

SCUOLA NMR GIDRM – CORSO DI BASE (TORINO 14-18/7/2025)

Lunedì 14/7/25

14-15:30: Concetti di base. Interazione dello spin nucleare con B_0 e B_1

Marco Geppi, Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università di Pisa, Pisa

In questa lezione verranno forniti i concetti di base per la comprensione del fenomeno NMR. In particolare, verrà introdotto il concetto di spin nucleare e saranno spiegate le sue interazioni con il campo magnetico statico B_0 (interazione Zeeman) e con il campo magnetico oscillante B_1 , associato con la radiofrequenza. In particolare, queste interazioni saranno discusse facendo riferimento sia al modello quantistico che a quello classico in modo auto-consistente.

Nella prima parte della lezione sarà effettuato un breve excursus di concetti generali di spettroscopia (descrizione della radiazione elettro-magnetica, quantizzazione dell'energia, interazione radiazione-materia, distribuzione delle popolazioni all'equilibrio) e delle loro implicazioni per la spettroscopia NMR. La sensibilità della spettroscopia NMR sarà confrontata con quella delle altre tecniche spettroscopiche e discussa in riferimento ai diversi isotopi che possono essere studiati. Saranno quindi affrontati argomenti indispensabili per comprendere la spettroscopia NMR a impulsi: magnetizzazione, precessione, sistema di riferimento ruotante, irraggiamento on- e off-resonance, effetto di un impulso di radiofrequenza. L'obiettivo di questa lezione è quello di rendere accessibile a tutti gli studenti, indipendentemente dalle conoscenze pregresse, una comprensione corretta e approfondita delle basi dell'NMR.

16:00-17:30: Interazioni interne

Marco Geppi, Dipartimento di Chimica e Chimica Industriale, Università di Pisa, Pisa

In questa lezione verranno introdotte le interazioni degli spin nucleari con i campi locali sentiti dai nuclei osservati dall'NMR e generati da parte delle correnti elettroniche e degli spin di elettroni e nuclei. Queste interazioni sono definite "interne" in contrasto con le interazioni con i campi "esterni" B_0 e B_1 affrontate nella lezione precedente. Inizialmente le varie interazioni interne verranno introdotte in modo comune, discutendo in particolare come si può determinare il loro effetto sugli spettri NMR, sia in soluzione che allo stato solido. A questo scopo sarà introdotta la dipendenza di queste interazioni dall'orientazione molecolare (anisotropia) e dai moti molecolari.

Saranno quindi trattate in modo più specifico alcune interazioni interne, seppur con diverso grado di dettaglio: chemical shift, J-coupling, dipolare e quadrupolare. Gli effetti di ciascuna di queste interazioni sugli spettri di liquidi e solidi saranno mostrati e confrontati, con particolare riferimento alla risoluzione spettrale e alle informazioni ottenibili dagli spettri sperimentali. Sarà infine fornita una "lettura" di alcuni semplici esempi di spettri NMR in soluzione (mostrando in particolare gli effetti di chemical shift e J-coupling) e a stato solido.

Questa lezione ha come obiettivo la comprensione dei principali fenomeni responsabili della diversa forma degli spettri NMR in soluzione e a stato solido e, conseguentemente, dei diversi approcci sperimentali usati per studiare campioni liquidi e solidi mediante NMR.

Martedì 15/7/2025

9-10:30: Lo Spettrometro, segnale NMR e spettro

Giuseppe Pileio, School of Chemistry, University of Southampton, Southampton

In questa lezione costruiremo insieme, passo dopo passo, un modello completo di spettrometro NMR, direttamente alla lavagna. Vedremo come è fatto e come funziona ogni componente: dal magnete al probe, fino alle linee di trasmissione e ricezione del segnale, e al sistema che lo acquisisce. Per ciascun elemento partiremo dalla fisica che vogliamo esplorare, cercando di capire a cosa serve e come lavora. Ci soffermeremo poi sul convertitore analogico-digitale e sul metodo dell'acquisizione in quadratura, spiegandone in modo semplice i principi fisici e matematici. Nella seconda parte della lezione ci concentreremo su cosa succede una volta acquisito il segnale: partendo dalla trasformata di Fourier, parleremo di elaborazione digitale per capire perché i segnali NMR hanno quella forma particolare. Scopriremo come si corregge la fase, come si migliorano la risoluzione spettrale e la sensibilità, e infine vedremo come riconoscere e risolvere eventuali problemi semplicemente osservando lo spettro ottenuto.

