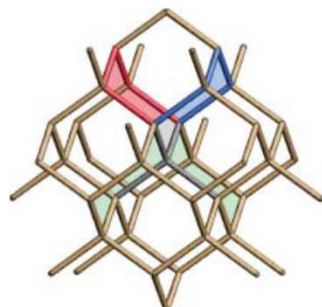


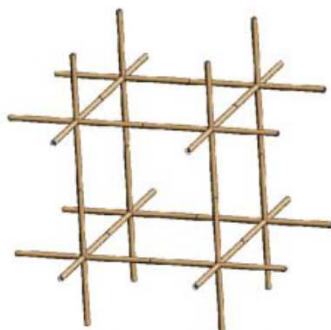
Nukleární magnetická rezonance

NMR spektroskopie pevného stavu

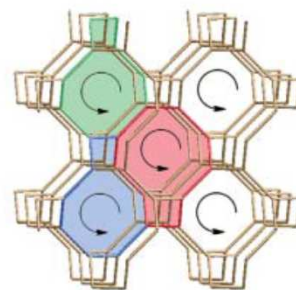
NMR pevné fáze, *MOTIVACE*



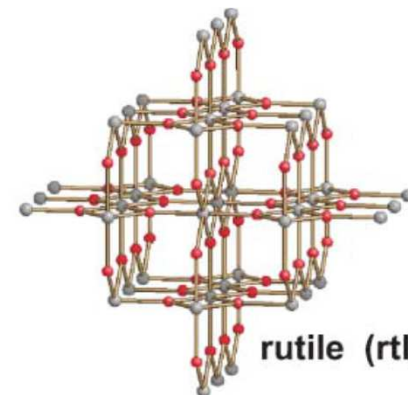
diamond (dia)



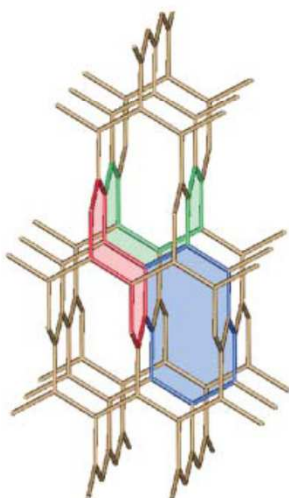
α -Po (pcu)



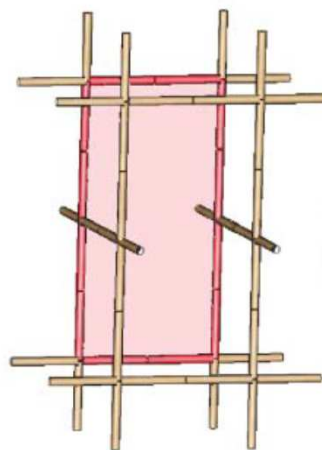
SrSi₂ (srs)



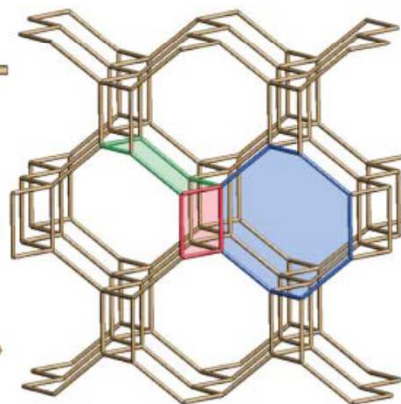
rutile (rtl)



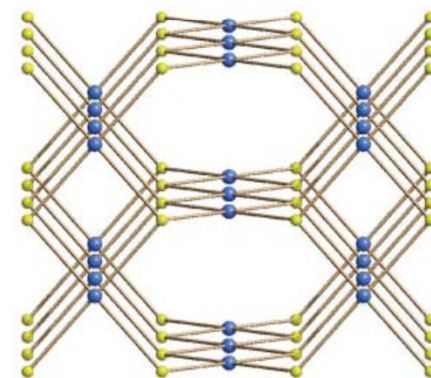
ThSi₂ (ths)



CdSO₄ (cds)

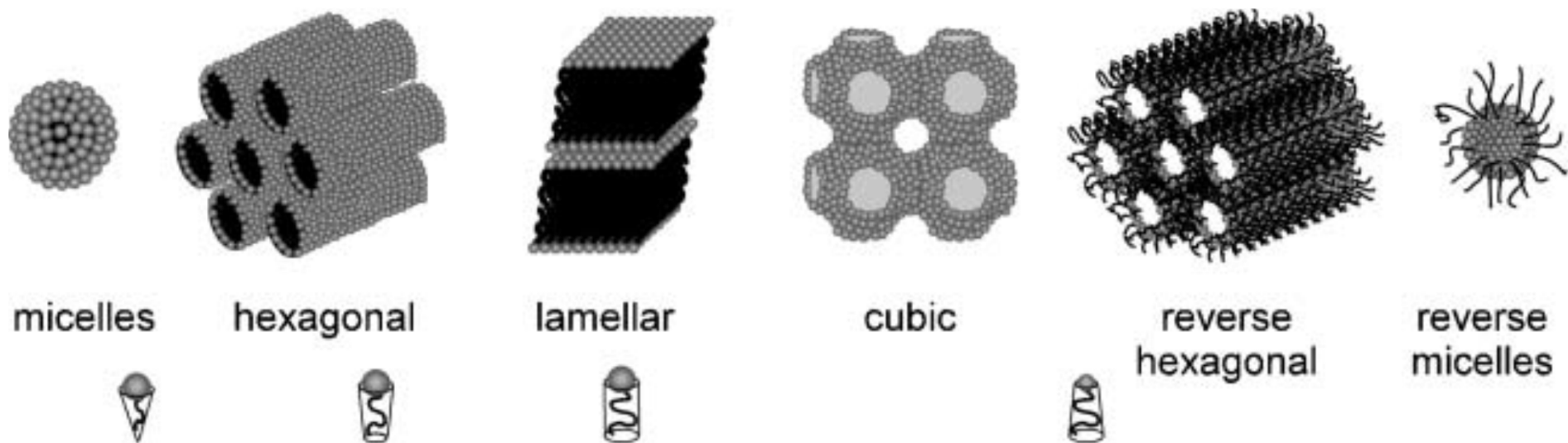


SrAl₂ (sra)

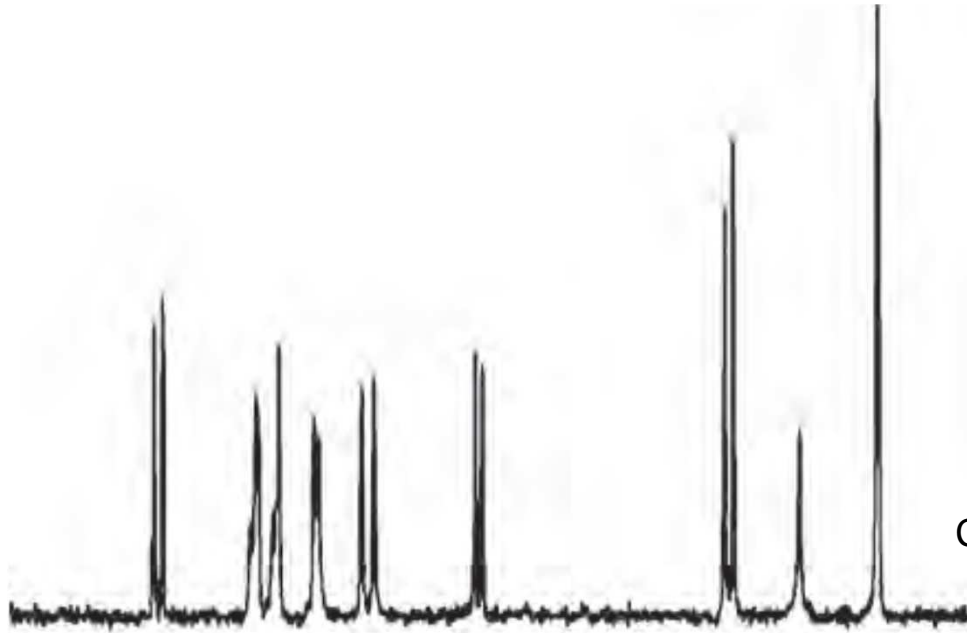


PtS (pts)

NMR pevné fáze, *MOTIVACE*

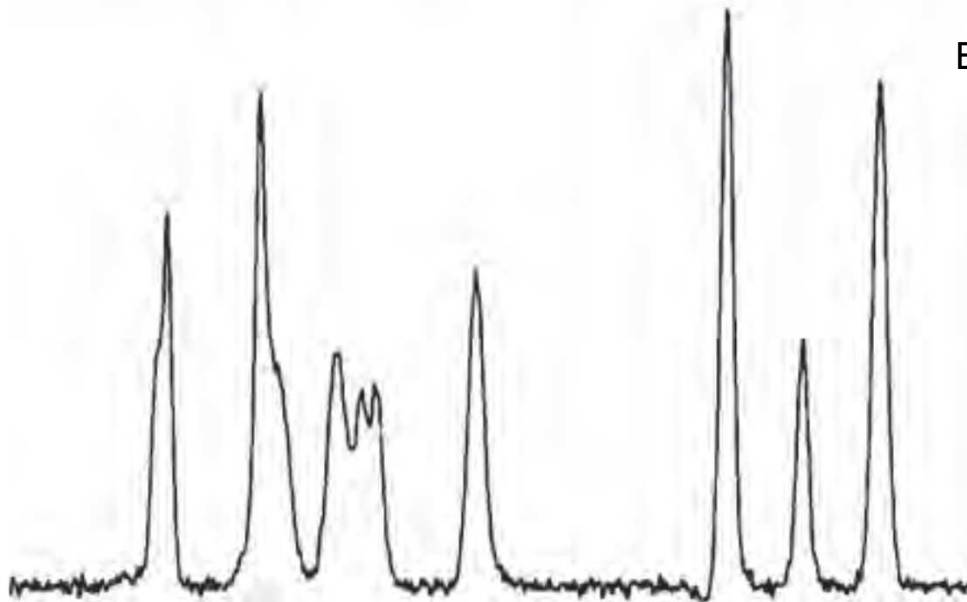


NMR pevné fáze *MOTIVACE*



Carbon-13 CPMAS spectra of nifedipine (**VI**).

