Centre de Biochimie Structurale
UMR UM1 / 5048 CNRS / 554 INSERM
29 rue de Navacelles
34090 Montpellier Cedex

www.cbs.univ-montp1.fr

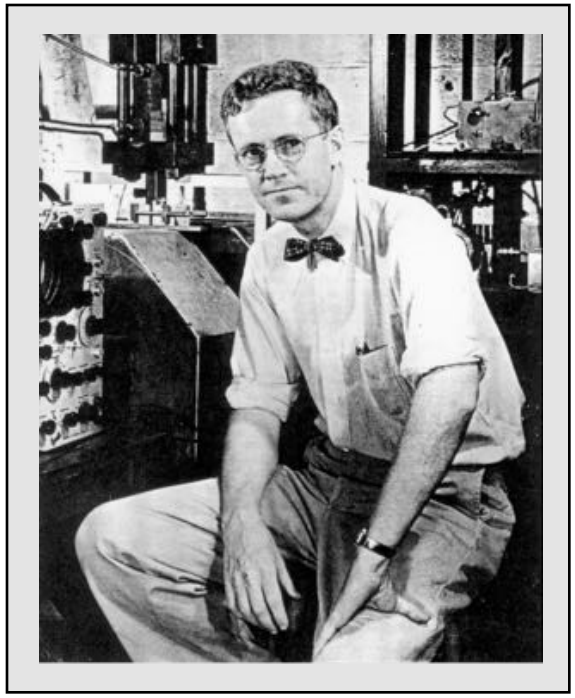
Résonance Magnétique Nucléaire :

Rappels sur le Phénomène Physique

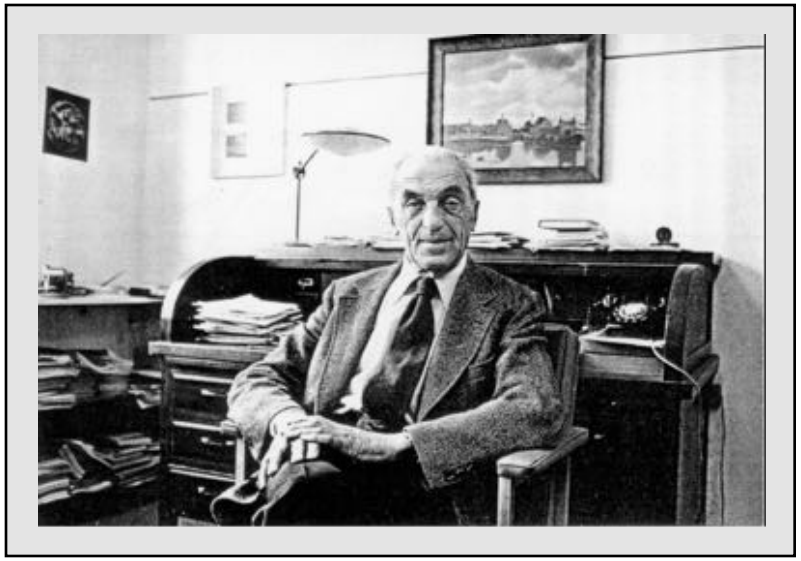
Christian ROUMESTAND

Christian.roumestand@cbs.cnrs.fr
(04 67 41 77 04)

Découverte du phénomène de R.M.N.



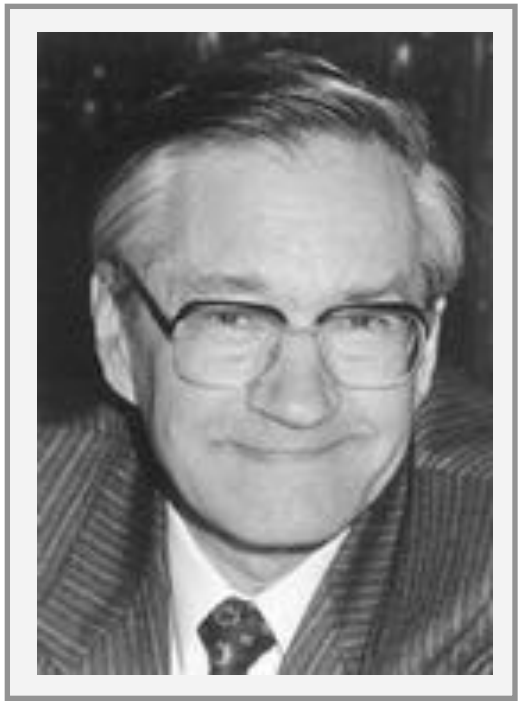
Edward M. PURCELL
Université de Harvard - USA



Felix BLOCH
Université de Stanford - USA

Prix NOBEL de Physique 1952

Prix NOBEL de Chimie 1991



Richard Robert ERNST
ETH Zürich - SUISSE

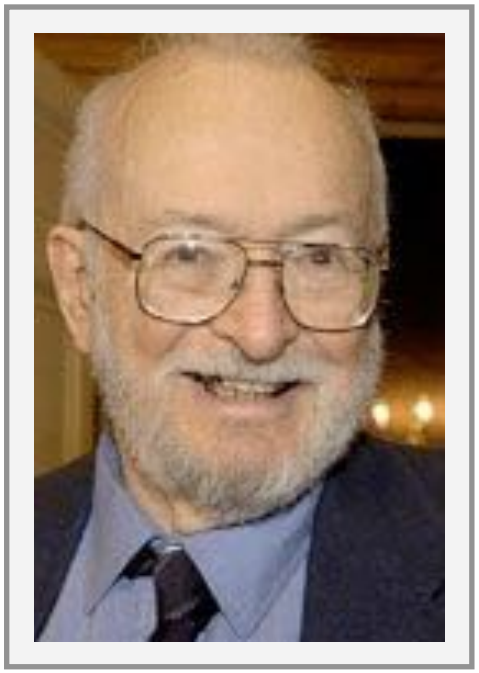
« Développement des Techniques pour la Spectroscopie de RMN à Haute Résolution »

Prix NOBEL de Chimie 2002

Kurt WÜTHRICH
ETH Zürich- SUISSE

« Application de la RMN à l'étude des Macromolécules Biologiques en solution »

Prix NOBEL de Médecine 2003



Paul C. LAUTERBUR
Université de l'Illinois
USA

Sir Peter MANSFIELD
Université de Nottingham
GRANDE-BRETAGNE

« Utilisation de gradients de champ magnétique pour créer une image bidimensionnelle »

« Optimisation de l'utilisation des gradients. Traitement mathématique et analyse du signal »

