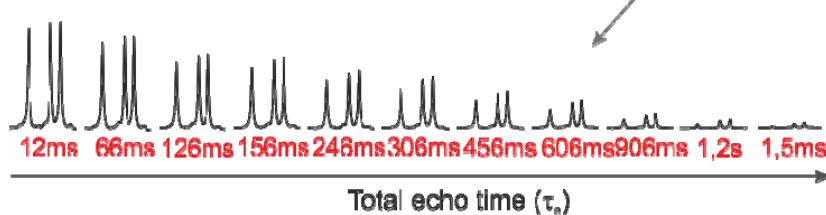
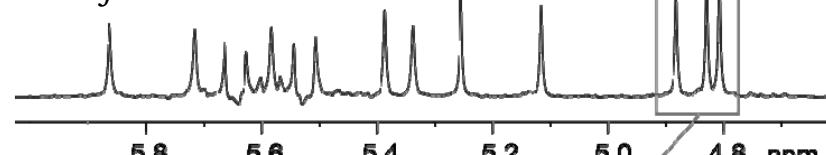


Medida de tiempos de relajación transversal, T_2

PROJECT



PROJECT BS
pure shift real-time



I - Introducción:

Pure shift: generalidades

Métodos de adquisición

Métodos de “Reenfoque de espines activos”

Implementación metodológica

II - Aplicaciones

Análisis estructural

Estudios de difusión

Medidas de constantes de acoplamiento

Análisis de mezclas

Estudios enantioméricos

Procesos dinámicos

III – Aspectos prácticos:

Sensibilidad

Calidad espectral

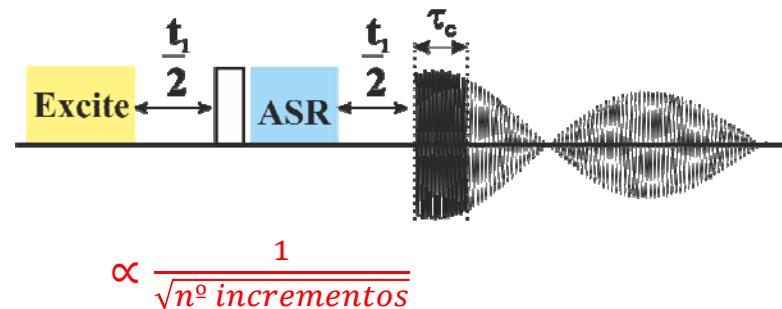
Sensibilidad de los experimentos

Pure shift

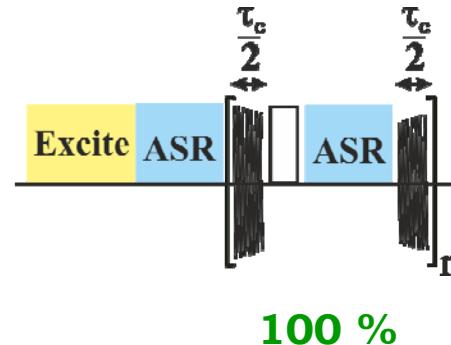
Sensibilidad asociada a cada elemento

Métodos de adquisición

Interferogram

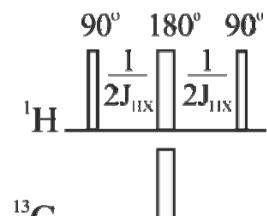


Real-time



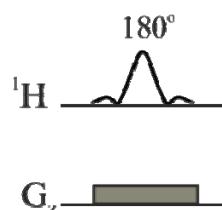
Métodos de reenfoque de los espines activos

BIRD



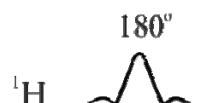
1.1 %

ZS



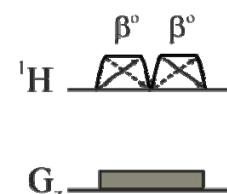
0.5 - 10 %

BS



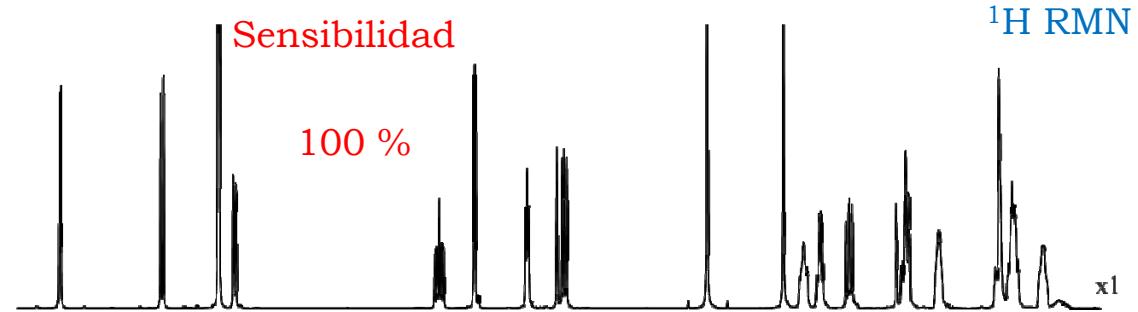
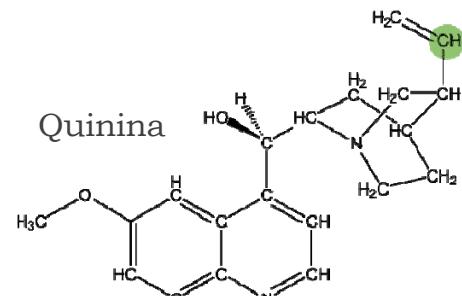
≥ 100 %

PSYCHE

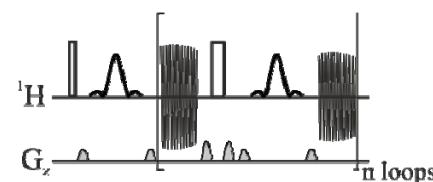


3 - 20 %

Interferograma vs Real-time



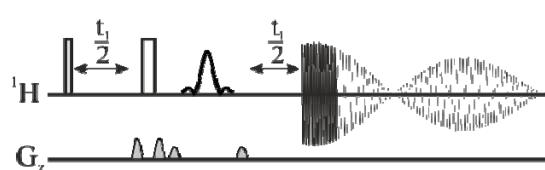
Real-time



250 %

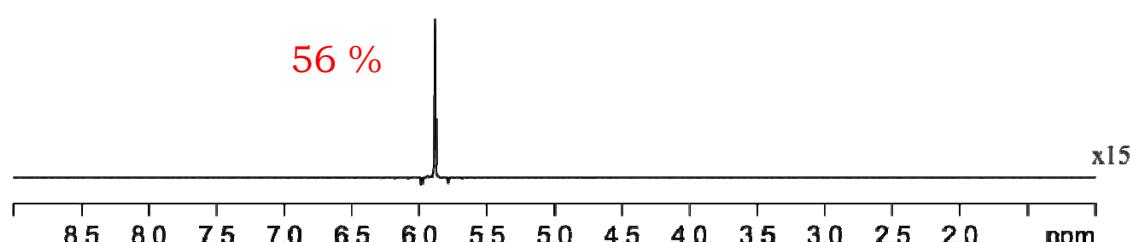
x1

Interferograma



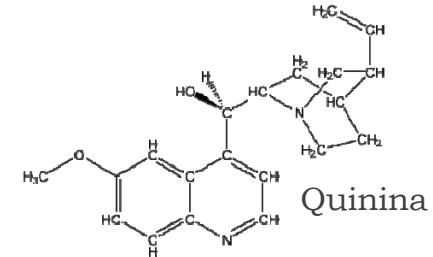
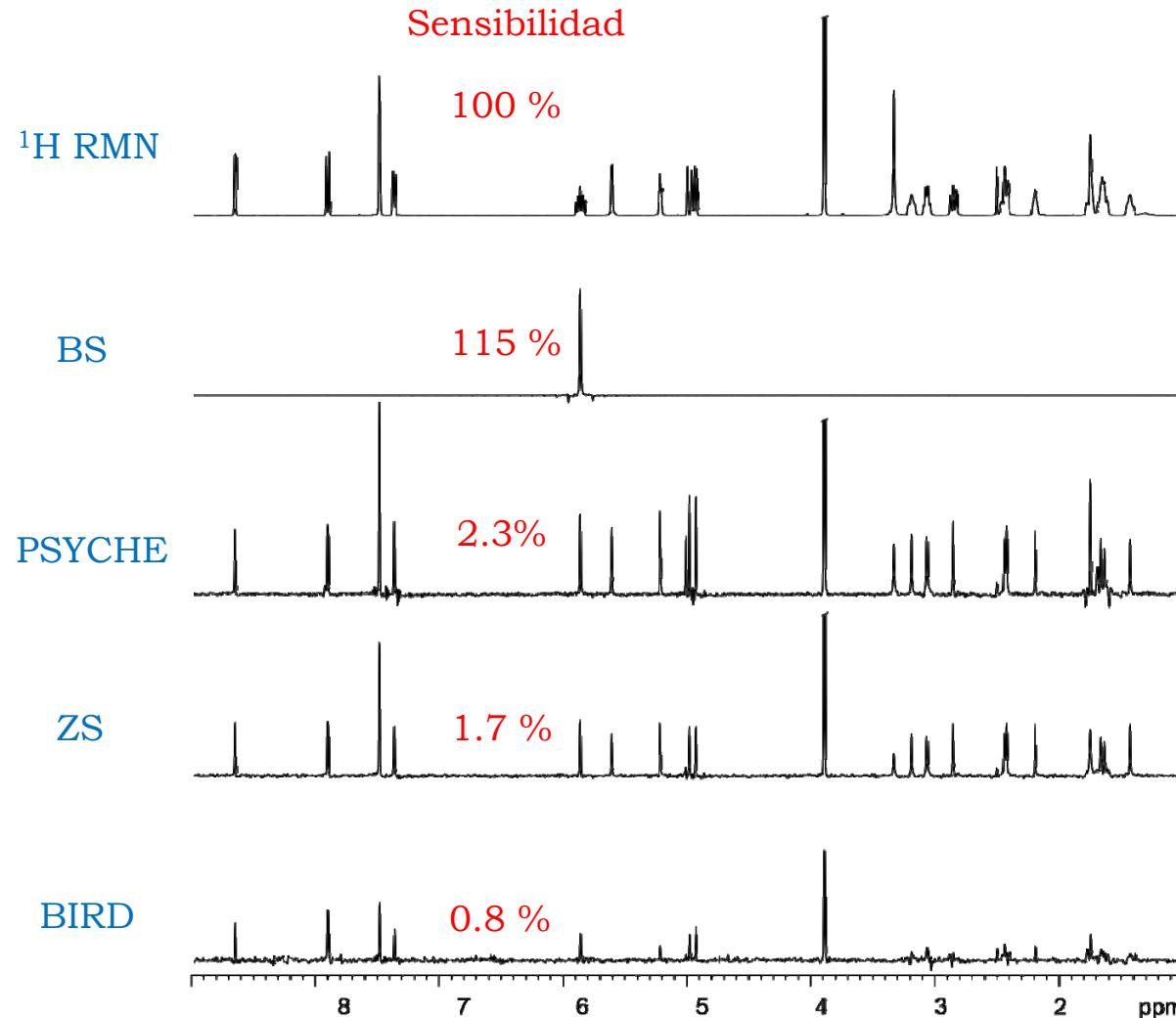
56 %

x15



Todos los experimentos fueron adquiridos en el mismo tiempo experimental (3 min). En ambos experimentos BS *pure shift* se usó un pulso selectivo Rsnob de 20 ms y en la versión interferograma 20 incrementos

BIRD vs ZS vs BS vs PSYCHE



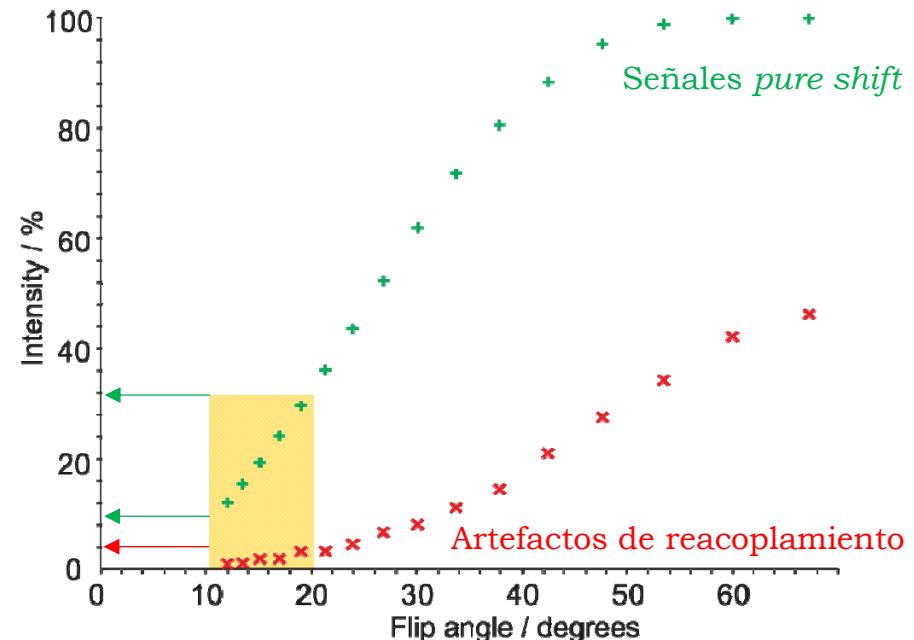
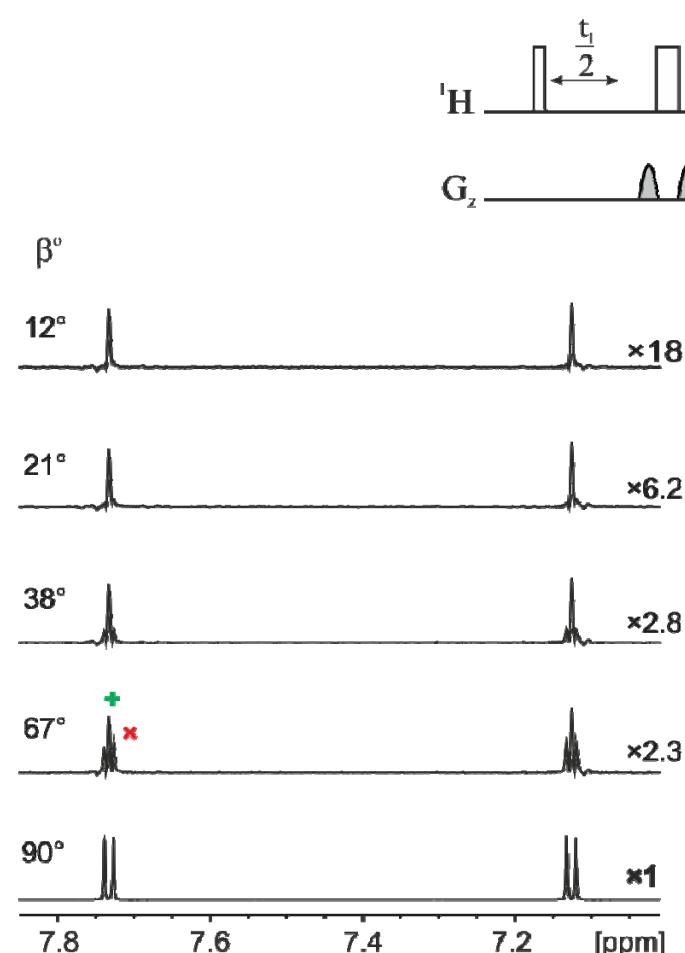
Máxima sensibilidad

Limitada por el ángulo del pulso saltire ($\beta=15^\circ$)

Limitada por el ancho de la porción (slice) de muestra invertida

Limitada por la abundancia natural del ¹³C

PSYCHE

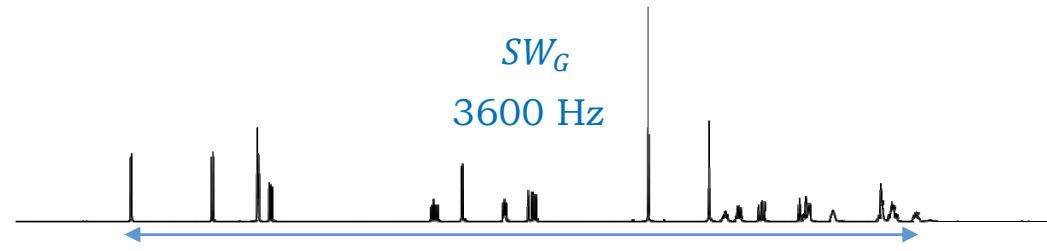


Ajustar el valor de β para obtener la mayor relación señal-ruido posible compatible la relación señal-artefacto aceptada (dependiendo del sistema de espín y de la aplicación)

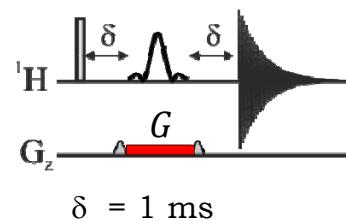
Zanger-Sterk (ZS)

¿Qué gradiente de codificación (G) utilizar?