Top: crystalline form I.



Bottom: amorphous

J. Pharm. Pharmacol. 2007, 59: 225–239

NMR pevné fáze, *MOTIVACE*

Polymorph is a solid crystalline phase of a given compound resulting from the possibility of at least two crystalline arrangements of the molecules of that compound in the solid state.

W.C. McCrone, in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. 2, Interscience, New York, p. 725, 1965.

NMR pevné fáze, *MOTIVACE*

Potenciálně rozdílné fyzikální a chemické vlastnosti mezi polymorfy, solváty a amorfní fází:

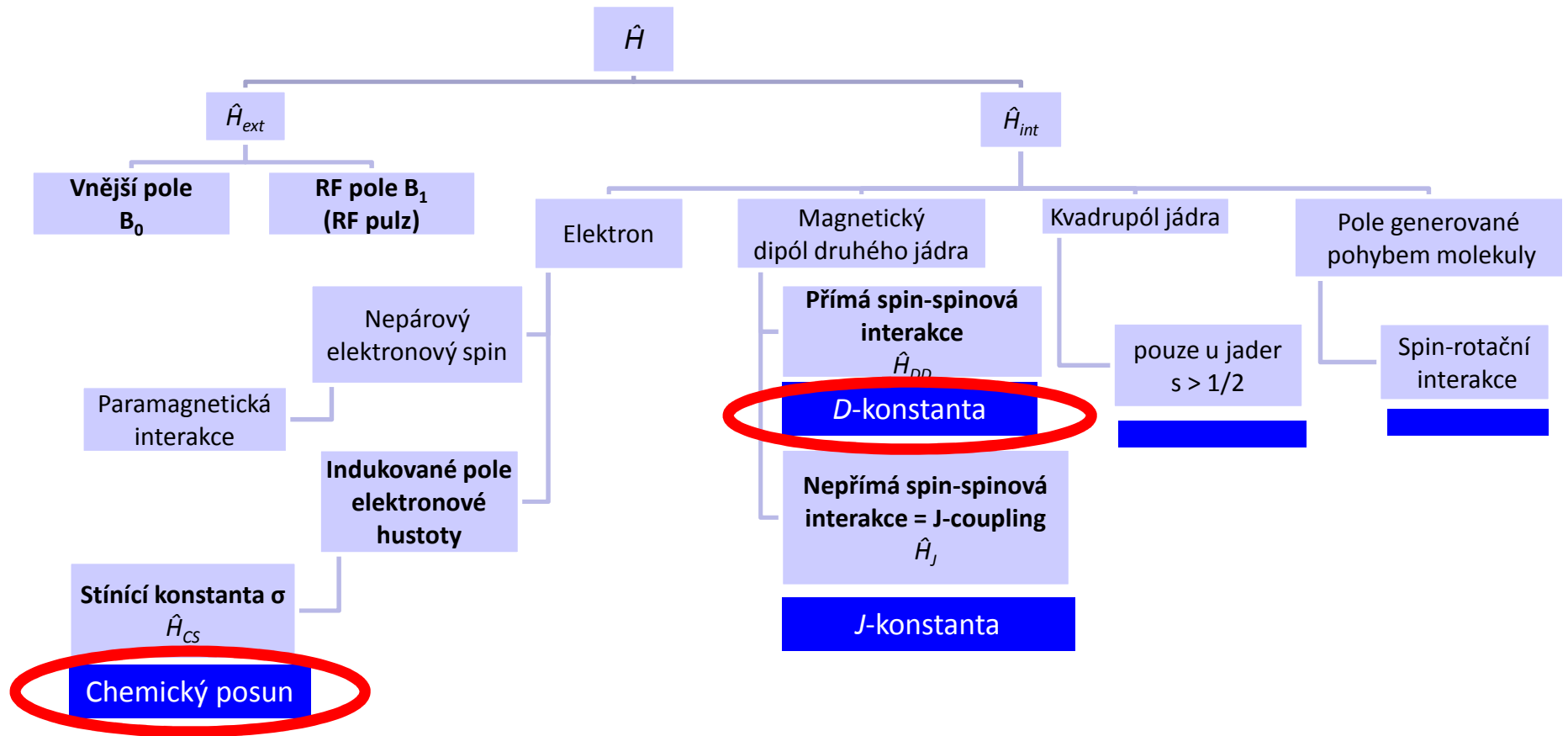
- **fyzikální a termální vlastnosti** (hustota, refrakční index, teplota tání, volná energie a chemický potenciál, [termální stabilita](#), [rozpustnost](#))
- **spektroskopické vlastnosti** (vibrační, rotační, elektronové a NMR vlastnosti)
- **kinetické vlastnosti** ([řád rozpustnosti](#), stabilita, kinetika reakcí v pevné fázi)
- **povrchové vlastnosti** (plocha povrchu, distribuce velikosti částic)
- **mechanické vlastnosti** (tvrdost, komprese, tepelná expanze, charakteristika vysychání)
- **chemické vlastnosti** ([chemická a fotochemická reaktivita](#))

Pevná fáze

- vzorky v podobě monokrystalů, práškové formě (mikrokrystaly) či amorfní fáze
- omezen molekulární pohyb – anizotropie chemického posunu, výrazný efekt přímé dipolární a kvadrupolární interakce
- 100% koncentrace vzorku
- spektra „přesycena“ informacemi – vývoj technik ssNMR pro jejich extrakci

Interakce jaderného spinu

energie interakce spinu reprezentovaného operátorem \hat{I}_z s okolím vyjadřují jednotlivé členy spinového hamiltoniánu \hat{H}

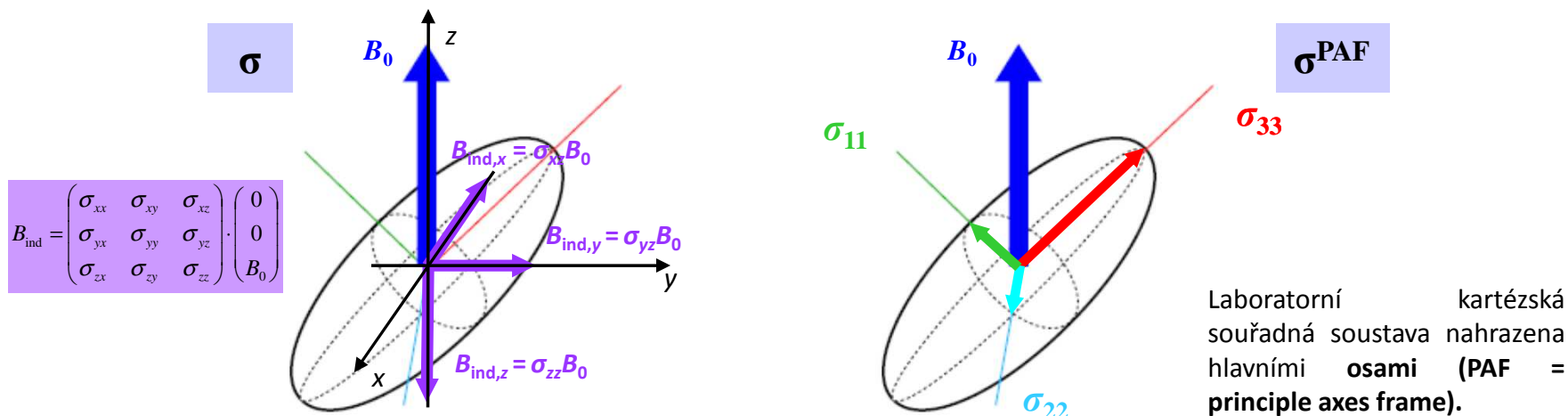


Anizotropní interakce v pevné fázi - CST

Jaderné magnetické stínění

Stínící konstanta - tenzor

$$\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{pmatrix}^{Lab} \xrightarrow{\text{diagonalizace}} \begin{pmatrix} \sigma_{11} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{22} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33} \end{pmatrix}^{PAF} = \sigma^{PAF}$$