Prix NOBEL de Chimie 2013

Martin KARPLUS
Harvard University
USA
Uni. de Strasbourg
France

Michael LEVITT
Standford University
USA

Ariel WARSHEL
University of Southern
California, L.A., USA

« for the development of multi scale models for complex chemical systems »

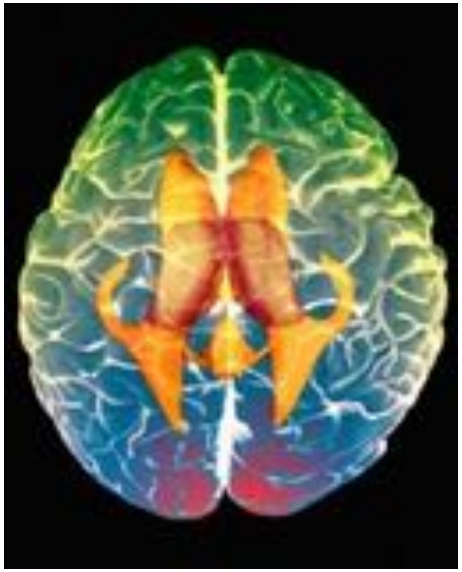
Domaines d'applications de la RMN

. RMN à haute résolution dans les solutions homogènes.

. RMN d'objets vivants (cellules, organes).

. RMN des solides, polymères.

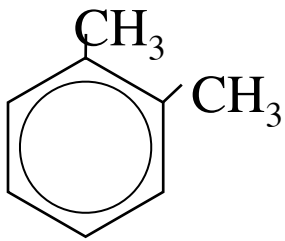
. Imagerie 3D par RMN (IRM)



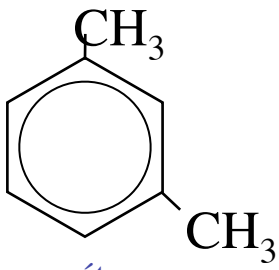
Méthode d'analyse non-destructrice et non invasive

Applications de la RMN en phase liquide

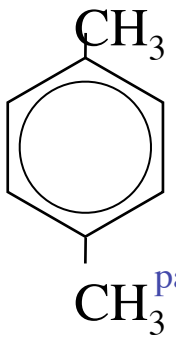
- **Détermination de structures moléculaires (Chimie)**
  - Chimie des produits naturels
  - Chimie des produits de synthèse



Xylène Ortho

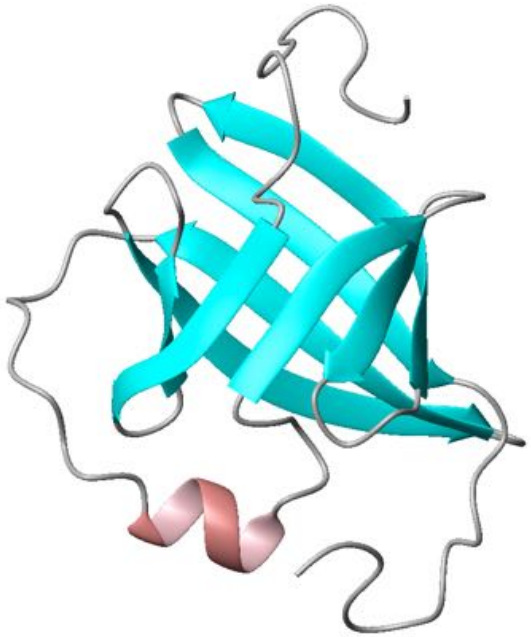


méta



para

- **Etude de structures tridimensionnelles**
  - Protéines
  - Acides Nucléiques
  - Polysaccharides
  - Complexes



Structure 3D de la protéine oncogénique MTCP1

- **Etudes de Processus dynamiques**
  - Cinétiques de Réactions
  - Etudes d'équilibres (Chimiques ou de structures)

- **Etudes d'interactions / Drug Design**
  - Relations Structure / Activité

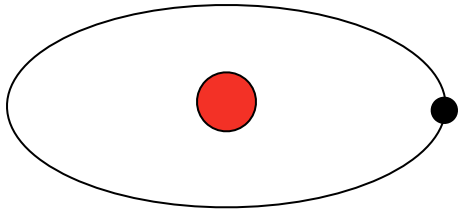
RMN : Phénomène Physique 1/4

LA STRUCURE DE LA MATIERE

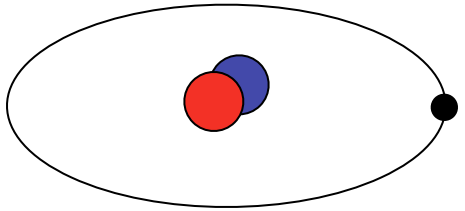
$^{A}_{Z}X$

A = Nombre de Masse

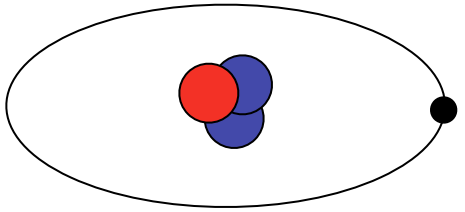
Z = Numéro Atomique



$^{1}_{1}H$



$^{2}_{1}H$



$^{3}_{1}H^{*}$

Proton

Neutron

Electron

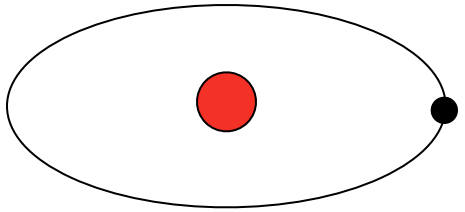
LA STRUCURE DE LA MATIERE

$^{A}_{Z}X$

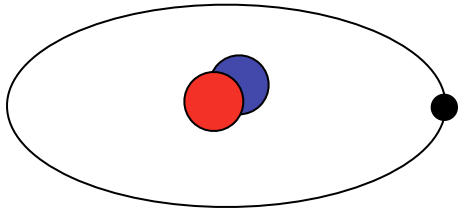
A = Nombre de Masse

Z = Numéro Atomique

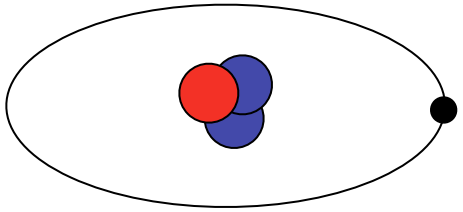
I = Nombre de Spin



$^{1}_{1}H$ **I =1/2**



$^{2}_{1}H$ **I =1**



$^{3}_{1}H^{*}$ **I =1/2**

Proton

Neutron

Electron

Le phénomène de RMN est lié à l'existence d'un Spin Nucléaire. Le Spin est une propriété fondamentale de la matière, comme la charge électrique ou la masse : l'électron, le neutron, le proton possèdent un spin.