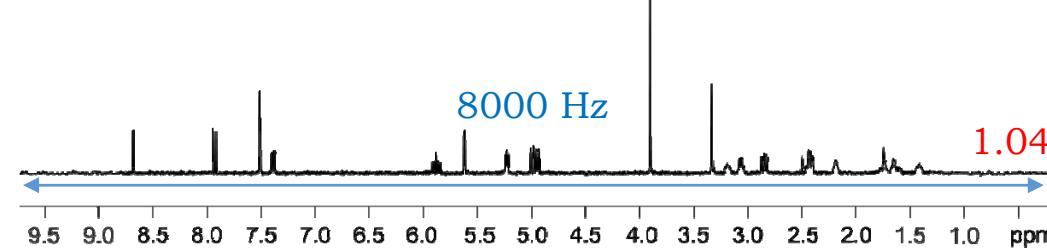
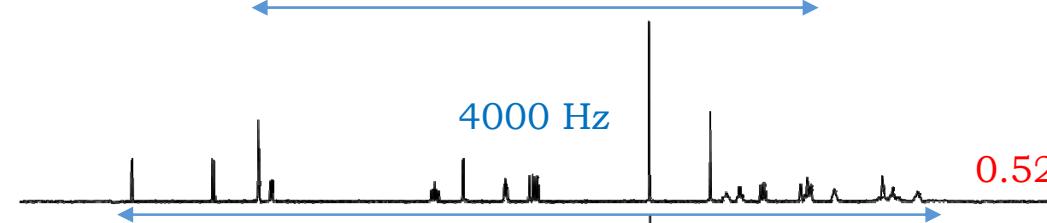
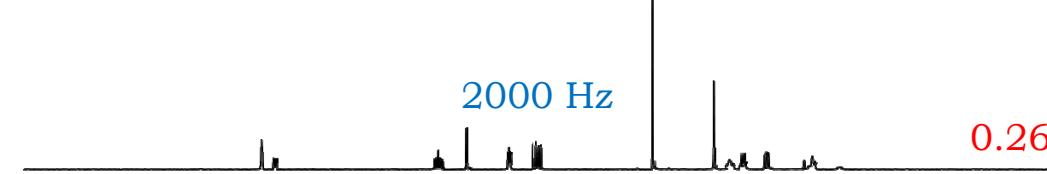
Experimento
 ^1H RMN



Experimento
eco de espín
seleccionado con
codificación
espacial



$$G = \frac{2\pi}{\gamma} \frac{SW_G}{L}$$

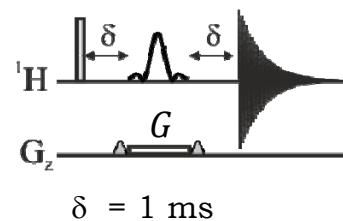


$\uparrow G \Rightarrow \uparrow SW_G$

Zanger-Sterk (ZS)

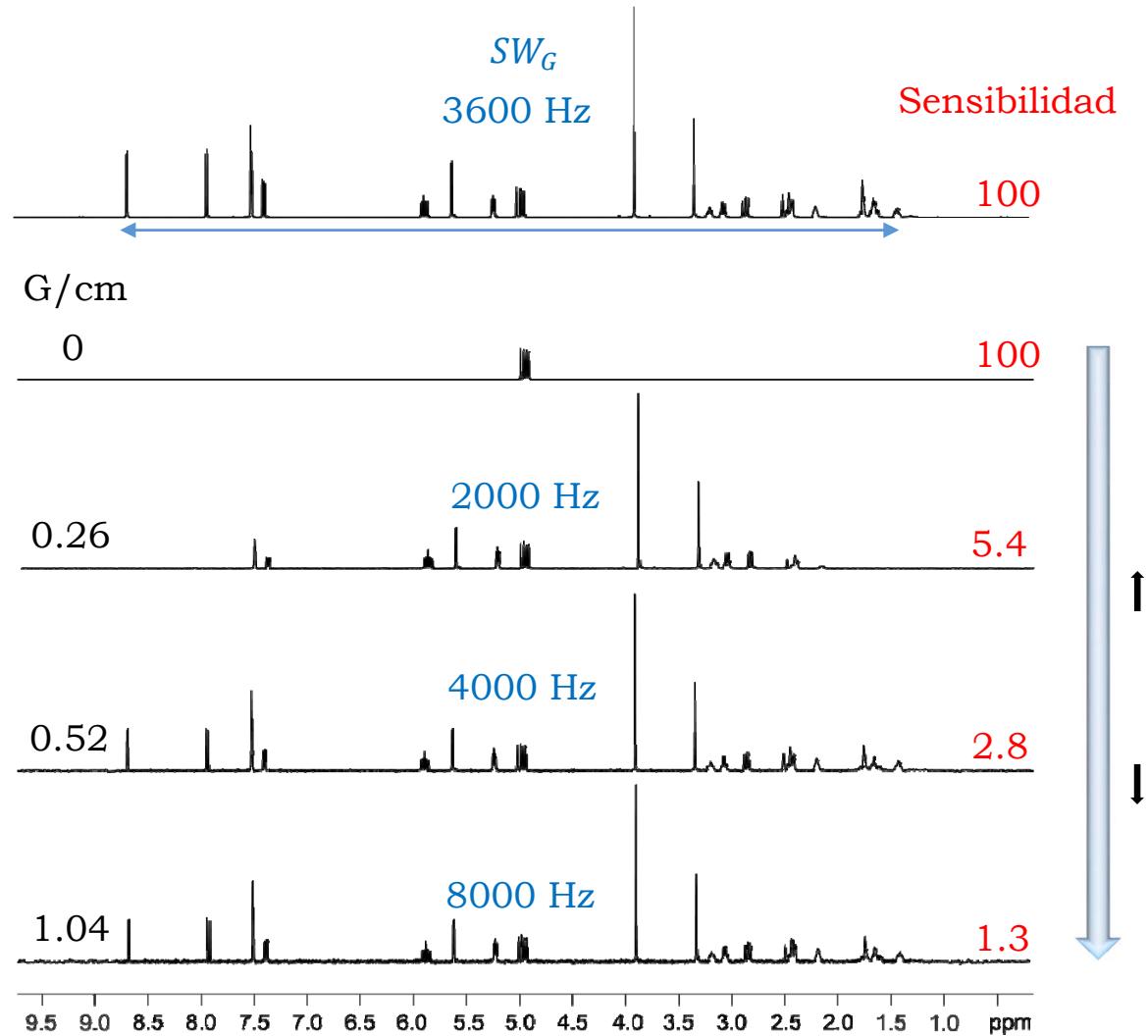
Experimento
 ^1H RMN

Experimento
eco de espín
selectivo con
codificación
espacial



Ancho del slice
 $\Delta z = \Delta\nu / \frac{\gamma}{2\pi} G$

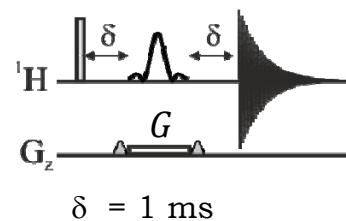
Ancho del slice vs Sensibilidad



Zanger-Sterk (ZS)

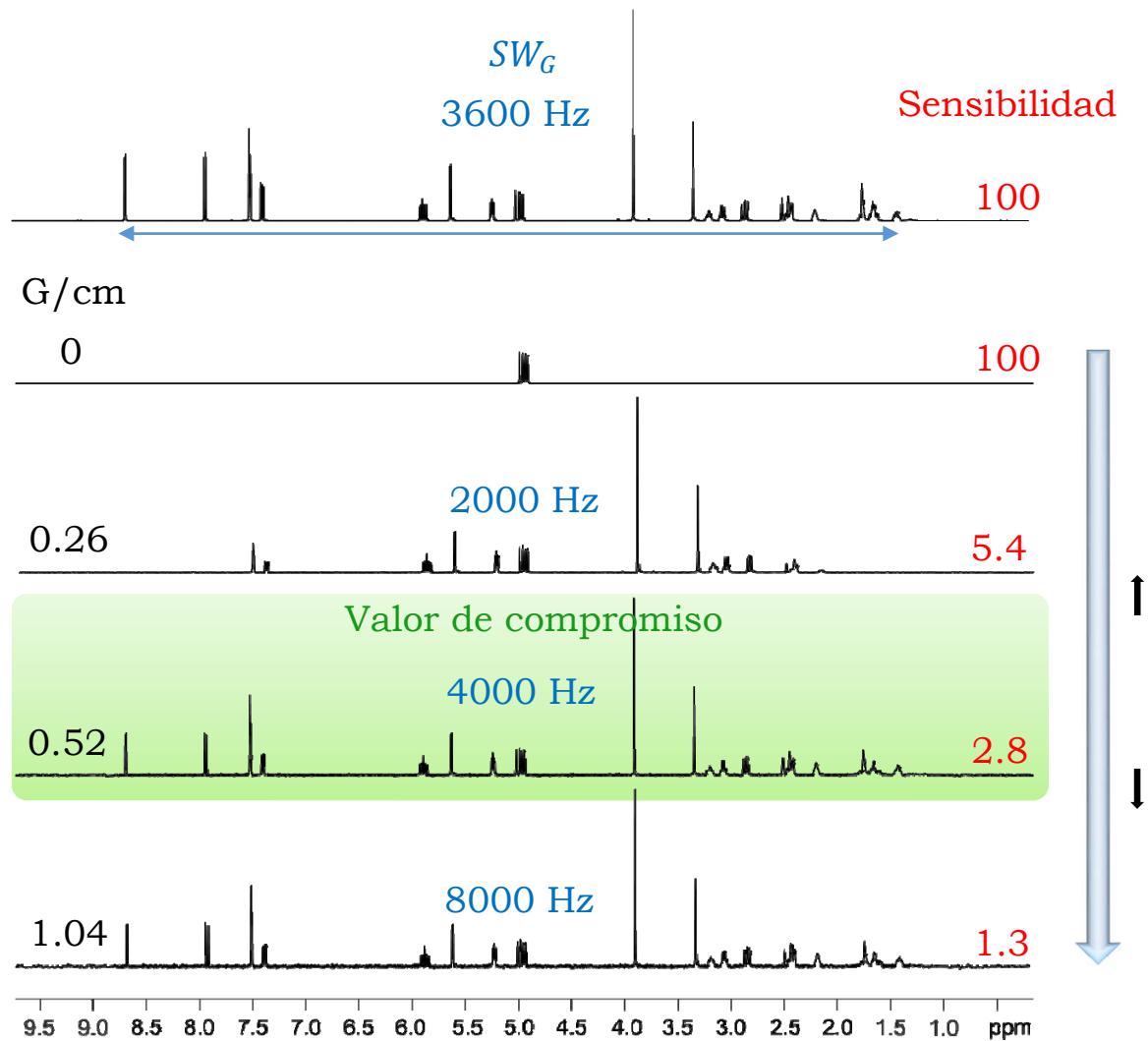
Experimento
 ^1H RMN

Experimento
eco de espín
selectivo con
codificación
espacial



Ancho del slice
 $\Delta z = \Delta\nu / \frac{\gamma}{2\pi} G$

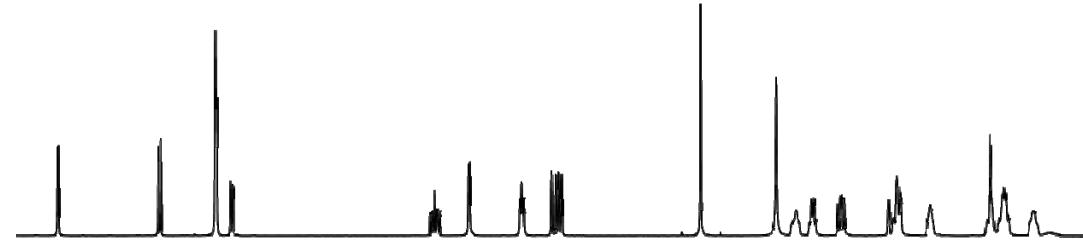
Ancho del slice vs Sensibilidad



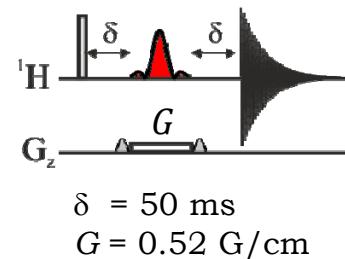
Zanger-Sterk (ZS)

¿Cómo saber la selectividad del pulso ($\Delta\nu$) requerida?

Experimento
 ^1H RMN



Experimento
eco de espín
selectivo con
codificación
espacial



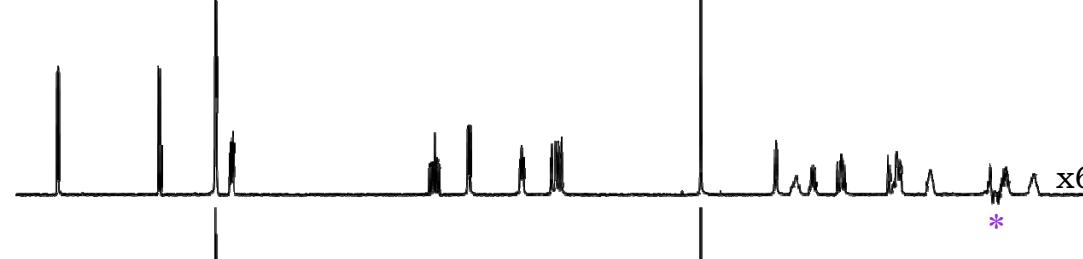
Señales moduladas por J_{HH}

Rsnob

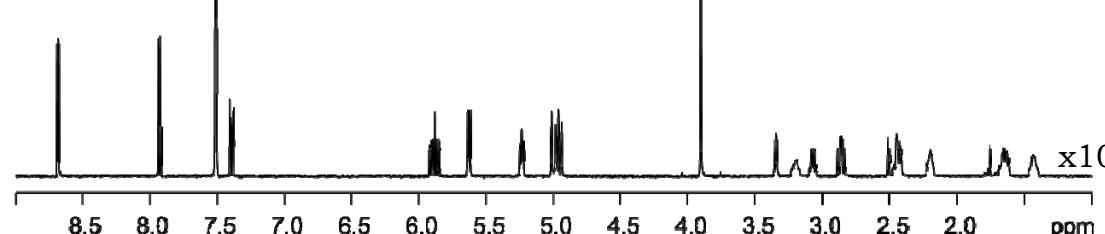
5 ms
($\Delta\nu = 466 \text{ Hz}$)



30 ms
($\Delta\nu = 78 \text{ Hz}$)



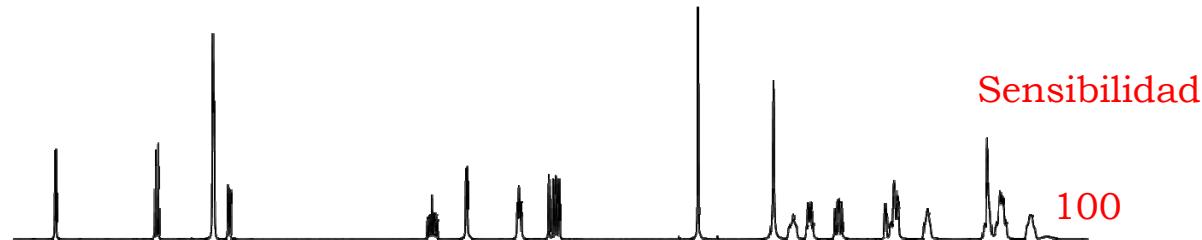
50 ms
($\Delta\nu = 47 \text{ Hz}$)



Zanger-Sterk (ZS)

Experimento
 ^1H RMN

Ancho del slice vs Sensibilidad



ZS *pure shift*
interferograma

Ancho del slice

$$\Delta z = \Delta\nu / \frac{\gamma}{2\pi} G$$

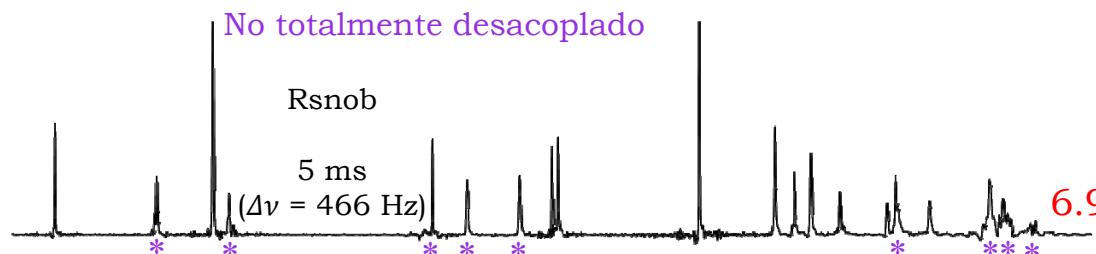
No totalmente desacoplado

Rsnob

5 ms

($\Delta\nu = 466$ Hz)

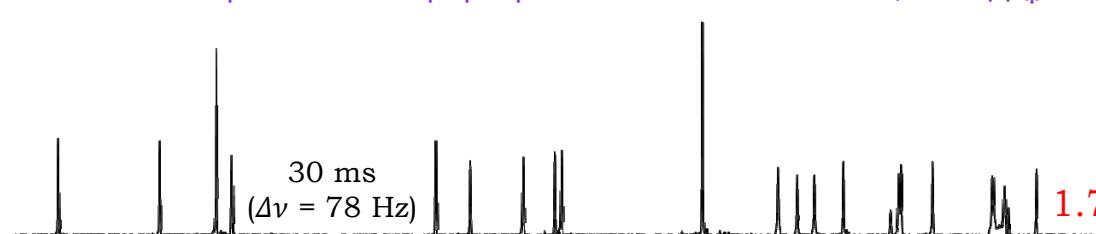
6.9



30 ms

($\Delta\nu = 78$ Hz)

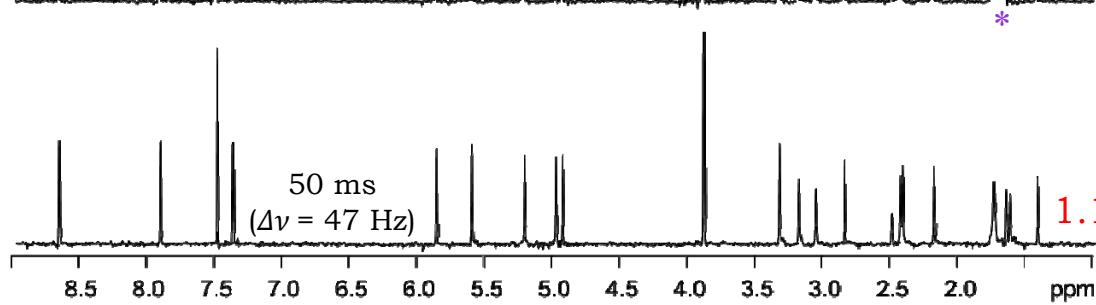
1.7



50 ms

($\Delta\nu = 47$ Hz)

1.1



Todos los experimentos fueron adquiridos con 2 escaneos en un tiempo experimental de 8 s (^1H RMN) y 2 min (*pure shift*)

$\uparrow \Delta\nu$

\downarrow

$\downarrow \Delta z$

\downarrow

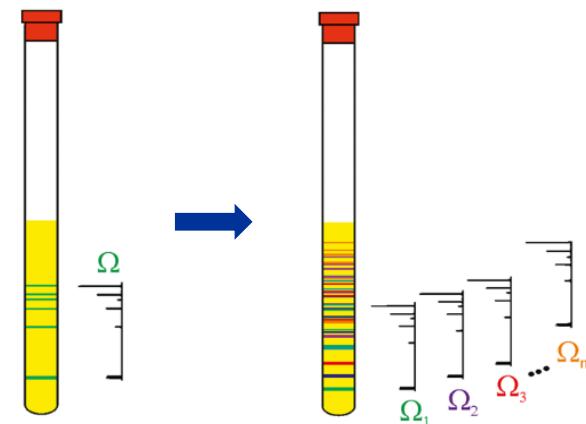
\downarrow Sensibilidad

Zanger-Sterk (ZS)

¿Cómo aumentar la sensibilidad?