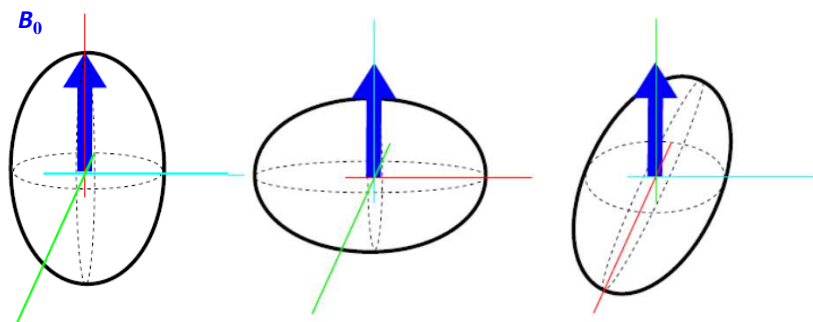
PŘÍČINY ANIZOTROPIE CHEMICKÉHO POSUNU

- omezený molekulární pohyb plně nekompensuje nesférický charakter elektronové hustoty molekul
- různé orientace mikrokrytalů v práškovém vzorku

$$\sigma_{iso} = 1/3(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}) \text{ izotropní stínění}$$

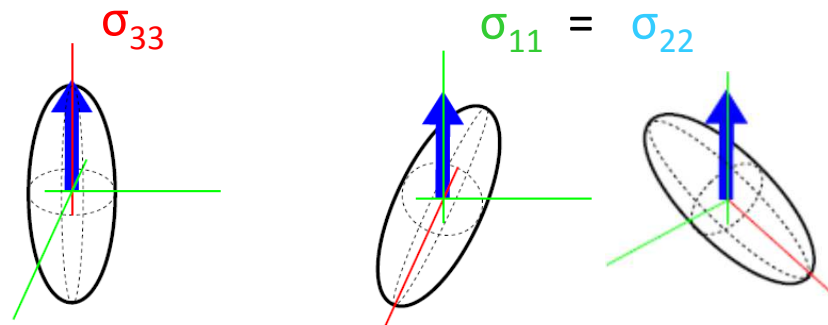
Anizotropní interakce v pevné fázi - CST

Jaderné stínění



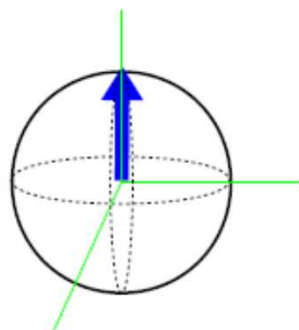
ASYMETRICKÁ MOLEKULA

$$\sigma_{11} \neq \sigma_{22} \neq \sigma_{33}$$



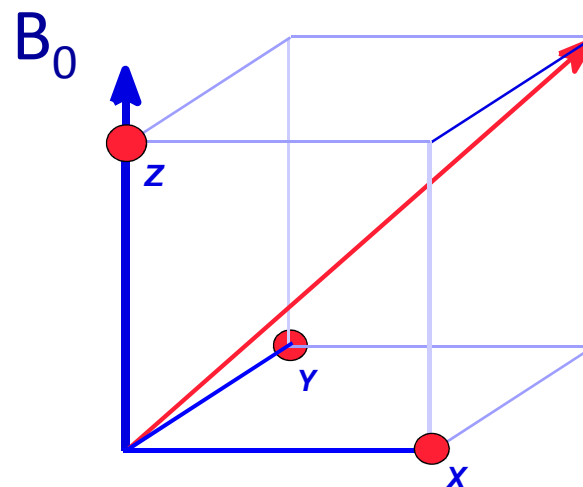
AXIÁLNĚ SYMETRICKÁ MOLEKULA

$$\sigma_{11} = \sigma_{22} \neq \sigma_{33}$$



IZOTROPNÍ OKOLÍ nebo ROZTOK

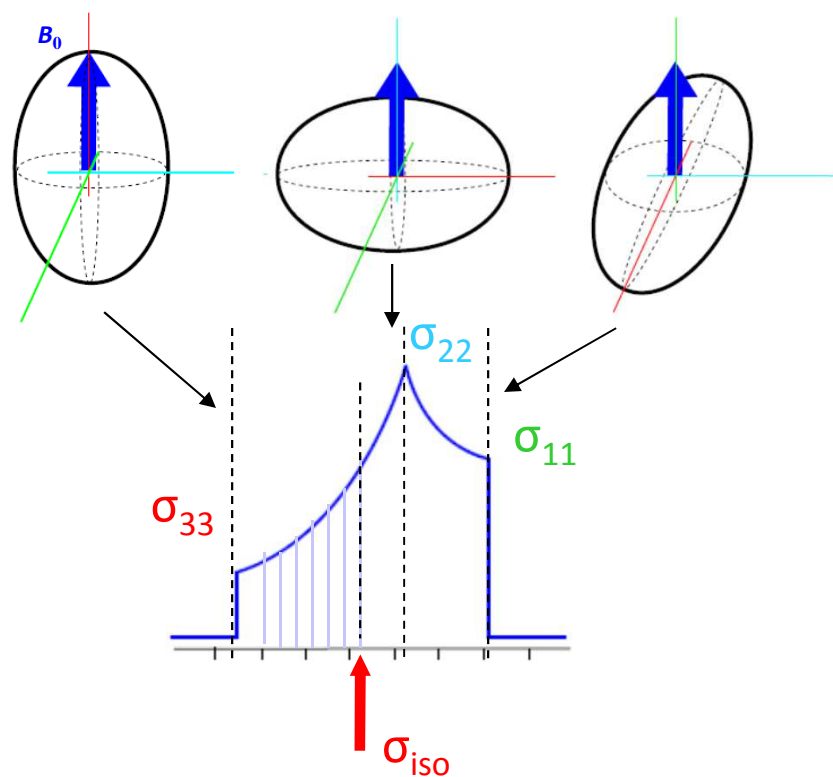
$$(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}) / 3 = \sigma_{\text{iso}}$$



