

DATOS ACADÉMICOS DEL CURSO DE POSGRADO

1. Título de la actividad

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR MODERNA APLICADA A MOLÉCULAS ORGÁNICAS PEQUEÑAS, BIOTECNOLOGÍA Y MATERIALES

2. Vinculación con la/s Carrera/s de cuarto nivel

El presente curso será desarrollado a nivel de doctorado en Ciencias Químicas, categoría A según CONEAU.

3. Unidad Académica Ejecutora

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO CUARTO.

Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales. Departamento de Química.

4. Coordinador

Rubén Darío FALCONE (DNI: 24712115)

5. Nómina de Docentes de la Actividad de Posgrado

Cristian Marcelo Oscar LÉPORI (DNI: 32803800). Docente Responsable.

Rubén Darío FALCONE (DNI: 24712115). Docente Co-responsable.

Fabián VACA CHÁVEZ FORNASERO (DNI: 18762026). Docente Colaborador.

Manuel Isaac VELASCO (DNI: 31356580). Docente Colaborador.

Manuela Emilia GARCÍA (DNI: 31352124). Docente Colaborador.

Daniel Alejandro HEREDIA (DNI: 30771233). Docente Colaborador

6. Fecha de dictado

25 de noviembre – 06 de diciembre de 2024.

7. Modalidad y duración de la actividad

DURACIÓN TOTAL: 60 hs. Modalidad presencial.

Clases Teóricas: 20 hs.

Clases Prácticas: 20 hs.

Clases Prácticas de Laboratorio: 20 hs.

8. Destinatarios

Licenciados y/o Doctores en Química, Bioquímicos, Farmacéuticos, Ingenieros Químicos y carreras afines.

9. Objetivos General y Específicos

El presente curso tiene como objetivo introducir a los profesionales participantes en la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como técnica de caracterización de muestras complejas tanto líquidas como sólidas; abarcando sus numerosas áreas de aplicación, como son la biotecnología, farmacología, energía e industria. Se abordarán los fundamentos básicos de RMN y sus aplicaciones en la ciencia moderna, haciendo especial énfasis en el estudio de compuestos orgánicos obtenidos de extractos naturales o de síntesis orgánica, y materiales inorgánicos, orgánicos y/o híbridos utilizados con fines tecnológicos.

10. Contenidos mínimos

- Conceptos generales de resonancia magnética nuclear (RMN). Equipamiento.
- Elucidación estructural (constitucional, configuracional y conformacional). Aplicación en química de productos naturales y síntesis orgánica.
- Metabolómica en el análisis de extractos y mezclas complejas.
- Utilización de RMN como técnica de caracterización fisicoquímica de matrices complejas.
- RMN del estado sólido. Espectroscopía. Aplicación en materiales y en baterías de litio.
- Difusión y relajación. Secuencias de pulsos. Aplicaciones.

11. Fundamentación

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es un método de análisis sumamente versátil que ha revolucionado distintas áreas del conocimiento. Inicialmente, su descubrimiento como fenómeno físico causó un notable interés. Sin embargo, ha sido su aplicación en la química y recientemente en la medicina lo que ha impactado en mayor medida. Actualmente la RMN, ya sea en disolución o en estado sólido, es una de las técnicas más poderosas en la química

moderna y se ha convertido en una herramienta invaluable que hace posible la descripción a nivel atómico de la estructura de las moléculas, la interacción entre ellas y la dinámica de su conformación.

12. Unidades temáticas

- Conceptos Generales de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Fundamentos físicos básicos de la resonancia magnética. Introducción a los conceptos de desplazamiento químico y acoplamiento escalar. RMN con Transformada de Fourier. Equipamiento y diseño experimental de muestras líquidas.

- Elucidación estructural (constitucional, configuracional y conformacional).

Uso de herramientas modernas y experimentos convencionales en 1 y 2 dimensiones (homonucleares y heteronucleares) para resolución estructural en química de productos naturales y síntesis orgánica (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOESY, TOCSY, ROESY)

- Uso de herramientas complementarias/no convencionales para el análisis de moléculas orgánicas pequeñas. Experimentos de NOE cuantitativo, acoplamiento dipolar residual (RDC) y anisotropía de desplazamiento químico residual (RCSA) en medios anisotrópicos para determinación de configuraciones. Elucidación estructural 3D asistida por computadora (CASE-3D).