Au niveau du noyau, il peut y avoir annihilation entre spins des neutrons et des protons (nombre de spin I = 0) : on n'observera pas de phénomène de RMN pour ces noyaux. Si I ≠ 0, le noyau possède un moment de spin nucléaire I.

I	**Noyaux**
0	^{12}C, ^{16}O
1/2	^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F, ^{29}Si , ^{31}P
1	^{2}H, ^{14}N
3/2	^{11}B, ^{23}Na, ^{35}Cl, ^{37}Cl
5/2	^{17}O, ^{27}Al
3	^{10}B

Il est possible de déterminer d'après le numéro atomique et le nombre de masse si le spin d'un noyau est nul, entier, ou demi-entier :

- **A pair**
  - **Z pair** — **I nul** ($^{12}_{6}C$)
  - **Z impair** — **I entier** ($^{14}_{7}N$)
- **A impair** — **I demi-entier**

MOMENT de SPIN et NOMBRE DE SPIN I

Une des caractéristiques de ce spin c'est qu'il est associé à une grandeur vectorielle que l'on appelle moment de spin. Mais, ce qui est important pour la compréhension du phénomène de résonance magnétique nucléaire est moins la signification profonde du moment de spin I - il résulte du moment cinétique propre J d'une particule, associé à la « rotation » de cette particule sur elle-même - que l'existence simultanée d'un moment magnétique μ colinéaire a I.

$$\vec{j}=\hbar\vec{I} \qquad \vec{\mu}=\gamma\hbar\vec{I}$$

γ est appelé rapport gyromagnétique. Il est caractéristique de la particule.
h est la constante de Planck.

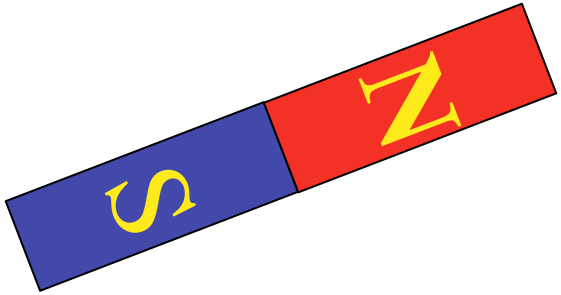
I et μ sont quantifiés et ne peuvent pas prendre n'importe qu'elles valeurs. Les lois de la mécanique quantique permettent de démontrer que μ ne peut adopter que (2I+1) valeurs discontinues égales à :

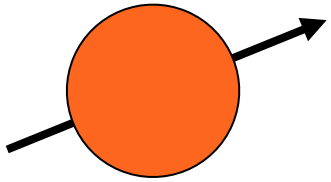
$$\mu = \gamma \hbar m$$

Avec m variant entre -I et I par pas d'une unité :
m = -I, -(I-1),…, (I-1), I;

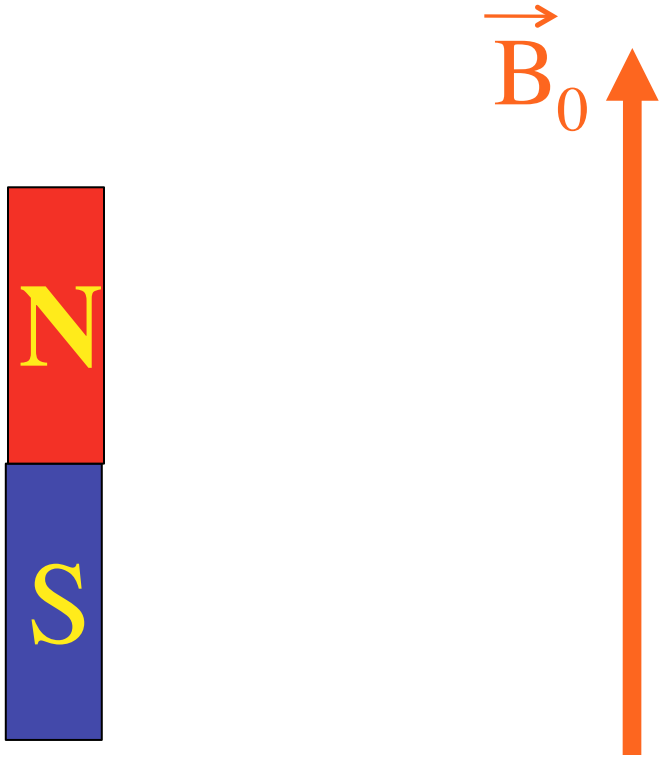
Ex:
-Si I = 1/2, m= -1/2, 1/2
-Si I = 1, m = -1, 0, 1

