

IV ESCOLA BRASILEIRA DE RMN

19 A 26 DE JANEIRO DE 2020 - UNESP/SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP
BioNMR – 27 DE JANEIRO A 02 DE FEVEREIRO DE 2020

DATA/ HORÁRIO	19/01/2020	20/01/2020	21/01/2020	22/01/2020	23/01/2020	24/01/2020	25/01/2020	26/01/2020	27/01/2020 a 02/02/2020
08:00-12:00h 14:00-18:00h Coffee-breaks: 09:45 às 10:15h e 15:45 às 16:15h	BASES MATEMÁTICAS E FÍSICAS PARA A RMN Icaro Putinhom Caruso (UFRJ) e Eduardo Ribeiro de Azevedo (IFSC/USP)		TEORIA BÁSICA DA RMN: BASES CLÁSSICAS E QUÂNTICAS E O FORMALISMO VETORIAL PARA SUA DESCRIÇÃO Icaro Putinhom Caruso (UFRJ) e Eduardo Ribeiro de Azevedo (IFSC/USP)			PRODUTOS DE OPERADORES E MATRIZES DE DENSIDADE EM RMN – APLICAÇÕES EM SEQUÊNCIAS DE PULSOS Roberto Salinas (USP)			BioNMR (*)
08:00-12:00h 14:00-18:00h Coffee-breaks: 09:45 às 10:15h e 15:45 às 16:15h	QUÍMICA MEDICINAL E DESIGN DE FÁRMACOS Denize Favaro (UNICAMP) e Scott Prosser (Toronto University)			DIFUSÃO MOLECULAR: DA TEORIA À PRÁTICA Guilherme Dal Poggetto (UNICAMP) e Cláudio F. Tormena (UNICAMP)		ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS VIA RMN Armando Navarro-Vasquez (UFPE) e Antônio Gilberto Ferreira (UFSCar)			

(*) Informações: <https://bionmrriopreto.wixsite.com/bionmr2020>

CURSO: BASES MATEMÁTICAS E FÍSICAS PARA A RMN

PROFESSORES: Ícaro Putinhon Caruso (UFRJ/ IBILCE-UNESP) e Eduardo Ribeiro de Azevêdo (IFSC-USP).

DATA: 19 e 20/01/2020

LIMITE DE VAGAS: não há

PRÉ-REQUISITOS: não há

OBJETIVO: apresentar as bases matemáticas e físicas necessárias para a compreensão da teoria básica de RMN, operadores, sequências de pulsos etc. Tem como público principal alunos de Biologia, Farmácia, Agronomia e Química.

PROGRAMA

I. Bases Matemáticas

1. Números

- Números e Conjuntos numéricos
- Números reais
- Números complexos

2. Funções, Cálculo Diferencial e Integral

- Funções
- Cálculo Diferencial
- Cálculo Integral

3. Álgebra Linear

- Vetores
- Matrizes
- Determinantes
- Introdução a Operadores
- Autovetores e autovalores

4. Transformada de Fourier

- Introdução as séries de Fourier
- Definição da Transformada de Fourier
- Transformada de Fourier de funções seno e cosseno
- Pares de Fourier de funções importantes para RMN
- Noções básicas do teorema da convolução e seu uso em RMN

II. Bases Físicas

1. Introdução a Instrumentação de RMN

2. Carga e matéria

- Carga elétrica e campo elétrico
- Campo elétrico dependente do tempo
- Condutores
- Lei de Coulomb
- Lei de Gauss
- Potencial e campo elétrico
- Corrente e densidade de corrente
- Resistência, resistividade e condutividade
- Lei de Ohm

3. Campo Magnético

- Campo magnético e definição de **B**
- Fonte microscópica do campo magnético
- A lei de Ampère
- Lei de indução de Faraday
- Indutância
- Campos magnéticos dependentes do tempo
- Radiação eletromagnética e espectro eletromagnético
- Física de antenas e sua relação com RMN

Bibliografia

1. Keeler, J.; *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, New York, 2010.
2. Ávila, G. *Cálculo das Funções de uma variável 1-2*, LTC, São Paulo, 2015.
3. Halliday, D., Resnick, R., Walker, J. *Fundamentos de Física vol. 3*, LTC, São Paulo, 2016.