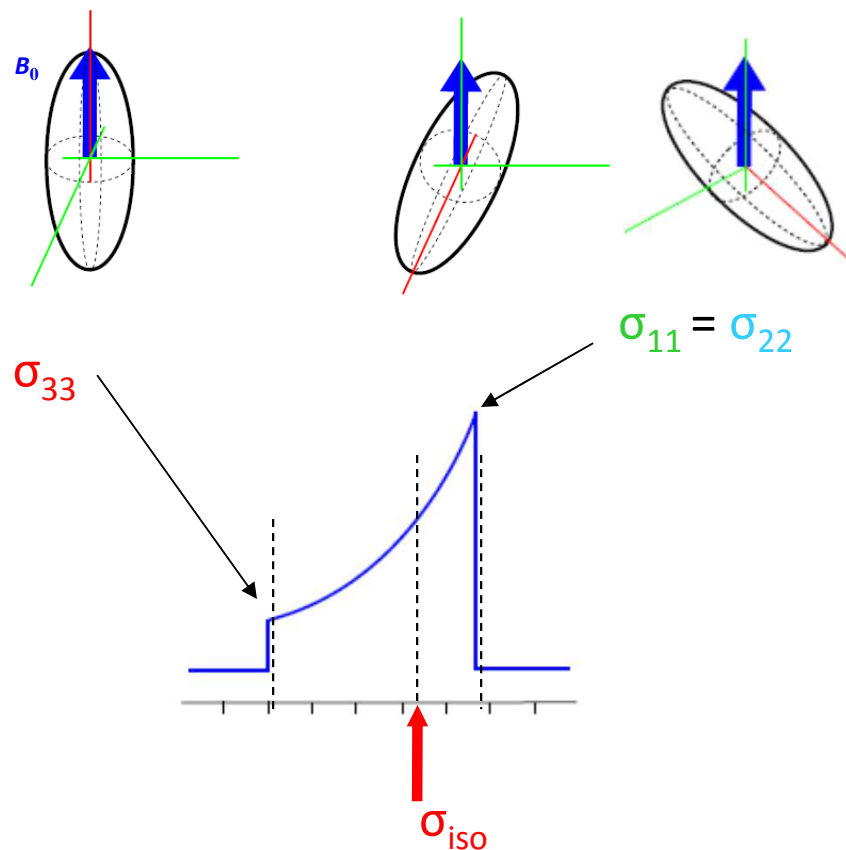
Kubická symetrie – magický úhel

Chemický posun v práškovém spektru

ASYMETRICKÁ MOLEKULA



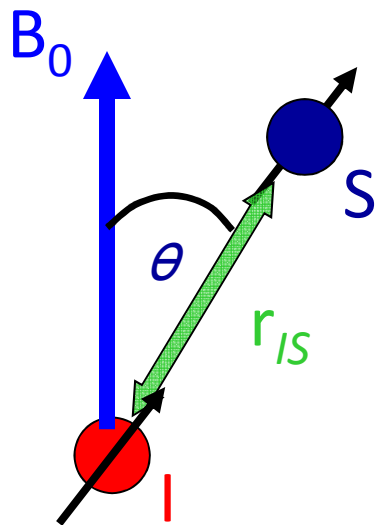
AXIÁLNĚ SYMETRICKÁ MOLEKULA



PŘÍČINY ANIZOTROPIE CHEMICKÉHO POSUNU

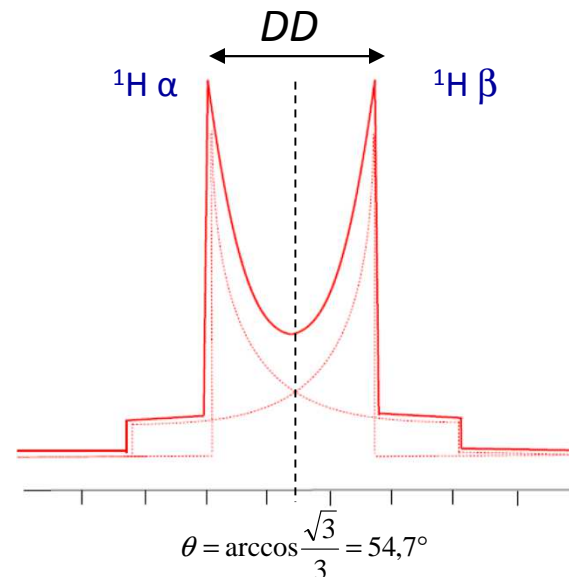
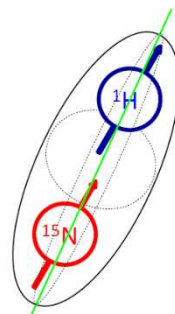
- omezený molekulární pohyb plně nekompensuje nesférický charakter elektronové hustoty molekul
- různé orientace mikrokystalů v práškovém vzorku

Anizotropní interakce v pevné fázi - DD



$$\hat{H}_{DD}^{IS} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar}{4\pi r_{IS}^3} (3\cos^2 \theta - 1) \hat{I}_z \hat{S}_z$$

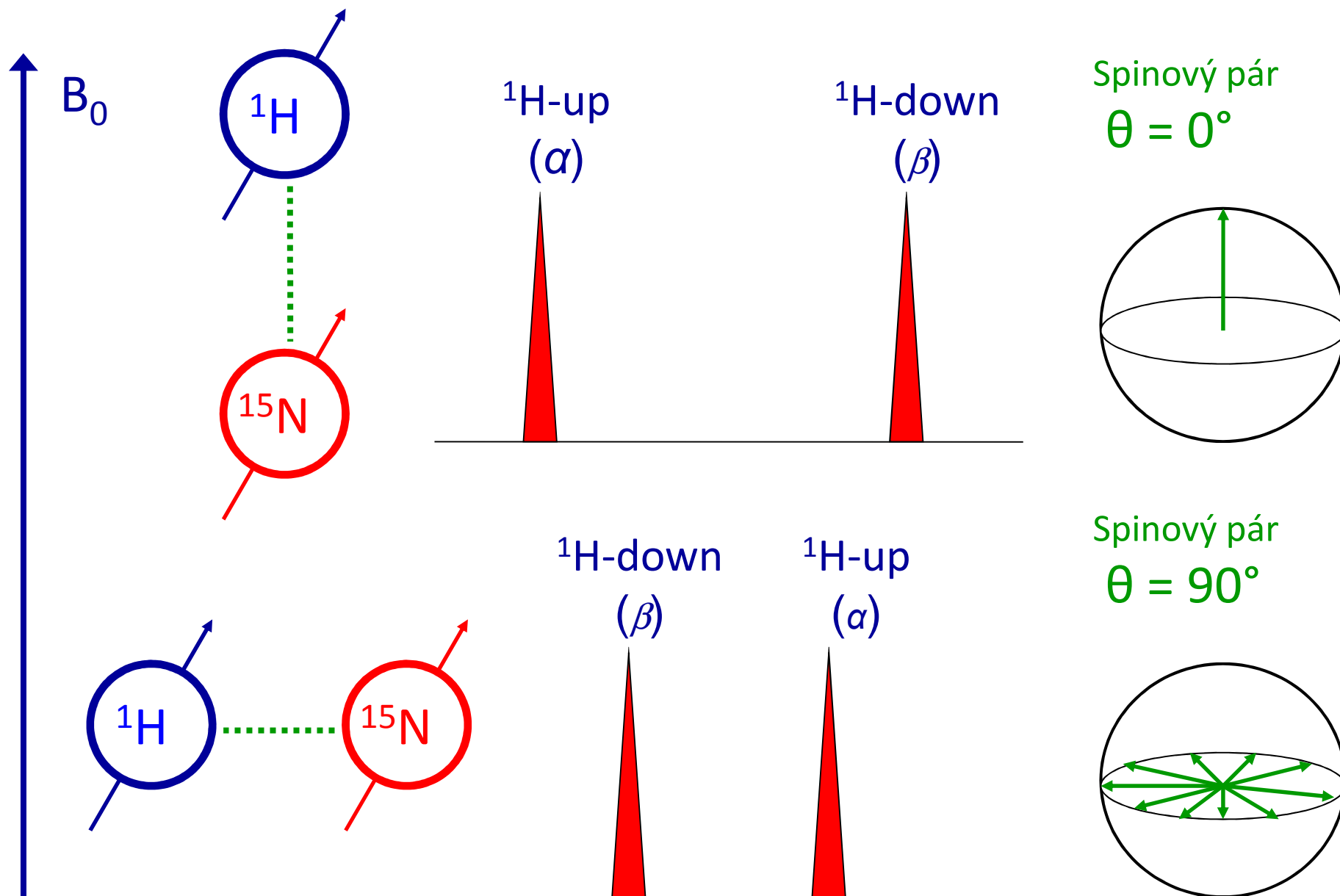
Heteronukleární dipól-dipólová interakce



spinový pár $^{15}\text{N} - ^1\text{H}$ v axiálně symetrickém okolí –
práškové spektrum

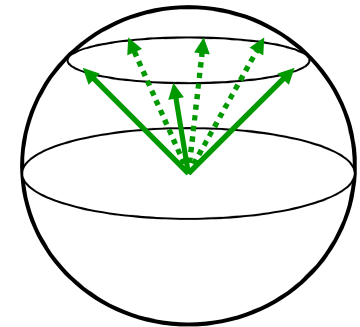
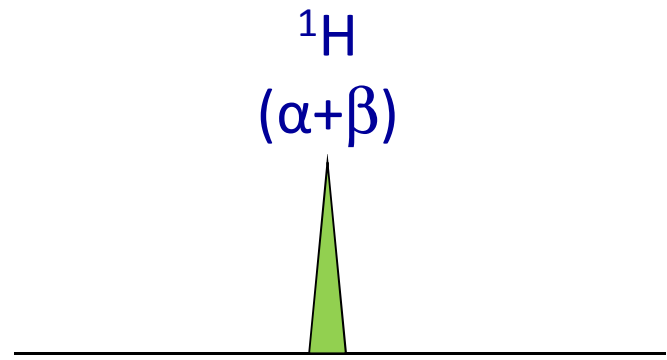
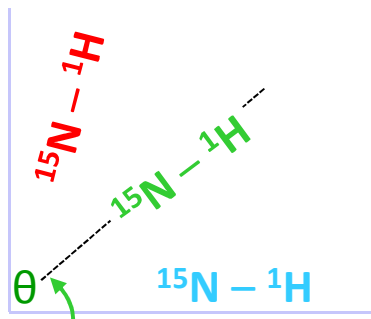
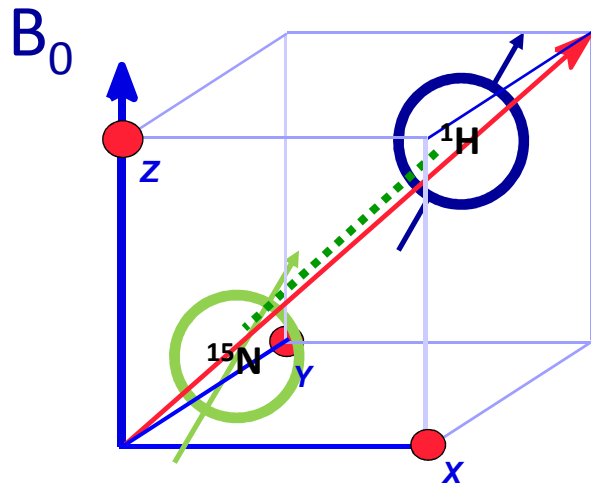
- v pevné fázi se díky omezenému pohybu interagujících spinových párů projevuje přímá dipolární interakce (dosah 10 Å)
- prášková spektra odpovídají náhodným a v čase konstantním orientacím mezijaderného vektoru r_{IS} vůči směru B_0
- signál je v ideálním případě rigidního krystalu štěpen na Pakeův dublet odpovídající α a β stavu interagujícího partnera

