

Fundamentos de Resonancia Magnética Nuclear en el Estado Sólido

Dr. Braulio Rodríguez-Molina
Instituto de Química-UNAM



RODRIGUEZ-MOLINA RESEARCH GROUP

RESEARCH INTERESTS

Our work is based on the design and synthesis of crystalline materials with synergistic solid-state properties, like intramolecular motion, fluorescence, gas sorption and more. We construct such tailored materials, and measure the properties by means of solid state NMR, VT X-ray crystallography, hot-stage microscopy and



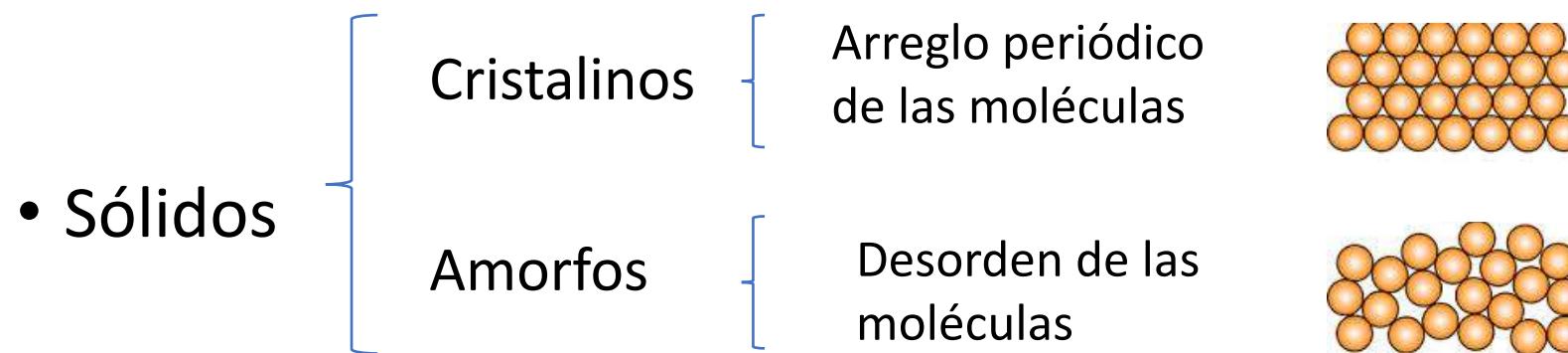
sites.google.com/iqumica.unam.mx/rodriguez-molina/home

Fundamentos (desde el punto de vista de un químico orgánico)

- ¿Porqué es importante el estudio del estado sólido?
- Generalidades de RMN de sólidos (preparación de muestra, interpretación)
- Cross polarization
- Magic Angle Spinning
- Cristalinidad, simetría
- Ejemplos

Estado sólido

- Uno de los estados de la materia. Usualmente el movimiento molecular se encuentra restringido y posee una estructura rígida que generalmente resiste la compresión.



Fuente: Wikipedia

Relevancia del estado sólido en el laboratorio (e industria)

- Proporciona estabilidad química
 - Minimiza la reactividad de las sustancias con el disolvente, humedad y luz
 - Reduce la velocidad de ciertos procesos de descomposición
- Facilita el almacenamiento, transporte (y comercialización)
- Permite explorar nuevas aplicaciones



Relevancia de las propiedades del estado sólido en productos farmaceúticos

- Descubrimiento de fármacos
- Desarrollo y formulación del producto
- Biodisponibilidad
- PATENTES (\$\$\$)



McCrone, W. C. *Phys. Chem. Org. Solid State*, 1965, 2, 725-767

Propiedades físicas que difieren entre formas sólidas

De empaquetamiento.

- A. Densidad
- B. Índice de refracción.
- C. Conductividad. D. Higroscopicidad

Termodinámicas.

- A. Temperatura de fusión y sublimación.
- B. Solubilidad.

Espectroscópicas

- ## Cinéticas.
- A. Velocidad de disolución.
 - B. Velocidad de reacción en el estado sólido.
 - C. Estabilidad

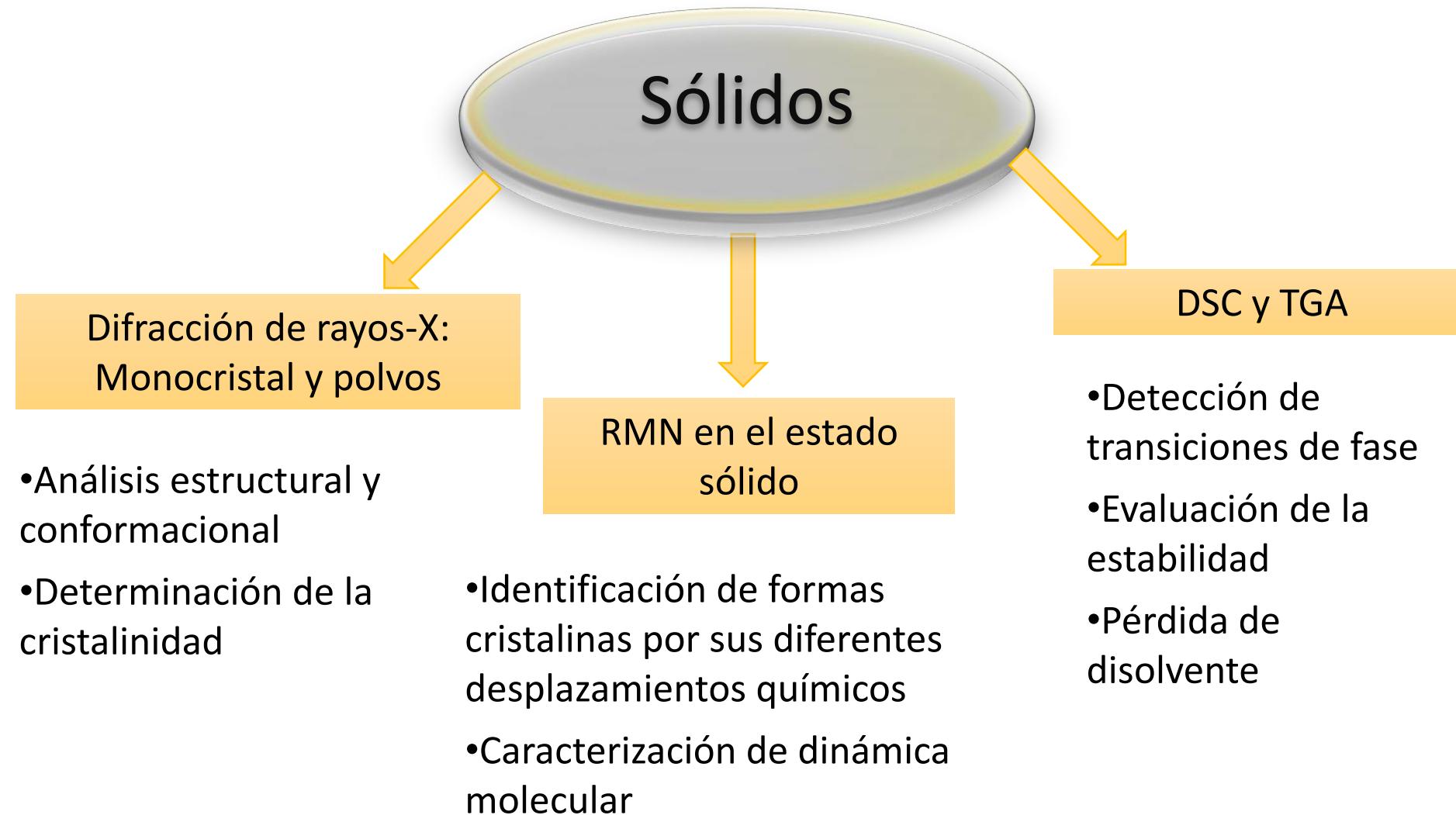
Superficiales.

- A. Hábito

Propiedades mecánicas.

- A. Dureza.
- B. Compactabilidad.
- C. Fuerza tensil.
- D. Manejo, flujo y mezclado.

Caracterización



¿Qué puedo caracterizar por RMN de sólidos?

- Cristales moleculares: orgánicos, inorgánicos, compuestos de coordinación (mañana algunos ejemplos)
- Sólidos insolubles
- Sólidos con baja o nula cristalinidad (zeolitas, materiales mesoporosos)
- Biopolímeros
- Proteínas cristalizadas
- Catalizadores
- Geles
- Toilet paper...

Fundamentos de RMN

Sólidos y líquidos

Ecuación de Larmor

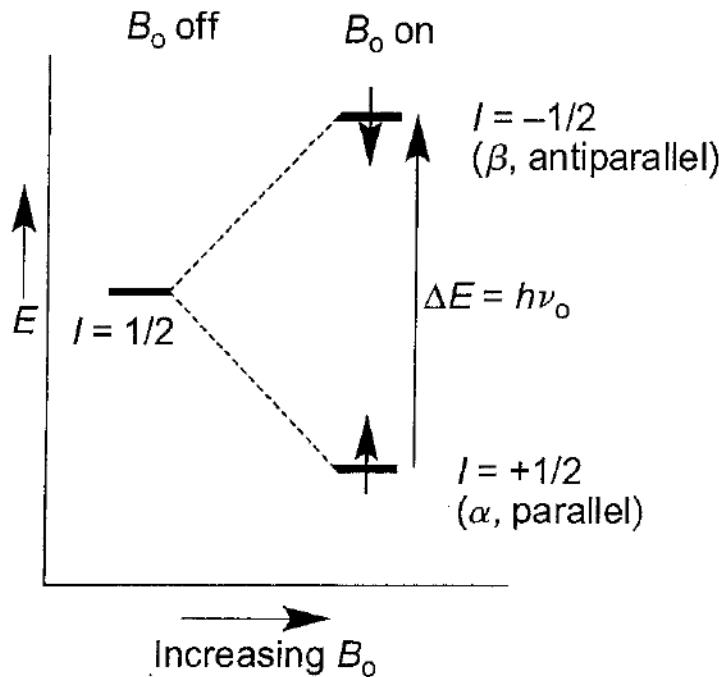
$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Frecuencia de precesión del núcleo →

Constante giromagnética del núcleo bajo estudio

Campo magnético principal aplicado

ECUACIÓN DE LARMOR



γ = Gyromagnetic ratio (proportional to nuclear magnetic moment)

I = Spin quantum number

B_0 = External magnetic field strength (between 7 and 22 T)

ν_0 = Precessional frequency (same as resonance frequency. Table 2.1)

$$\text{Larmor equation } \nu_0 = \frac{\gamma B_0}{2\pi}$$

$$\text{Boltzmann distribution } \frac{n_\alpha}{n_\beta} = e^{\Delta E/kT}$$

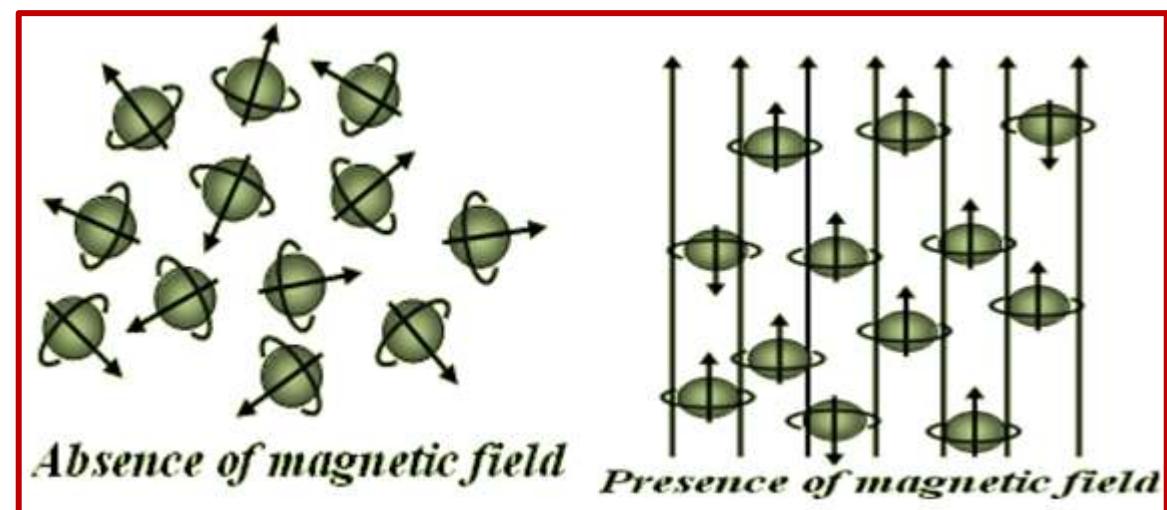
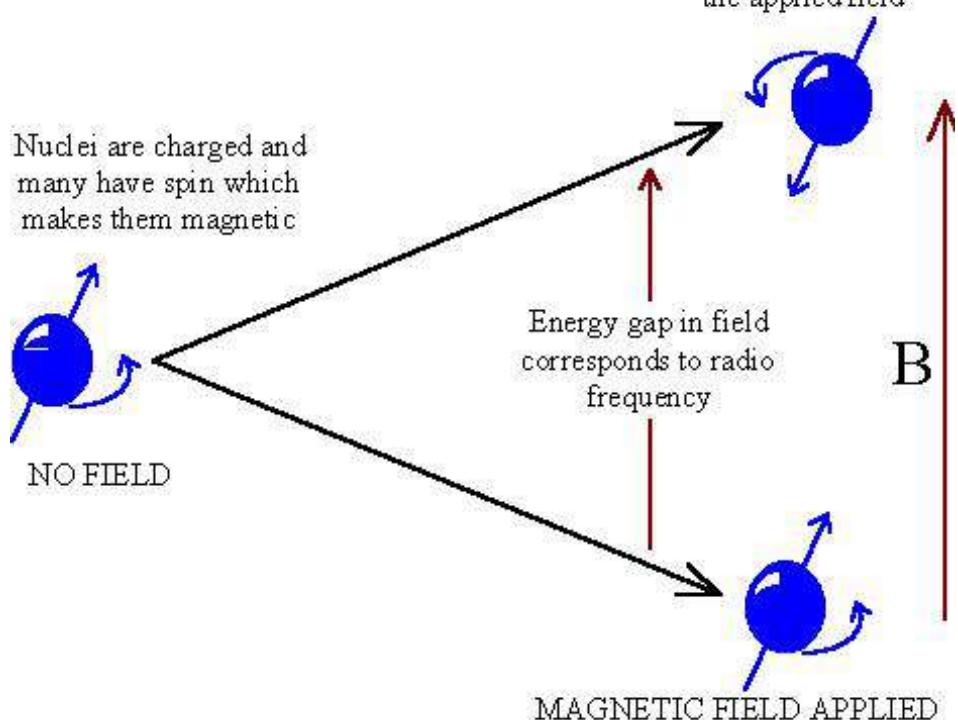
FIGURE 2.2 The $2I+1$ spin or energy states of an electron, ${}^1\text{H}$, or ${}^{13}\text{C}$ and relationships between ΔE , frequency, and external magnetic field.