Utilizando pulsos selectivos de multi-frecuencia

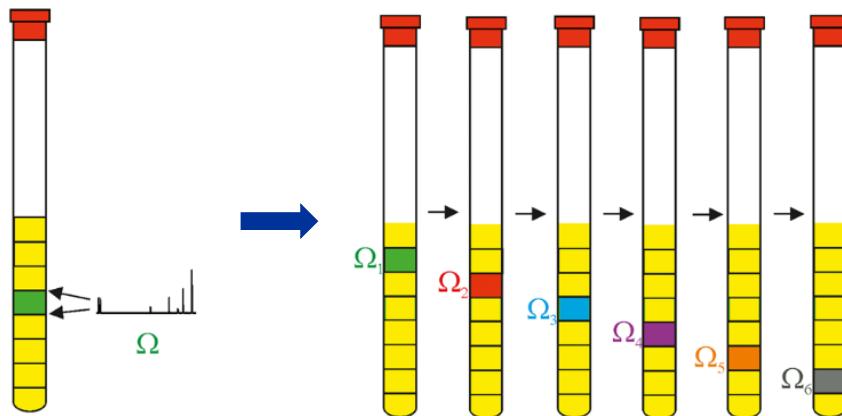
Excitación y detección simultánea
de los diferentes *slices*



Equidistante *Chem. Eur. J.* 19, 15472 (2013)

No equidistante *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 6016 (2015)

Excitación y detección secuencial
de los diferentes *slices*



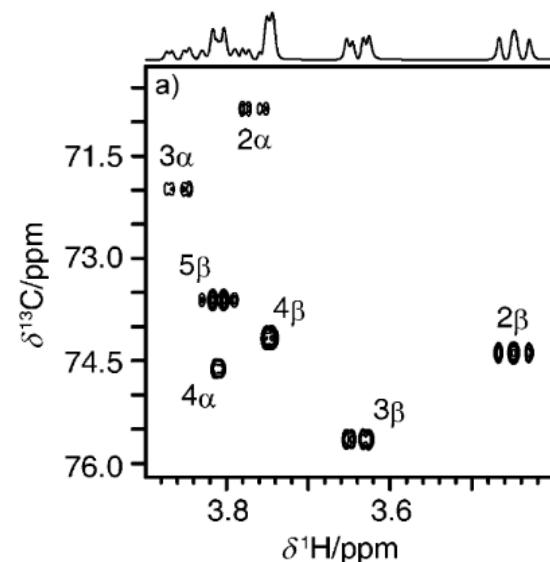
J. Magn. Reson. 233, 92 (2013)

Transfiriendo magnetización desde los protones no utilizados (pasivos)
a los excitados (activos)

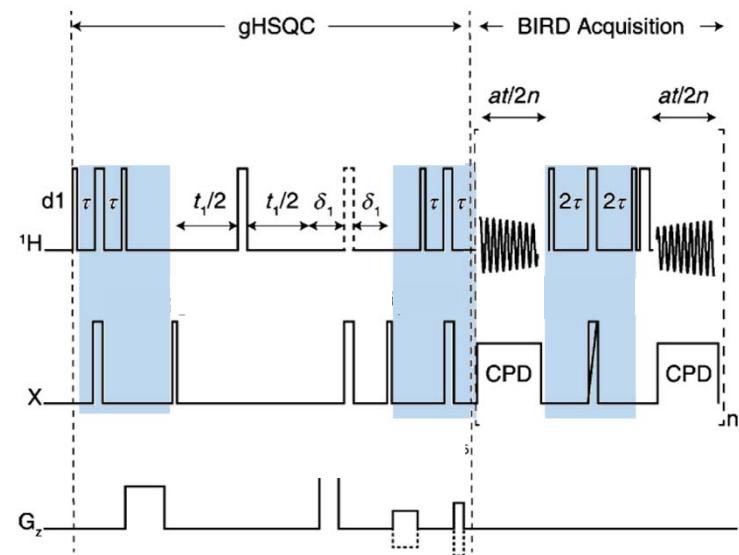
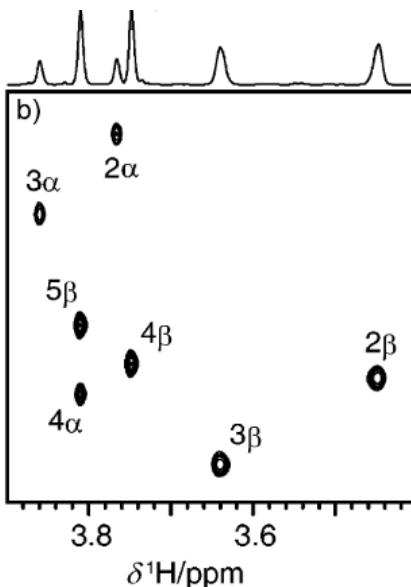
Chem. Commun. 50, 8550 (2014)

2D HSQC BIRD pure shift real-time

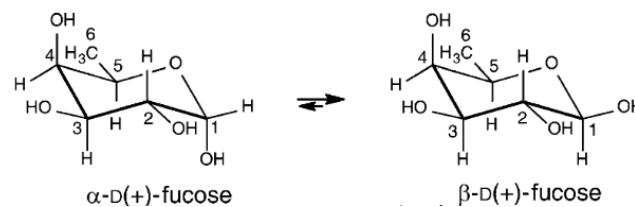
^1H - ^{13}C HSQC convencional



^1H - ^{13}C HSQC BIRD *pure shift real-time*



Secuencia de pulsos del experimento
 ^1H - ^{13}C HSQC BIRD *pure shift real-time*

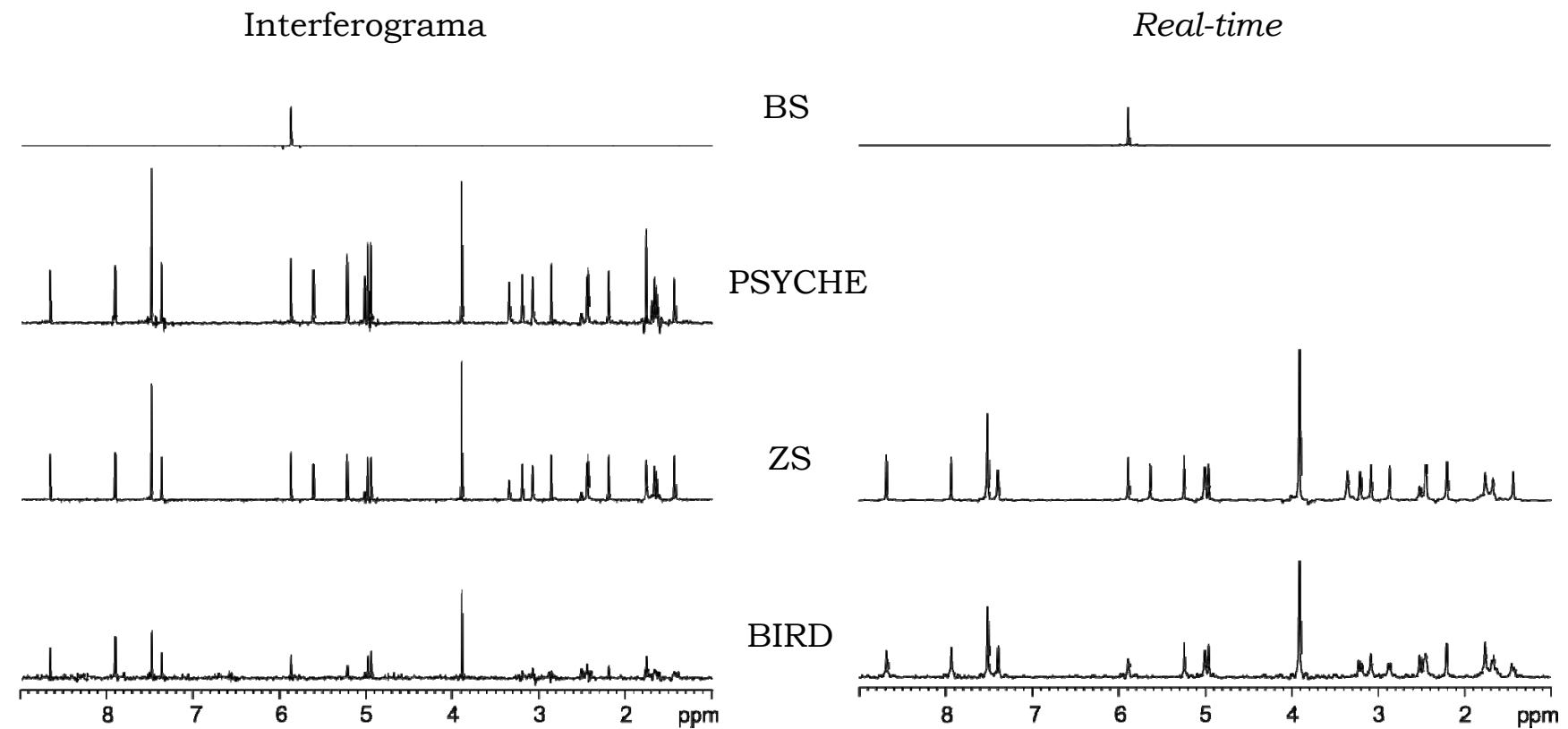


Aumento simultáneo de la sensibilidad y la resolución espectral

Calidad espectral de los experimentos

Pure shift

¿Qué debemos considerar cuando hablamos de calidad espectral?



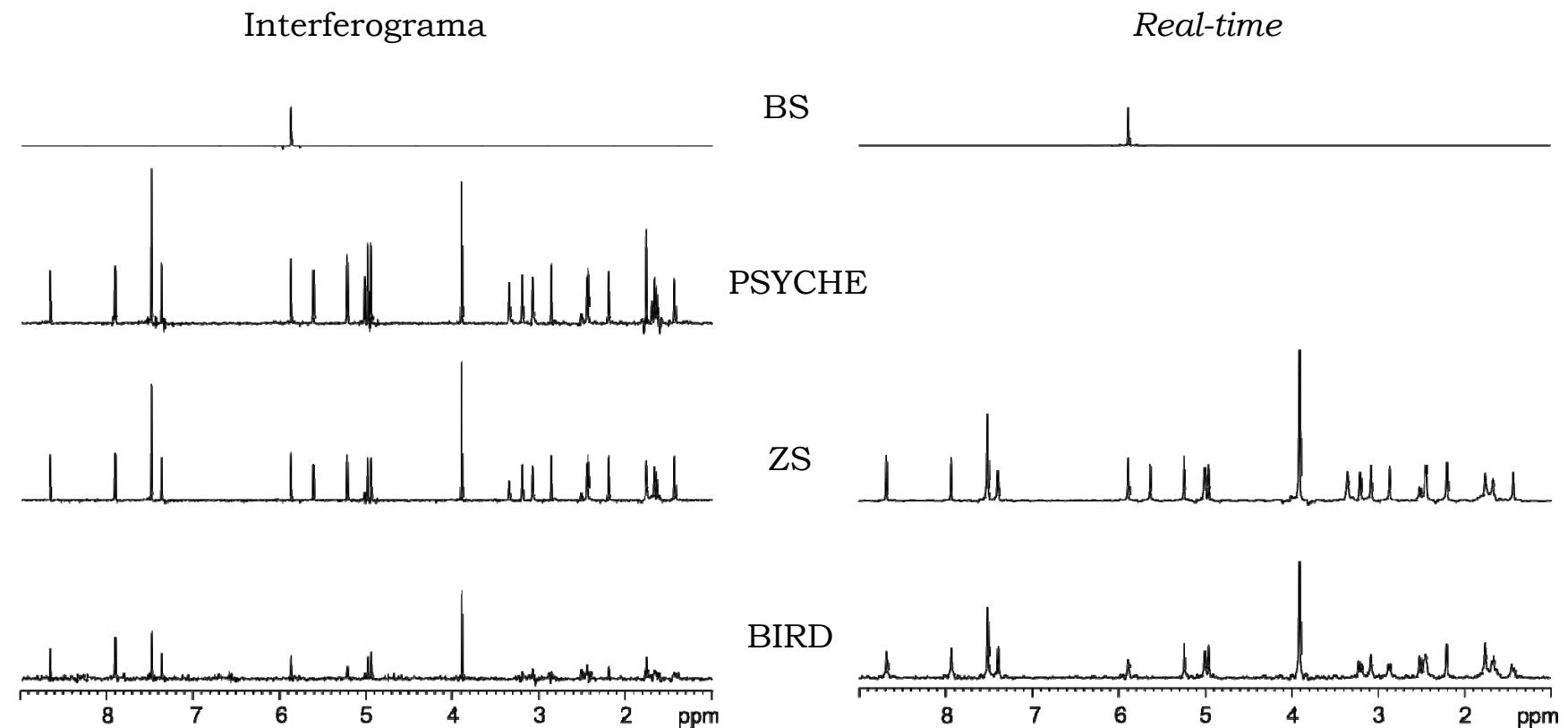
Resolución
Resolución digital
Ancho de línea

Artefactos
Troceado de la FID
Filtro digital
Discontinuidad de la fase
Pulsado rápido

Señales no deseadas
Re-acoplamiento
Acoplamiento fuerte

Efectos no deseados
Calibración pulso
Pulsos imperfectos
Homogeneidad del pulso

¿Qué debemos considerar cuando hablamos de calidad espectral?