Závislost signálu na orientaci izolovaného spinového páru

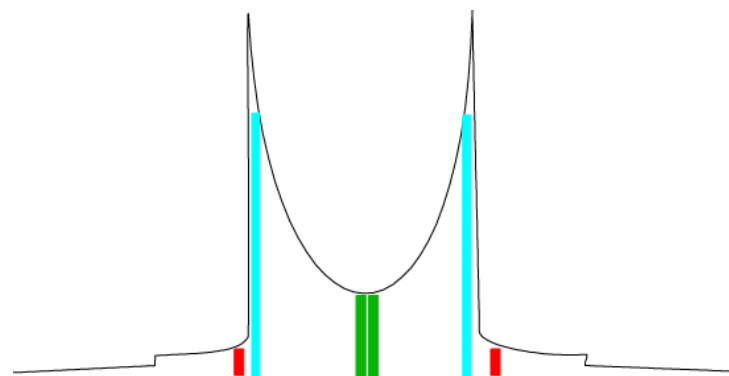


Rotace vzorku pod magickým úhlem

Magic Angle Spining (MAS)

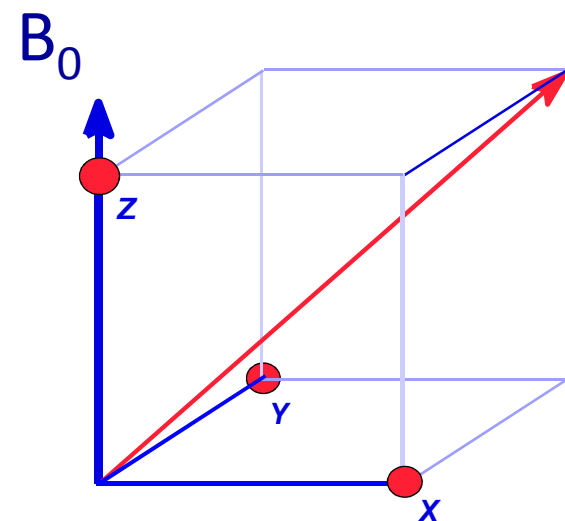
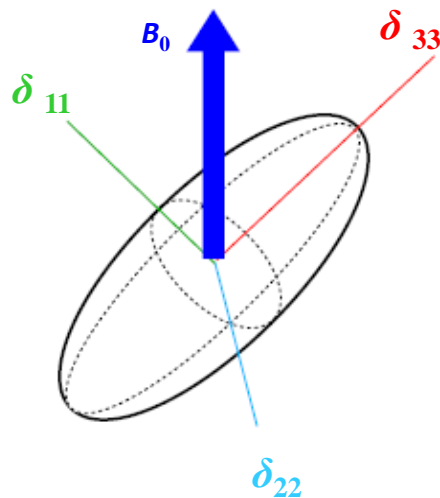
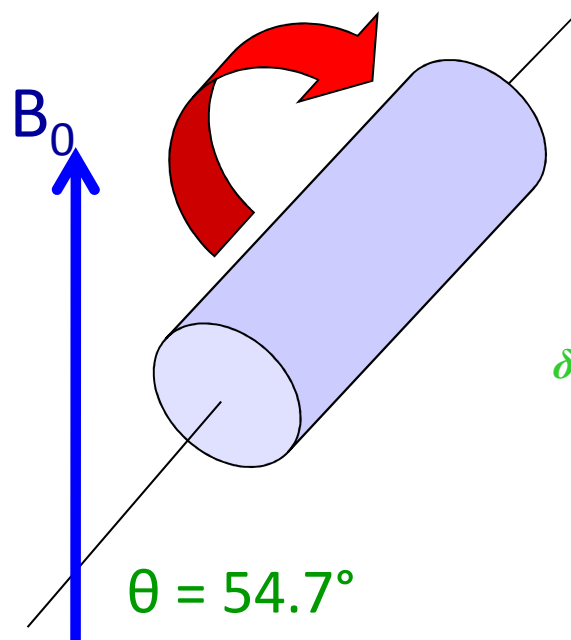


$\theta = 54.7^\circ$



- kubická symetrie systému: v čase se všechny orientace vlivem rotace zprůměrují do hodnoty magického úhlu – vynulování členu $(3\cos^2\theta - 1)$
- potlačení heteronukleární dipól-dipólové interakce a složky anizotropie chemického posunu → zúžení signálů resp. rozpad práškového spektra na jednotlivé **rotační signály**

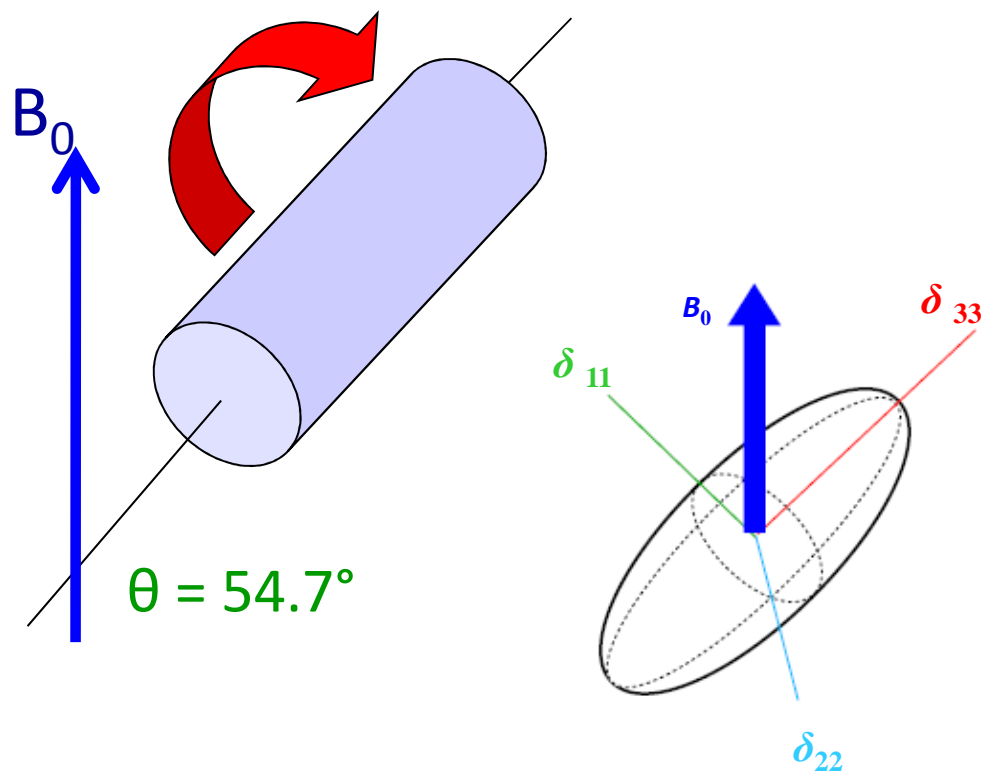
Rotace vzorku pod magickým úhlem - MAS



Kubická symetrie – magický úhel

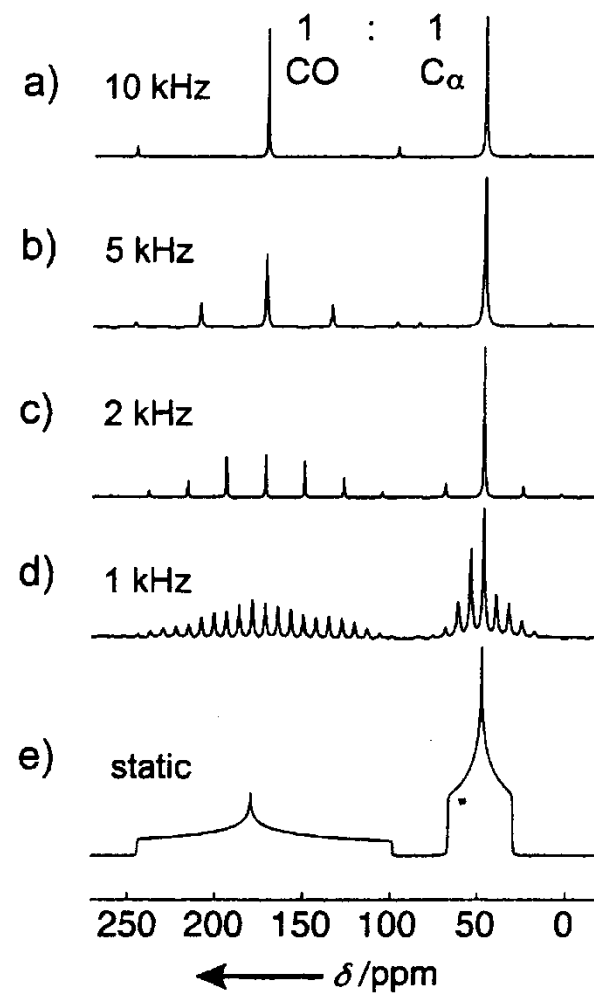
- rozlišené reziduální rotační signály mohou poskytnout informace o anizotropii jaderného stínění resp. chemického posunu – určení složek tenzoru δ