Number of energy levels = $2I + 1$

Modelo vectorial

THE BASIS OF NMR

The case of the spin half nucleus



¿Cuáles son los núcleos útiles en RMN de sólidos?

- Sensibilidad
- Abundancia natural
- Acoplamiento cuadrupolar

TABLE 2.1 Magnetic Properties of Commonly Studied Species

Nucleus	Natural abundance (%)	Approximate sensitivity at constant B_0 for natural abundance ¹	Resonance frequency at 2.35 T (100 MHz)	Relative magnetic moment (μ)	Relative quadrupole moment (Q)
$I=1/2$ [2]					
¹ H	99.98	1.0	100.0	1.0	—
³ H	—	0.0	106.7	1.07	—
¹³ C	1.1	1.8×10^{-4}	25.1	0.25	—
¹⁵ N ^a	0.4	3.8×10^{-6}	10.1	-0.10	—
¹⁹ F	100.0	0.83	94.1	0.94	—
²⁹ Si ^a	4.7	3.7×10^{-3}	19.9	-0.20	—
³¹ P	100.0	0.07	40.5	0.41	—
Free electron ^a	—	—	65,820.0	-657.4	—
$I=0$ [0]					
¹² C	98.9	—	—	—	—
¹⁶ O	99.9	—	—	—	—
²⁸ Si	92.3	—	—	—	—
³⁰ Si	3.1	—	—	—	—
³² S	94.8	—	—	—	—
³⁴ S	4.4	—	—	—	—
$I=1$ [3]					
² H	0.02	1.5×10^{-6}	15.4	0.31	0.17
¹⁴ N	99.6	1.0×10^{-3}	7.2	0.14	1.0
$I=3/2$ [4]					
¹¹ B	80.4	0.13	32.1	0.96	2.2
²³ Na	100.0	0.09	26.5	0.79	9.3
³³ S	0.8	1.7×10^{-5}	7.7	0.23	-4.0
³⁵ Cl	75.5	3.6×10^{-3}	9.8	0.23	5.0
³⁷ Cl	24.5	6.6×10^{-4}	8.2	0.25	-4.0
⁷⁹ Br	50.5	0.04	25.1	0.75	20.7
⁸¹ Br	49.5	0.05	27.0	0.81	17.6
$I=5/2$ [6]					
¹⁷ O ^a	0.04	1.1×10^{-5}	13.6	-0.68	-1.6
¹²⁷ I	100.0	0.09	20.0	1.00	37.5
$I=3$ [7]					
¹⁰ B	19.7	3.9×10^{-3}	10.7	0.64	4.6

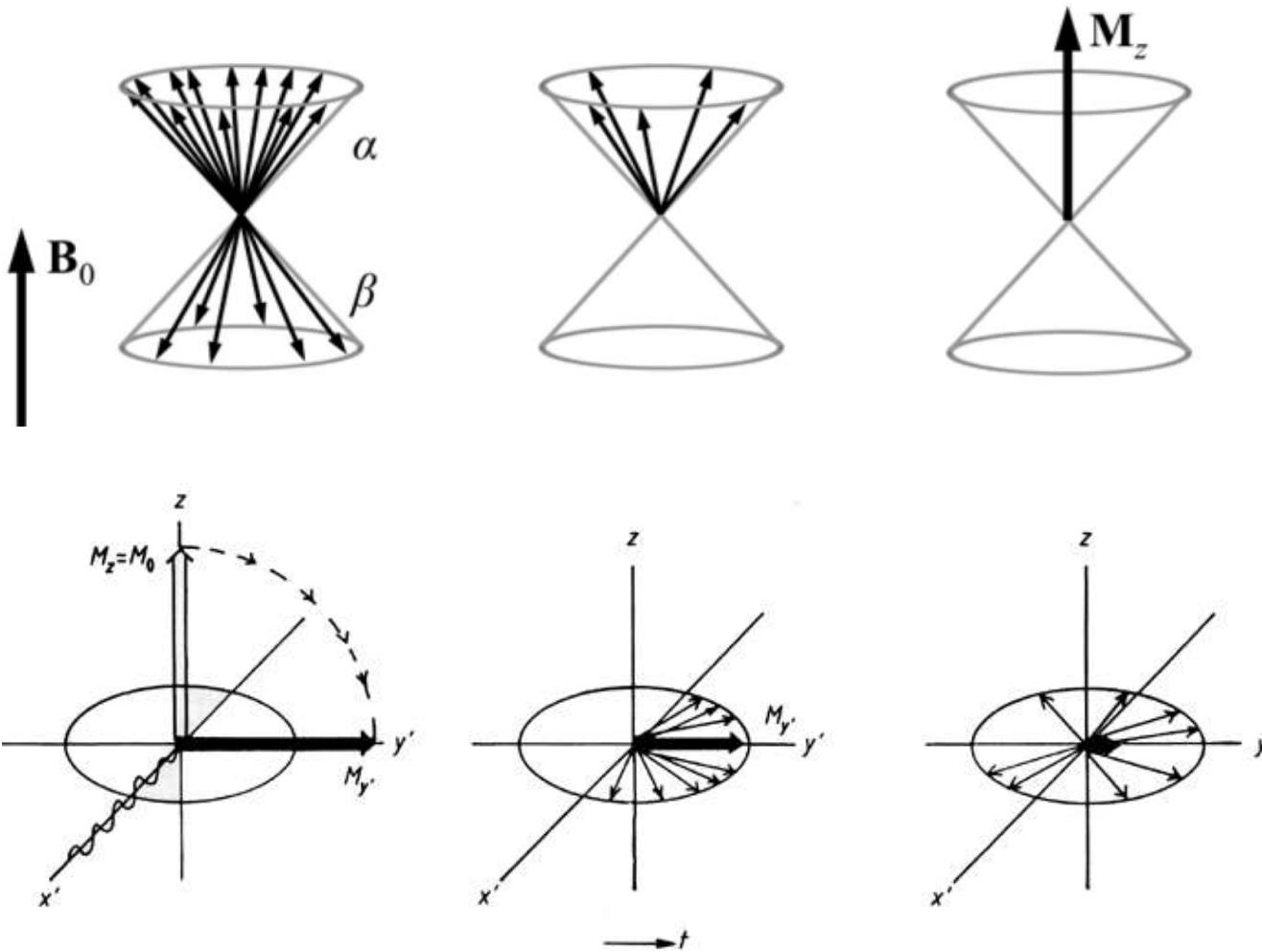
Symbols: [], number of energy levels;

^a, negative magnetic moment;

^{*}, most useful.

¹Source: Data from *Bruker Almanac* adjusted for natural abundance.

Modelo vectorial

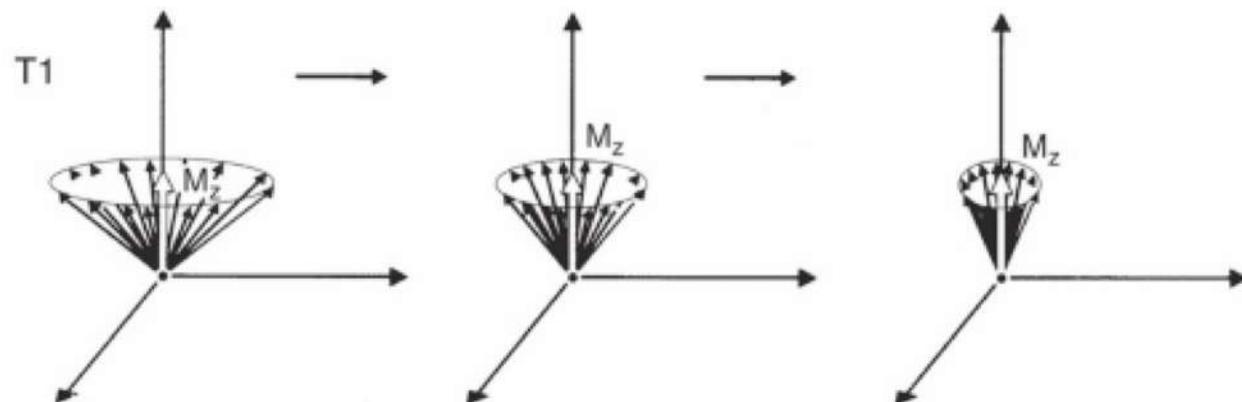


Relajación T_1 (spin-lattice relaxation)

The spin-lattice (or longitudinal) relaxation time T_1 quantifies the rate of transfer of energy from the nuclear spin system to the neighboring molecules (the lattice). This is relaxation in the z-direction and leads to restoration of Boltzmann equilibrium.

Processes for T_1

1. magnetic dipole-dipole interaction,
2. electric quadrupole interaction,
3. chemical shift anisotropy interaction,
4. scalar-coupling interaction,
5. spin-rotation interaction.

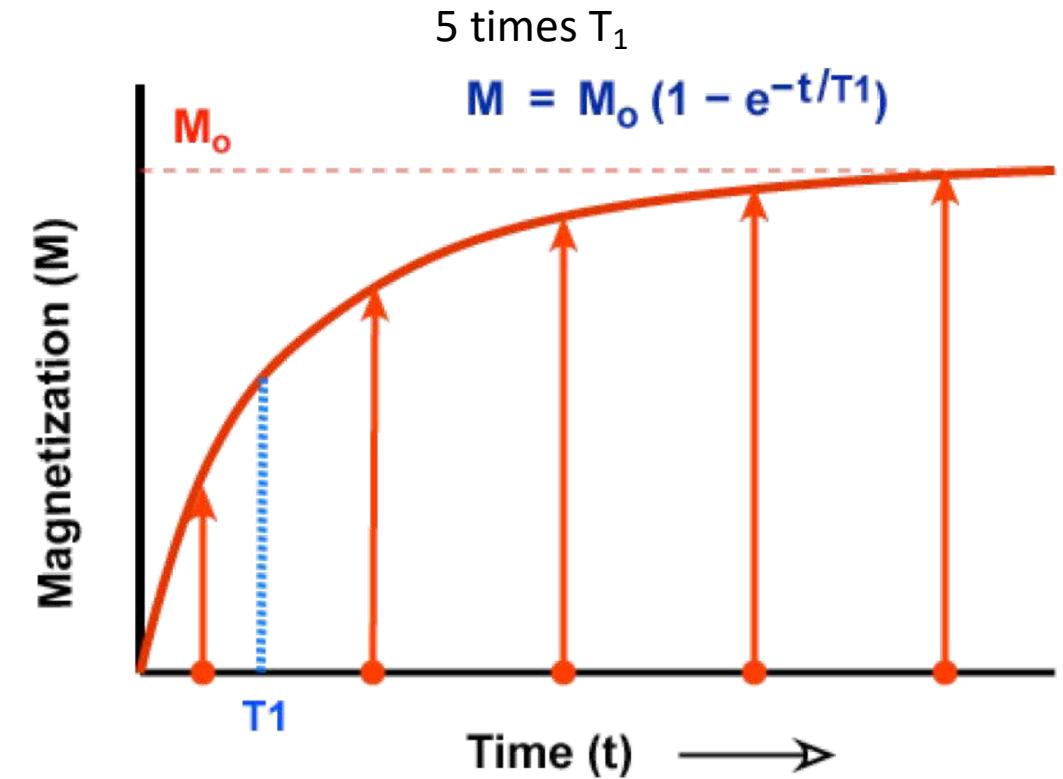
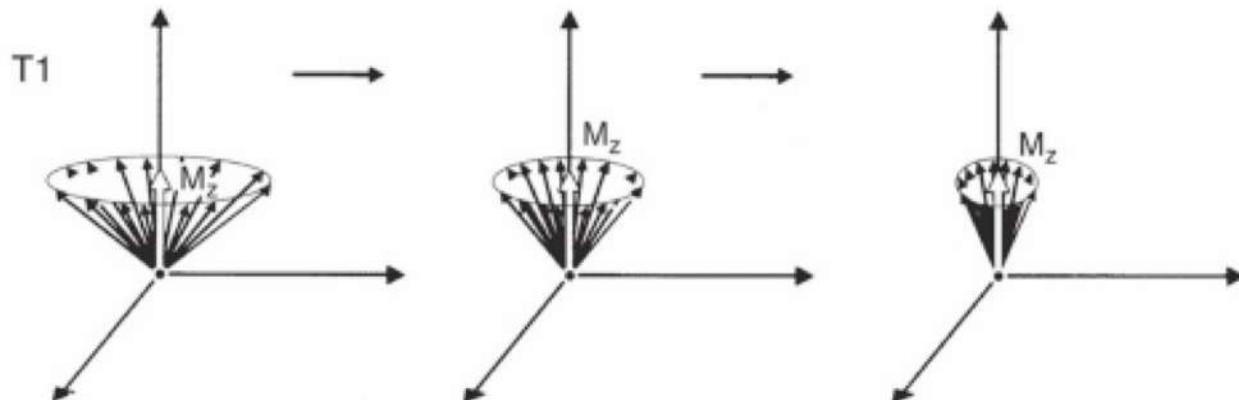


Two magnets interacting (**moving**) and exchanging thermal energy to the lattice

T_1 relaxation (spin-lattice)

The spin-lattice (or longitudinal) relaxation time T_1 quantifies the rate of transfer of energy from the nuclear spin system to the neighboring molecules (the lattice). This is relaxation in the z-direction and leads to restoration of Boltzmann equilibrium.