CURSO: TEORIA BÁSICA DA RMN: BASES CLÁSSICAS E QUÂNTICAS E O FORMALISMO VETORIAL PARA SUA DESCRIÇÃO

PROFESSORES: Ícaro Putinhon Caruso (UFRJ/ IBILCE-UNESP) e Eduardo Ribeiro de Azevêdo (IFSC-USP).

DATA: 21 a 23/01/2020.

LIMITE DE VAGAS: não há.

PRÉ-REQUISITO RECOMENDADO: curso BASES MATEMÁTICAS E FÍSICAS PARA A RMN.

OBJETIVOS: apresentar as bases clássicas e quânticas da RMN e sua descrição na forma mais simples (vetorial) para a compreensão de experimentos de RMN.

PROGRAMA

1. Descrição semi-clássica da RMN

- 1.2 Descrição semi-clássica da RMN para spins isolados.
 - 1.2.1. Movimento de precessão de momentos magnéticos nucleares isolados em campos magnéticos estáticos.
 - 1.2.2. A origem da magnetização nuclear.
 - 1.2.3. Efeitos de campos de radiofrequência na magnetização nuclear.
 - 1.2.3.1. O sistema de coordenadas girante.
 - 1.2.3.2. Efeitos de campos de RF linearmente oscilantes na magnetização nuclear.
 - 1.2.3.3. Pulsos de radiofrequência em ressonância e fora de ressonância (o campo de RF efetivo).
 - 1.2.4. Fenomenologia da Relaxação de Spin Nuclear e Equações do Bloch.
 - 1.2.5. Detecção do sinal de RMN.
 - 1.2.5. A instrumentação básica.
 - 1.2.6. Detecção em fase e quadratura.
 - 1.2.6. Princípios de transformada de Fourier 1D.

2. Descrição quântica da RMN

- 2.1. Breve revisão de mecânica-quantica.
 - 2.1.1. Função de onda e a Equação de Schödinger.
 - 2.1.2. Interpretação probabilística da função de onda.

- 2.1.3. O espaço de Hilbert.
- 2.1.4. Observáveis e Operadores hermitianos.
- 2.1.5. Autovalores e autoestados.

- 2.2. Momentum angular
 - 2.2.1. Momentum angular em mecânica clássica.
 - 2.2.2. Operador Momentum Angular em mecânica quântica.
 - 2.2.3. Autovalores e autoestados do momentum angular;
 - 2.2.4. Momentum angular de Spin.

- 2.3 Origem do spin nuclear;
 - 2.3.1. O poço de bordas arredondadas como aproximação para o potencial nuclear.
 - 2.3.2. O modelo de camadas nuclear e a predição do spin nuclear.
 - 2.3.3. A relação entre o momento angular de spin e o momento magnético nuclear

- 2.4 Interações de spin nuclear fundamentais e suas manifestações nos espectros de RMN.
 - 2.4.1. Interação Zeeman com campos estáticos e de radiofrequência.
 - 2.4.2. Interação de deslocamento químico.
 - 2.4.3. Interação de acoplamento escalar J
 - 2.4.4. Interação dipolar magnética;
 - 2.4.5. Interação quadrupolar elétrica;

- 2.5 Formalismo vetorial semiclássico em RMN para sistemas fracamente acoplados.
 - 2.5.1. Descrição dos processos de excitação, evolução e detecção de sistemas de spins usando o formalismo vetorial semiclássico;
 - 2.5.2. Princípios de experimentos em duas dimensões e transformada de Fourier 2D.
 - 2.5.3. Descrição de sequências de pulsos simples usando o formalismo vetorial semiclássico (Spin-Eco, Exchange spectroscopy-EXSY, Correlation Spectroscopy-COSY);

- 2.6. Tópico Adicional: Noções dos formalismos de matriz densidade e produto de operadores;

Bibliografia

1. Keeler, J.; *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, New York, 2010.
2. Hore, P.; *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford Press, Oxford, 2015.
3. Slichter, C. P.; *Principles of Magnetic Resonance*, Springer, Berlin-New York-Heidelberg, 1996.
4. *Mecânica Quântica* – David J. Griffiths, Pearson, 2011.