Resolución

Resolución digital

Ancho de línea

Artefactos

Troceado de la FID

Filtro digital

Discontinuidad de la fase

Pulsado rápido

Señales no deseadas

Re-acoplamiento

Acoplamiento fuerte

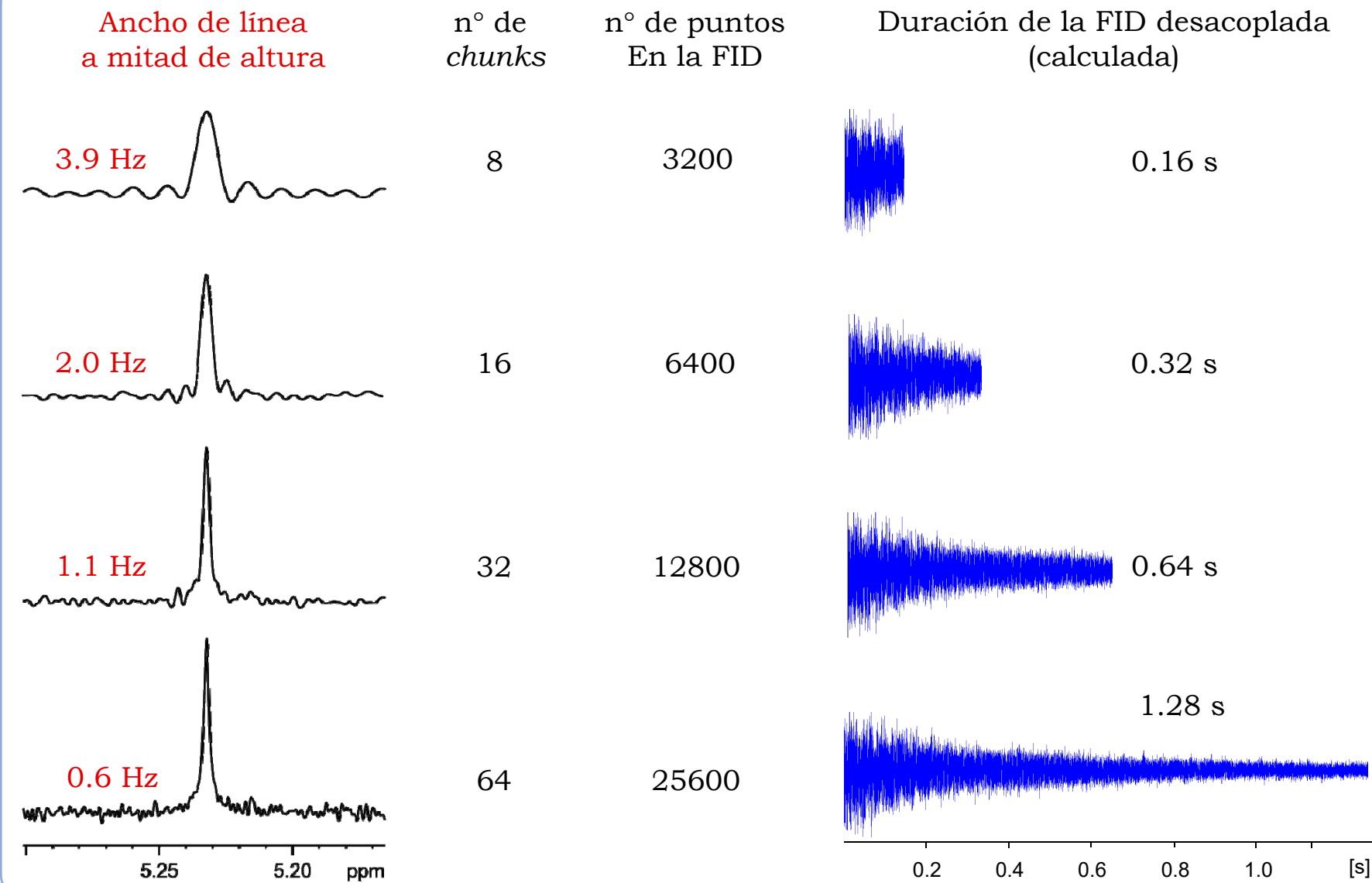
Efectos no deseados

Calibración pulso

Pulsos imperfectos

Homogeneidad del pulso

Pure shift interferograma: resolución de las señales

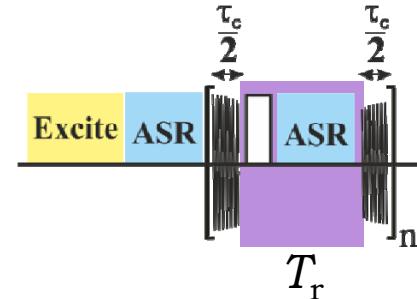


Pure shift real-time: resolución de las señales

La resolución de las señales depende de:

Resolución de la FID

- $\uparrow AQ \Rightarrow \uparrow FID_{res}$ $\Rightarrow \uparrow \tau_c (n = cte) \Rightarrow \uparrow$ Modulación de J_{HH}
- $\Rightarrow \uparrow n (\tau_c = cte) \Rightarrow \uparrow$ Problemas asociados a la falta de reproducibilidad entre *chunks*

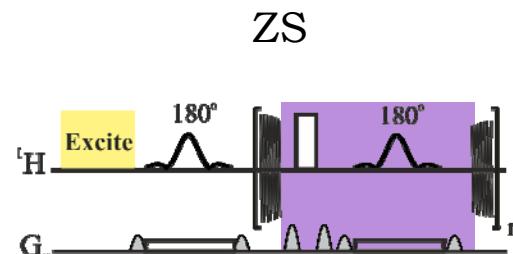
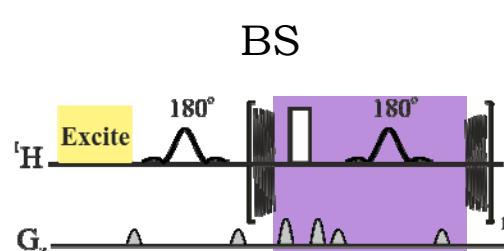


Duración del elemento de reenfoque (J_r)

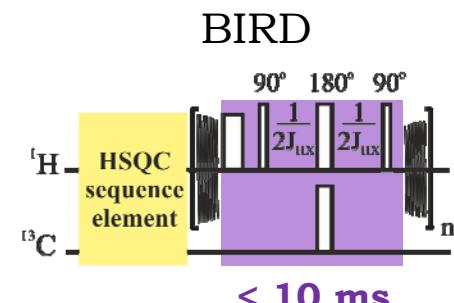
- $\uparrow T_r \Rightarrow \uparrow$ Pérdida de señal por $T_2 \Rightarrow \uparrow$ Discontinuidad de la FID

Relajación transversal
durante el *chunk*

- $\Rightarrow \uparrow$ Ancho de las señales
La FID decae más rápido
- $\Rightarrow \uparrow$ Artefactos debidos
troceado de la FID

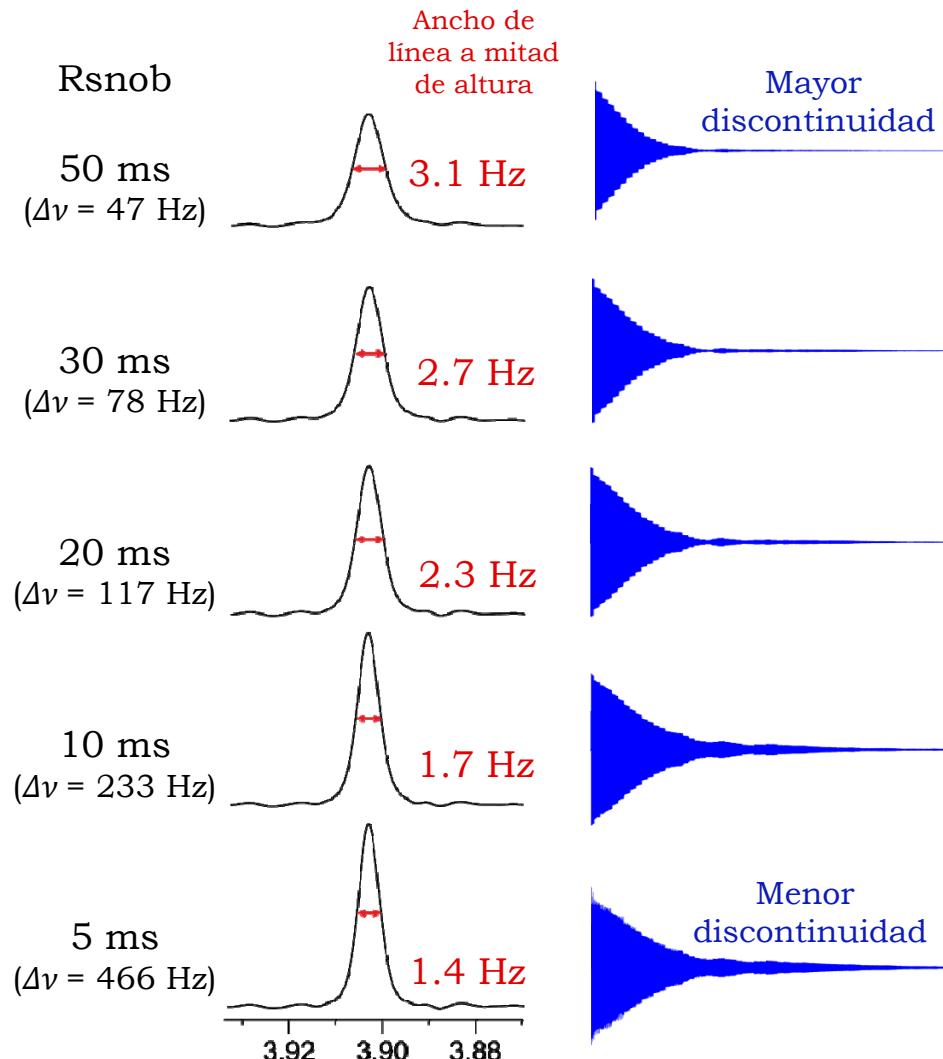


La duración del elemento de reenfoque depende de la duración del pulso selectivo (de la selectividad requerida)

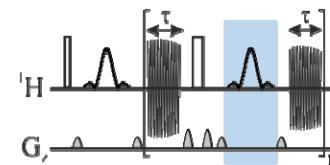


$$\begin{aligned} {}^1J_{CH} &= 120 - 200 \text{ Hz} \\ 1/(2 {}^1J_{CH}) &= 4 - 2.5 \text{ ms} \end{aligned}$$

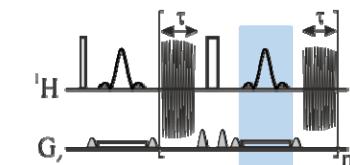
BS y ZS *pure shift real-time*: resolución de las señales



BS



ZS



Cuanto más selectivo
es el pulso
mayor es su duración

Aumenta el tiempo entre
los *chunks* de la FID

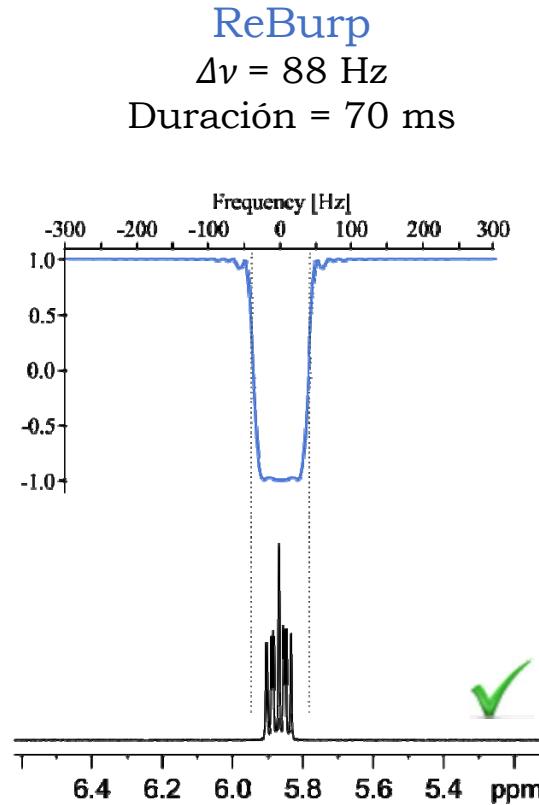
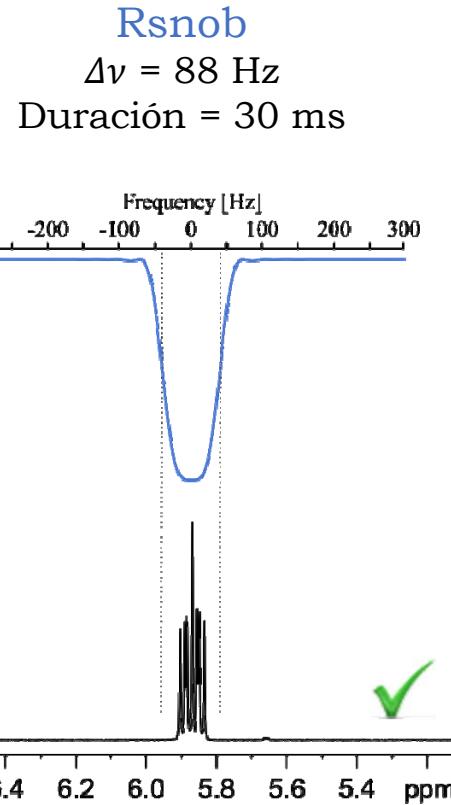
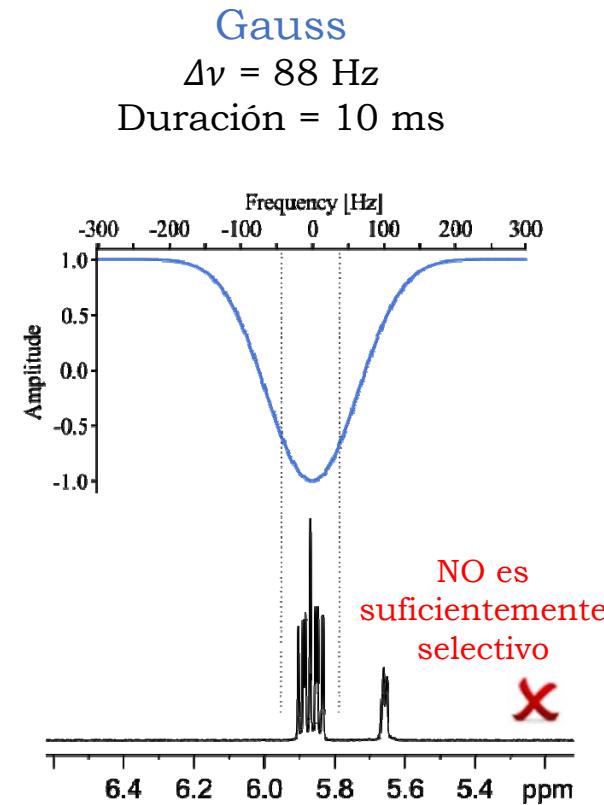
Mayor discontinuidad en la FID

La FID decae
más rápido

Mayor intensidad
de los artefactos
debidos al
troceado de la
FID

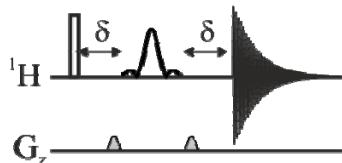
Mayor ancho de
línea

BS y ZS *pure shift*: duración y forma del pulso selectivo



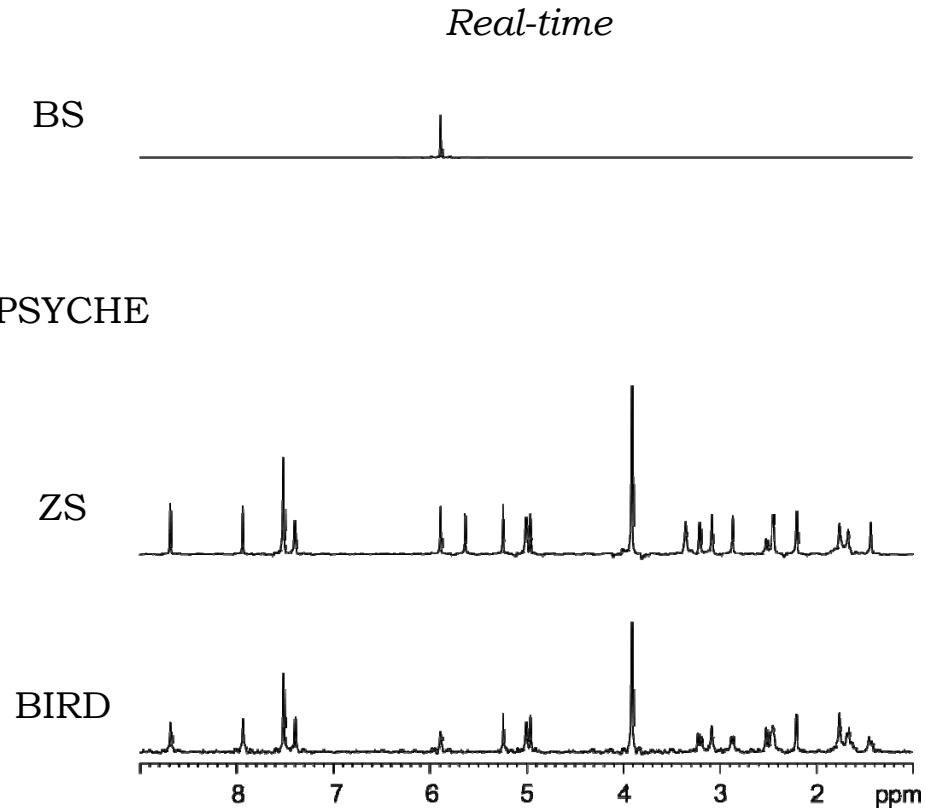
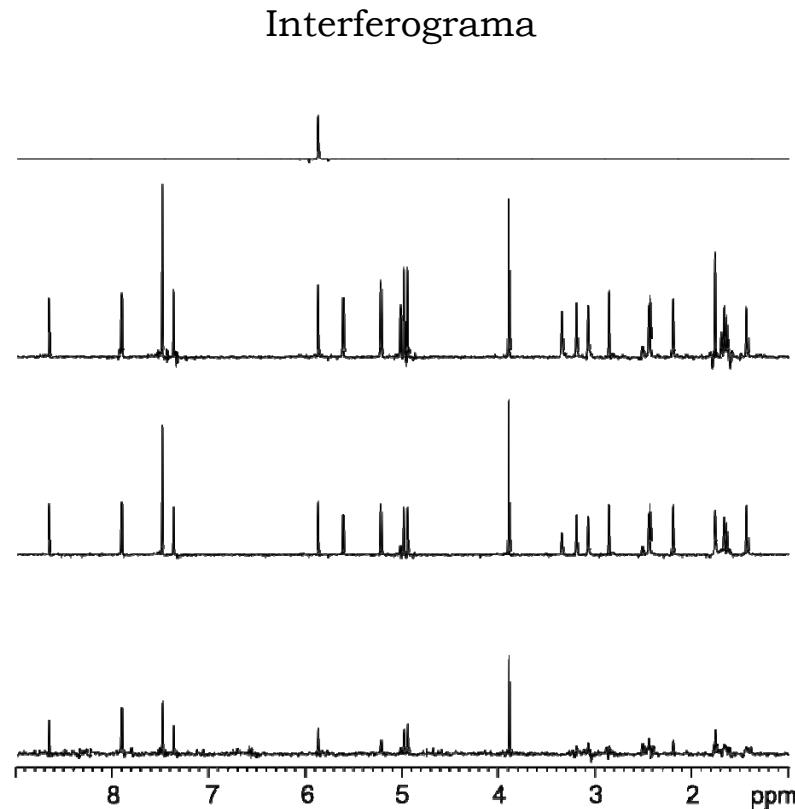
Nota: Para desacoplar señales fuertemente acopladas es necesario usar pulsos muy selectivos

Secuencia de pulsos utilizada:
 eco de espín selectivo



Bruker pp: selgpse

¿Qué debemos considerar cuando hablamos de calidad espectral?