Rotace vzorku pod magickým úhlem

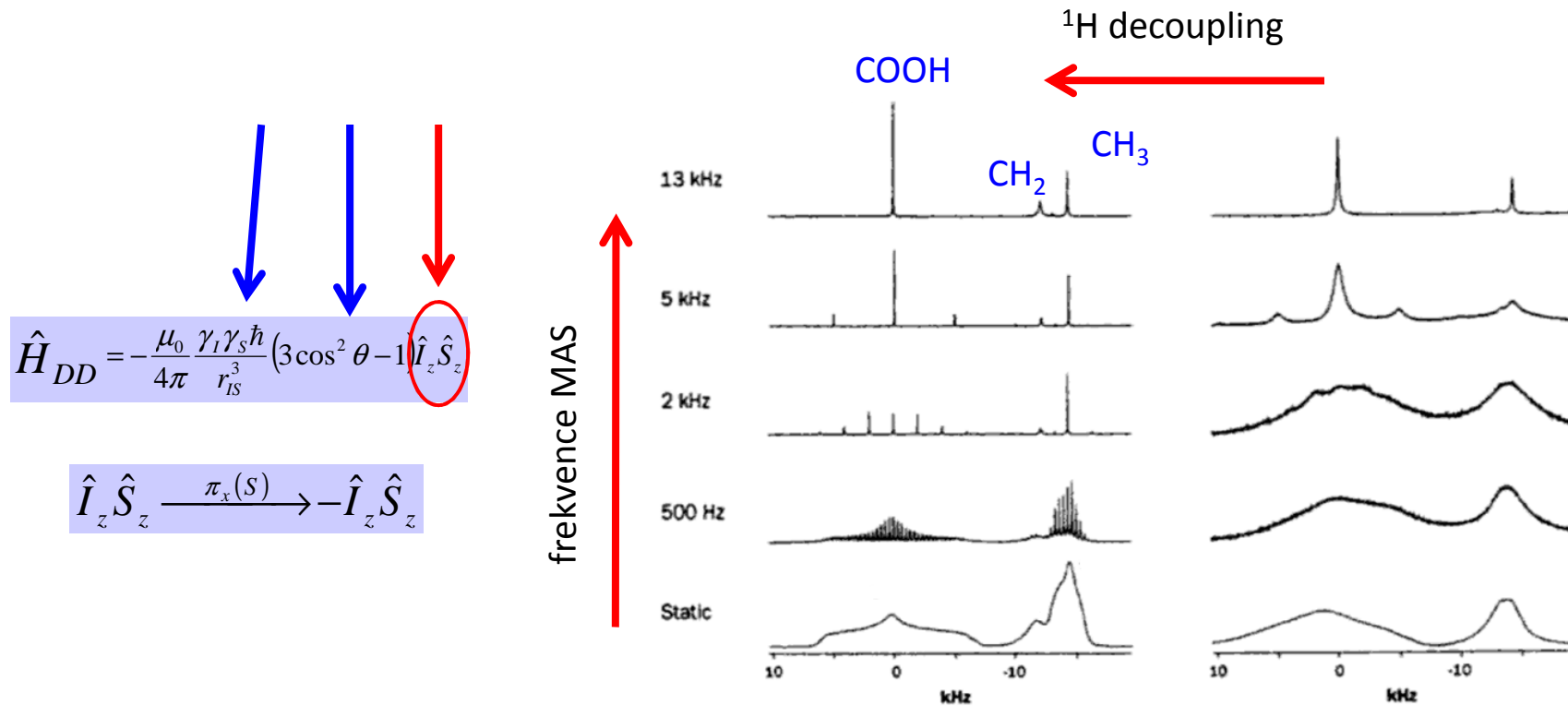


- rozlišené reziduální rotační signály mohou poskytnout informace o anizotropii jaderného stínění resp. chemického posunu – určení složek tenzoru δ

Rotační signály

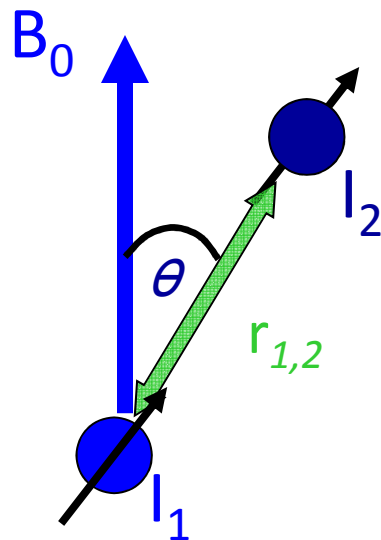


Heteronukleární dekapling



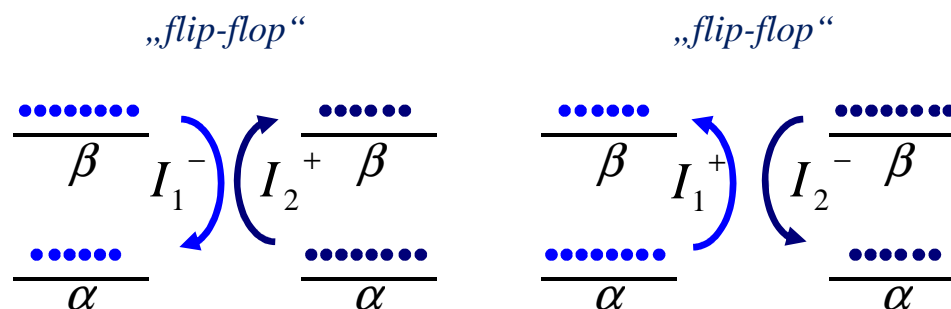
- umožňují téměř zcela potlačit heteronukleární dipolární interakce v ss NMR spektru
- založen na kontinuálním ozařování interagujícího jádra, např. ^1H rezonance, 180° pulzy o stejné fázi \rightarrow rotace magnetizace způsobí vyprůměrování spinové složky H_{DD} do nulové hodnoty

Anizotropní interakce v pevné fázi



$$\hat{H}_{DD}^{II} = -\frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\gamma^2 \hbar}{2r_{1,2}^3} (3\cos^2\theta - 1) (\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z} - \hat{I}_1\hat{I}_2)$$

Homonukleární dipol-dipolová interakce



- v homonukleárním spinovém páru (např. ^1H - ^1H) hamiltonián dipolární interakce navíc zahrnuje skalární součin vektorů operátorů magnetizace
- podmínka zachování celkové energie systému nebrání přenosu energie v okamžiku synchronního *flip-flop* přechodu mezi dvěma interagujícími jádry o blízké rezonanční frekvenci
- jde o koherentní velmi rychlý proces přenosu magnetizace prostorem, homonukleární interakce proto zapříčiňuje tzv. spinovou difúzi

D-interakce vs. J-interakce

Přímá spin-spinová interakce

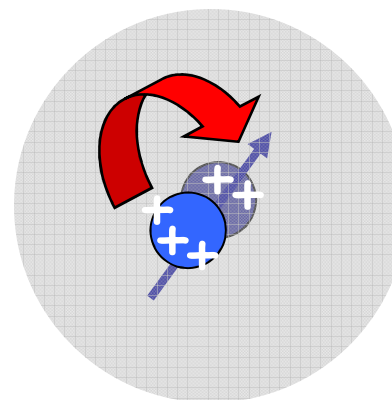
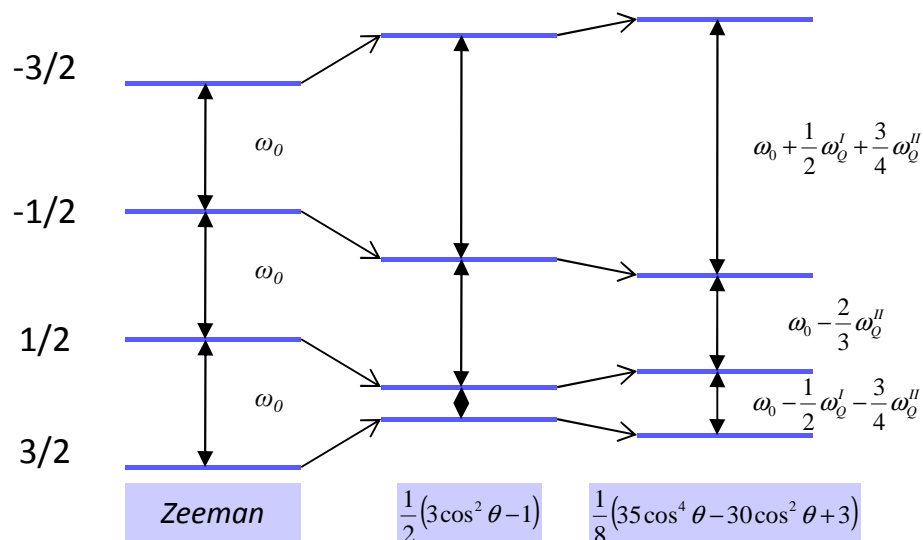
- šíří se přes prostor – přímá interakce jaderných dipólů
- velikost závislá na orientaci mezijaderného vektoru vůči vnějšímu magnetickému poli
- uplatňuje se v pevné fázi popř. orientovaných mediích v podobě reziduálního dipolární interakce
- v roztoku důležitý relaxační mechanismus - NOE
- magnituda v řádu desítek kHz

Nepřímá spin-spinová interakce

- zprostředkována valenčními elektrony
- nezávislá na orientaci ani velikosti vnějšího magnetického pole
- uplatňuje se v roztoku, v pevné fázi překryta intenzivnějšími DD popř. kvadrupolárními interakcemi
- magnituda v řádu desítek Hz