**CURSO: PRODUTOS DE OPERADORES E MATRIZES DE DENSIDADE EM RMN –
APLICAÇÕES EM SEQUÊNCIAS DE PULSOS**

PROFESSOR: Roberto Köpke Salinas (IQ-USP)

DATA: 24 a 26/01/2020

LIMITE DE VAGAS: não há

PRÉ-REQUISITOS RECOMENDADOS: BASES MATEMÁTICAS E FÍSICAS PARA A RMN e BASES QUÂNTICAS PARA A RMN.

OBJETIVOS: apresentar a teoria do formalismo de produtos de operadores e matrizes de densidade para a compreensão das sequências de pulsos mais utilizadas em RMN

PROGRAMA

1. Introdução ao formalismo do produto de operadores

- Exemplo de uma partícula de spin $\frac{1}{2}$ na presença de um campo magnético uniforme e estático
- Matriz de densidade
- Magnetização no equilíbrio
- Equação de von Neumann
- Transformação de referencial
- Solução da equação de von Neumann no caso de um campo magnético constante
- Solução da equação de von Neumann na presença de um campo de RF
- Sistemas de spin acoplados
- Limite de acoplamento fraco
- Formalismo de produtos de operadores (PROF): Definições gerais e operadores de spin para um sistema desacoplado.
- PROF: Experimentos de um pulso de 90° e de 180°
- PROF: Experimento de Spin Echo
- PROF: Operadores de spin para um sistema acoplado.
- PROF: efeito do bloco *spin echo* num sistema acoplado
- PROF: COSY
- PROF: 2D NMR – NOESY
- PROF: INEPT
- PROF: Reverse INEPT
- PROF: 2D HSQC
- Introdução ao ciclo de fases
- Detecção de quadratura na segunda dimensão: States, Echo-Antiecho

BIBLIOGRAFIA

1. Keeler, J.; *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, New York, 2010.
2. Cavanagh, J.; Fairbrother, W. J.; Palmer III, A. G.; Rance, M.; Skelton, N. J.; *Protein NMR Spectroscopy*, Academic Press Inc., San Diego, 2006.

CURSO: MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG-DESIGN THROUGH NMR

PROFESSORES: Scott Prosser (Universidade de Toronto) & Denize C. Favaro (UNICAMP)

<http://sites.utm.utoronto.ca/prosserlab/>

DATA: 19 a 21/01/2020.

ENROLLMENT LIMIT

PREREQUISITES COURSES:

GOALS: This course aims to show the applications of Nuclear Magnetic Resonance in Medicinal Chemistry. The first day of the course has the purpose of presenting a set of experiments, an NMR toolkit, to study protein-ligand interactions. In the second and third days of the course, Prof. Prosser is going to show recent advances and few examples of how to use Nuclear Magnetic Resonance to perform Fragment-Based Drug Design.

PROGRAM:

JANUARY 19TH

Introduction of medicinal chemistry

NMR kinetics

Saturation Transfer Difference (STD) – theory and practice

Relaxation – theory and practice (only for small molecules).

Diffusion to evaluate interaction

Nuclear Overhauser Effect (NOE) – NOESY, EXSY

Drug-Target Interaction by NMR → Lineshape analysis

Titration

Molecular Docking

JANUARY 20th:

1) Fragment-based drug discovery and NMR approaches to the problem (4 hours)

2) Fragment-based drug discovery in GPCRs and the utility of NMR going forward (this would be an application of the above) (4 hours) --> you could show how to search for allosteric sites in the protein and the students could try to find it in a different target + docking.

JANUARY 21th:

3) An Overview to ¹⁹F NMR - utilities in the study of protein conformations, dynamics plus (2 hours)

4) GPCRs and ¹⁹F NMR application - new directions (2 hours)

5) Metal NMR and biology (1 hour)

6) Paper presentations (3 hours)

CURSO: DIFUSÃO MOLECULAR: DA TEORIA À PRÁTICA

PROFESSORES: Prof. Dr. Cláudio F. Tormena e Dr. Guilherme Dal Poggetto (IQ/UNICAMP)

DATA: 22 e 23/01/2020

I. Programa previsto:

Definição de fenômenos de transporte; medidas de difusão por RMN; cronologia das sequências de pulsos; equação de Stejskal-Tanner; principais problemas (*J-modulation*, convecção, entre outros) e como contorná-los; combinando *pure shift* e RMN multidimensional com medidas de difusão; introdução à MATLAB (GNAT e MAGNATE); processamento univariado e multivariado; introdução a simulações (SPINACH); prática de aquisição e processamento; aplicações selecionadas.