Un noyau doté d'un spin 1/2 (proton…) va se comporter comme un nano-aimant…

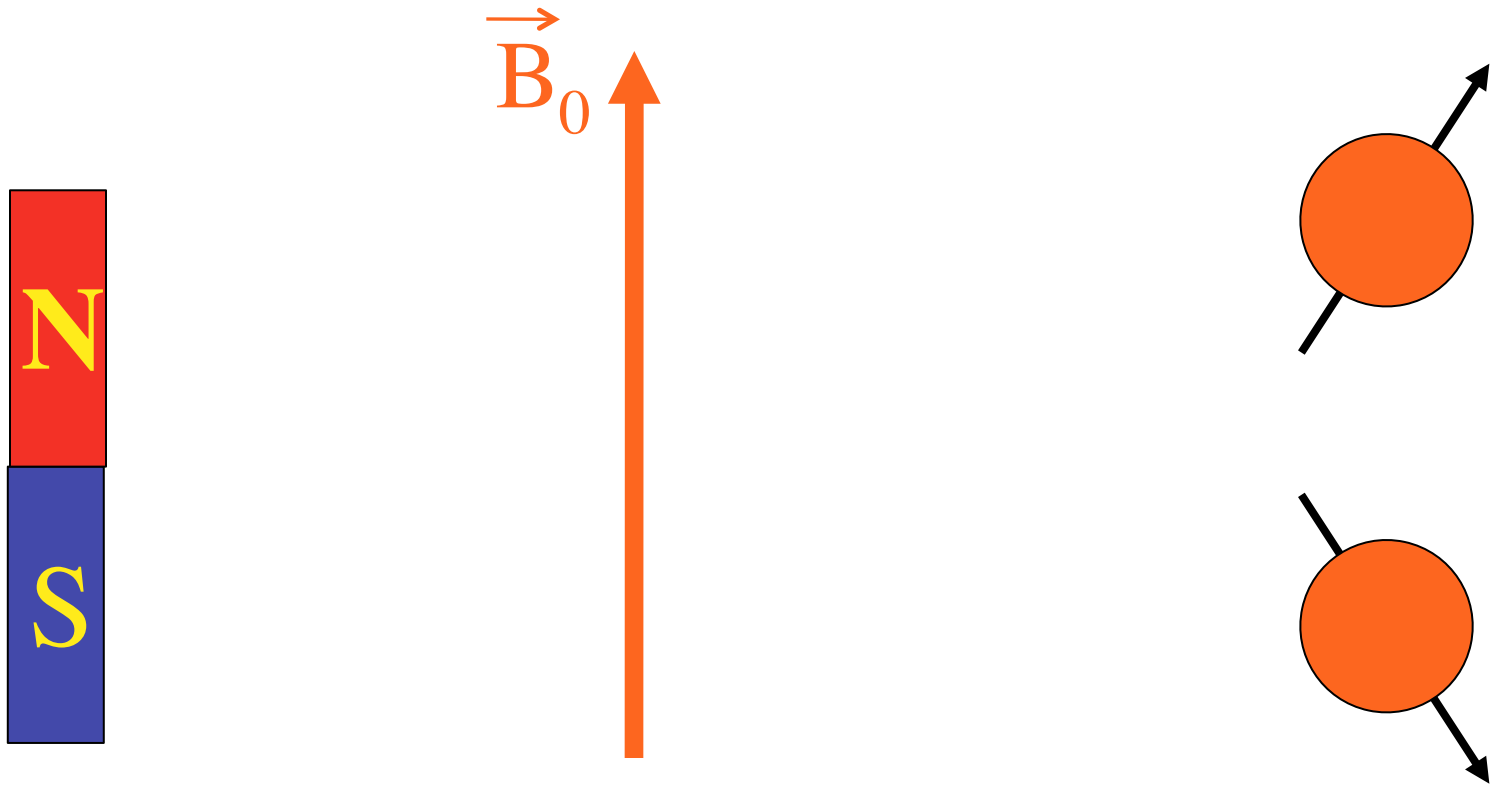




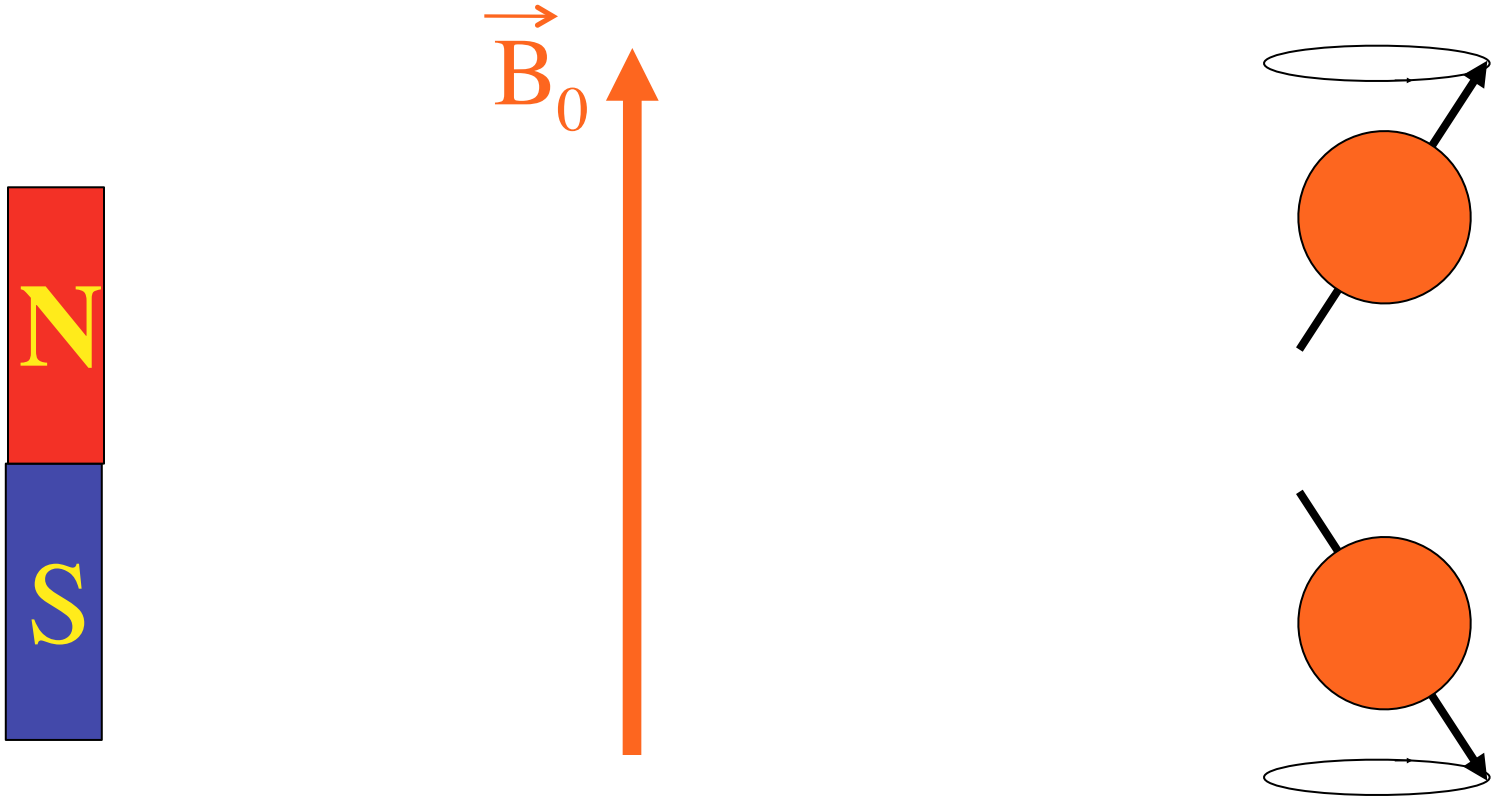
Un noyau doté d'un spin 1/2 (proton…) va se comporter comme un nano-aimant…