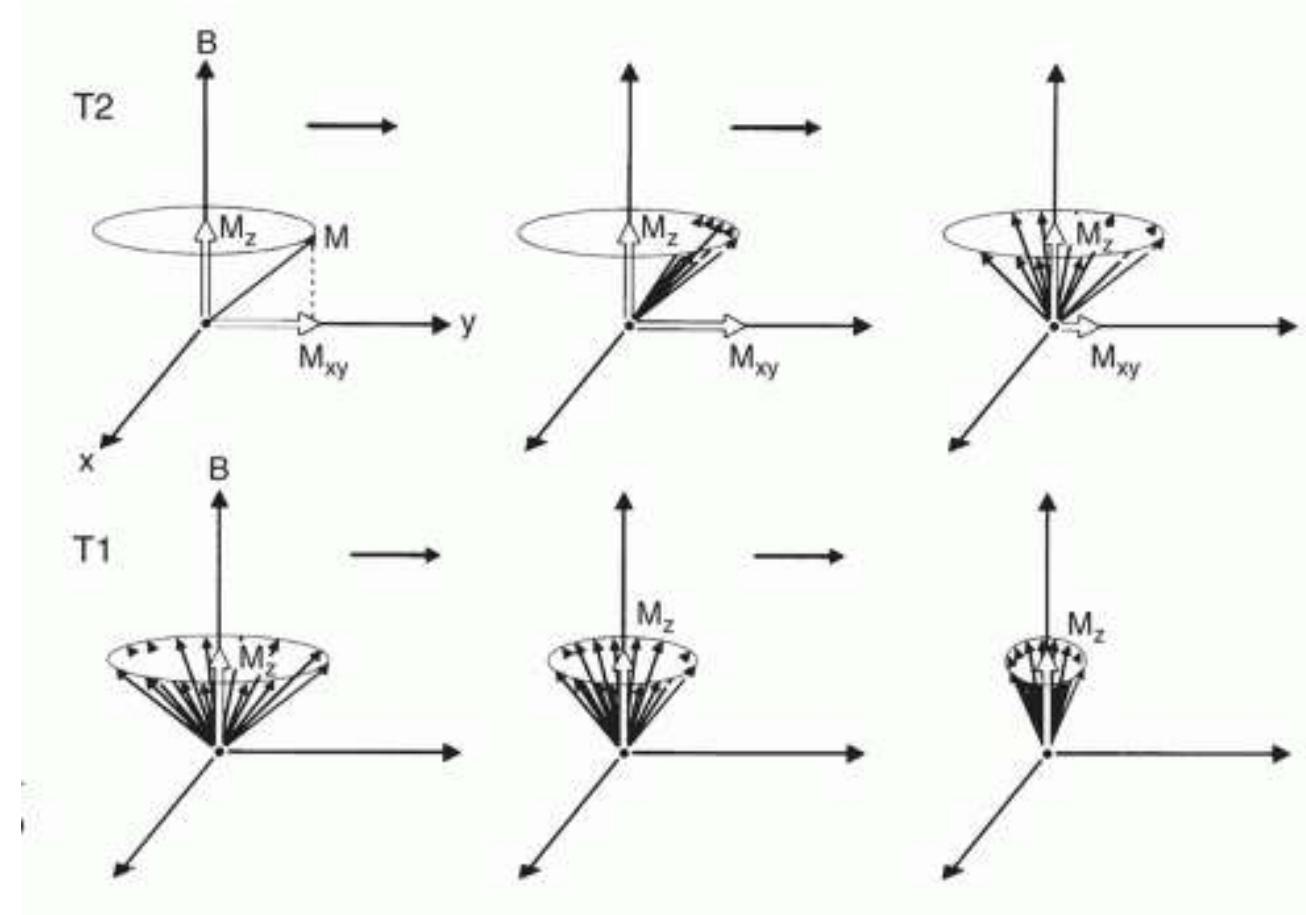
2 magnets interacting (**moving**) and exchanging thermal energy to the lattice



T_2 relaxation (spin-spin)

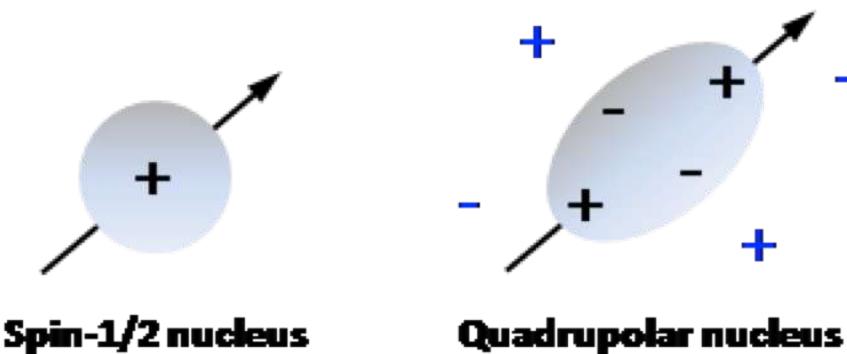
Spin-spin (or *transverse*) relaxation time T_2 is used to quantify the rate of the decay of the magnetization within the xy plane.

After a 90° pulse the nuclear spins are aligned in one direction (are said to be phase coherent), but this arrangement is gradually lost (e.g., due to field inhomogeneities and/or direct interactions between the spins without energy transfer to the lattice).

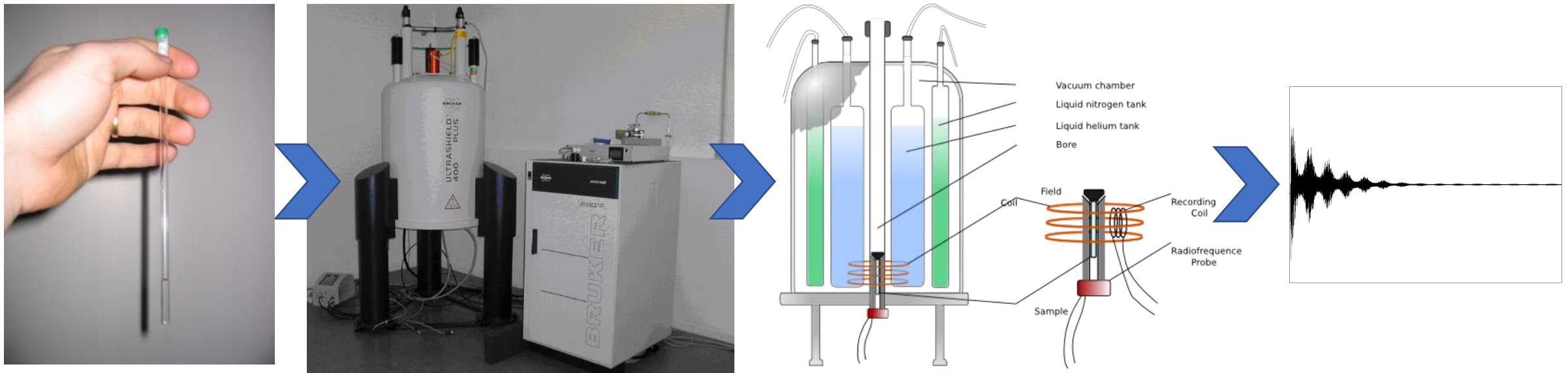


Relajación cuadrupolar (Q)

- Se observa en nucleos cuyos valores de I sean más la unidad o fraccionales mayores a $1/2$
- La distribución de la carga no es esférica sino ellipsoidal y dentro de campo B_0 esto causa una relajación ultrarrápida y ensancha la señal.
- Valor grande de Q: ^{153}Eu
- Valor Q mediano: ^{79}Br , ^{81}Br , and ^{127}I
- Bajo valor de Q : ^2H , ^{14}N , ^{17}O , ^{10}B , ^{11}B , ^{33}S , ^{35}Cl and ^{37}Cl



¿Cómo obtiene un estudio de RMN en disolución?



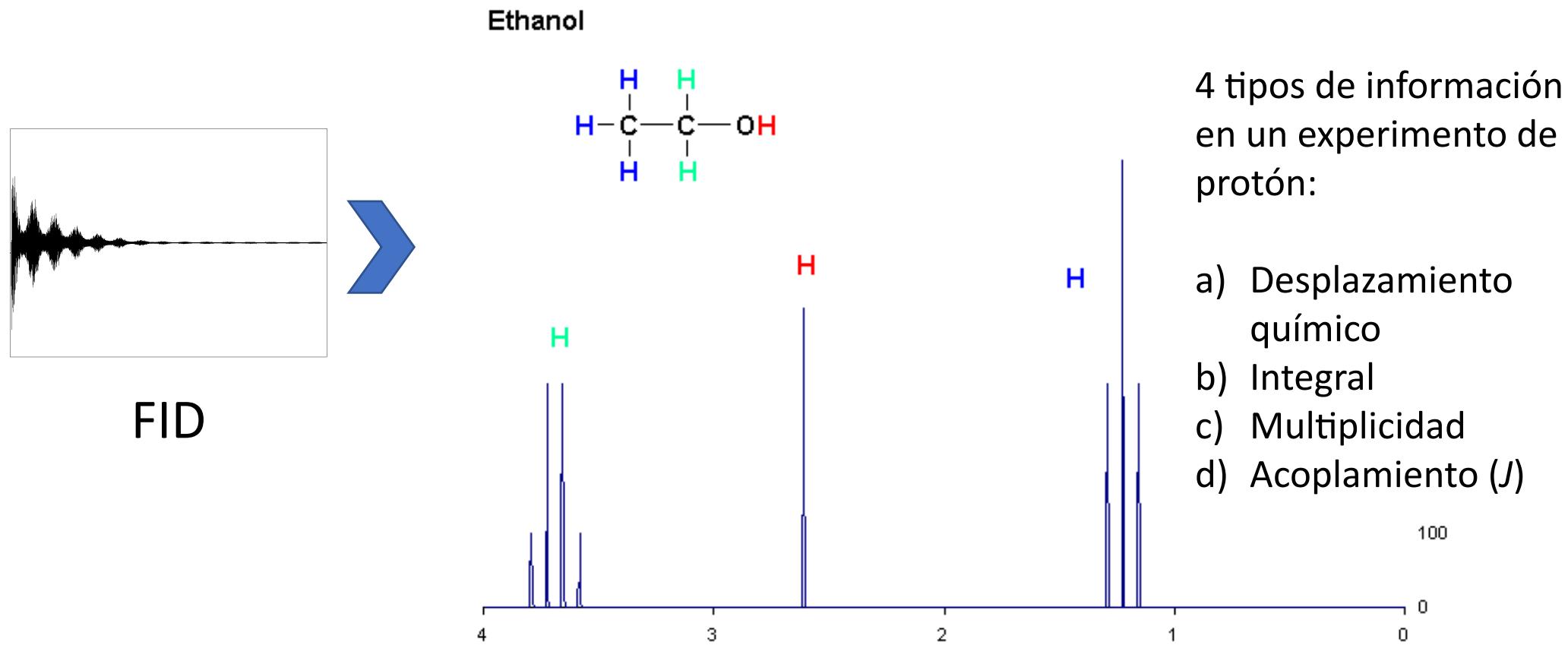
Preparar la
muestra

Insertar al
equipo

Aplicar pulsos
de
radiofrecuencia

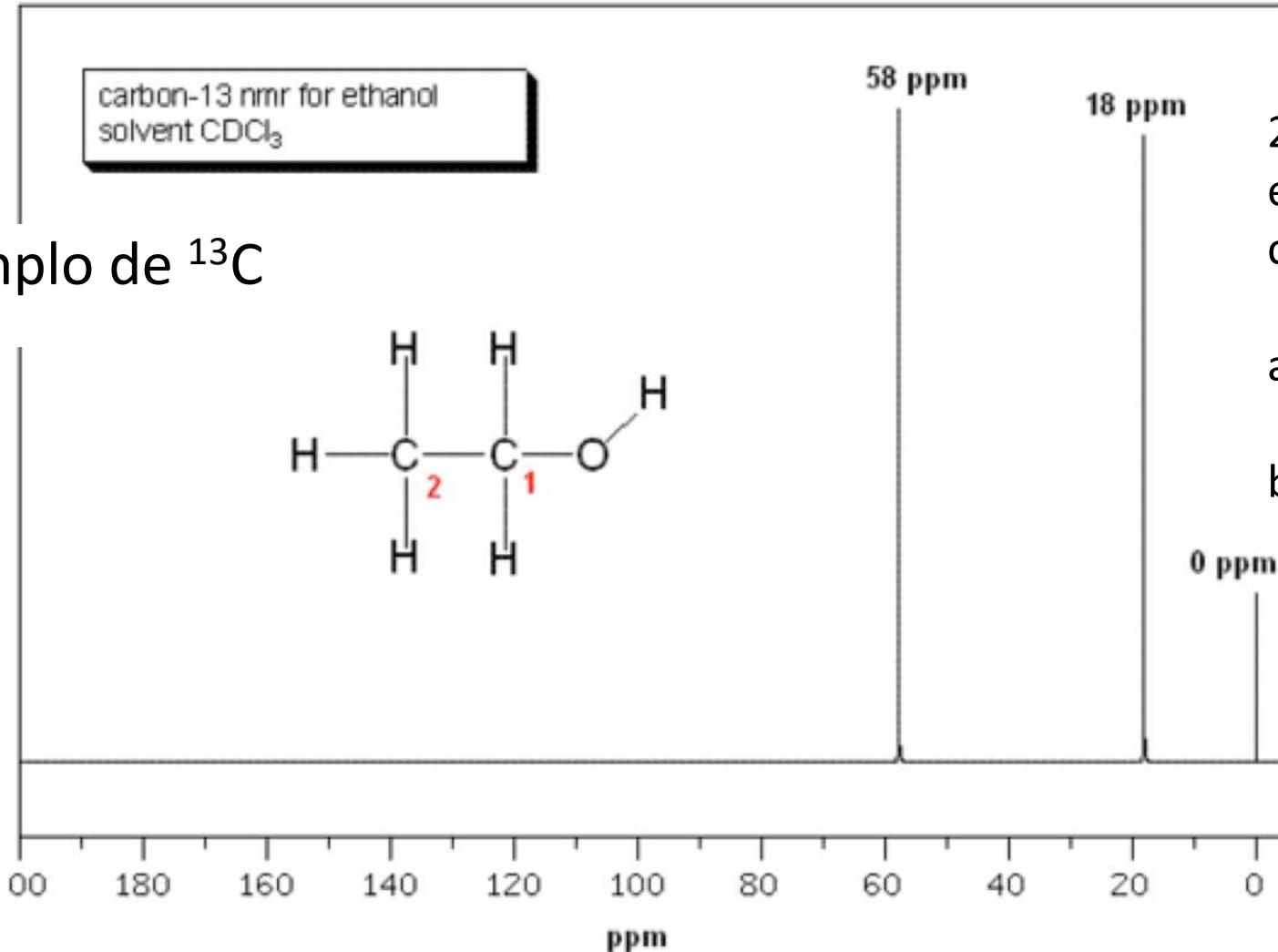
FID

¿Cómo obtiene la RMN en disolución?