Resolución
Resolución digital
Ancho de línea

Artefactos
Troceado de la FID
Filtro digital
Discontinuidad de la fase
Pulsado rápido

Señales no deseadas
Re-acoplamiento
Acoplamiento fuerte

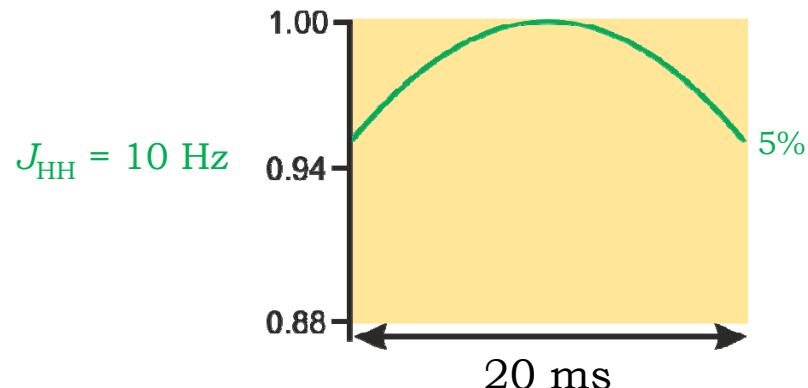
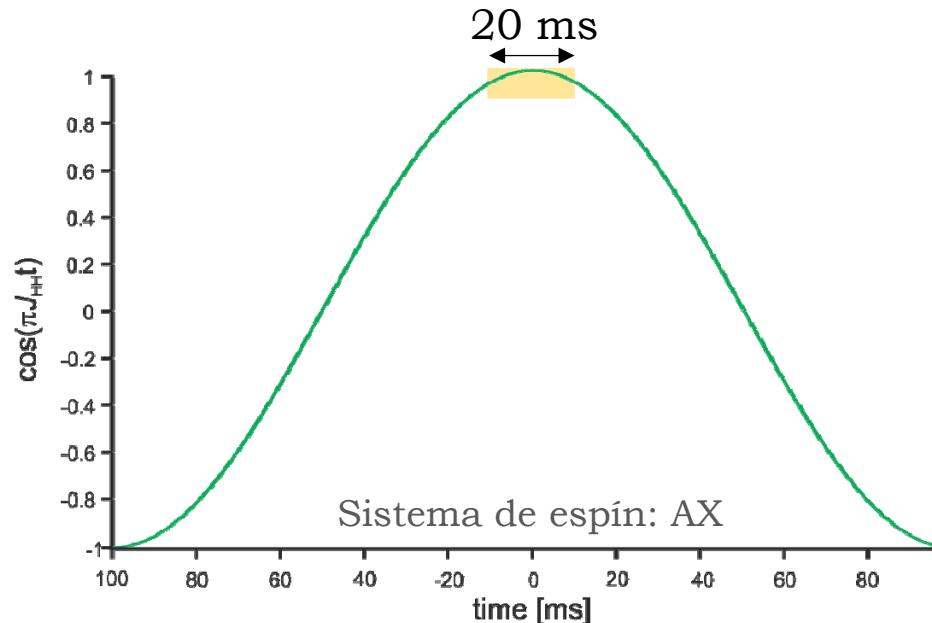
Efectos no deseados
Calibración pulso
Pulsos imperfectos
Homogeneidad del pulso

El origen de los artefactos debidos al troceado de la FID

Chunking sidebands

Aproximación:

Si la duración del *chunk* es $\ll 1/J_{\text{HH}}$ el efecto de la evolución de J_{HH} es despreciable



En los experimentos *pure shift* la duración del *chunk* (τ_c) utilizada es $\approx 20-40 \text{ ms}$

Adquisición interferograma: $\tau_c = 1/SW_1$

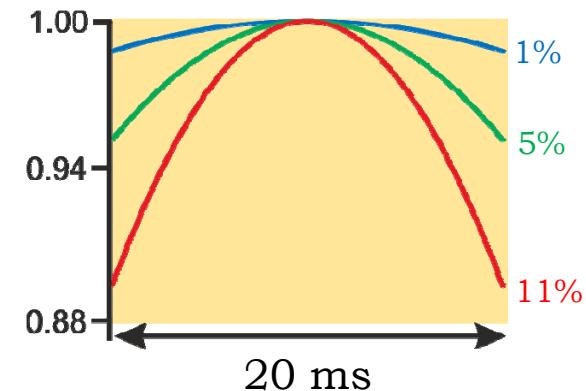
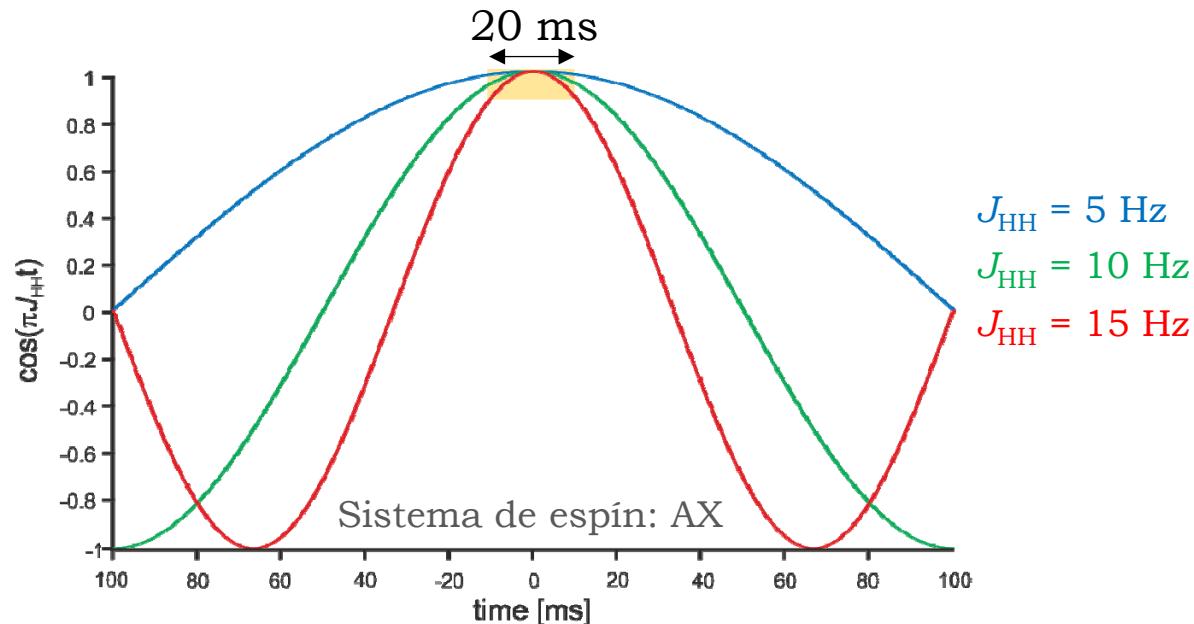
Adquisición *real-time*: $\tau_c = AQ/n$

El origen de los artefactos debidos al troceado de la FID

Chunking sidebands

Aproximación:

Si la duración del *chunk* es $\ll 1/J_{\text{HH}}$ el efecto de la evolución de J_{HH} es despreciable



En los experimentos *pure shift* la duración del *chunk* (τ_c) utilizada es $\approx 20-40 \text{ ms}$

Adquisición interferograma: $\tau_c = 1/SW_1$

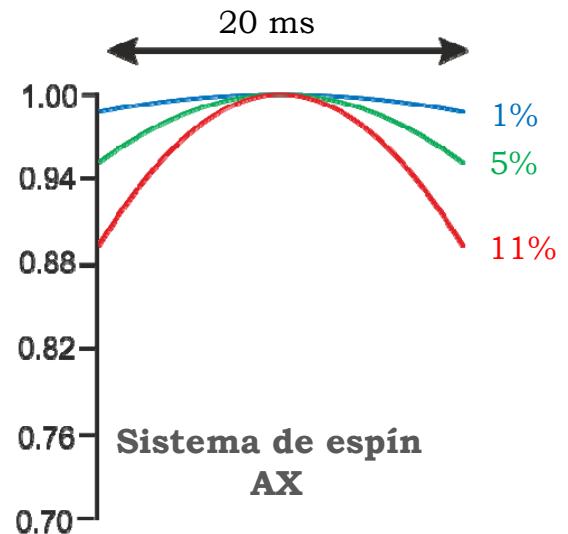
Adquisición *real-time*: $\tau_c = AQ/n$

El origen de los artefactos debidos al troceado de la FID

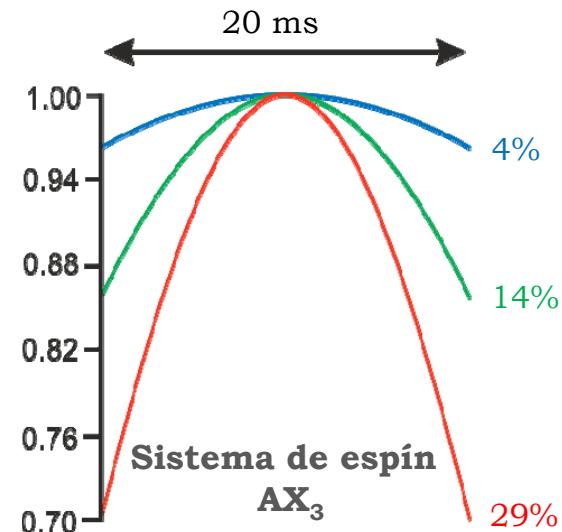
Chunking sidebands

Aproximación:

Si la duración del *chunk* es $\ll 1/J_{\text{HH}}$ el efecto de la evolución de J_{HH} es despreciable



$$\begin{aligned}J_{\text{HH}} &= 5 \text{ Hz} \\J_{\text{HH}} &= 10 \text{ Hz} \\J_{\text{HH}} &= 15 \text{ Hz}\end{aligned}$$



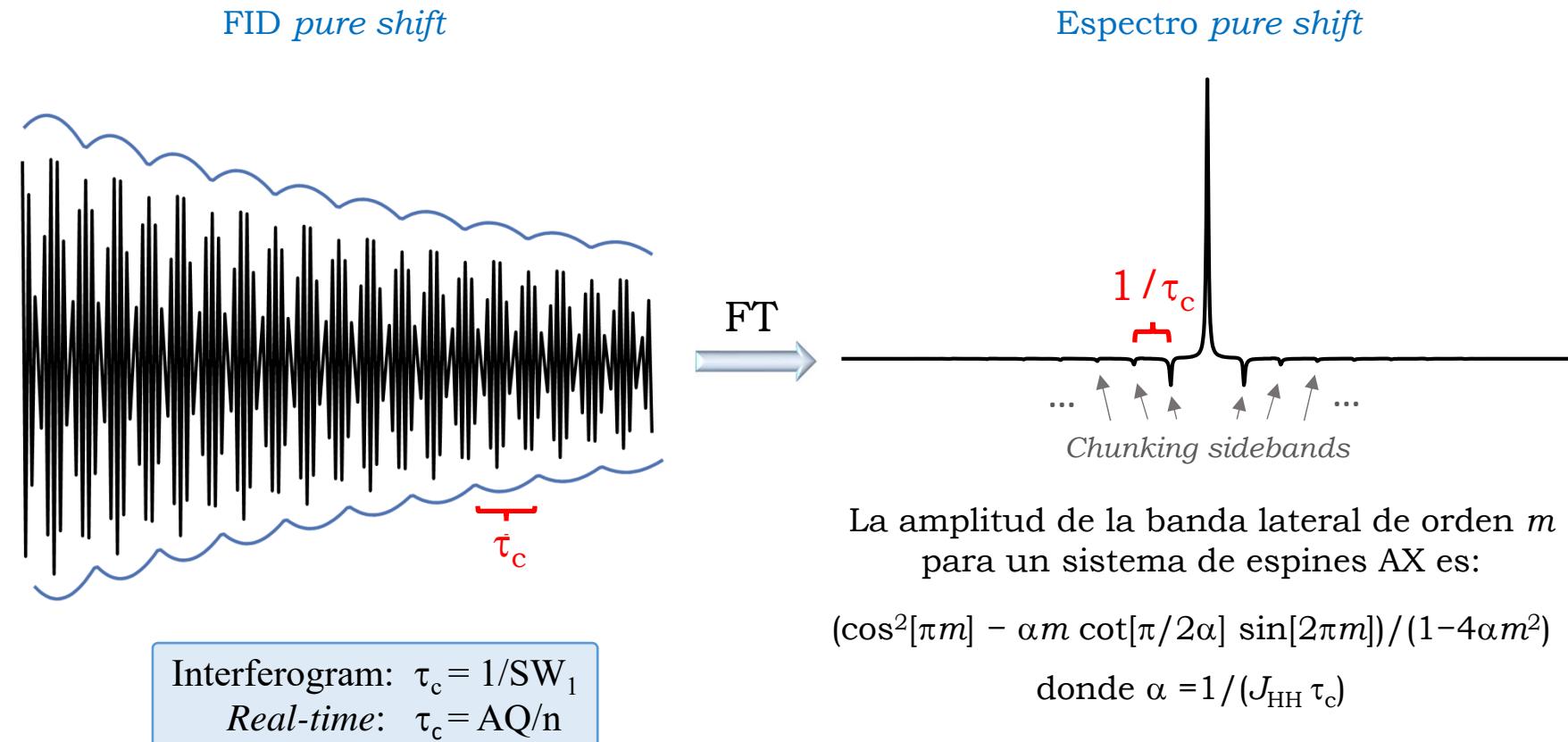
En los experimentos *pure shift* la duración del *chunk* (τ_c) utilizada es $\approx 20-40$ ms

Adquisición interferograma: $\tau_c = 1/SW_1$

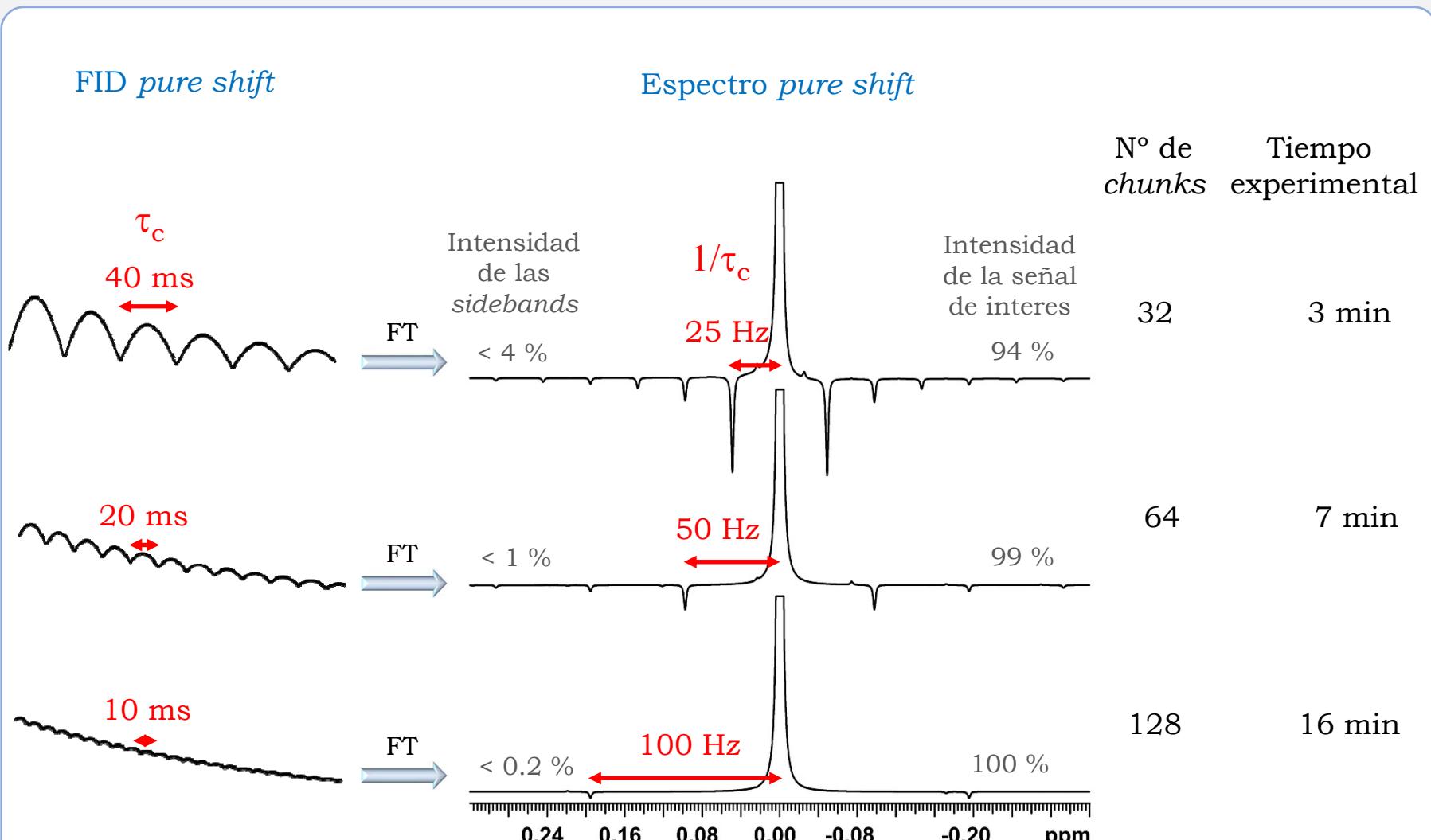
Adquisición *real-time*: $\tau_c = AQ/n$