11-12:30: Parametri NMR: Chemical shift, J coupling, Dipolar coupling

Alfonso Mangoni, Dipartimento di Farmacia, Università di Napoli Federico II, Napoli

La lezione si focalizzerà principalmente sul chemical shift e sull'accoppiamento scalare (J coupling), con cenni sull'accoppiamento dipolare. In particolare, verranno analizzate in dettaglio le informazioni sulla struttura di una molecola organica che si possono ottenere da posizione (ppm) e molteplicità dei segnali. Si introdurrà il concetto di schermo per effetto dei sostituenti e si analizzeranno gli effetti schermanti e descheranti di alcuni gruppi funzionali. Si analizzeranno le correlazioni tra accoppiamento scalare e struttura tridimensionale della molecola, e si presterà particolare attenzione all'equivalenza chimica e magnetica dei nuclei.

14-15: Sequenze di impulsi

Cristina Airoidi, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università di Milano-Bicocca, Milano

Nella lezione verranno introdotti i concetti base relativi alle sequenze di impulsi.

Verranno poi descritte le principali sequenze di impulsi per esperimenti 1D di base, tra cui direct excitation, disaccoppiamento di base omo ed eteronucleare, spin-echo, editing molteplicità con spin-echo (SEFT, APT) e polarization transfer (INEPT e DEPT).

15:30-17: Esercitazione: metodi di processing del segnale

Alessandro Barge, Federica Rossi (Jeol)

Claire Dickson e Salvatore Bubici (Jeol Italia), Federica Rossi, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino, Torino

Durante l'esercitazione si procederà al "processing" di alcuni FID, esplorando le diverse funzioni utili ad ottenere le informazioni desiderate. Saranno prese in considerazione le funzioni di apodizzazione e la trasformata di Fourier, lo zero filling e la linear prediction, la fase dello spettro, la misura del chemical shift dei segnali e delle costanti di accoppiamento, l'integrazione del segnale, l'eliminazione dei segnali indesiderati mediante filtri, la correzione della linea di base. Sarà possibile condurre tutte le operazioni in modo interattivo mediante il software JESON.

17-18: Esercitazione: interpretazione di spettri 1D NMR in soluzione

Giuseppe Digilio, Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro", Alessandria

In questa esercitazione verranno affrontati problemi di interpretazione spettrale di difficoltà crescente. Saranno proposti esempi di spettri $^1\text{H-NMR}$ di semplici molecole organiche da interpretare applicando i concetti di spostamento chimico, accoppiamento scalare, larghezza ed area del segnale introdotti a livello teorico nelle lezioni precedenti. Saranno considerati sia problemi di assegnazione spettrale che problemi di elucidazione strutturale. Infine, saranno dati cenni di interpretazione di spettri monodimensionali $^{13}\text{C-NMR}$ disaccoppiati.

Mercoledì 16/7/25

9-10:30: Rilassamento e NOE

Daniela Lalli, Dipartimento di Scienze e Innovazione tecnologica, Università del Piemonte Orientale, Alessandria

Nella lezione verranno illustrati i principali meccanismi di rilassamento di spin nucleare.

In particolare verranno descritte: le interazioni magnetiche responsabili dei processi di rilassamento (spin-reticolo e spin-spin), i tempi che caratterizzano questi fenomeni (tempo di rilassamento longitudinale T_1 e trasversale T_2) e i metodi sperimentali per misurare i tempi di rilassamento T_1 e T_2 (inversion recovery e spin echo).