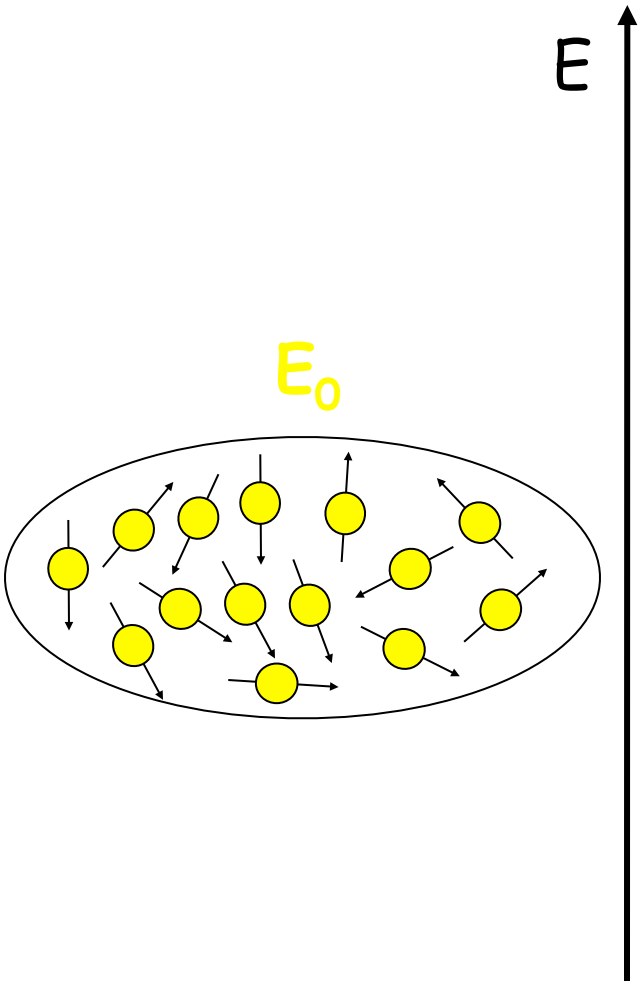
Un noyau doté d'un spin 1/2 (proton…) va se comporter comme un nano-aimant…



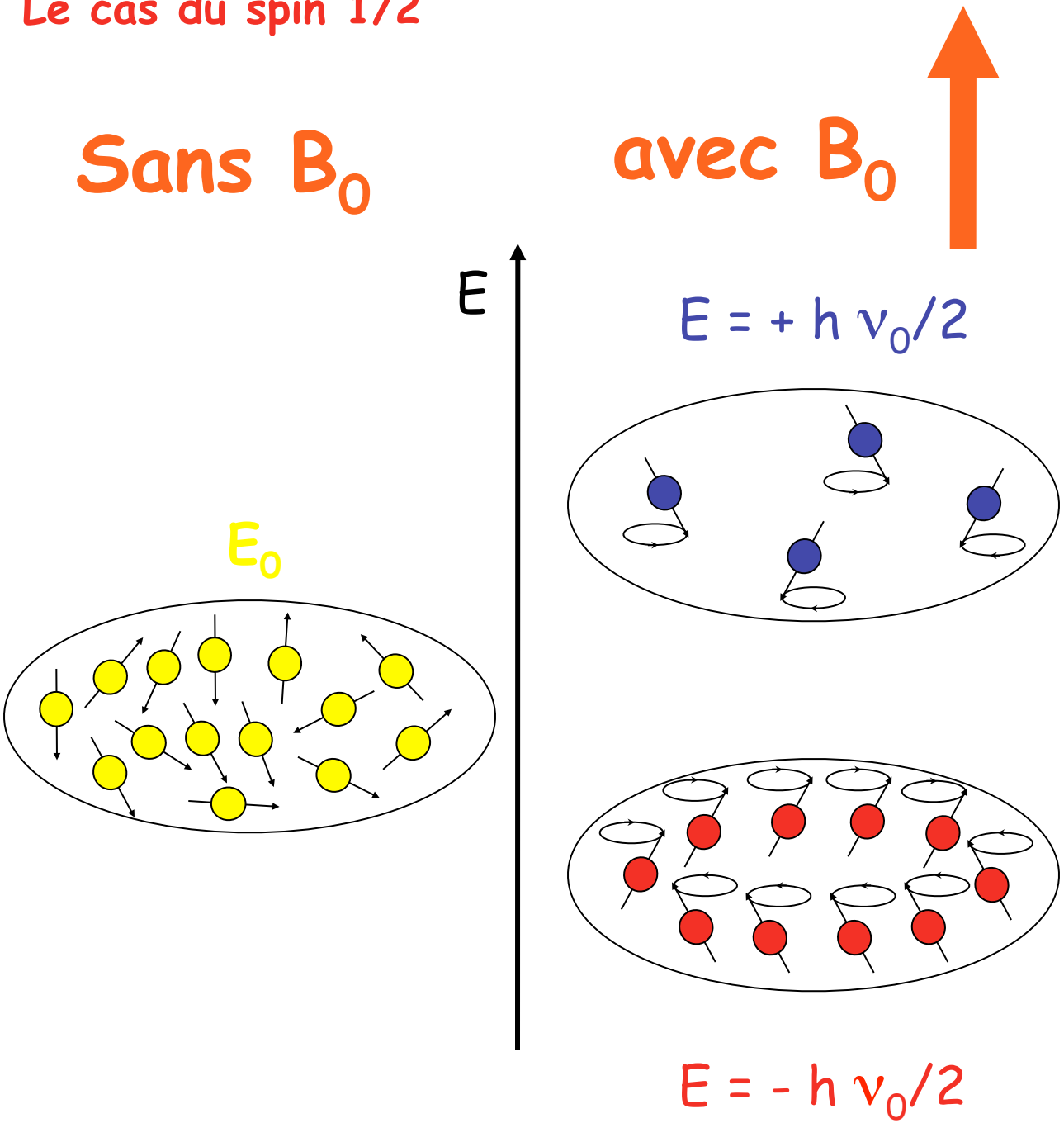
Un noyau doté d'un spin 1/2 (proton…) va se comporter comme un nano-aimant…