- Metabolómica en el análisis de extractos y mezclas complejas. Generalidades y flujo de trabajo (características de las muestras, preparación, procesamiento de datos). Uso de secuencias de pulso aplicadas a la resolución de mezclas complejas, perfiles fitoquímicos o rastreo de metabolitos específicos (Pure-Shift, experimentos de J-resuelta en 2D, experimentos de correlación ^1H - ^{13}C). Enfoques innovadores para priorización y aislamiento selectivo de compuestos de origen natural.

- RMN del estado sólido. Conceptos fundamentales, las interacciones que se presentan en compuestos en estado sólido y su influencia en los espectros. Aplicaciones en materiales y en baterías de litio. Equipamientos y diseño experimental de muestras sólidas.

- Tiempos de relajación. Definiciones y metodologías de determinación. Dinámica. Interpretación de resultados y aplicaciones.

- Difusión. Definiciones, metodologías para la determinación de coeficientes de difusión. Secuencias de pulsos. Aplicaciones en sistemas complejos.

13. Cronograma de actividades

Encuentro 1: Conceptos generales de resonancia magnética nuclear (RMN). Equipamiento.

Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 2: Elucidación estructural. Aplicación en química de productos naturales y síntesis orgánica. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 3: Interpretación y análisis de resultados de elucidación estructural. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 4: Metabolómica. Concepto, aplicación y resolución de problemas. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 5: Práctico de laboratorio de elucidación estructural de un extracto y de un producto de síntesis. Lugar: laboratorio y sala de RMN. Horas: 10 hs.

Encuentro 6: RMN del estado sólido. Conceptos. Interacciones en sólidos. Espectroscopía. Interpretación y análisis de resultados de espectroscopía de RMN de sólidos. Aplicaciones en materiales y en baterías de litio. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 7: Tiempos de relajación. Dinámica. Interpretación de resultados y aplicaciones. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 8: Difusión. Medición de coeficientes de difusión. Secuencias de pulsos. Aplicaciones. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 9: Discusión de literatura. Interpretación y análisis de resultados de difusión y relajación. Lugar: aula de seminario. Horas: 5 hs.

Encuentro 10: Práctico de laboratorio de difusión y relajación. Exposición y discusión de los resultados del laboratorio. Seminario. Lugar: laboratorio, sala de RMN y aula de seminario. Horas: 10 hs.

14. Metodología de la enseñanza

Se desarrollarán clases teóricas, de discusión de trabajos originales sobre la temática desarrollada. En tal sentido, se impartirán los conceptos básicos de resonancia magnética nuclear y su aplicación en el estudio de moléculas orgánicas obtenidas de forma natural o de manera sintética, tanto para poder determinar su estructura química como así también su comportamiento fisicoquímico dentro de la matriz compleja que forman parte. También se

estudiarán materiales orgánicos y/o inorgánicos con gran valor biológico y tecnológico. Se tratarán tanto los aspectos teóricos relacionados como así también las aplicaciones actuales o posibles en el futuro. En las actividades prácticas se realizará el preparado de las muestras para tomar los espectros correspondientes; luego se procederá el procesamiento de datos, haciendo uso de los softwares apropiados para el análisis de los resultados.

15. Modalidad de Evaluación

La aprobación del curso será por examen escrito a tomarse dentro del mes de finalizado el curso, previa aprobación de los trabajos prácticos de laboratorio.

16. Requisitos de aprobación de la actividad propuesta

Poseer el 80 % de asistencia a las clases teóricas, aprobación de seminarios, trabajos prácticos de laboratorio y examen final a tomarse aproximadamente al mes de haber finalizado el curso.

17. Bibliografía

- T. D. W. Claridge. High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. 2nd ed. Elsevier: Amsterdam; Boston (2009).
- H. Gunther. NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 3rd Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Alemania (2013).
- Modern NMR Approaches to the Structure Elucidation of Natural Products. Edited by A. J. Williams, G. E. Martin, D. Rovnyak. The Royal Society of Chemistry (2017).
- G. C. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Klemle. Spectrometric Identification of Organic Compounds. John Wiley and Sons. 7th Ed. (2005).
- D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz. Introduction to Spectroscopy (a guide for students of Organic Chemistry). 3° Ed. Thomson Learning (2001).
- E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher. Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data. 4° Ed. Springer (2009).
- M. Duer. Solid State NMR Spectroscopy: Principles and Applications. Wiley (2001).
- Velasco et al. Characterization of structure and functionality of porous materials. J. Magnet. Reason. Open. 14-15, 100099 (2023).