Anizotropní interakce v pevné fázi

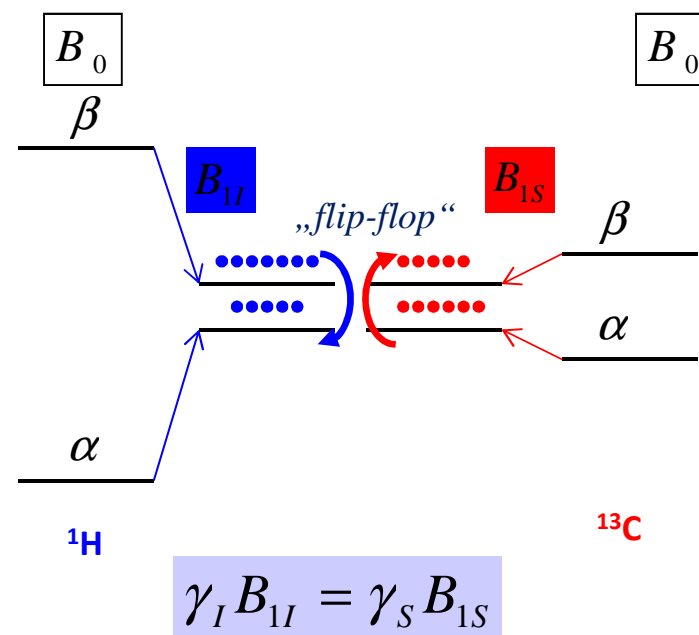
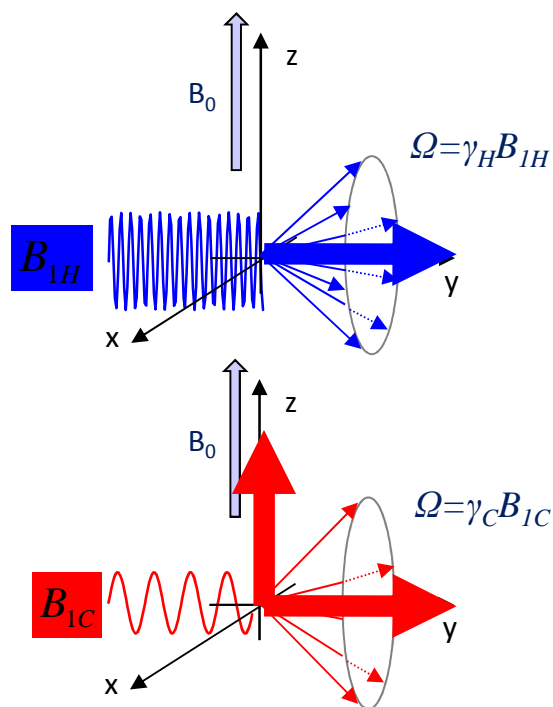
Kvadrupolární interakce



- projevuje se u jader s jaderným magnetickým spinovým číslem $s > 1/2$ – jaderný spin se může vyskytovat ve $2s + 1$ energetických stavech
- tato jádra mají nesférickou distribuci jaderného náboje – kvadrupólové štěpení rezonančního signálu způsobí interakce magnetického momentu s gradientem elektrického pole
- kvadrupólové štěpení dosahuje až řádů MHz a jeho závislost na orientaci spinového systému vůči B_0 je popsána vedle harmonické funkce i složkou druhého řádu, MAS neumožňuje zcela odstranit (double rotation)

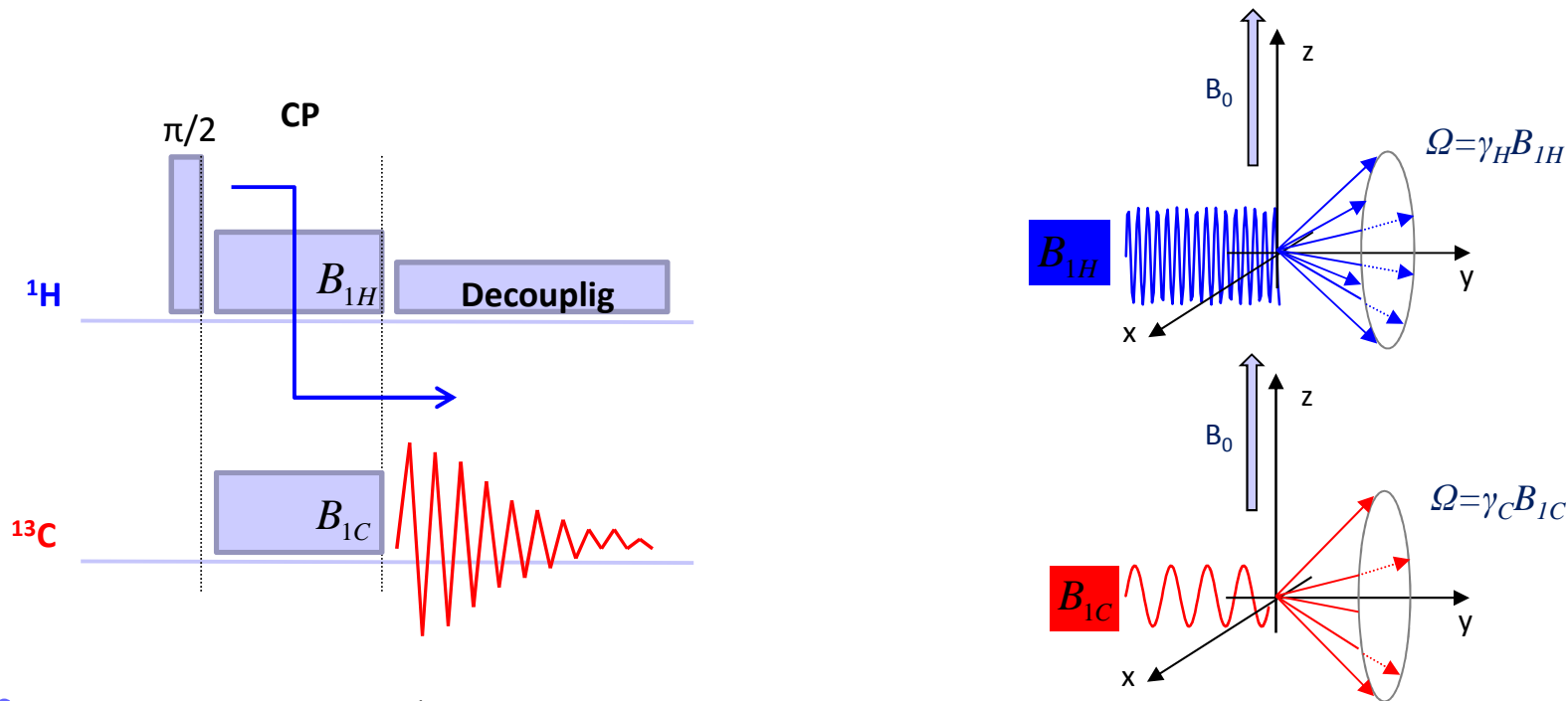
Křížová polarizace

Cross-Polarisation (CP)



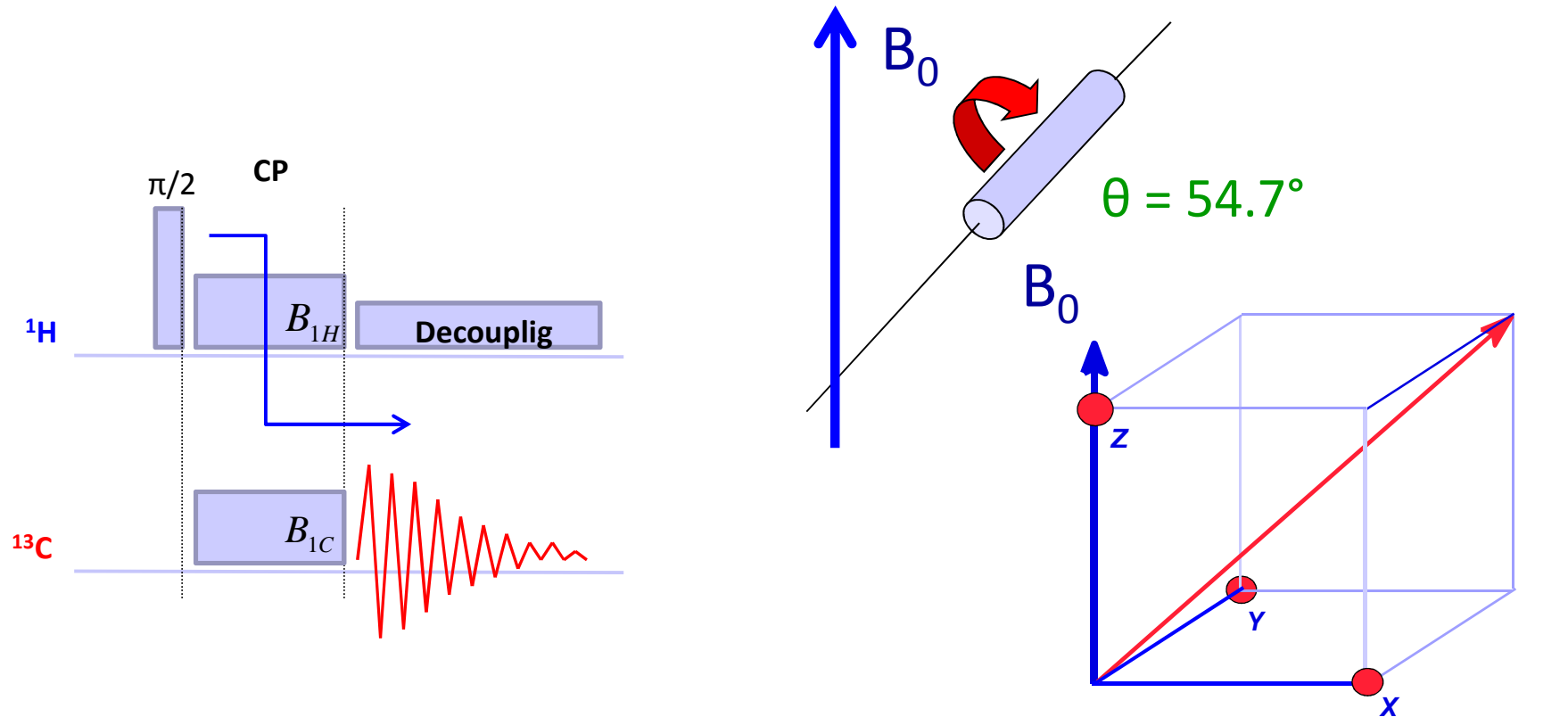
- hnací silou je **přímá dipól-dipólová interakce**, využívá tendence magnetizace proudit z vysoce polarizovaného systému (velké γ_I , např. ^1H) do systému málo polarizovaného (malé γ_S , např. ^{13}C)
- rezonanční podmínku lze pro heteronukleární spinový pár splnit díky **Hartman-Hahnovu experimentu** – založen na současném ozařování obou jader *rf* poli o odpovídajících frekvencích, což vyvolává precesní pohyb obou spinů kolem směru těchto polí, amplitudy těchto *rf* polí jsou nastaveny tak, aby došlo k vyrovnání frekvencí obou precesních pohybů a ustavení tzv. dipolárního kontaktu
- v homonukleárním systému je **flip-flop cross-polarizační přechod** podstatou spinové difúze