II. Bibliografia recomendada:

1. Morris, G.A. "Diffusion-Ordered Spectroscopy, in Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance", **9**, pp 35–44. Edited by David M. Grant and Robin K. Harris. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2002.
2. Claridge, T. W. D. "High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry", 3rd edition, Chapter **10**, pp 381–419. Elsevier Ltd, Cambridge, 2016.
3. Stilbs, P. "Molecular Self-Diffusion Coefficients in Fourier Transform Nuclear Magnetic Resonance Spectrometric Analysis of Complex Mixtures". *Anal. Chem.* 1981, **53** (13), 2135–2137. DOI: 10.1021/ac00236a044

III. Bibliografia extendida:

1. Barjat, H.; Morris, G. A.; Smart, S.; Swanson, A. G.; Williams, S. C. R. "High-Resolution Diffusion-Ordered 2D Spectroscopy (HR-DOSY) - A New Tool for the Analysis of Complex Mixtures". *J. Magn. Reson., Ser. B* 1995, **108** (2), 170– 172. DOI: 10.1006/jmrb.1995.1118
2. Pelta, M. D.; Barjat, H.; Morris, G. A.; Davis, A. L.; Hammond, S. J. "Pulse sequences for high-resolution diffusion-ordered spectroscopy (HR-DOSY)". *Magn. Reson. Chem.* 1998, **36** (10), 706– 714.
3. Cohen, Y.; Avram, L.; Frish, L. "Diffusion NMR spectroscopy in supramolecular and combinatorial chemistry: an old parameter--new insights". *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, **44** (4), 520– 554. DOI: 10.1002/anie.20030063
4. Sinnaeve, D. "The Stejskal-Tanner equation generalized for any gradient shape-an overview of most pulse sequences measuring free diffusion". *Concepts Magn. Reson., Part A* 2012, **40A**(2), 39– 65. DOI: 10.1002/cmr.a.21223
5. Foroozandeh, M.; Castañar, L.; Martins, L. G.; Sinnaeve, D.; Dal Poggetto, G.; Tormena, C. F.; Adams, R. W.; Morris, G. A.; Nilsson, M. "Ultrahigh-Resolution Diffusion-Ordered

Spectroscopy”. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, **55**, 15579-15582. DOI: 10.1002/anie.201609676

6. Castañar, L.; Dal Poggetto, G.; Colbourne, A. A.; Morris, G. A.; Nilsson, M. “The GNAT: A new tool for processing NMR data”. *Magn. Reson. Chem.* 2018, **56** (6). 546– 558, DOI: 10.1002/mrc.4717
7. Evans, R.; Dal Poggetto, G.; Nilsson, M.; Morris, G. A. “Improving the Interpretation of Small Molecule Diffusion Coefficients”. *Anal. Chem.* 2018, **90** (6). 3987– 3994, DOI: 10.1021/acs.analchem.7b05032
8. Dal Poggetto, G.; Castañar, L.; Foroozandeh, M.; Kiraly, P.; Adams, R. W.; Morris, G. A.; Nilsson, M. “Unexploited Dimension: New Software for Mixture Analysis by 3D Diffusion-Ordered NMR Spectroscopy”. *Anal. Chem.* 2018, **90** (22). 13695-13701, DOI: 10.1021/acs.analchem.8b04093

IV. Carga horária: 16 h

V. Cronograma:

HORÁRIO	22/01/2020	23/01/2020
08:00 – 10:00	Teoria	Teoria
10:00 – 12:00	Teoria	Teoria
14:00 – 16:00	Prática	Prática
16:00 – 18:00	Dúvidas	Dúvidas

VI. Pré-Requisito: não há.

VII. Requisito: Cada participante é encorajado a levar seu computador com Topspin, Matlab, GNAT e MAGNATE instalados.



CURSO: ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS VIA RMN

PROFESSOR: Antonio Gilberto Ferreira (DQ-UFSCar); Armando Navarro-Vázquez (DQF-UFPE)

DATA: 24 a 26/01/2020

LIMITE DE VAGAS: não há

PRÉ-REQUISITO RECOMENDADO: ter cursado na graduação ou alguma noção da disciplina de métodos de identificação por RMN.