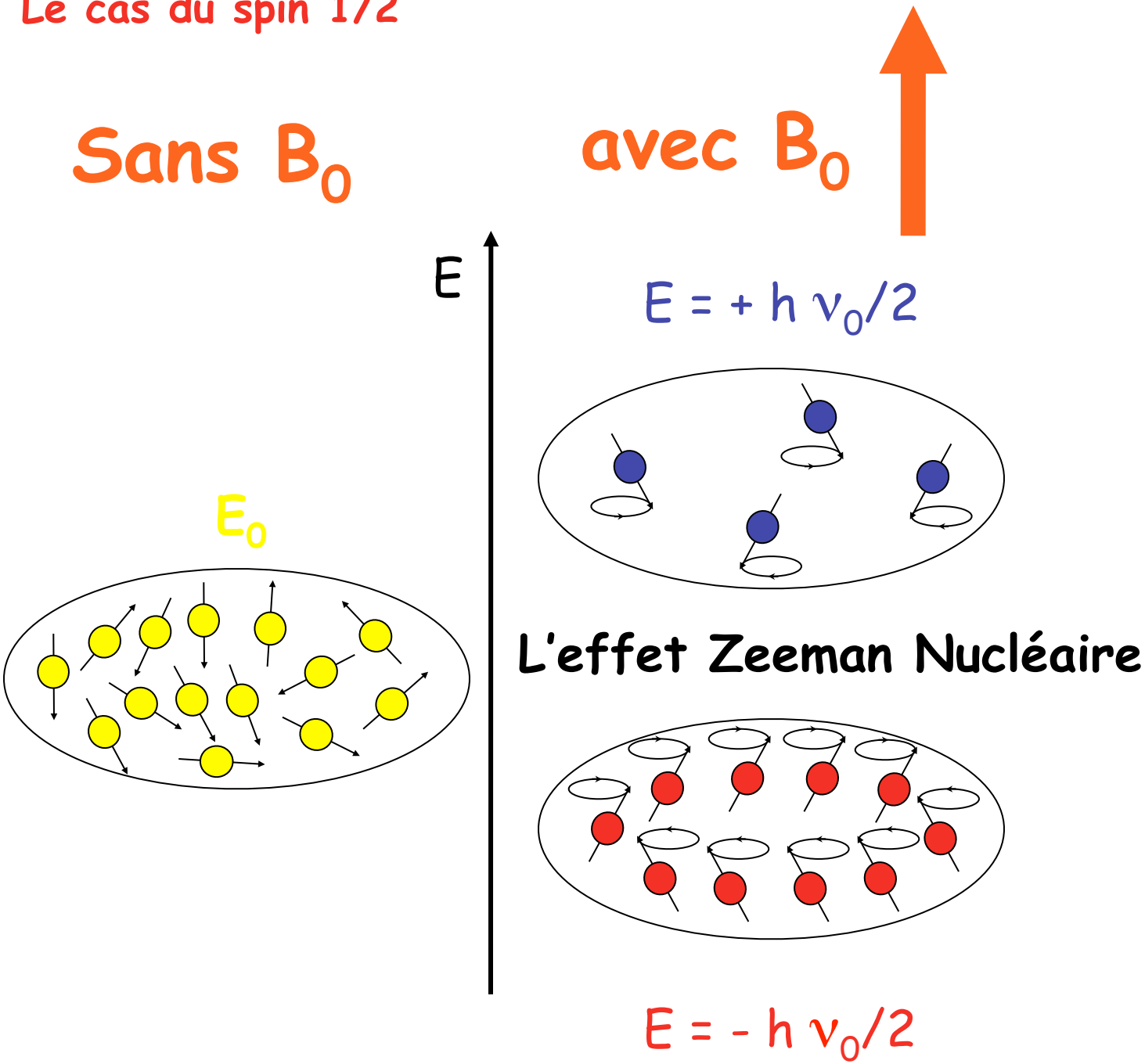
Sans B_0



Le cas du spin 1/2

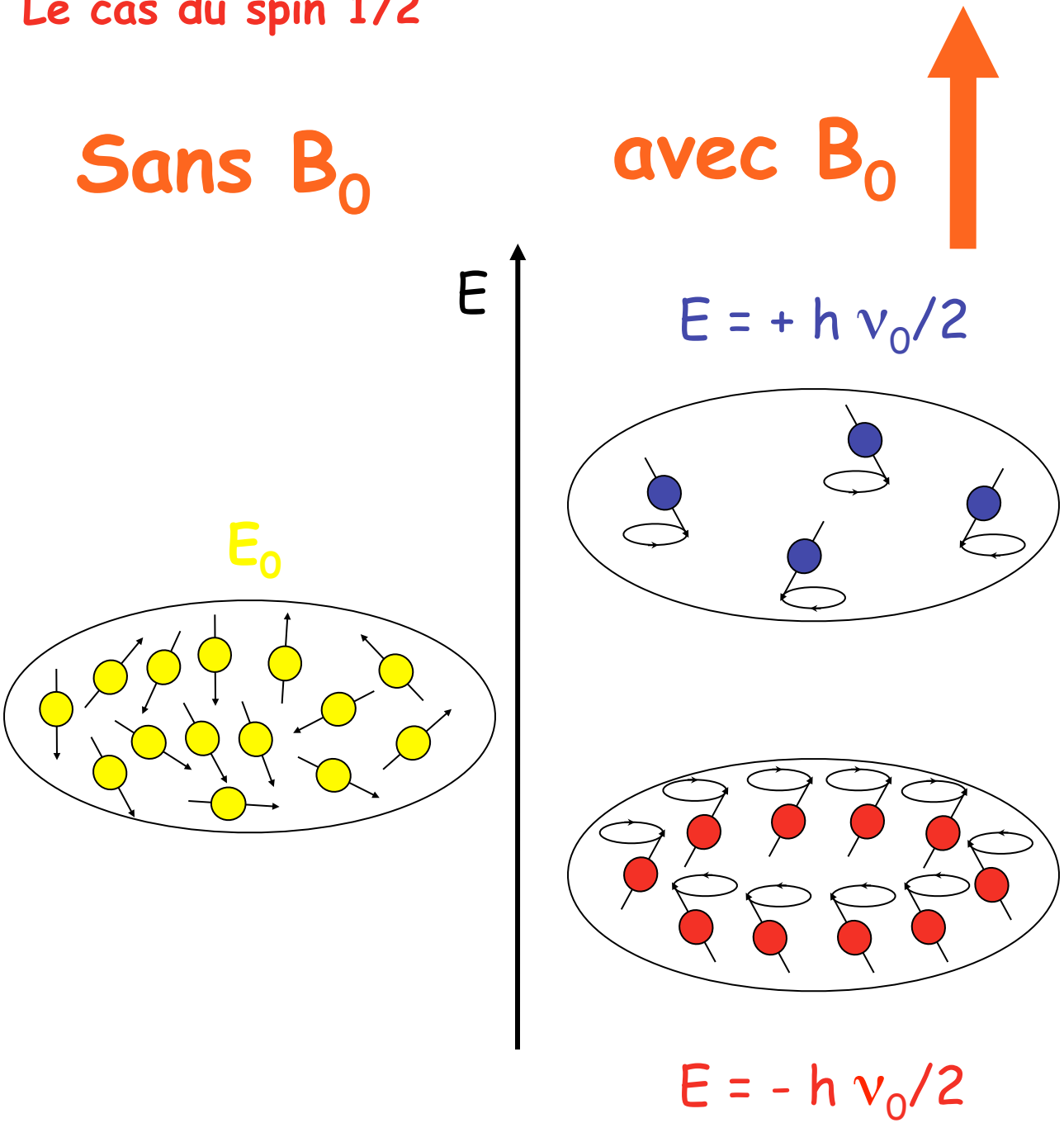


Le cas du spin 1/2



L'effet Zeeman Nucléaire

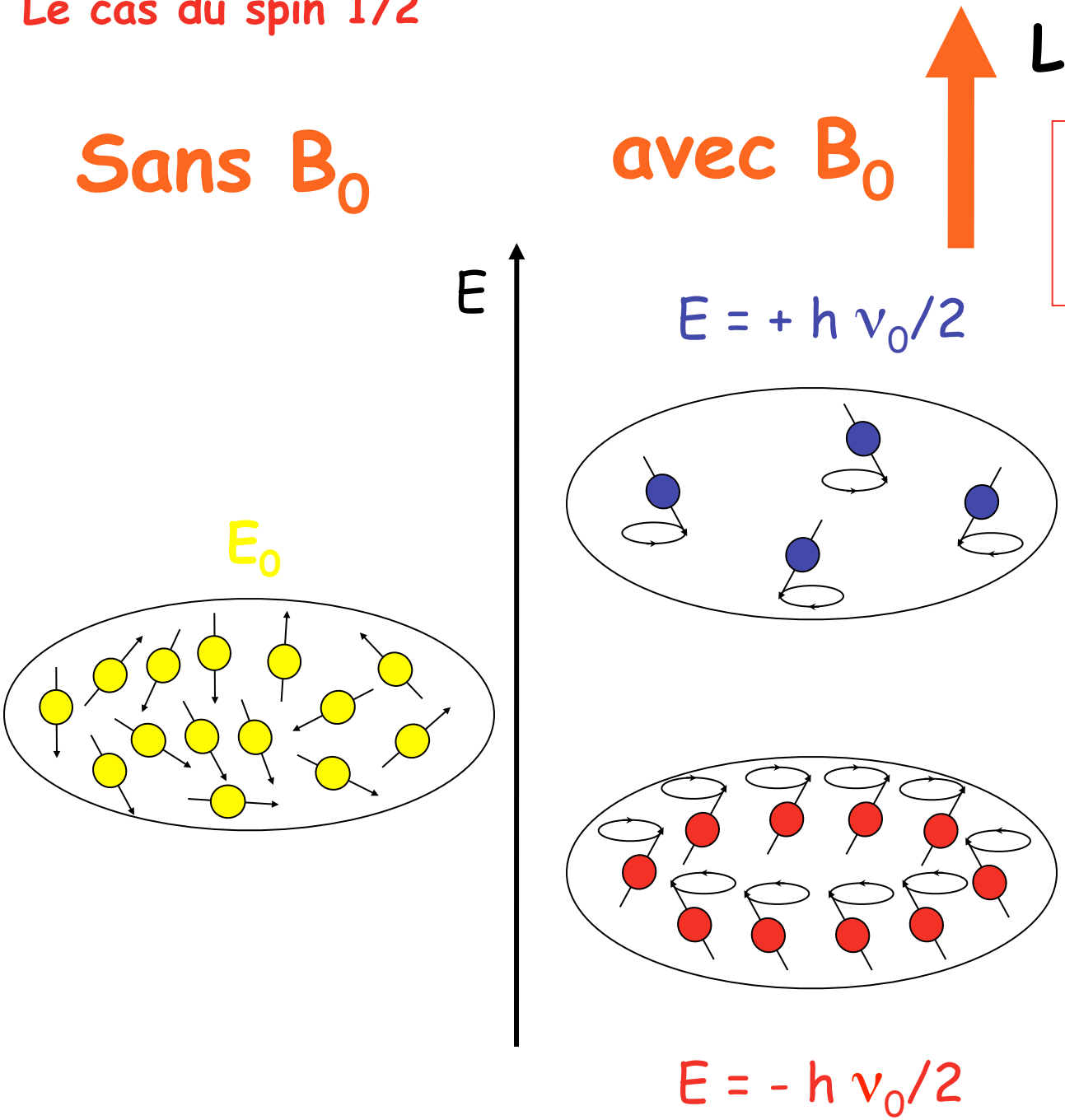
Le cas du spin 1/2



Le cas du spin 1/2

Loi de Boltzmann