- E. Stejskal, J. Tanner. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.* 42, 288–92 (1965).
- J. Kowalewski. *Nuclear Spin Relaxation in Liquids: Theory, Experiments, and Applications.* CRC Press (2017).
- M. R. M. Koos, A. Navarro-Vazquez, C. Anklin, R. R. Gil. Computer-Assisted 3D Structure Elucidation (CASE-3D): The Structural Value of 2JCH in Addition to 3JCH Coupling Constants. *Angew. Chem.* 132, 3966 –3969 (2020).
- M. N. Helge, Z. Klaus. Boosting the resolution of 1H NMR spectra by homonuclear broadband decoupling. *Chemphyschem.* 15(1), 49-55 (2014).
- R. W. Adams. Pure shift NMR spectroscopy. *eMagRes.* 3(4), 295-310 (2014).
- Z. Klaus. Pure shift NMR. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.* 86-87, 1-20 (2015).
- L. Castanar, T. Parella. Broadband 1H homodecoupled NMR experiments: recent developments, methods and applications. *Magnetic Resonance in Chemistry.* 53(6), 399-426 (2015).
- R. R. Gil, C. Griesinger, A. Navarro-Vázquez, H. Sun. Structural Elucidation of Small Organic Molecules Assisted by NMR in Aligned Media. In the Book “Structure Elucidation in Organic Chemistry: The Search for the Right Tools” Ed. Maria-Magdalena Cid and Jorge Bravo. Wiley-VCH Weinheim, Germany (2014).
- R. R. Gil. Constitutional, Configurational, and Conformational Analysis of Small Organic Molecules on the Basis of NMR Residual Dipolar Couplings. *Angew. Chem., Int. Ed.* 50 (32), 7222-7224 (2011).
- C. M. Thiele. Residual dipolar couplings (RDCs) in organic structure determination. *Eur. J. Org. Chem.* 34, 5673-5685 (2008).
- C. M. Thiele. Use of RDCs in rigid organic compounds and some practical considerations concerning alignment media. *Concepts Magn. Reson. Part A.* 30A (2), 65-80 (2007).
- G. Kummerlöwe, B. Luy, A. W. Graham. Residual dipolar couplings for the configurational and conformational analysis of organic molecules. *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* 68, 193-232 (2009).

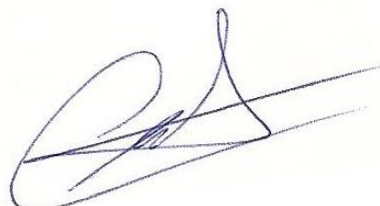
- G. Kummerlöwe, B. Luy. Residual dipolar couplings as a tool in determining the structure of organic molecules. *TrAC, Trends Anal. Chem.* 28 (4), 483-493 (2009).
- M. Zubkov, G. R. Dennis, T. Stait-Gardner, A. M. Torres, S. A. Willis, G. Zheng, W. S. Price. Physical Characterization Using Diffusion NMR Spectroscopy. *Magn. Reson. Chem.* 55, 414–424 (2017).
- Y. Cohen, L. Avram, L. Frish. Diffusion NMR Spectroscopy in Supramolecular and Combinatorial Chemistry: An Old Parameter - New Insights. *Angew. Chemie - Int. Ed.* 44, 520–554 (2005).
- R. Evans. The interpretation of small molecule diffusion coefficients: Quantitative use of diffusion-ordered NMR spectroscopy, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy.* 117, 33-69 (2020).

18. Arancel de la actividad

- Alumnos de posgrado de la Facultad de Ciencias Exactas Físico-Químicas y Naturales que demuestren actividad en docencia en la UNRC: Eximidos de arancel.
- Docentes, becarios postdoctorales y adscriptos que desarrollen sus actividades en la UNRC: \$5000 pesos.
- Docentes y alumnos de posgrado de otras universidades: \$15000 pesos.
- Profesionales fuera del ámbito académico: \$25000 pesos.



Coordinador: R. Darío Falcone.
rfalcone@exa.unrc.edu.ar



Responsable: Cristian M.O. Lépori.
clepori@exa.unrc.edu.ar