OBJETIVOS: Mostrar o raciocínio utilizado para se fazer elucidação estrutural de compostos orgânicos de baixa massa molar, tipicamente substâncias isoladas de produtos naturais, via RMN em solução, através de experimentos 1D e 2Ds. Dar-se-á um enfoque diferenciado no que tange à metodologia abordada, utilizando principalmente, mas não só, experimentos de RMN obtidos rotineiramente no laboratório e programas computacionais para auxílio na elucidação estrutural da constituição e configuração.

PROGRAMA

Pretende-se no decorrer do curso responder às seguintes perguntas:

É imprescindível utilizarmos o raciocínio, e não somente programas computacionais, para se fazer a elucidação estrutural de um composto orgânico via RMN? É necessário realmente resolver uma infinidade de exercícios para que tenhamos um banco de dados armazenados conosco? Qual a diferença entre a elucidação estrutural de um composto cujos dados foram retirados dos livros didáticos dos que obtemos diariamente no laboratório? Como fazemos a interpretação dos espectros quando temos misturas de compostos e/ou impurezas? Como fazemos a interpretação dos espectros quando temos sistema de spins “complexos”? Fazer elucidação estrutural significa que estou aprendendo RMN no sentido conceitual e prático?

EMENTA

- Deslocamento químico
- Constante de acoplamento
- Equivalência química e magnética
- Sistemas de acoplamento de spins
- Exercícios para a determinação da constituição envolvendo espectros de ^1H , ^{13}C , cosy, hsqc, hmbc e eventualmente tocsy e noesy
- Automatismo. CASE: Computer Assisted Structural Elucidation
- Determinação da estrutura tridimensional. Configuração vs Conformação.
- Acoplamento escalar. Equações de Karplus.
- O efeito NOE. Distâncias internucleares.
- Predição quantitativa do deslocamento químico. Modelagem molecular.

AVALIAÇÃO:

A avaliação será realizada através de uma prova escrita envolvendo a elucidação estrutural de compostos orgânicos de baixa massa molar, no estado puro e em mistura, através de espectros 1D e 2Ds no final do curso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Notas de aula

MACOMBER, R.S. *A Complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy*. 1ª ed. John Wiley & Sons, Inc. New York. 1998.

PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M. & KRIZ, G.S. *Introduction to Spectroscopy – A guide for students of organic chemistry*. HARDCOURT BRACE COLLEGE PUBLISHERS. PHILADELPHIA. 1996.

SILVERSTEIN, R.M.; BASSLER, G.C.; MORRILL, T.C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 5ª ed. John Wiley & Sons, Inc. New York. 1991.

CREWS, P.; RODRIGUES, J. & JASPARS, M. *Organic Structure Analysis*. Oxford University Press. Oxford. 1998.

CLARIDGE, T. D.W. *High Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry – Tetrahedron Organic Chemistry*. Volume 27. 2th Ed. Elsevier Science. Amsterdam. 2009. 383 pp.

GIL, R. R. NAVARRO-VÁZQUEZ A. *Application of the Nuclear Overhauser effect in the Structural Elucidation of Natural Products in Modern NMR Approches to the Structural Elucidation of Natural Products*

GIL, R. R. NAVARRO-VÁZQUEZ A. *Application of Residual Dipolar Couplings in the Structural Analysis of Natural Products in Modern NMR Approches to the Structural Elucidation of Natural Products*

BURNS, D. C., REYNOLDS, W. F. *Minimizing the risk of deducing wrong natural product structures from NMR data*. *Magn. Reson. Chem.* 2019. <https://doi.org/10.1002/mrc.4933>

BURNS, D. C., REYNOLDS, W. F. *Optimizing NMR Methods for Structure Elucidation: Characterizing Natural Products and Other Organic Compounds*. RSC Publishing

COMISSÃO ORGANIZADORA

CLAUDIO F. TORMENA (UNICAMP/SP), Presidente da AUREMN, diretoria@uremn.org

CLAUDIA NASCIMENTO (UNIRIO/RJ), Coordenadora - claudia.i.nascimento@gmail.com

DENIZE FAVARO (UNICAMP/SP), Coordenadora - FAVARODC@unicamp.br

FERNANDO MELO (UNESP/SP)

ÍCARO CARUSO (UNESP/UFRJ)

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES: administrativo@uremn.org ou sandramello@globo.com