Efecto debidos al troceado de la FID en el espectro

La adquisición de los datos en *chunks* de duración τ_c (s) da lugar en el espectro a bandas laterales (*chunking sidebands*) espaciadas $1/\tau_c$ (Hz)

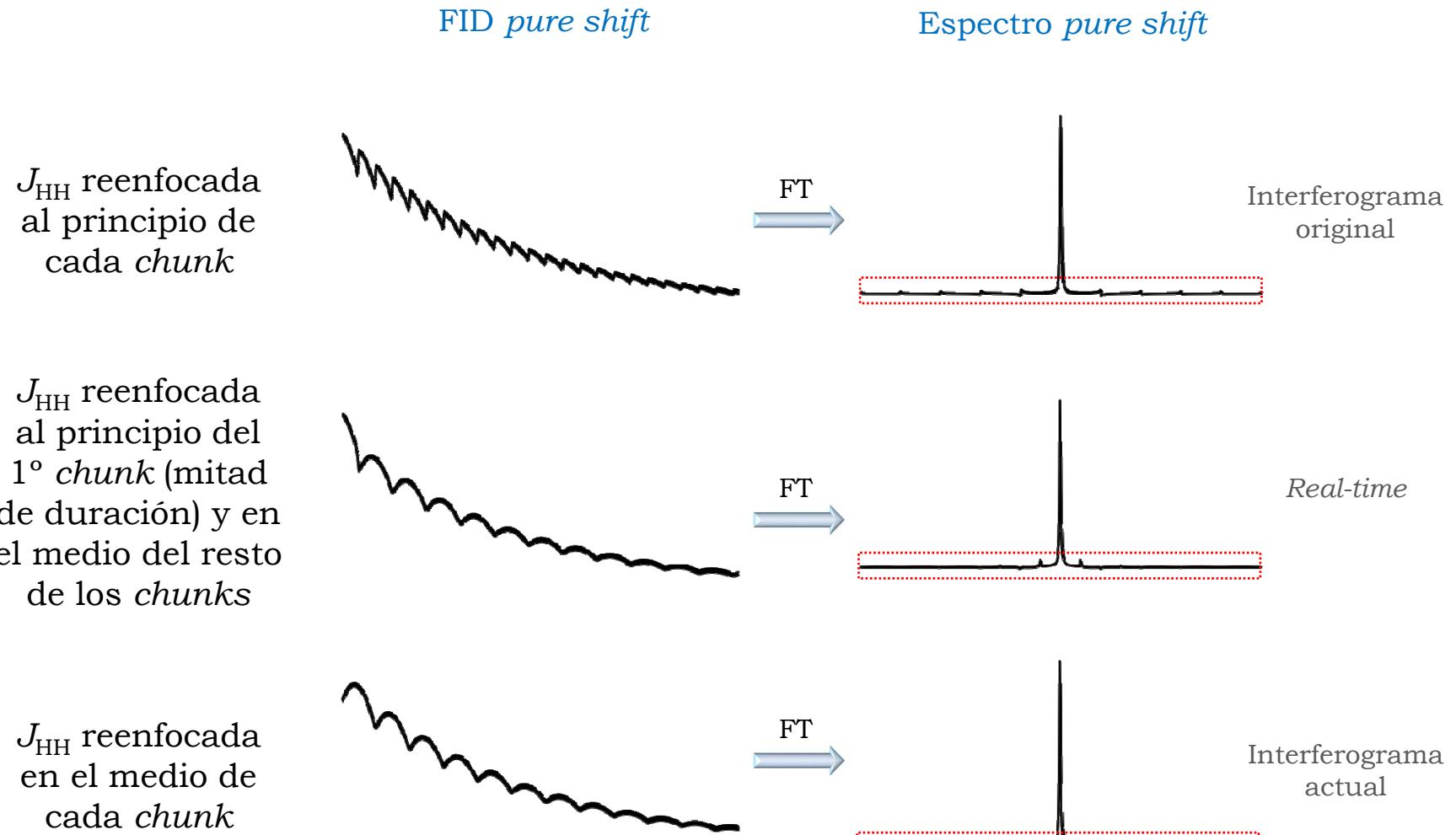


Efecto la duración del chunk

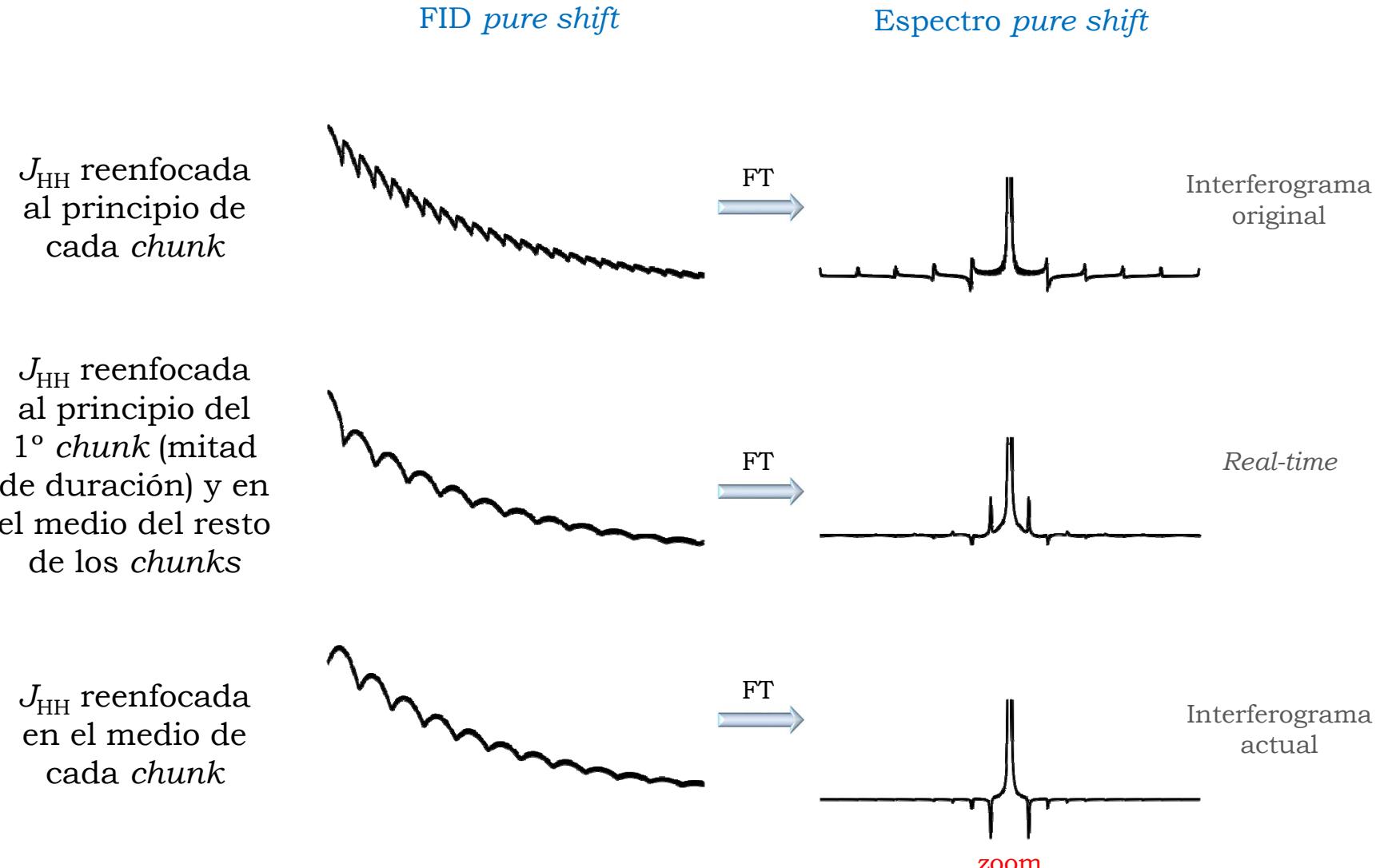


Espectros BS *pure shift* interferograma. Sistema de espines AX ($J_{AX} = 10 \text{ Hz}$)
En todos los casos la duración de la FID *pure shift* es 1.3 s, $d_1=2 \text{ s}$ y $ns=2$.

Efecto de la posición en el *chunk* donde J_{HH} es reenfocada



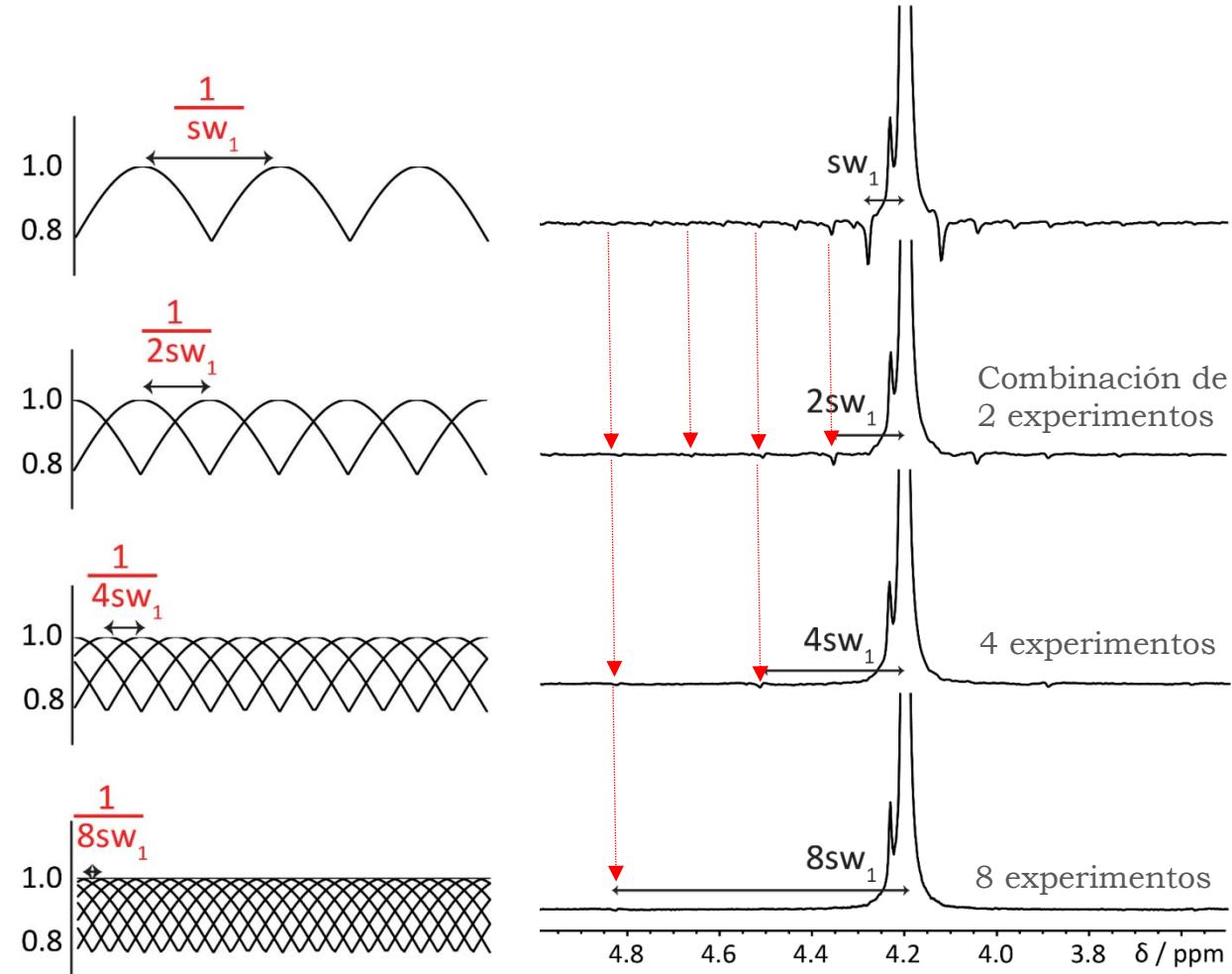
Efecto de la posición en el *chunk* donde J_{HH} es reenfocada



¿Cómo suprimir los artefactos debidos al troceado de la FID?

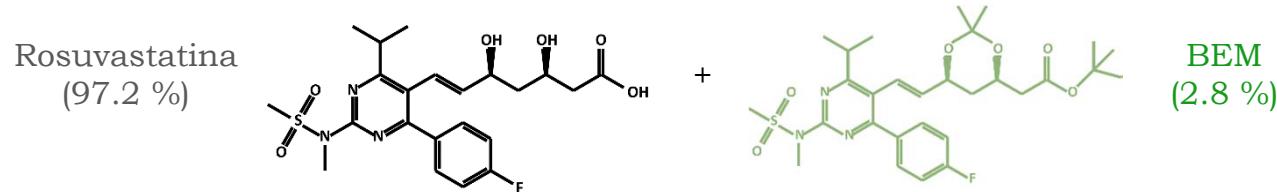
SAPPHIRE: Sideband Averaging by Periodic Phase Incrementation of Residual J evolution

Variando sistemáticamente la duración del primer *chunk* en sucesivos experimentos y combinando las FIDs *pure shift* es posible suprimir las la mayoría de las *chunking sidebands*

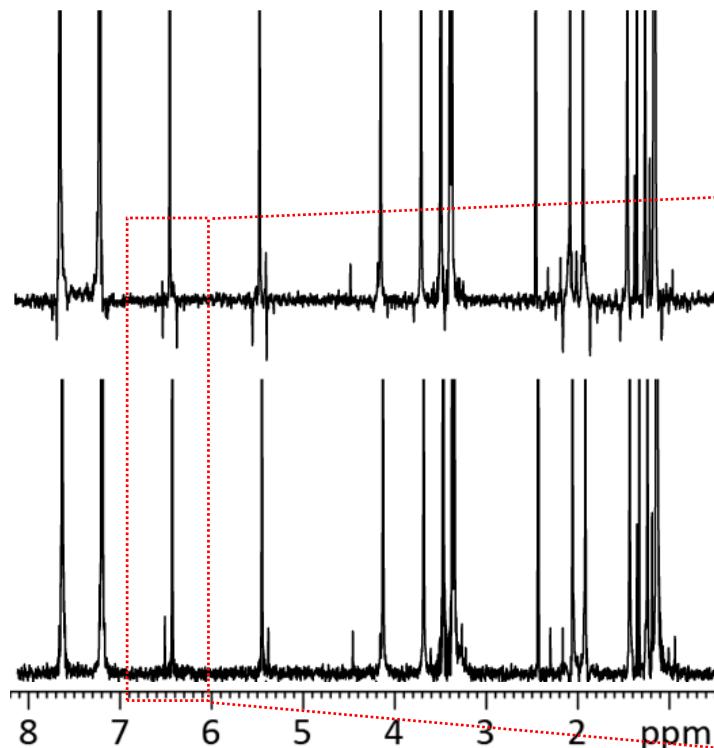


¿Cómo suprimir los artefactos debidos al troceado de la FID?