Successivamente verranno illustrati: il meccanismo di rilassamento incrociato tra nuclei accoppiati dipolarmente, l'effetto nucleare Overhauser (NOE) e i suoi metodi di misura (steady state e transient NOE). I concetti teorici saranno supportati da esempi applicativi.

11-12:30: Impulsi profilati e gradienti

Cristina Airoidi, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università di Milano-Bicocca, Milano

Nella lezione verranno introdotti i concetti base relativi agli impulsi di gradiente di campo magnetico. Verranno inoltre descritte alcune delle loro principali applicazioni, tra cui il loro impiego per distruggere magnetizzazioni non desiderate (spoil gradient / z-filter), sopprimere segnali indesiderati (es. soppressione del solvente), misurare coefficienti di diffusione, selezionare cammini di coerenza, Gradient Shimming

14-15:30: Principi della spettroscopia 2D omo ed eteronucleare

Daniel O. Cicero, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Per molto tempo gli esperimenti NMR multidimensionali sono stati considerati come "d'avanguardia", richiedendo la loro comprensione una profonda conoscenza quantico-meccanica. In questa lezione cercheremo di mostrare come sia possibile comprendere l'importanza e il funzionamento degli esperimenti bidimensionali, che sono stati sviluppati 40 anni fa, senza ricorrere a una descrizione fisica dettagliata (quest'ultimo sarà uno degli argomenti principali della Scuola Avanzata). Descriveremo esperimenti di correlazione tra idrogeni, sia attraverso costanti scalari che dipolari. In una seconda parte, studieremo gli esperimenti di correlazione tra eteronuclei, principalmente ^{13}C e ^1H .

16-17:30: Esercitazione: misure di J e NOE, calcolo T₁ e T₂

Francesca Benevelli, Bruker Italia

Durante la sessione pratica si discuteranno i principali parametri per eseguire le di misure T₁ e T₂ e come ottimizzarli. Si tratterà anche del processing e dell'analisi dei dati nonché della loro interpretazione.

Giovedì 17/7/25

9:30-11: Esercitazione: interpretazione spettri 2D NMR in soluzione

Daniel O. Cicero, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Durante l'esercitazione si vedranno diversi esercizi, con cui metteremo alla prova esperimenti 2D visti precedentemente per assegnare tutti gli atomi di idrogeno e di carbonio di molecole organiche.

11:30-13: Solidi: tecniche in alta e bassa risoluzione

Roberto Gobetto, Dipartimento di Chimica e NIS Centre, Università di Torino, Torino

Durante la lezione verranno trattati i seguenti argomenti: Interazione dipolare e anisotropia di chemical shift allo stato solido; Differenze tra spettri allo stato liquido ed allo stato solido; Spettri NMR allo stato solido in bassa risoluzione; Effetto del moto sulla larghezza di banda; Effetto del moto sui tempi di rilassamento; Come ottenere uno spettro NMR in alta risoluzione nei solidi; Disaccoppiamento ad alta potenza, angolo magico; Effetto della rotazione all'angolo magico sugli spettri di nuclei diluiti e di nuclei abbondanti; Probe per l'analisi dei solidi; Settaggio dell'angolo magico; Cross polarization; Applicazioni ed esempi.

14:30-16: Solidi: esperimenti base per i nuclei rari a spin 1/2

Angelo Gallo, Dipartimento di Chimica e NIS Centre, Università di Torino, Torino

In questa lezione verranno illustrati i principali esperimenti di base per lo studio NMR di nuclei rari a spin 1/2 in sistemi solidi. Dopo una breve definizione introduttiva dei nuclei in esame e un riepilogo delle principali interazioni di spin che li caratterizzano, verranno presentati gli esperimenti fondamentali per l'ottenimento di spettri monodimensionali (1D) in alta risoluzione allo stato solido, ossia le sequenze di Direct Excitation e Cross Polarization, illustrandone aspetti teorici e pratici. Ampio spazio verrà quindi dato ad esempi di analisi di spettri 1D a stato solido, al fine di illustrare i diversi tipi di informazioni ottenibili dai chemical shift isotropi di sistemi reali. Come evoluzione verranno quindi presentati, sempre attraverso esempi reali, alcuni esperimenti 1D selettivi e di spectral editing, comunemente usati per l'ottenimento di informazioni strutturali e/o dinamiche. Infine saranno dati alcuni cenni di alcuni dei più utilizzati esperimenti bidimensionali.