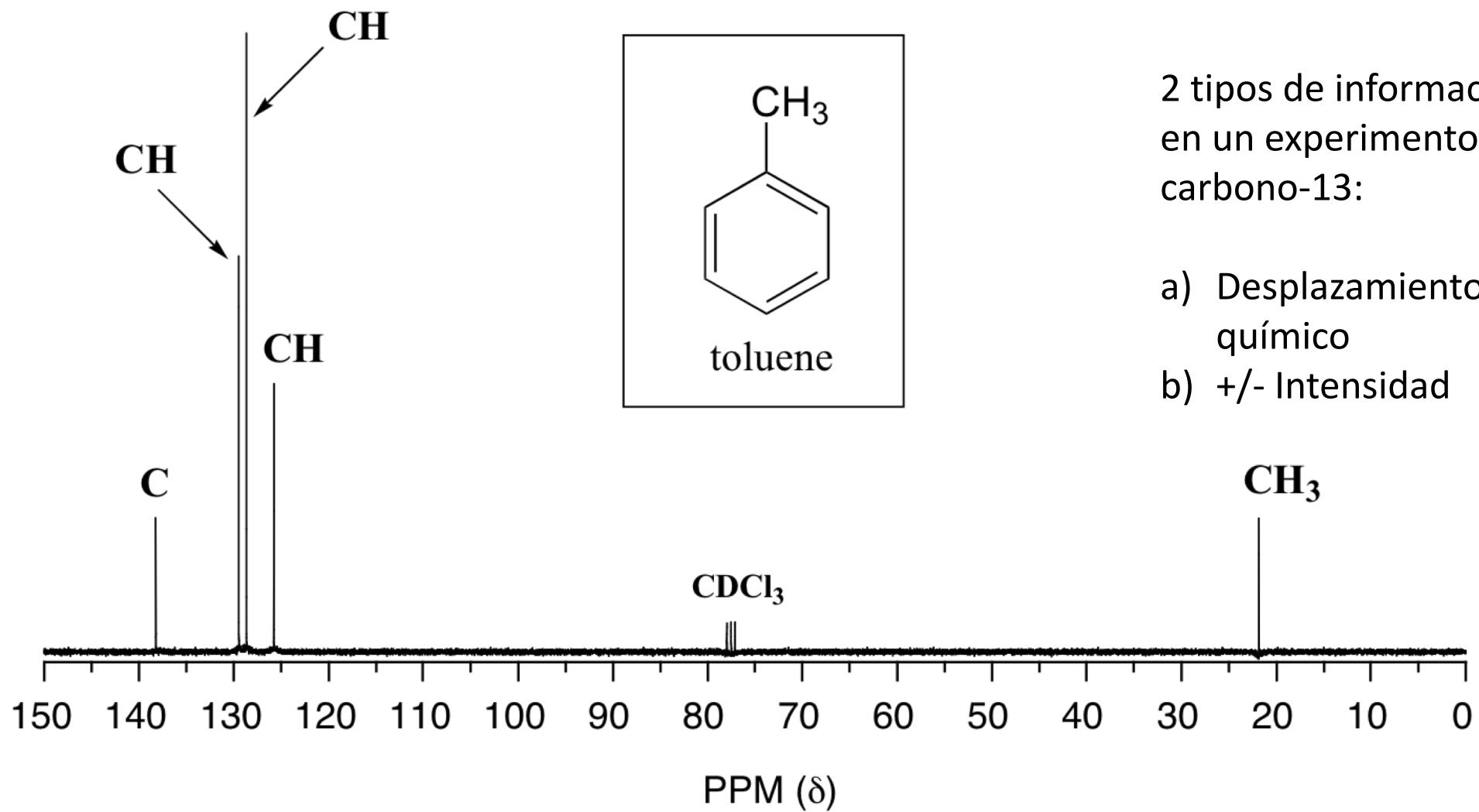
¿Cómo interpretar un estudio de RMN en disolución?

- Ejemplo de ^{13}C



2 tipos de información
en un experimento de
carbono-13:

- a) Desplazamiento
químico
- b) Intensidad



Ventajas de la RMN de sólidos

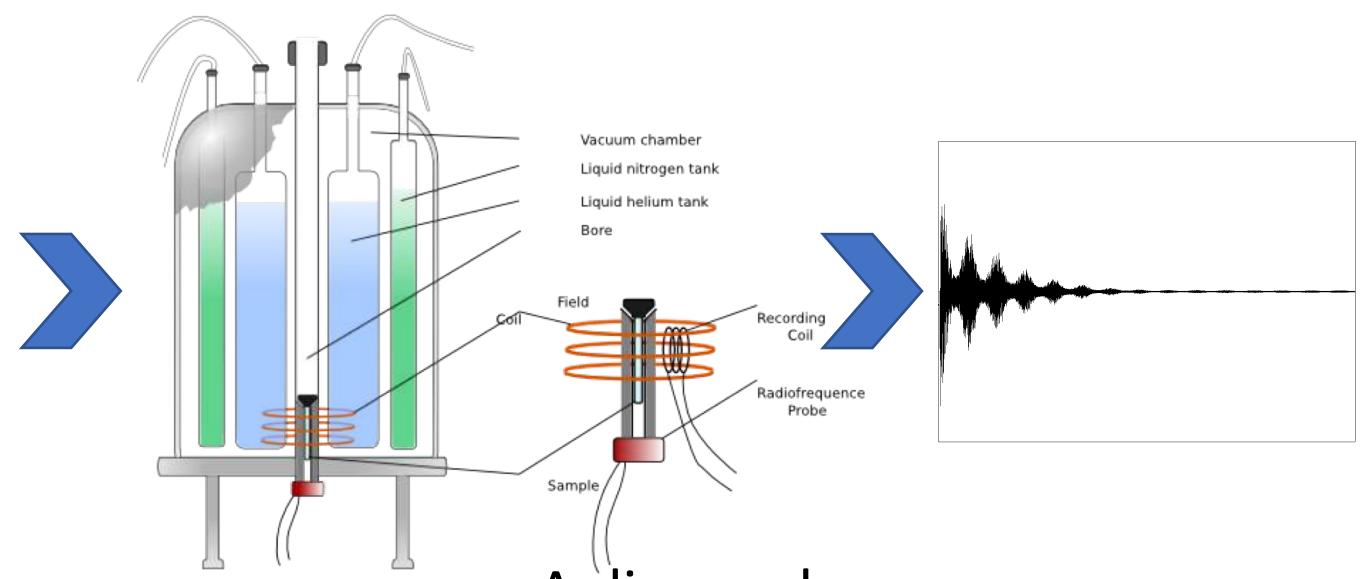
- Se pueden estudiar muestras que no cumplen con los requisitos para un estudio de difracción
- RMN en el estado sólido permite estudiar propiedades como desorden molecular, movimiento interno y reactividad química
- Permite estudiar sustancias puras, mezclas y sólidos amorfos
- Se pueden identificar diferentes arreglos cristalinos por su desplazamiento químico característico



¿Cómo se obtiene la RMN en sólidos?



Preparar la muestra



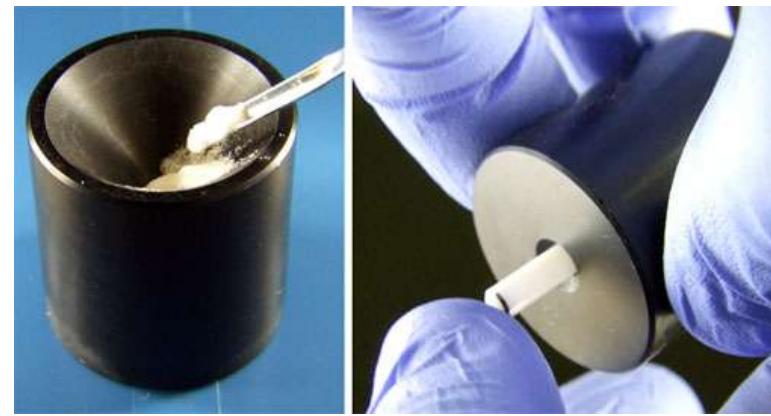
Insertar al equipo

Aplicar pulsos de radiofrecuencia

FID

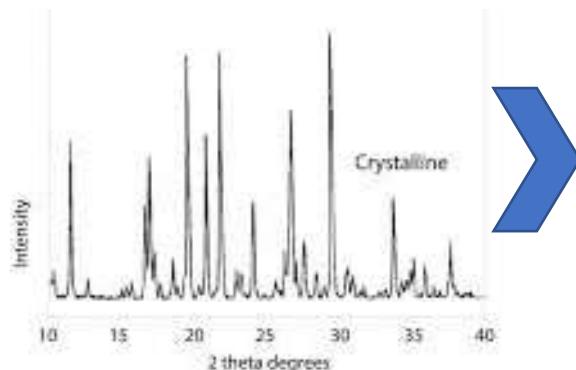
¿Cómo se trabaja la muestra?

- La muestra debe colocarse dentro de un tubo llamado rotor y se introduce con la ayuda de un pistilo lo que requiere la aplicación de presión.

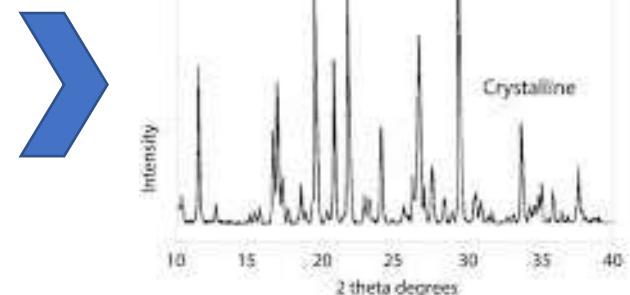


¿Cómo se trabaja la muestra?

- Una vez dentro del rotor, la muestra se gira muy rápido y puede causar una deshidratación, compresión excesiva y cambio de polimorfo
- Se recomienda tomar una difracción de polvos antes y después del experimento para confirmar la pureza cristalina



RMN de
sólidos

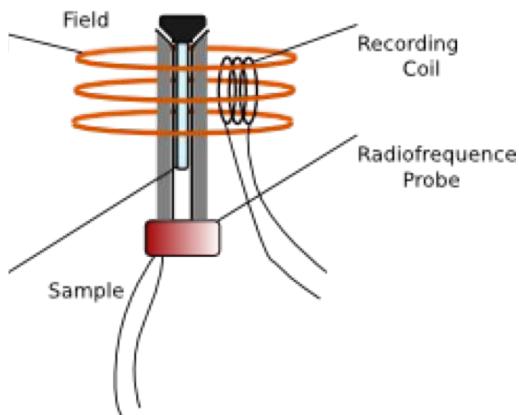


¿Cuál es la técnica de RMN más empleada en sólidos orgánicos y organometálicos?

CPMAS

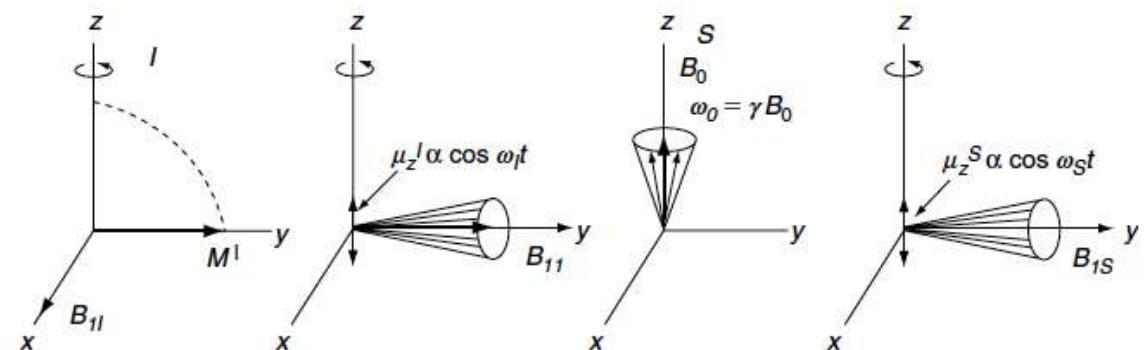
CPMAS

- Cross Polarization recae en la transferencia de polarización de un núcleo abundante (^1H o ^{19}F) hacia uno de poca abundancia y baja sensibilidad magnética: ^{13}C , ^{29}Si , etc.
- Condición de Hartman-Hahn:



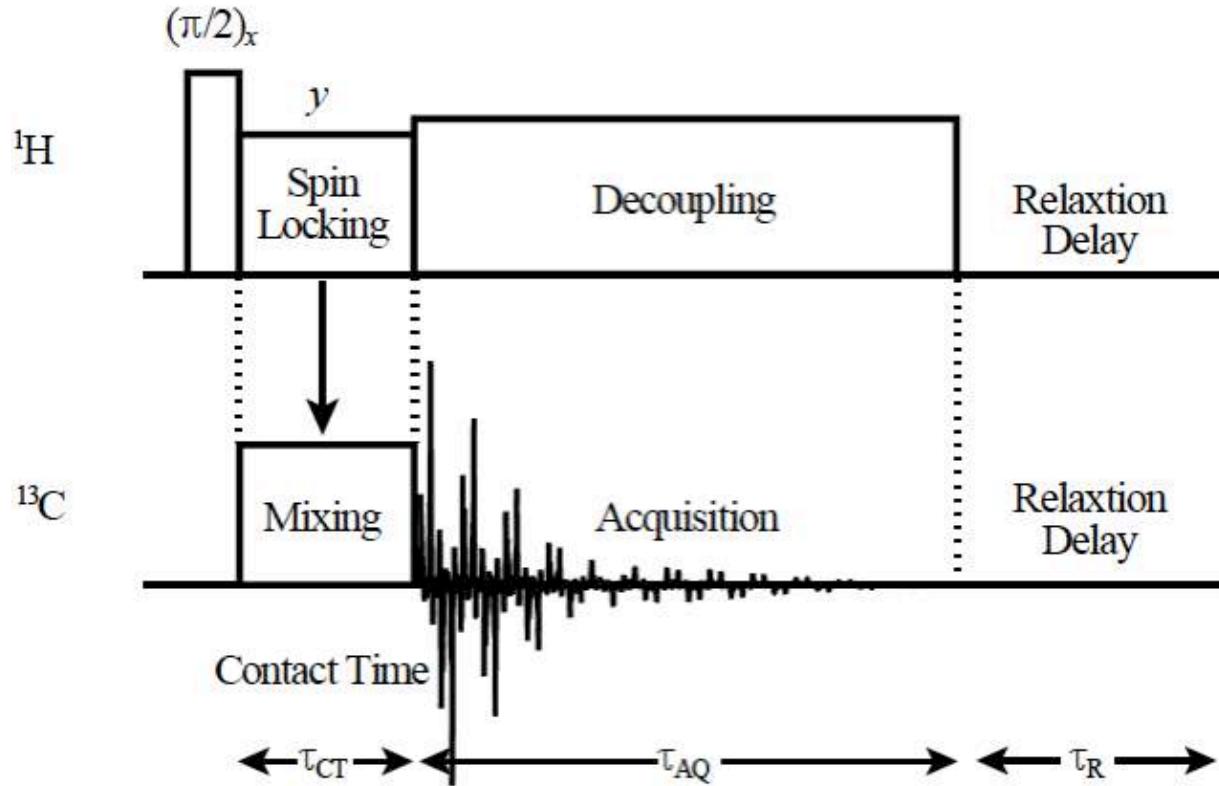
$$\gamma_I B_{1I} = \omega_I = \omega_S = \gamma_S B_{1S}$$