$$P_\alpha - P_\beta \approx \frac{\Delta E}{2K_B T}$$



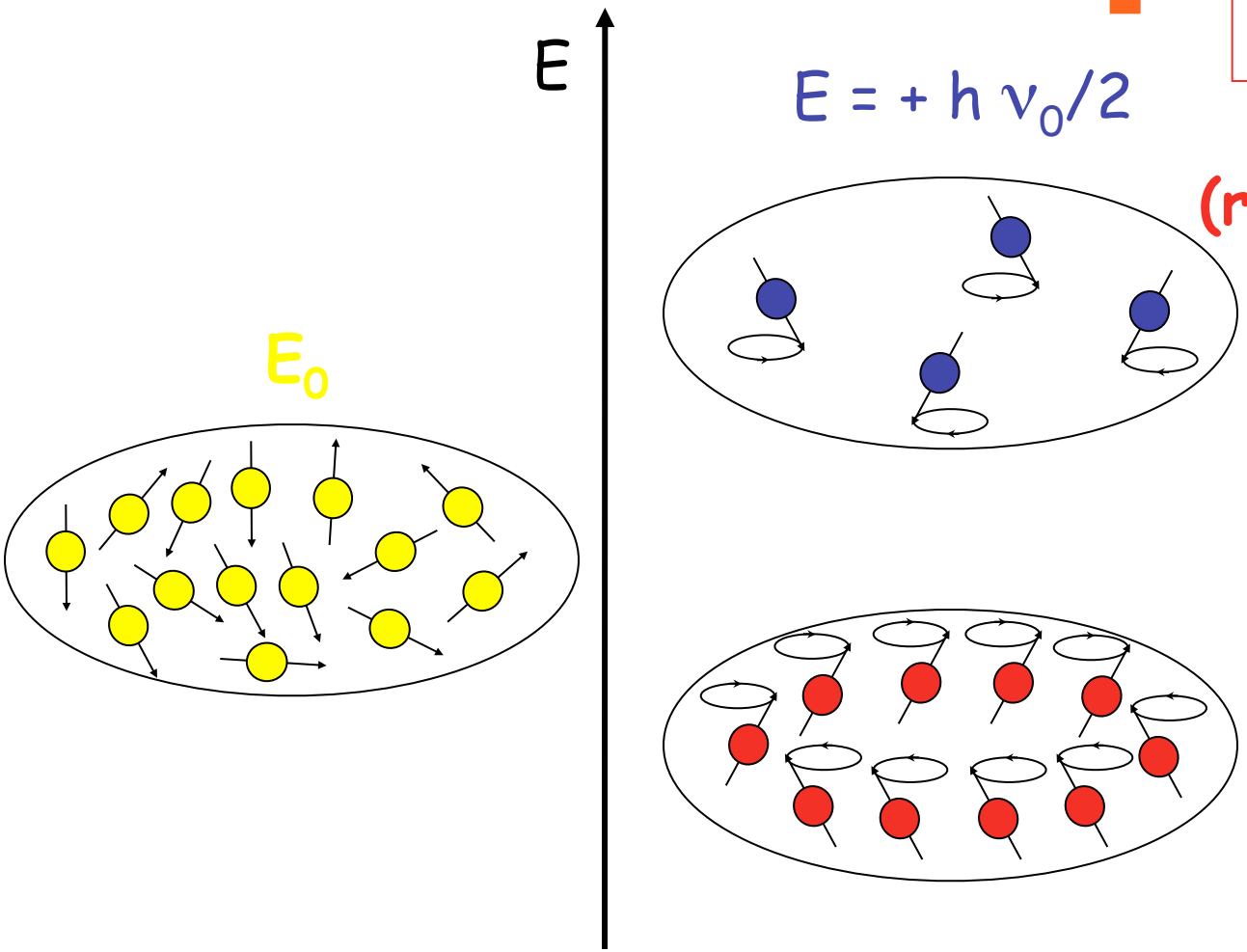
Le cas du spin 1/2

Sans B_0

avec B_0

Loi de Boltzmann

$$P_\alpha - P_\beta \approx \frac{\Delta E}{2K_B T}$$



(relation de Larmor)