16:15-17:45: Solidi: esperimenti in alta risoluzione per nuclei abbondanti a spin 1/2

Michele R. Chierotti, Dipartimento di Chimica e NIS Centre, Università di Torino, Torino

Nella lezione verranno introdotte le problematiche e le soluzioni per l'acquisizione di spettri di nuclei abbondanti (in particolare ^1H) allo stato solido. La lezione si divide in tre parti:

1) lo studio dell'interazione dipolare attraverso l'analisi delle varie parti dell'Hamiltoniano e del loro effetto sullo spettro; 2) le possibili soluzioni tecniche per mediare l'interazione dipolare ed acquisire spettri ^1H in alta risoluzione allo stato solido; 3) le possibili applicazioni dell'acquisizione di spettri allo stato solido.

9-10:30: Introduzione alla risonanza magnetica per Immagine (MRI)

Alberto Fringuello Mingo, Bracco Imaging Spa

La tecnica di Risonanza Magnetica per Immagini (RMI o MRI) viene comunemente utilizzata in clinica per produrre immagini ad alta definizione del corpo umano. La scoperta e la successiva introduzione nella pratica clinica dell'imaging mediante Risonanza Magnetica ha profondamente modificato ed ampliato la diagnostica per immagini. L'MRI rappresenta infatti una metodica non invasiva e sostanzialmente sicura per il paziente poiché utilizza campi magnetici, quindi completamente priva di radiazioni ionizzanti, ed inoltre si basa sul principio fisico di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), ossia sulle proprietà fisiche dell'atomo di idrogeno sottoposto a campi magnetici ed impulsi a radio-frequenza. Nella lezione si affronteranno le seguenti tematiche: localizzazione spaziale (i.e. frequency e phase encoding), i principi dello spazio k, la slice selection, imaging 3D.

11-12:30: Contrasto, pesatura delle immagini e spettroscopia in vivo

Francesca Reineri, Centro di Imaging Molecolare e Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino, Torino

Nella lezione si parlerà di come i tempi di rilassamento longitudinale e trasversale permettono di ottenere il contrasto in risonanza magnetica per immagini, cioè le immagini pesate in T_1 o T_2 . Verranno riportati esempi per illustrare il modo in cui si può agire sui parametri di acquisizione (tempo di ripetizione TR e tempo di eco TE) per migliorare il contrasto. Nonostante la maggior parte delle immagini MRI venga acquisita sfruttando il segnale dell'acqua, esiste un tipo di esperimenti che permettono di ottenere informazioni riguardo la composizione chimica dei tessuti utilizzando il chemical shift di alcune molecole specifiche. Il chemical shift imaging (csi protonico o eteronucleare) è importante per le applicazioni diagnostiche e verrà trattato brevemente.

14-15:30: Esercitazione: imaging

Walter Dastrù, Centro di Imaging Molecolare e Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Università di Torino, Torino e Dario Longo, Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Torino

Durante la sessione pratica si svolgeranno acquisizioni di immagini di densità protonica, T_1 e T_2 pesate, esempi di acquisizioni di immagini mediante sequenze Spin Spin Echo e Gradient Echo, acquisizione e analisi di mappe T_1 e T_2 . Si descriveranno inoltre i parametri principali relativi all'acquisizione di immagini MRI e come questi influenzino la qualità dell'immagine e la risoluzione spaziale/temporale.