γ Constante giromagnética
 B Campo magnético aplicado



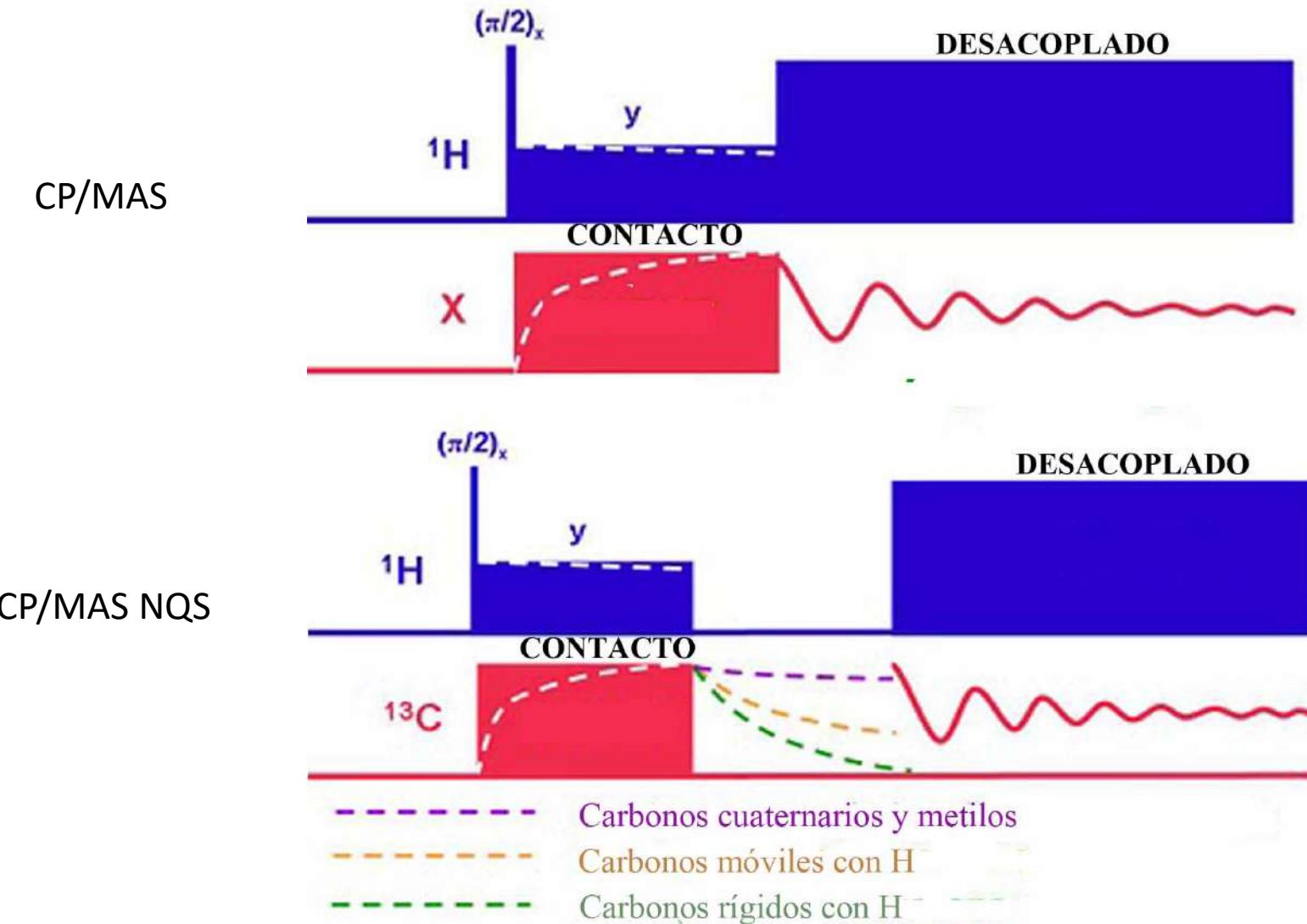
Spin-lock

Cross Polarization



a) Yannoni, C. S. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 201. b) Alemany, L. B.; Grant, D. M.; Alger, T. D.; Pugmire, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6697.

^{13}C CPMAS

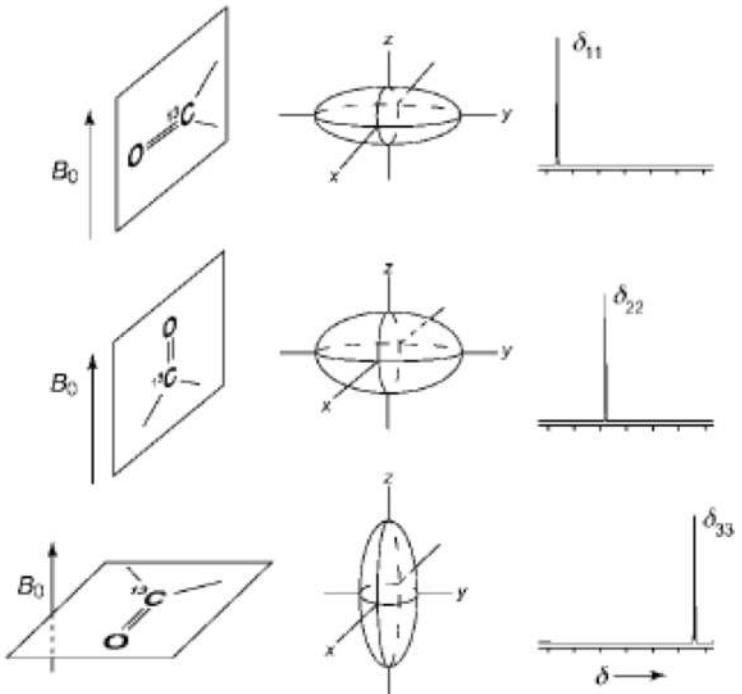


a) Yannoni, C. S. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 201. b) Alemany, L. B.; Grant, D. M.; Alger, T. D.; Pugmire, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6697.

Factores que ensanchan las señales en RMN de sólidos

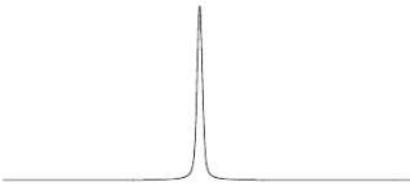
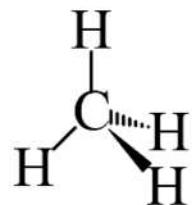
MAS

CPMAS. Anisotropía del desplazamiento químico (CSA)



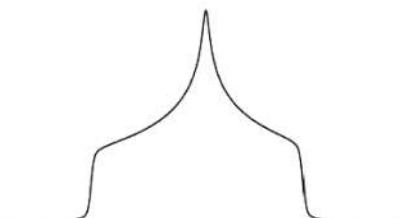
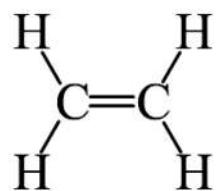
- El desplazamiento químico es anisotrópico, depende de la orientación de la molécula respecto a B_0
- En una muestra cristalina todas las orientaciones son igualmente probables

CPMAS. Anisotropía del desplazamiento químico (CSA)



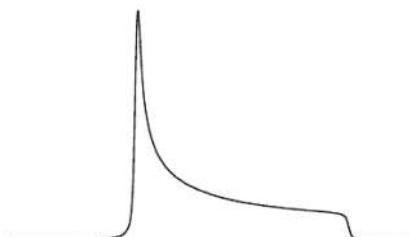
Simetría esférica:

La protección es similar en todas las direcciones



Simetría no axial:

La protección es diferente en tres direcciones

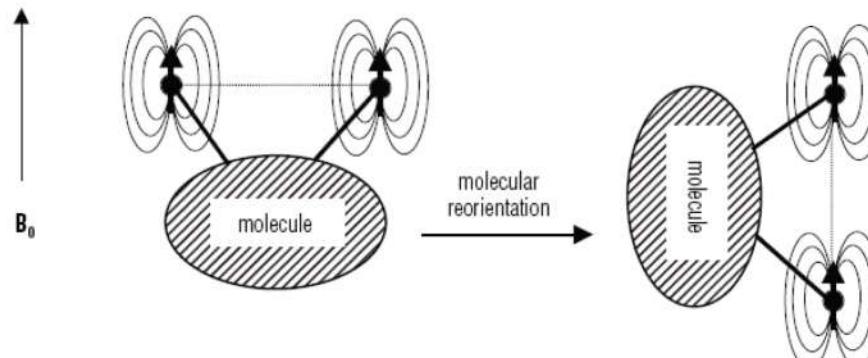


Simetría axial:

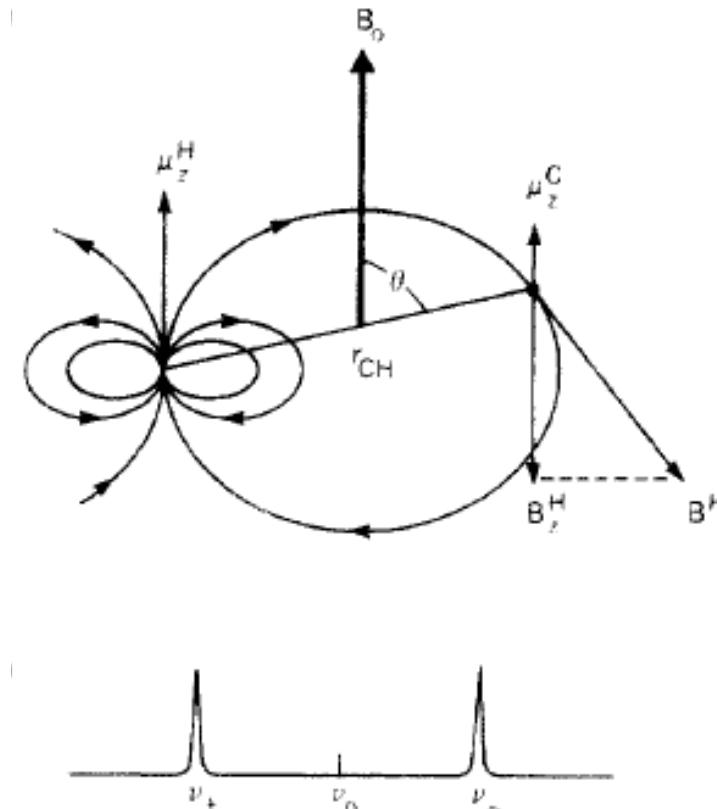
Si la molécula se encuentra paralela a \mathbf{B}_0 la protección es máxima. Si la molécula está perpendicular la desprotección es máxima

CPMAS. Acoplamiento dipolar heteronuclear

- B_z^H se agregará o substraerá del campo magnético principal B_0 causando un desplazamiento de la resonancia de ^{13}C
- Diferentes distancias C-H resultan en una distribución de acoplamientos dipolares



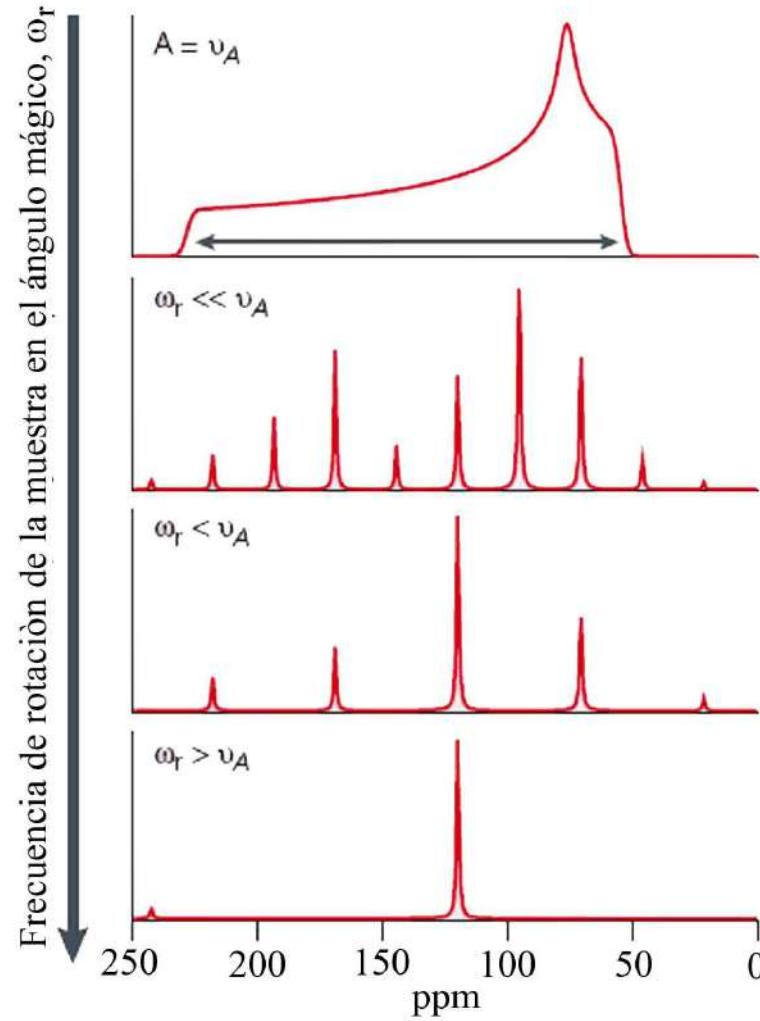
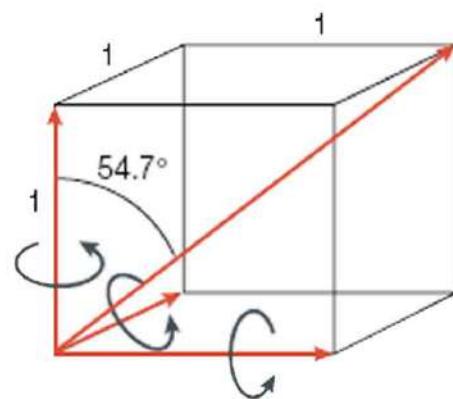
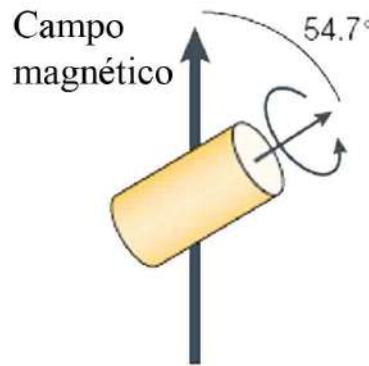
Nuclear Pair	Internuclear Distance	R^{DD} (Hz)
$^1\text{H}, ^1\text{H}$	10 \AA	120 kHz
$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$	1 \AA	30 kHz
$^1\text{H}, ^{13}\text{C}$	2 \AA	3.8 kHz