SAPPHIRE: Sideband Averaging by Periodic Phase Incrementation of Residual J evolution



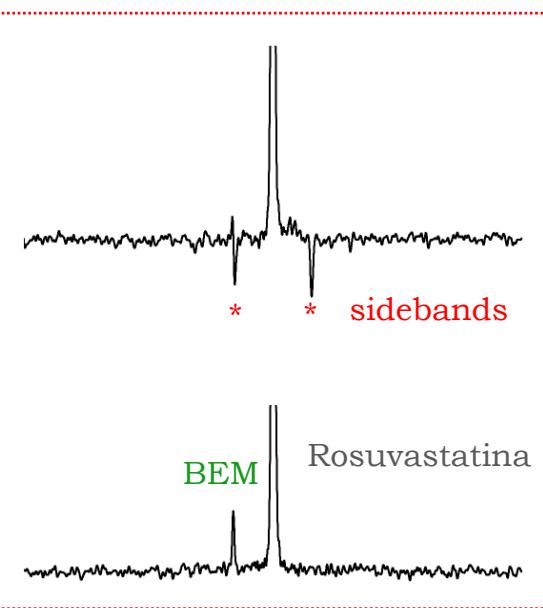
1D ZS
pure shift
interferograma
convencional



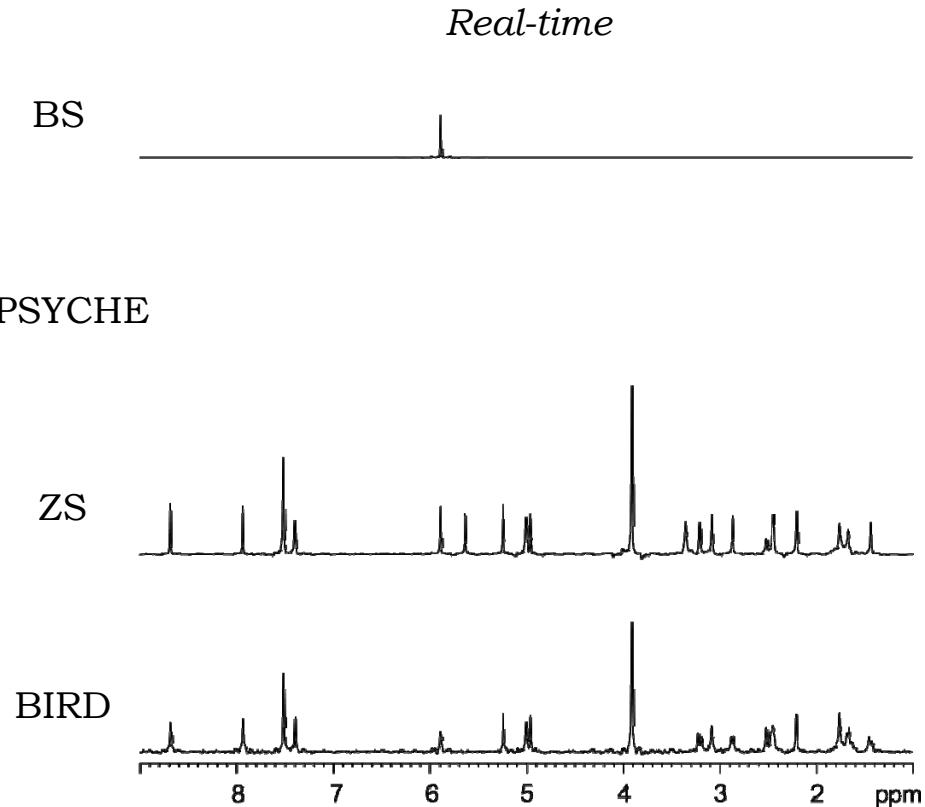
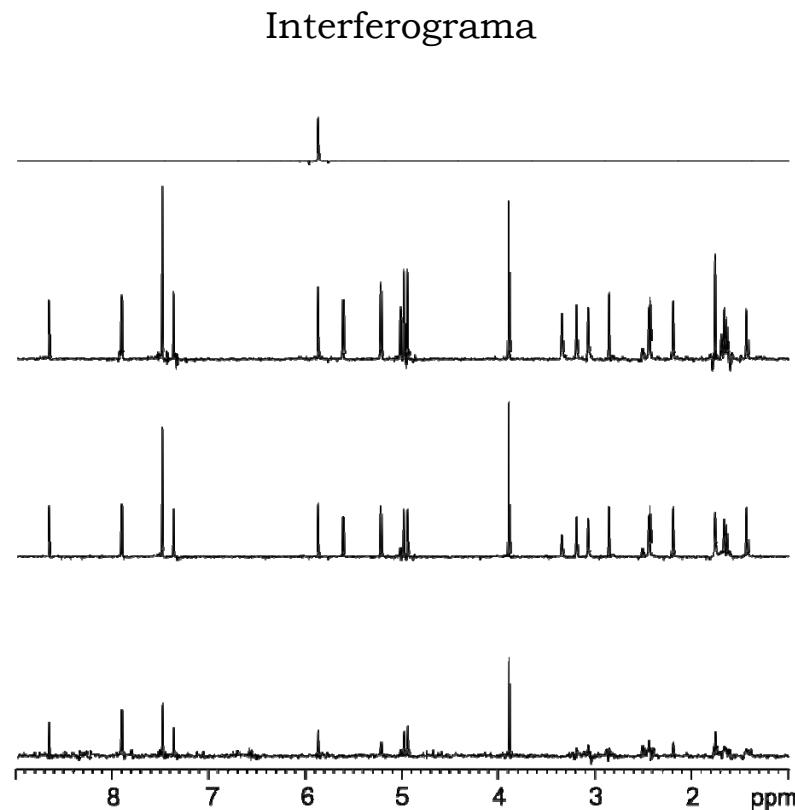
1D ZS
pure shift
interferograma
Sapphire

Combinando
8 experimentos

Una señal del BEM es cancelada
accidentalmente debido al solapamiento
con una banda lateral negativa



¿Qué debemos considerar cuando hablamos de calidad espectral?



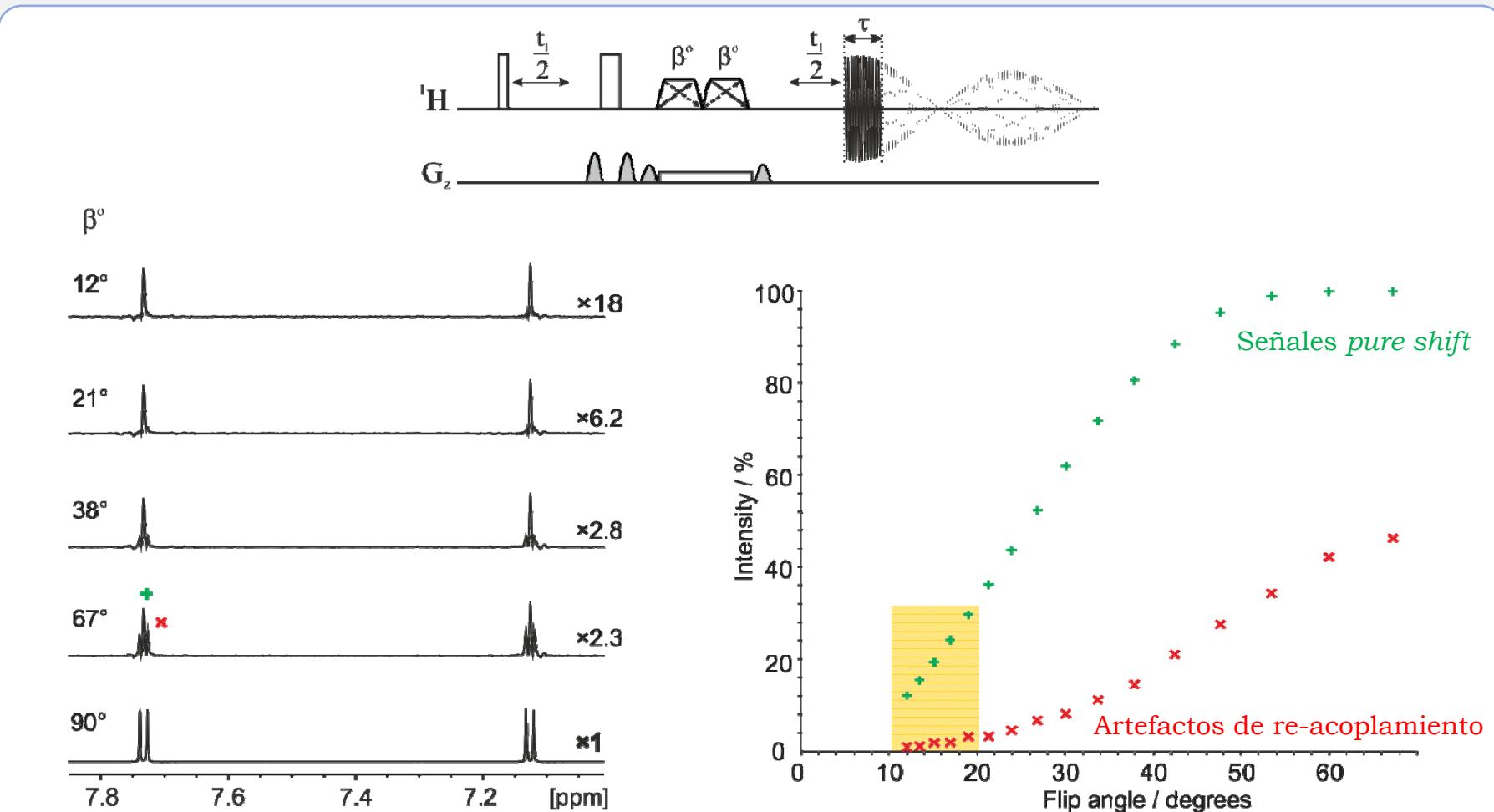
Resolución
Resolución digital
Ancho de línea

Artefactos
Troceado de la FID
Filtro digital
Discontinuidad de la fase
Pulsado rápido

Señales no deseadas
Re-acoplamiento
Acoplamiento fuerte

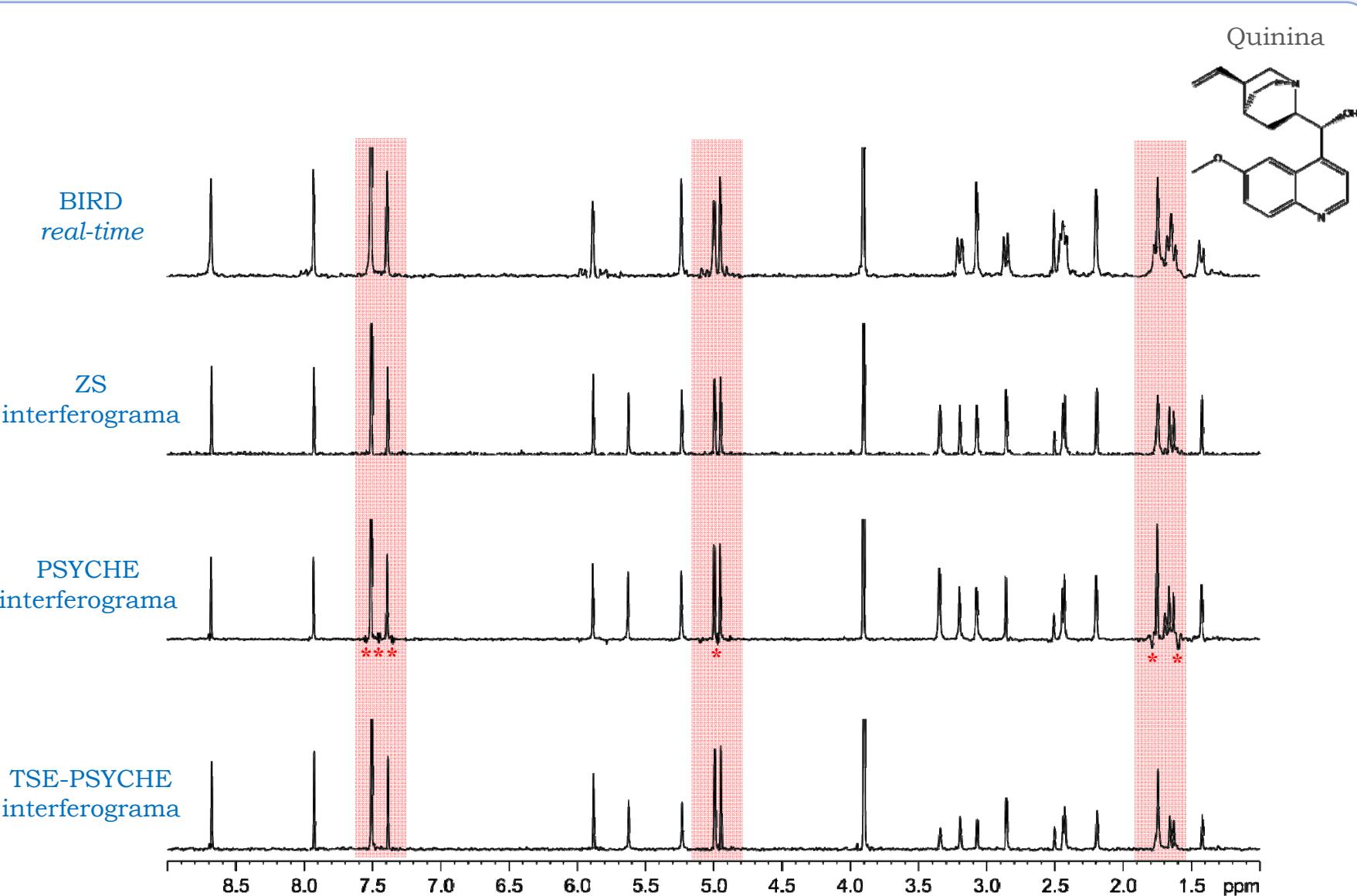
Efectos no deseados
Calibración pulso
Pulsos imperfectos
Homogeneidad del pulso

Artefactos de re-acoplamiento en los espectros PSYCHE



Si una alta calidad espectral es deseada, es necesario reducir la presencia de los artefactos de re-acoplamiento. Cuanto menor es el valor de β mayor es la relación señal-artefacto (aunque disminuye la relación señal-ruido)

Artefactos de debido al acoplamiento fuerte de señales

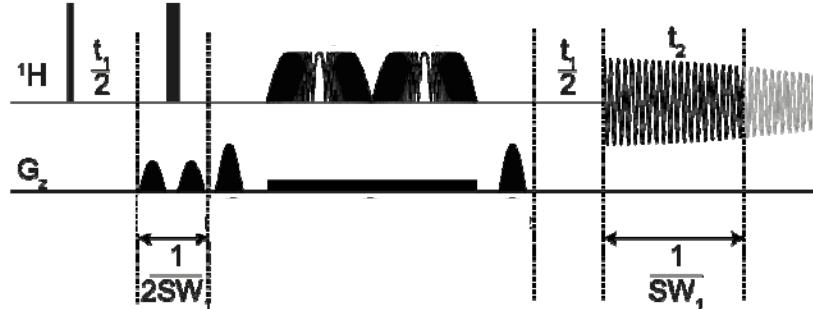


Artefactos de acoplamiento fuerte: PSYCHE vs TSE-PSYCHE

TSE-PSYCHE: *Triple Spin Echo PSYCHE*

En TSE-PSYCHE el uso de dos pulsos chirp de 180° extra en presencia de un gradiente de campo débil en lugar de un solo pulso duro de 180° mejora significativamente la calidad espectral