Cross-polarizační (CP) experiment



- 90° pulzem je excitován ^1H vysoce polarizovaný spinový systém
- během CP perody jsou magnetizace obou systému udržovány ve shodném směru rf polí (spin-lock) bez vývoje chemického posunu – polarizace se přesouvá z ^1H do ^{13}C spinového systému
- během akvizice ^{13}C signálu je DD interakce potlačována dekaplovací pulzní sekvencí na ^1H
- CP experiment představuje významný stavební blok řady pulzních sekvencí v ssNMR – umožňuje až 1000x zvýšení citlivosti

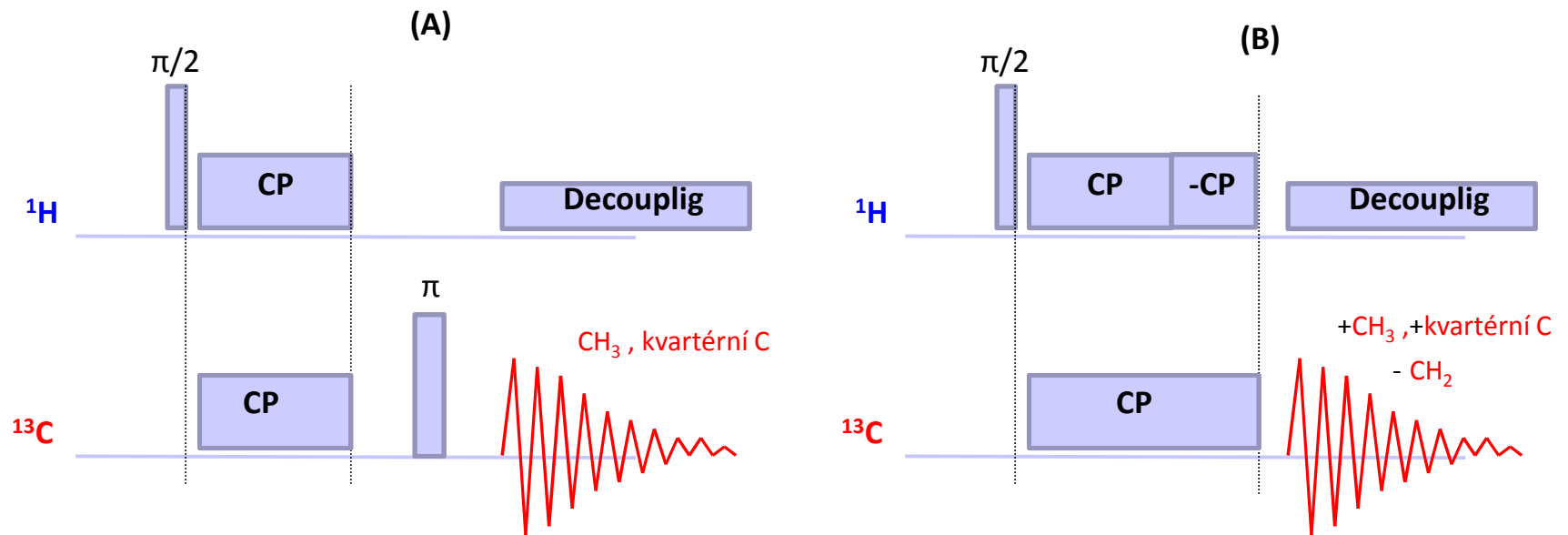
CP/MAS experiment



- Kombinace CP experimentu a rotace pod magickým úhlem (MAS)
- MAS – eliminace anizotropních interakcí
- CP – zvýšení citlivosti
- CP/MAS – základ sofistikovanějších experimentů v pevné fázi
- Dekapling během akvizice - eliminace štení ^{13}C NMR spekter jádrem ^1H

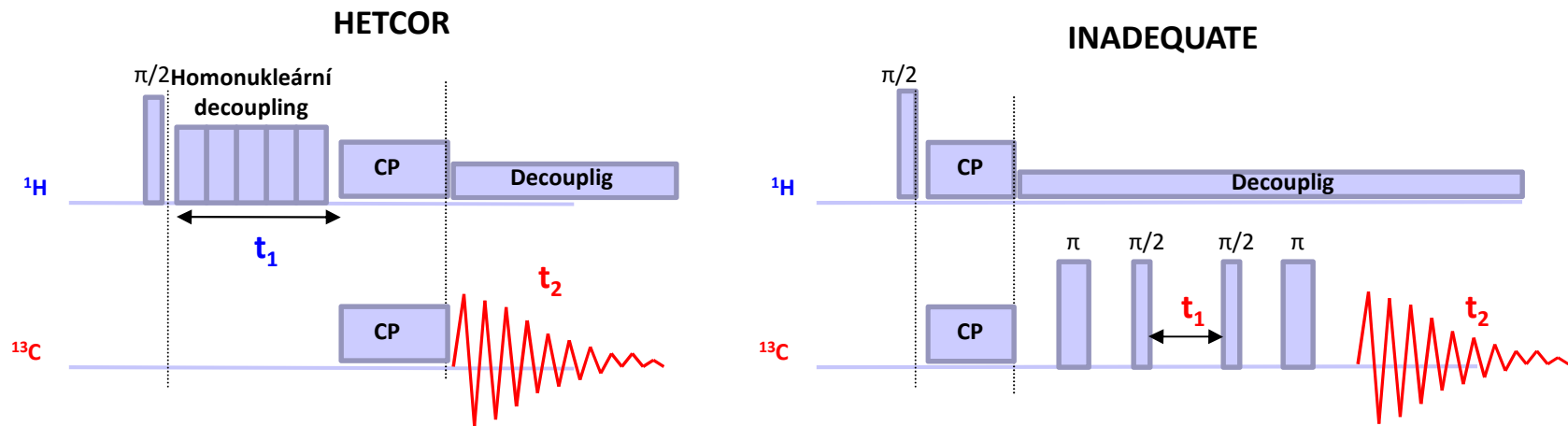
Kubická symetrie – magický úhel

CP/MAS experiment



- intenzita DD interakcí mezi ^1H a ^{13}C závisí na prostorové blízkosti jader a rychlosti reorientace mezijaderného vektoru vůči B_0 , klesá v řadě:
 $\text{CH}_2 > \text{CH} > \text{CH}_3$ (rotace) $> \text{C}$ (vzdálené protony)
- **(A)** Během spinového echa dojde k rozfázování koherence signálu CH_2 a CH vlivem DD interakce, jež je v těchto spinových systémech nejrychlejší.
- **(B)** Na inverzi fáze CP spinlokovacího bloku ^1H rezonance nejrychleji reagují CH_2 skupiny – inverze signálů, následované CH (signál po optimalizaci blízko nule) .

2D ssNMR spektroskopie



Např:

- **DD interakce:** ^1H - ^{13}C korelační heteronukleární experiment HETCOR
- **J-interakce:** ^{13}C - ^{13}C INADEQUATE, HMQC-*J*-MAS
- korelace **CSA a DD interakce:** orientované systémy- PISEMA

ssNMR spektroskopie



Rotory – ZrO₂