$$\Delta\nu_{CH} = \frac{\gamma_c}{2\pi} (B_0 \pm B_z^H)$$

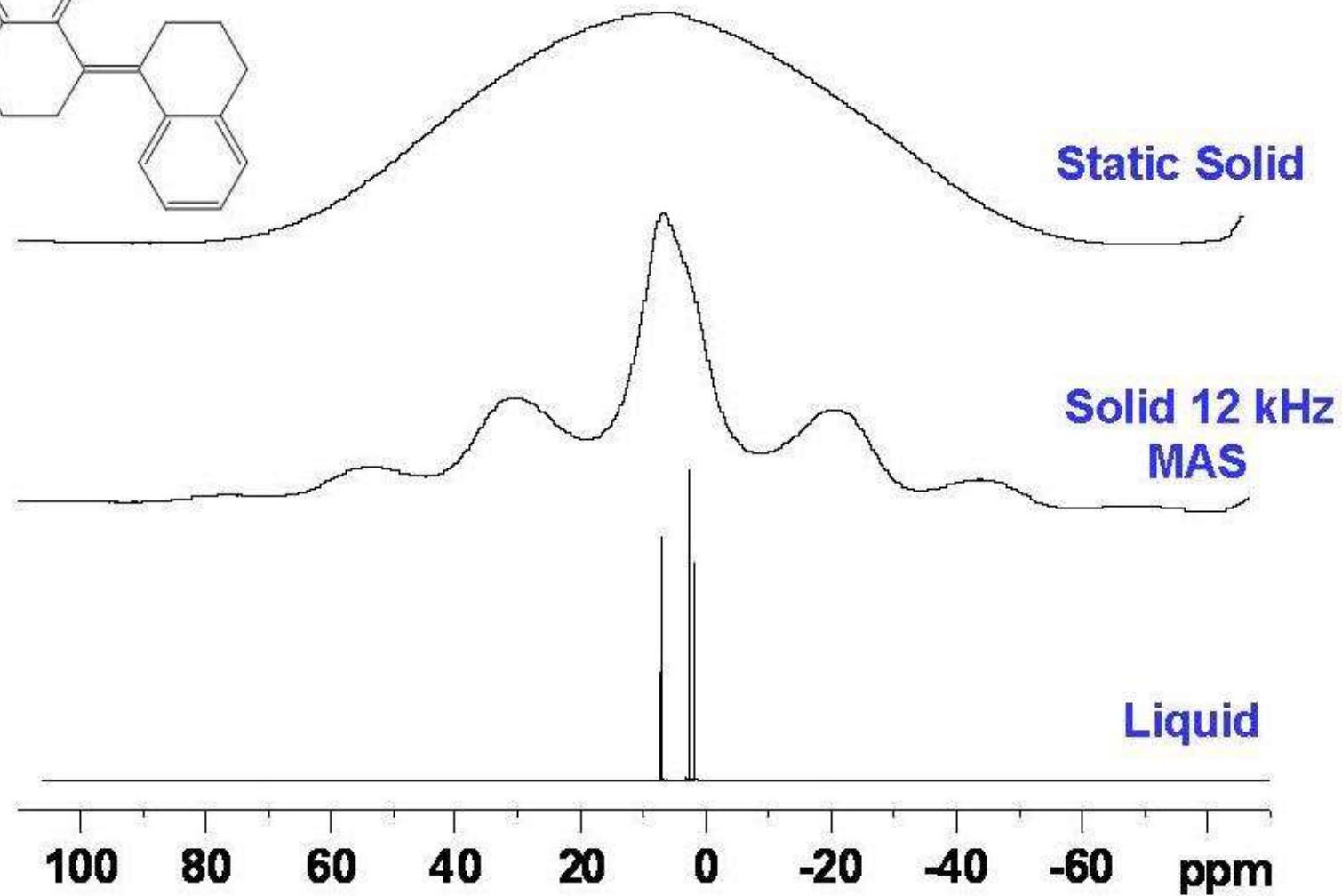
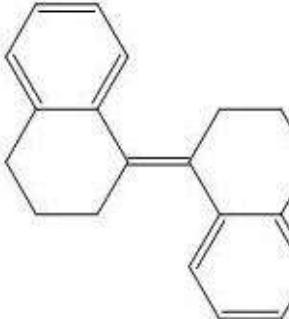
$$B_z^H = \frac{\mu_z^H}{r_{CH}^3} (1 - 3\cos^2\theta)$$

CPMAS. Magic Angle Spinning



$$B_z^H = \frac{\mu_z^H}{r_{CH}^3} (1 - 3\cos^2\theta)$$

¹H NMR of Organic Solids

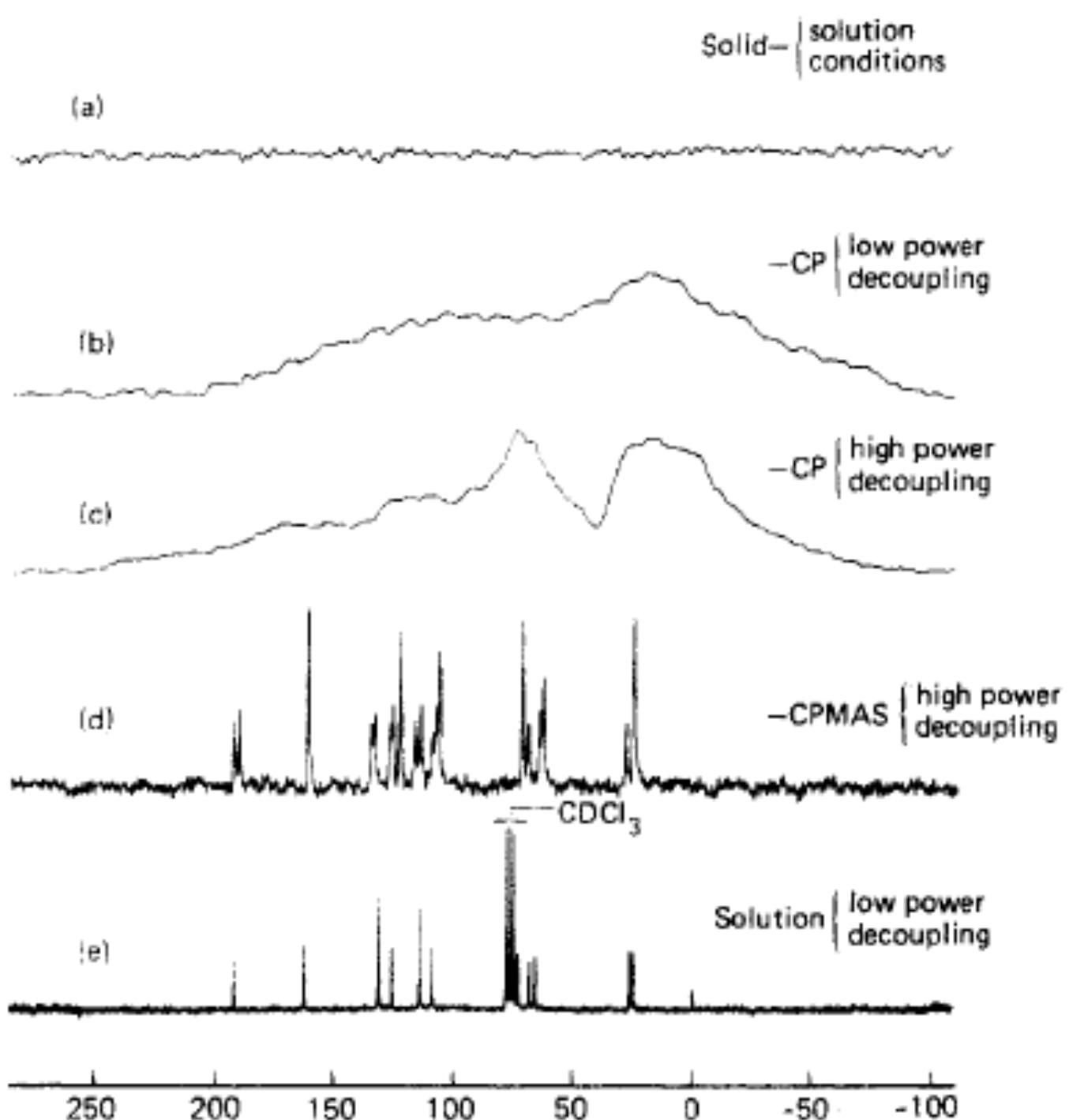
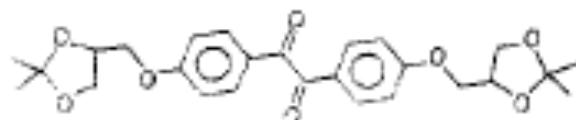


Diferencias entre RMN en disolución y en sólidos. El experimento CP-MAS

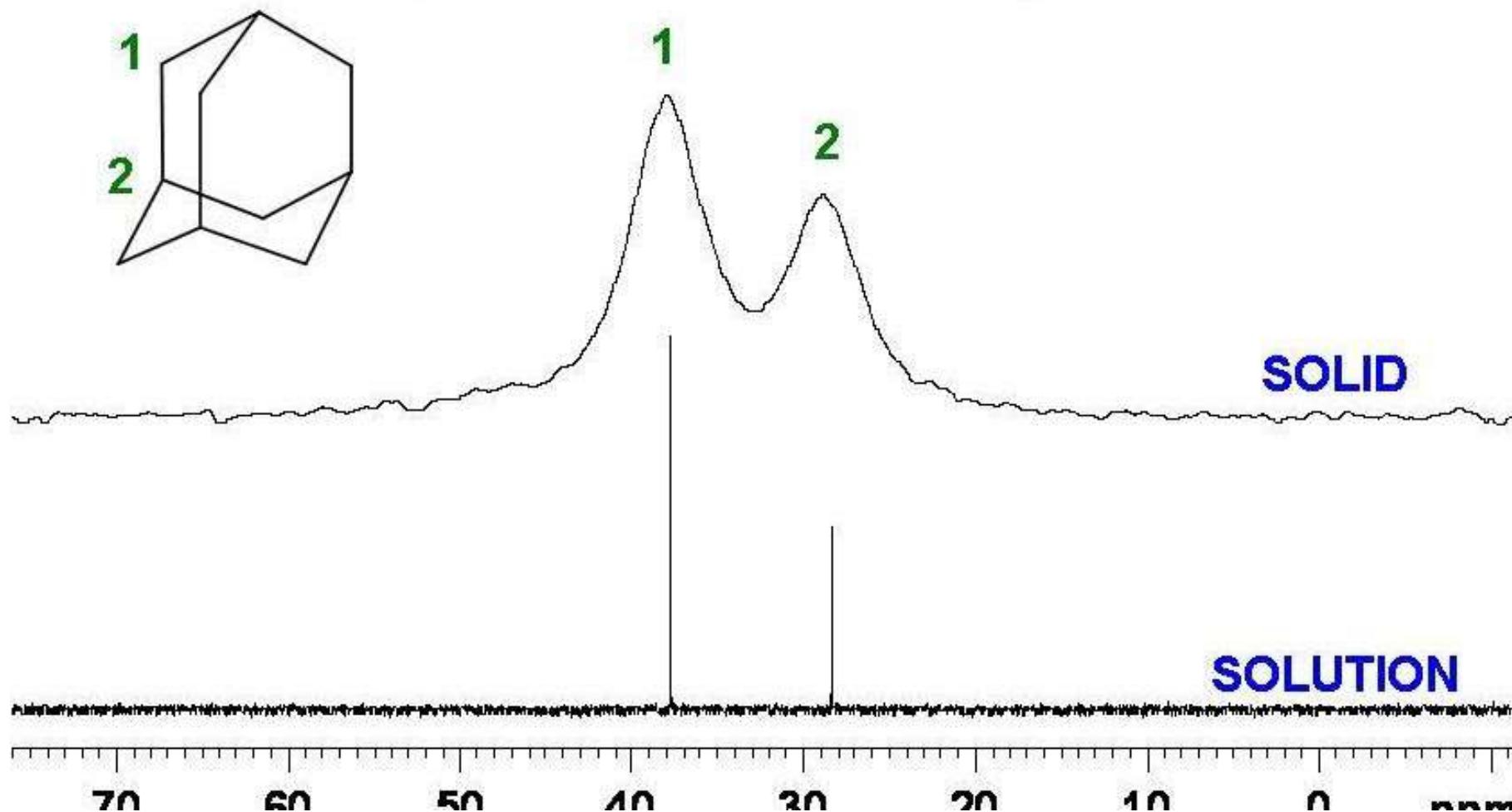
^{13}C es muy poco sensible
dentro del espectrómetro