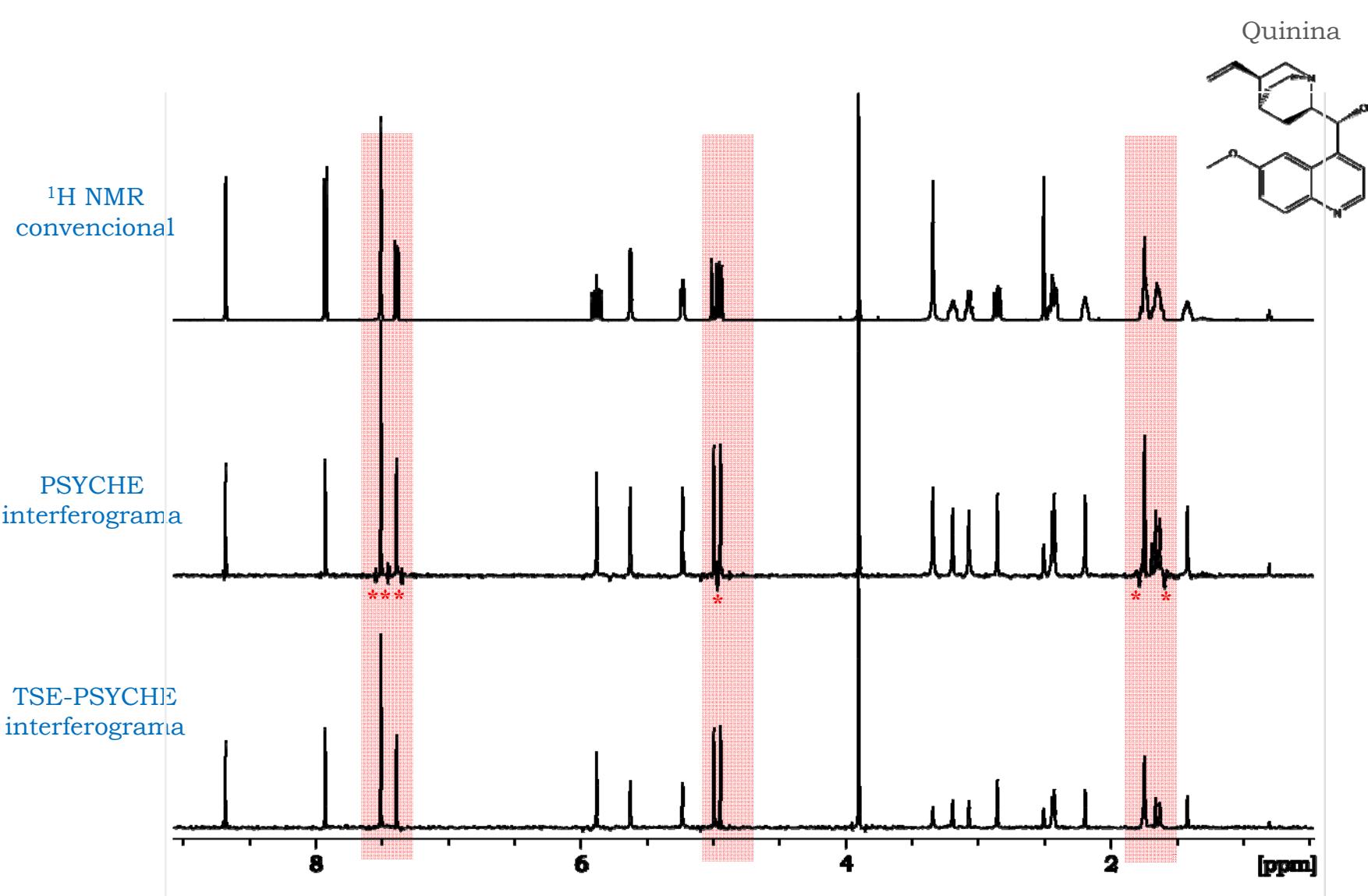
PSYCHE



TSE-PSYCHE

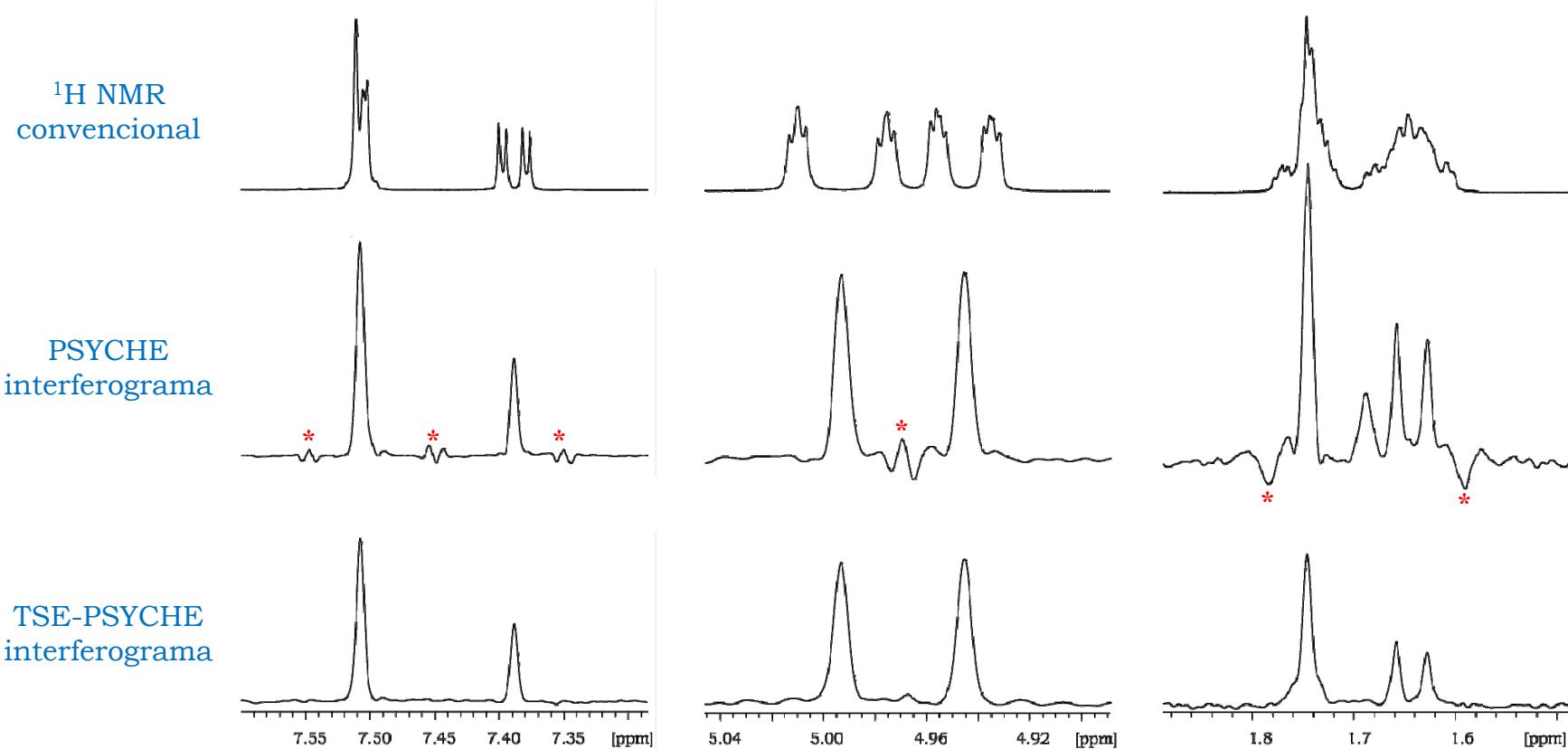


Artefactos de acoplamiento fuerte: PSYCHE vs TSE-PSYCHE

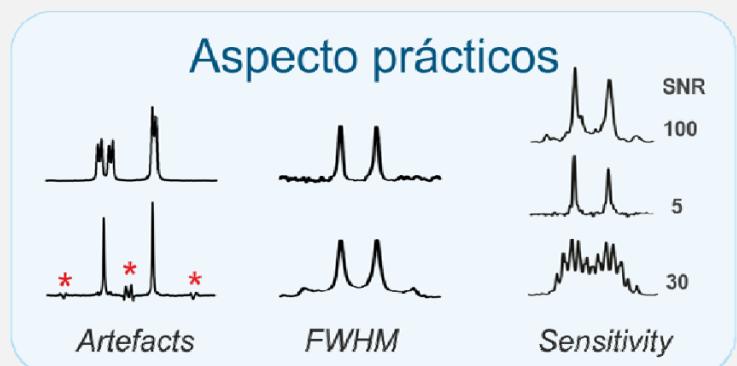
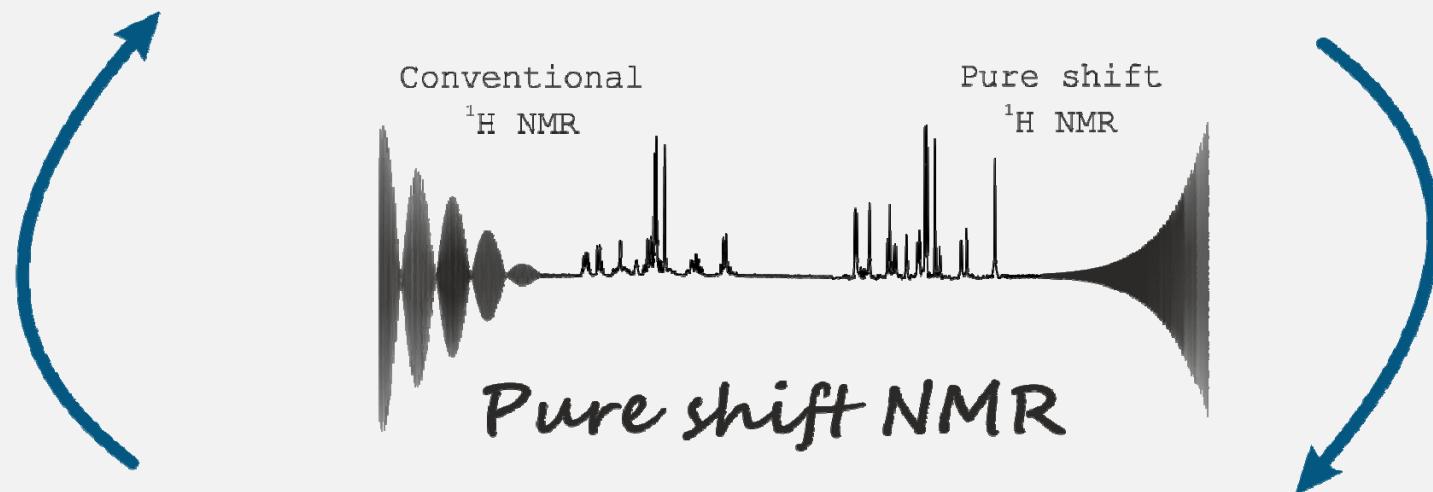
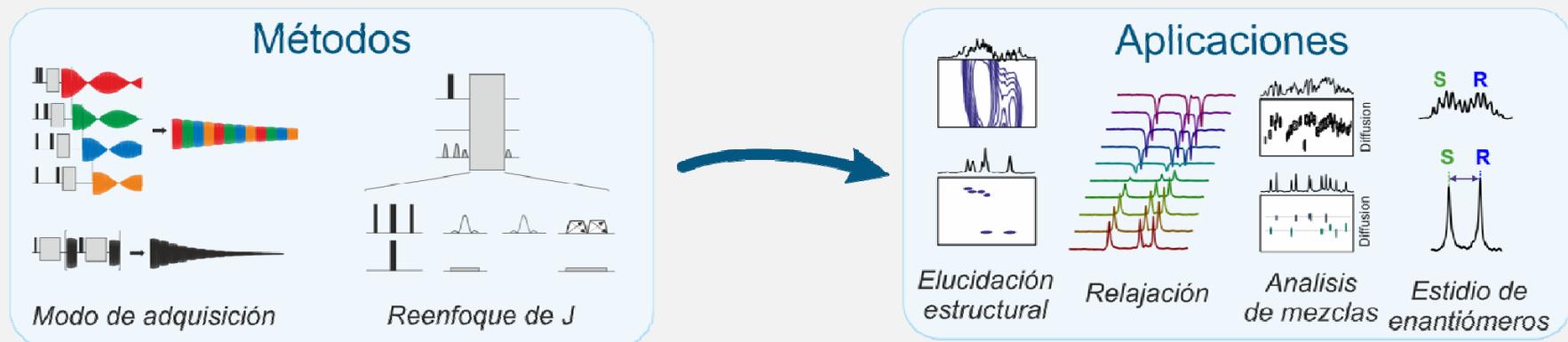


Artefactos de acoplamiento fuerte: PSYCHE vs TSE-PSYCHE

En general, la relación señal-ruido en TSE-PSYCHE es menor que en PSYCHE (debido a procesos de relajación y difusión durante los dos pulsos chirp de 180° extra), pero la relación señal-artefacto es mayor



Sumario



Implementación

$p_{12} = 20\text{ ms}$ $t = 10\text{ ms}$ $td_r = 32$ EXACT

Spectral aliasing $p_{40} = 30\text{ ms}$ $n_s = 4$

$L_1 = 40$ $NUS = 50\%$ $b = 20^\circ$ $t_{chunk} = 2t$

$pshift$ $t_{chunk} \ll 1/J_{HH}$ Covariance

$G_z = 3\%$ $t_{chunk} = 1/SW_1$ $aq = 1\text{s}$

Manchester NMR Methodology Group

Prof. Gareth A. Morris

Dr. Mohammadali Foroozandeh

Guilherme Dal Poggetto

Prof. Mathias Nilsson

Dr. Peter Kiraly

Pinelopi Moutzouri

Dr. Ralph Adams



Pure shift NMR spectroscopy

R. W. Adams, *EMagRes* **2014**, 3, 295-310.

Broadband ^1H homodecoupled NMR experiments: recent developments, methods and applications

L. Castañar and T. Parella, *Magn. Reson. Chem.* **2015**, 53, 399-426.

Pure shift NMR

K. Zanger, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2015**, 86-87, 1-20.

Pure shift ^1H NMR: what is next?

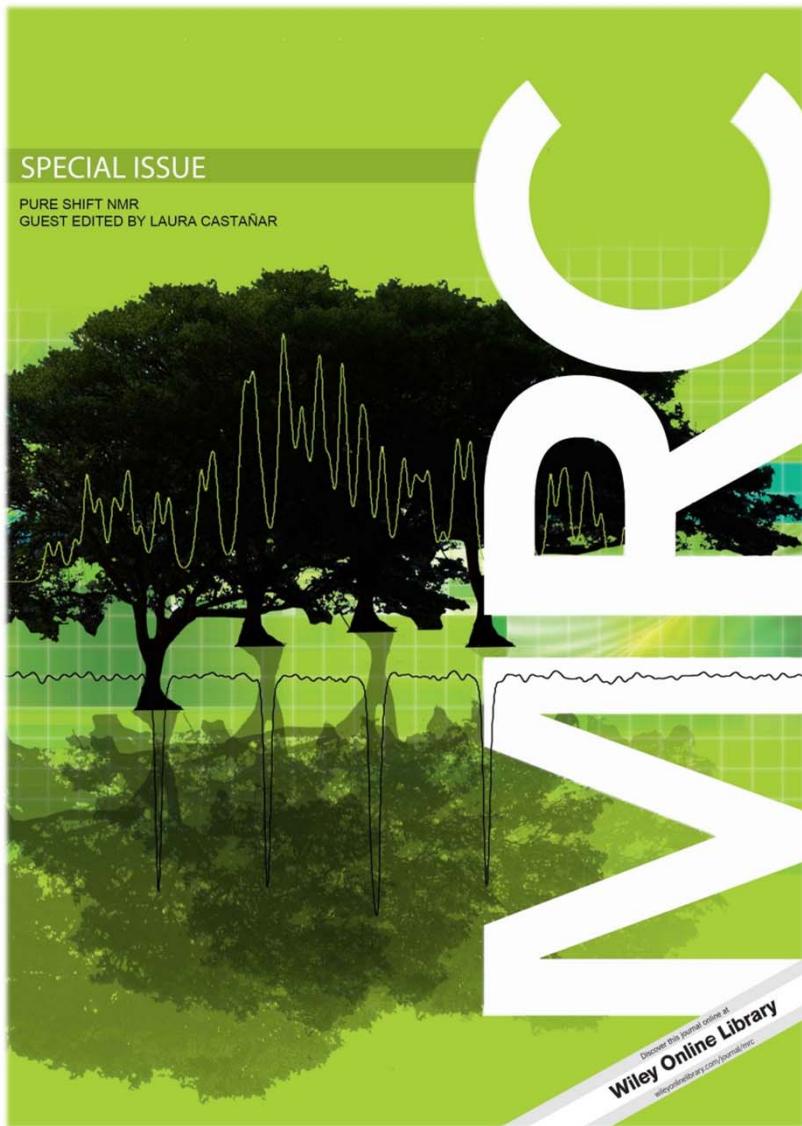
L. Castañar, *Magn. Reson. Chem.* **2017**, 55, 47-53.

PSYCHE pure shift NMR spectroscopy

F. Mohammadali, M. Gareth, N. Mathias, *Chem. Eur. J.* **2018**.

DOI: 10.1002/chem.201800524

Magnetic Resonance in Chemistry – October 2018



Mini-reviews

- Insight into old and new pure shift NMR methods for enantiodiscrimination
- Orchestrated approaches using pure shift NMR
- Broadband homonuclear decoupled HSQMBC methods

Research articles

- perfectBASH
- Extracting unresolved coupling constants from complex multiplets
- Selective Measurement of ^1H - ^1H Scalar Couplings
- Clean pure shift 2D J -resolved spectroscopy
- Combining pure shift and J -edited spectroscopies
- Real-time homonuclear broadband decoupled pure shift COSY
- High-resolution pure shift COSY NMR
- Multiplicity-edited ^1H - ^1H TOCSY experiments
- Combining *compressive sampling* and *Pure Shift NMR Practical aspects of real-time pure shift HSQC experiments*
- Homonuclear Decoupling by Projection Reconstruction
- ^{13}C Homonuclear decoupling in HSQC experiments for enriched compound
- homodecoupling in $^1\text{J}_{\text{CC}}$ 1,n-ADEQUATE experiment

Application letters

- Fast and unambiguous determination of diastereomeric excess
- Fast and simultaneous determination of ^1H - ^1H and ^1H - ^{19}F scalar coupling

<http://nmr.chemistry.manchester.ac.uk/pureshift>

The screenshot shows the Manchester NMR Methodology Group website. At the top, there is a blue header bar with the group's logo (a stylized blue sphere with a white arrow) and the text "Manchester NMR Methodology Group". Below the header, there is a navigation menu with links for Home, Research, People, Publications, Vacancies, and Downloads. The main content area has a light blue background. It features a section titled "Workshop on pure shift NMR" with two paragraphs of text. The first paragraph says: "Copies of slides for the talks given at the *Workshop on pure shift NMR*, Manchester, 12th Sept 2017 can be accessed via this [link](#)". The second paragraph says: "A data archive containing pure shift pulse sequences, processing software and sample experimental data is available for download via this [link](#)".

Workshop on pure shift NMR - downloads

Data Archives, including instructions, sequences, parameter files and example data.

Bruker

Software only (< 1 Mb): [Pure_shift_archive_Bruker_software_only.zip](#).

Full (262 Mb): [Pure_shift_archive_Bruker.zip](#).

Varian

Software only(< 1 Mb): [Pure_shift_archive_Varian_software_only.zip](#).

Full (26 Mb): [Pure_shift_archive_Varian.zip](#).

Manual: [UoM_PureShiftNMR_Varian_Manual_rev1.pdf](#).

External Contributions

DIAG package(< 1 Mb): [DIAG_package_Geneva.zip](#).

Workshop on pure shift NMR - slides

Gareth Morris - **Welcome, introduction and history** - [pdf](#) - [pptx](#)

Peter Kiraly - **Interferogram and real-time acquisition methods** - [pdf](#) - [pptx](#)

Laura Castañar - **Zanger-Sterk and band-selective methods** - [pdf](#) - [pptx](#)

Mohammadali Foroozandeh - **PSYCHe** - [pdf](#) - [pptx](#) - zip including avi videos

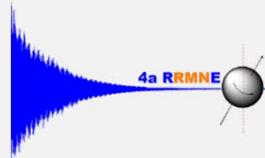
Ralph Adams - **Other pure shift and related methods** - [pdf](#) - [pptx](#)

Mathias Nilsson - **Practical implementation** - [pdf](#) - [pptx](#)

Adolfo Botana - **JEOL pure shift implementation** - [pdf](#) - [pptx](#)

Vadim Zorin - **MestreNova pure shift implementation** - [pdf](#) - [pptx](#)

Ēriks Kupče - **Bruker shaped pulse implementation** - [pdf](#) - [pptx](#)



Muchas gracias por su atención



Laura Castañar Acedo

laura.castanaracedo@manchester.ac.uk

 @laura_castanar

NMR Methodology group

The University of Manchester, UK