La abundancia natural de
 ^{13}C es 1.1%

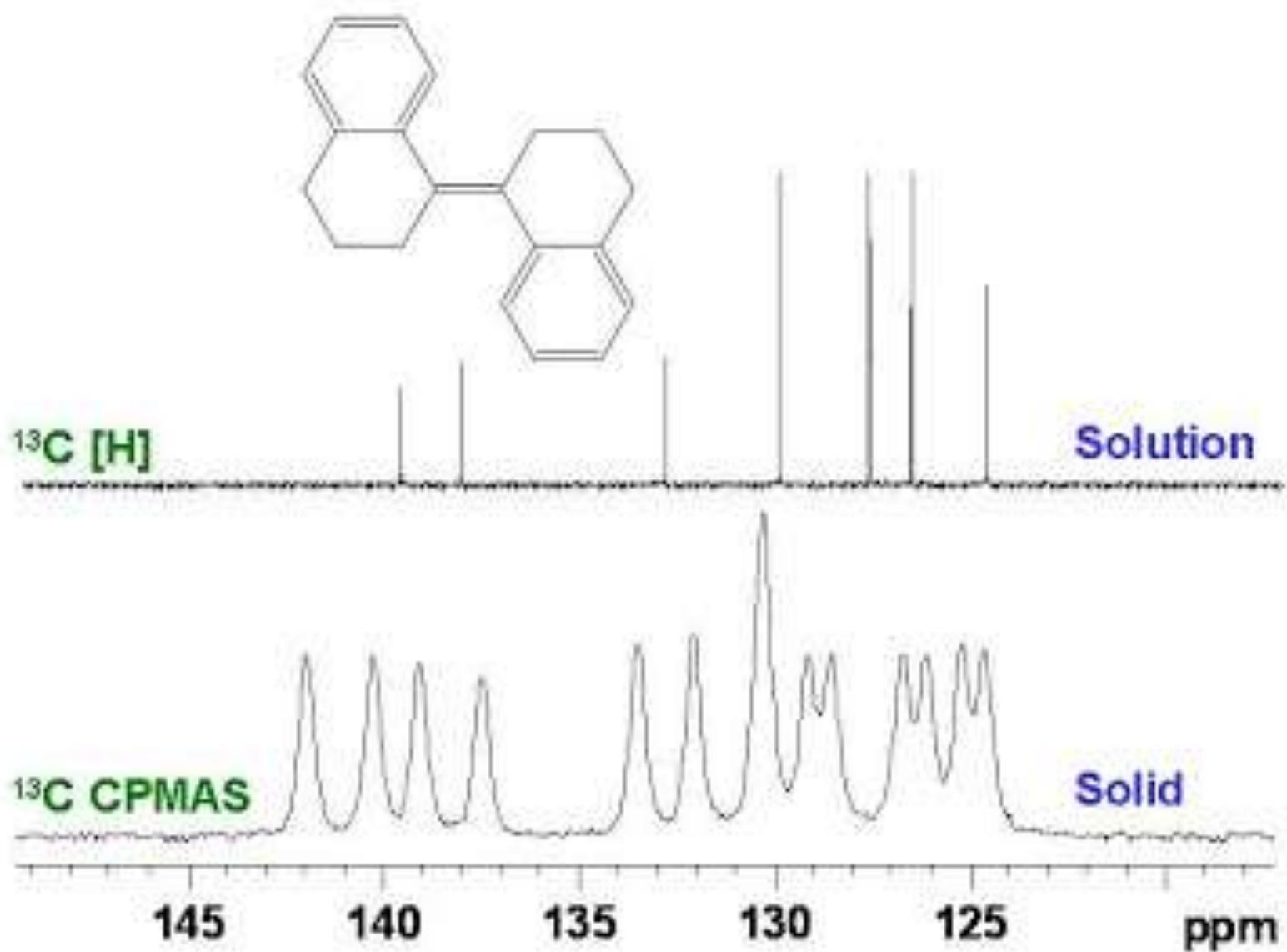
^{13}C CPMAS



¹³C NMR Spectra of Solid and Solution State Adamantane in a High Resolution NMR Spectrometer for Liquids

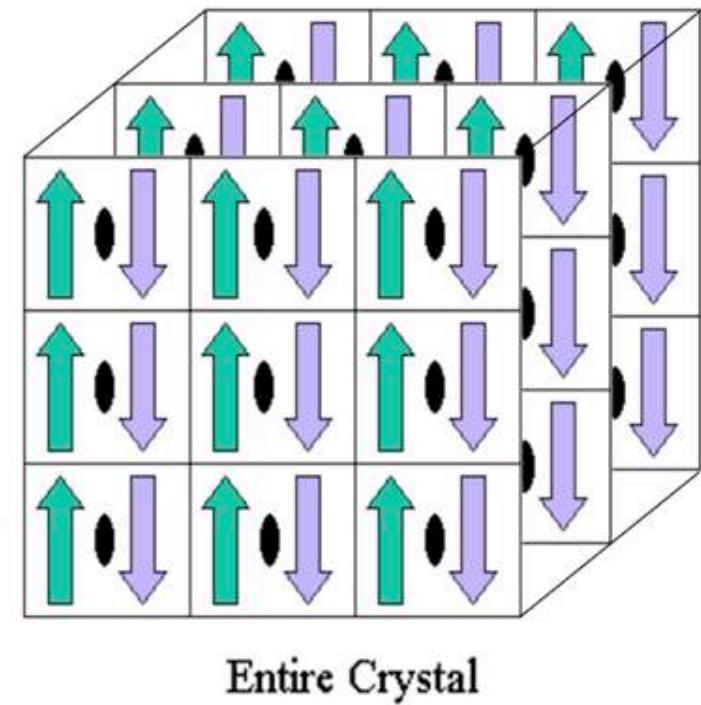
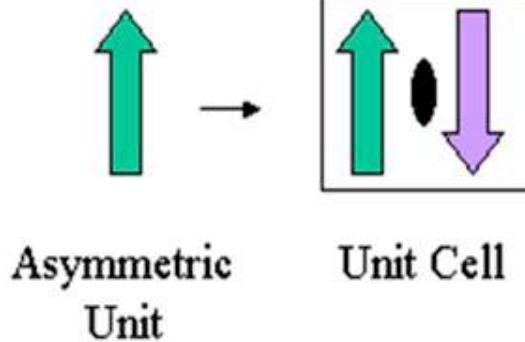
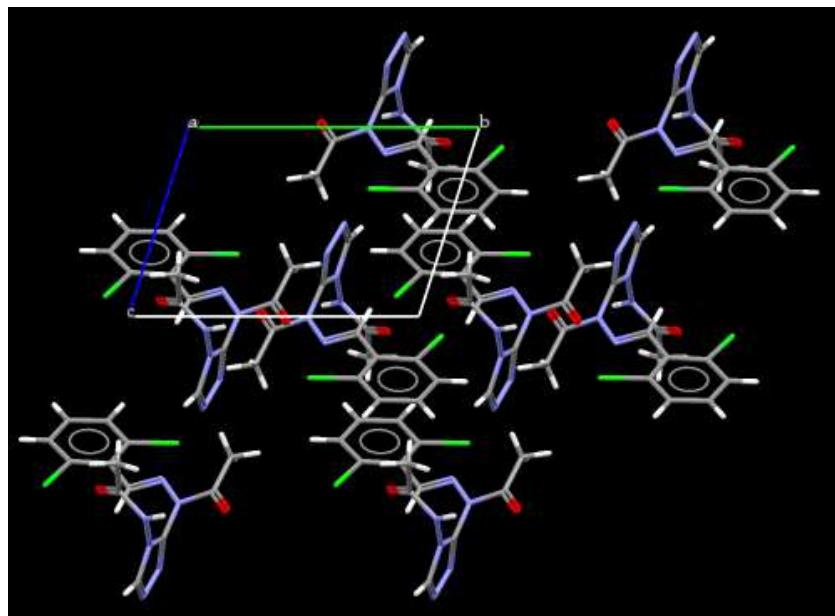


Solution State NMR vs Solid State MAS NMR



Cristal

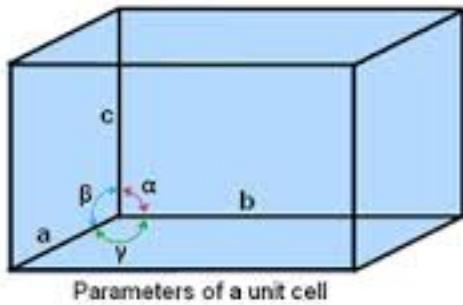
El arreglo cristalino es la propagación de la celda unitaria en tres dimensiones



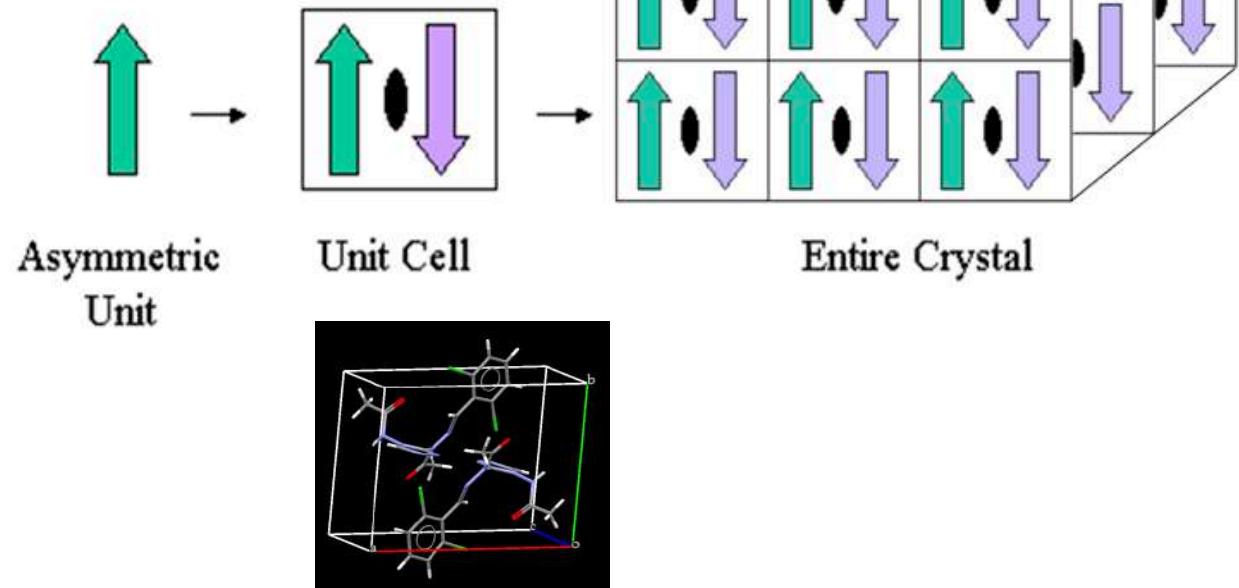
Celda unitaria (Z)

La celda unitaria es la representación irreducible del arreglo cristalino.

Debe contener al menos una molécula, pero puede contener dos o más moléculas completas



Parámetros de celda

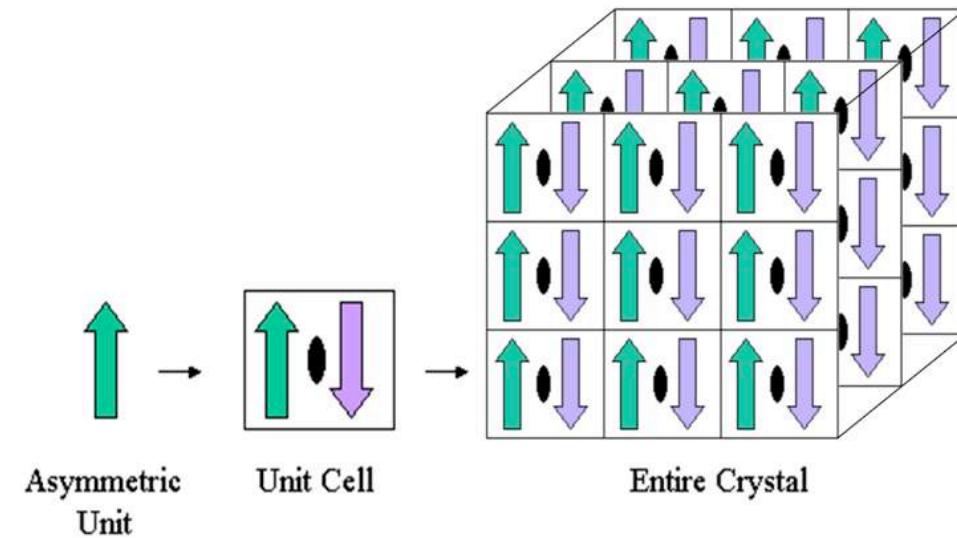


Unidad asimétrica (Z')

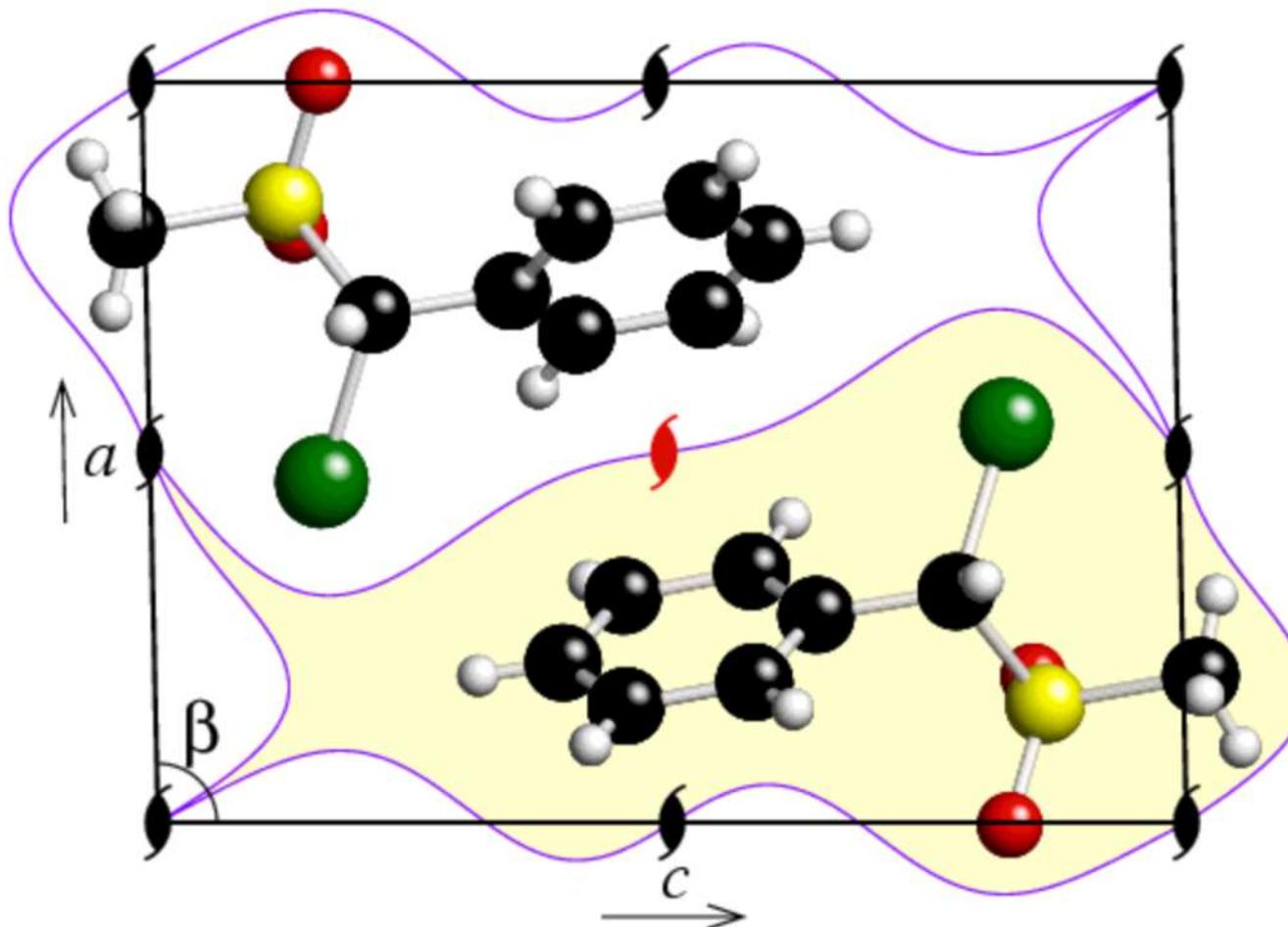
La unidad asimétrica es la representación geométrica irreducible de la molécula.

Puede ser fraccional (moléculas muy simétricas, $Z' = 0.5$) o

Puede ser en números enteros (moléculas irregulares, $Z'=1, 2$, etc)

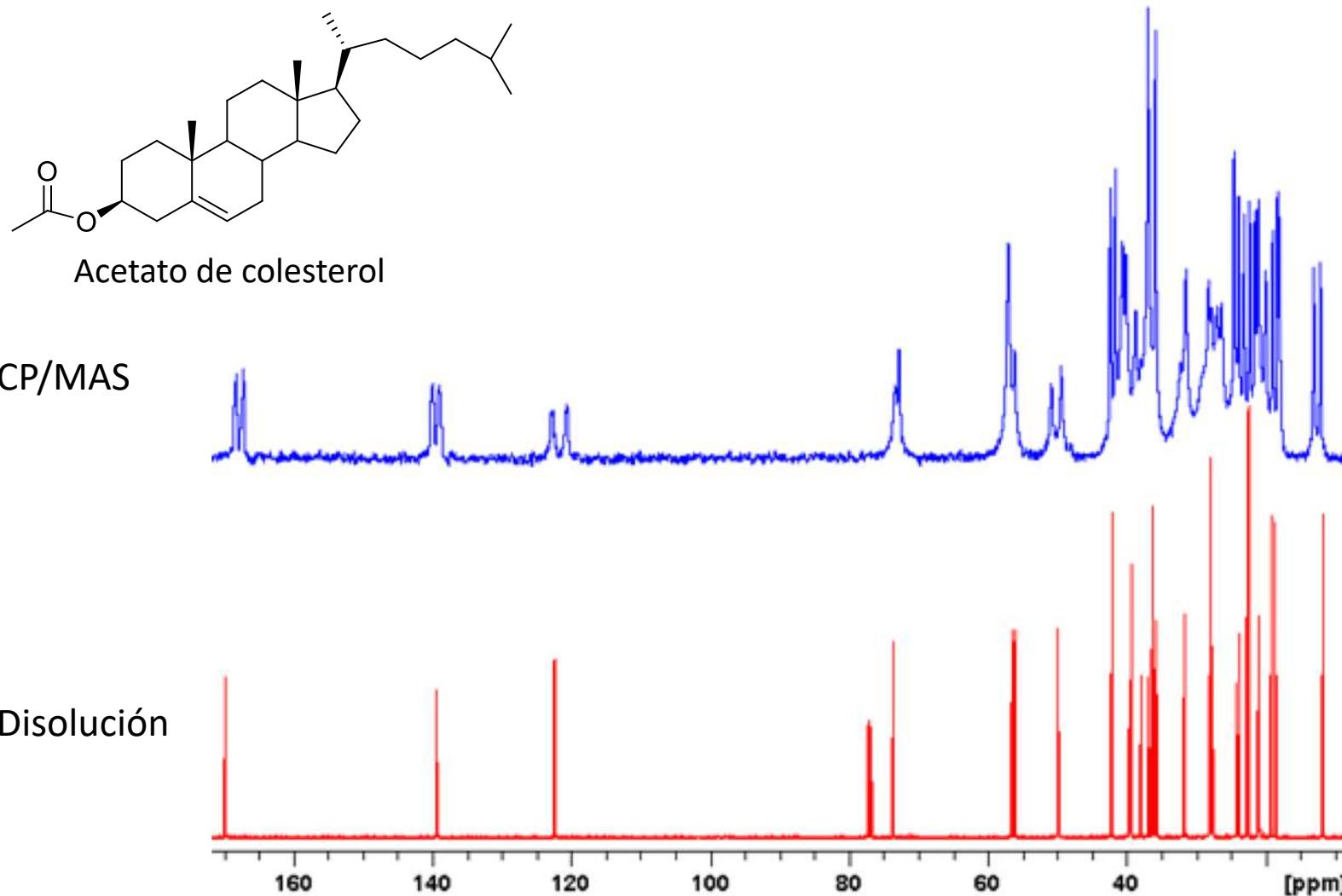


¿Cómo luce la unidad asimétrica, Z'?



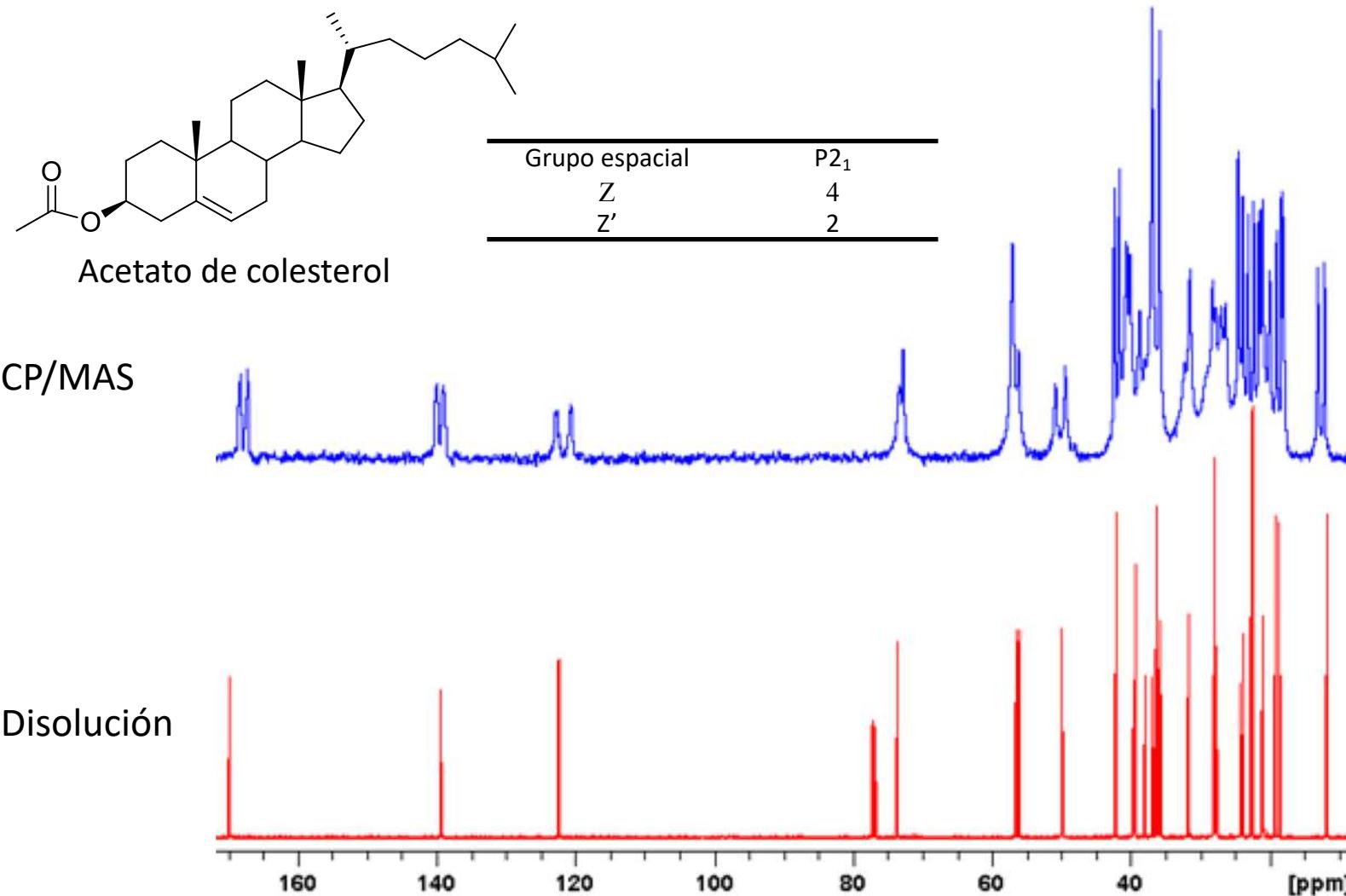
Frecuentemente está determinada por la forma de la molécula

Caracterización en el estado sólido mediante RMN de ^{13}C



a) Yannoni, C. S. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 201. b) Alemany, L. B.; Grant, D. M.; Alger, T. D.; Pugmire, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6697.

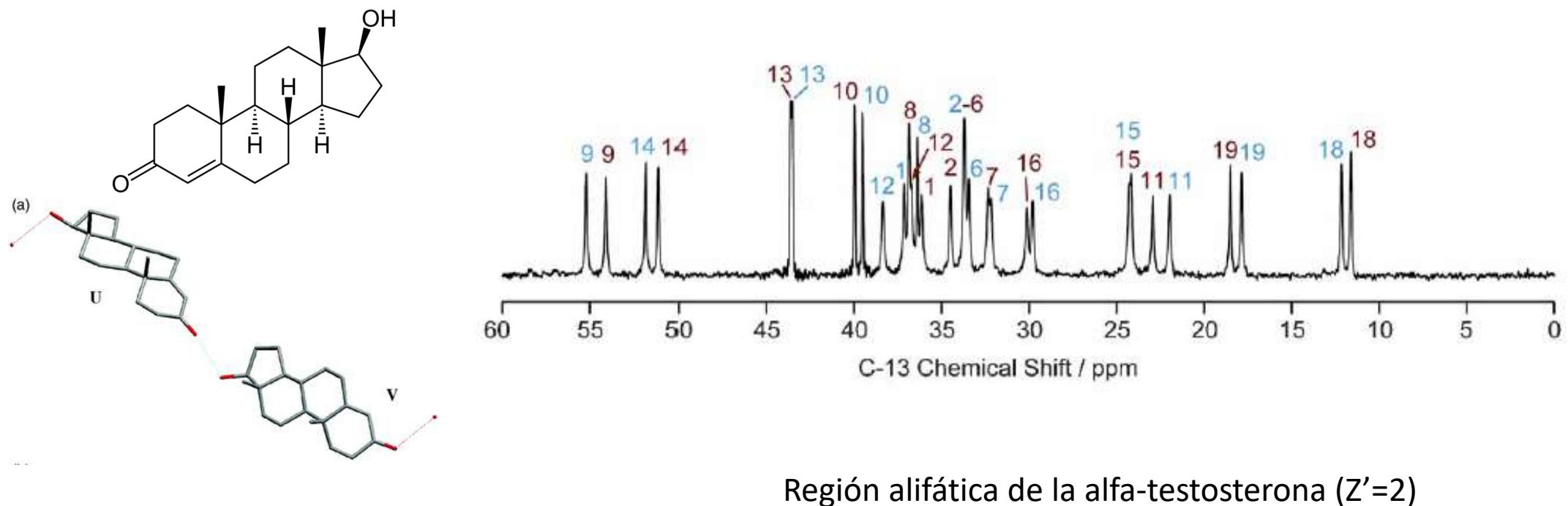
Caracterización en el estado sólido mediante RMN de ^{13}C



a) Yannoni, C. S. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 201. b) Alemany, L. B.; Grant, D. M.; Alger, T. D.; Pugmire, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 6697.

Cristalográfia por RMN de sólidos

- Se lleva a cabo mediante el empleo de varias técnicas combinadas: RMN de sólidos, difracción de rayos X de polvos, IR, etc.
- Es muy útil cuando no hay cristales de buena calidad para difracción de rayos X de monocristal



Bibliografía

- *Pharmaceutical salts and co-crystals*. Johan Wouters, Luc Quéré, Cambridge. RSC Publishing, 2012.
- *NMR crystallography*. Robin K. Harris, Roderick E. Wasylishen, Melinda J. Duer. Chichester, United Kingdom. Wiley, 2009.
- *Solid state NMR: basic principles & practice*. David C. Apperley, Robin K. Harris & Paul Hodgkinson, New York. Momentum Press, 2012.
- *Solid-state NMR in materials science: principles and applications*. Vladimir I. Bakhmutov, Boca Raton, Florida. CRC Press, 2012.
- *Introduction to solid-state NMR spectroscopy*. Melinda J. Duer. Oxford, United Kingdom. Blackwell, 2004.
- *Structure elucidation in organic chemistry: the search for the right tools*. María-Magdalena Cid, Jorge Bravo. Weinheim, Germany : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, 2015.