$\nu_0 = \gamma B_0 / 2\pi$

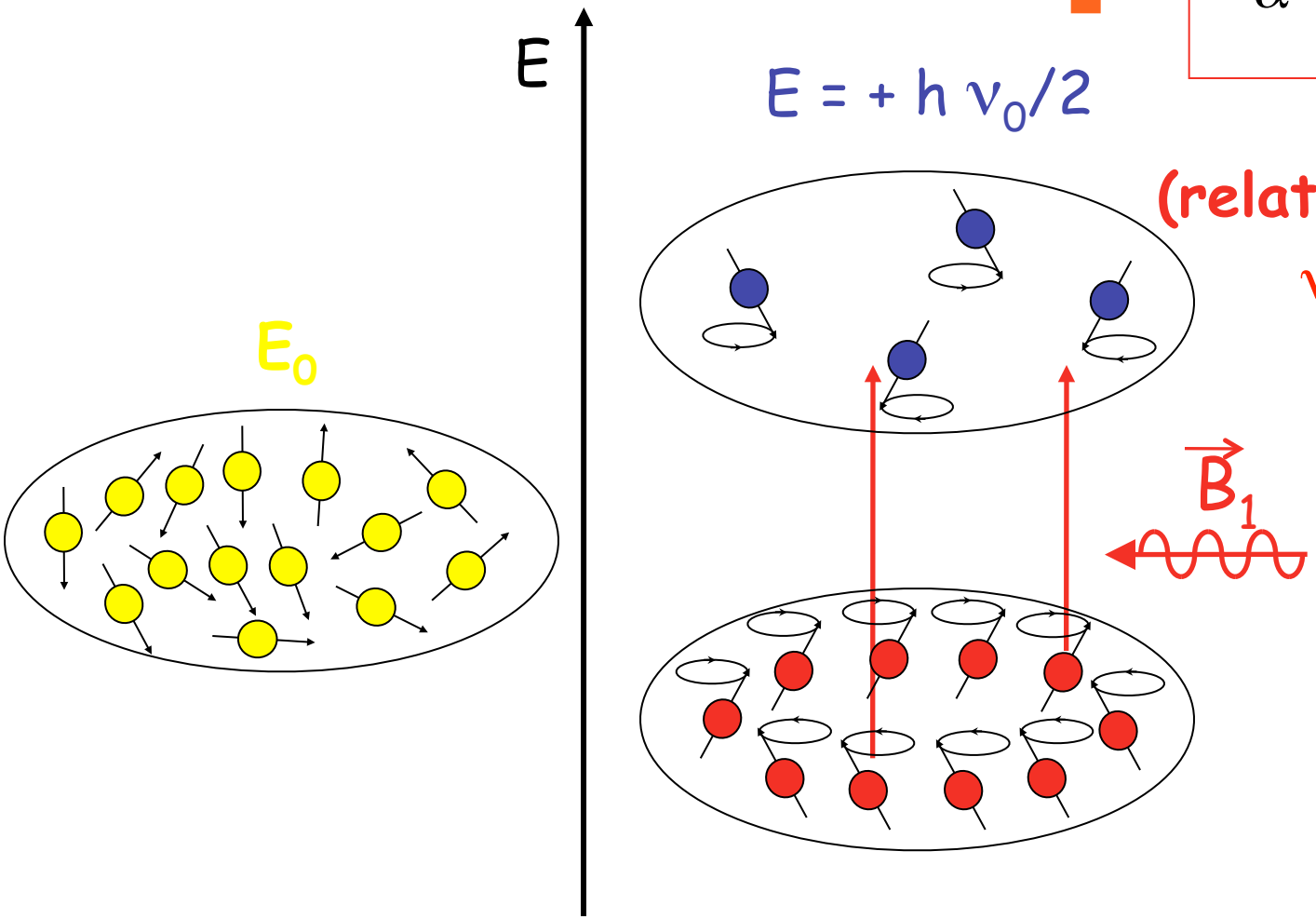
Le cas du spin 1/2

Sans B_0

avec B_0

Loi de Boltzmann

$$P_\alpha - P_\beta \approx \frac{\Delta E}{2K_B T}$$



(relation de Larmor)

$\nu_0 = \gamma B_0/2\pi$

Loi de Bohr:

$\Delta E = h\nu_0$

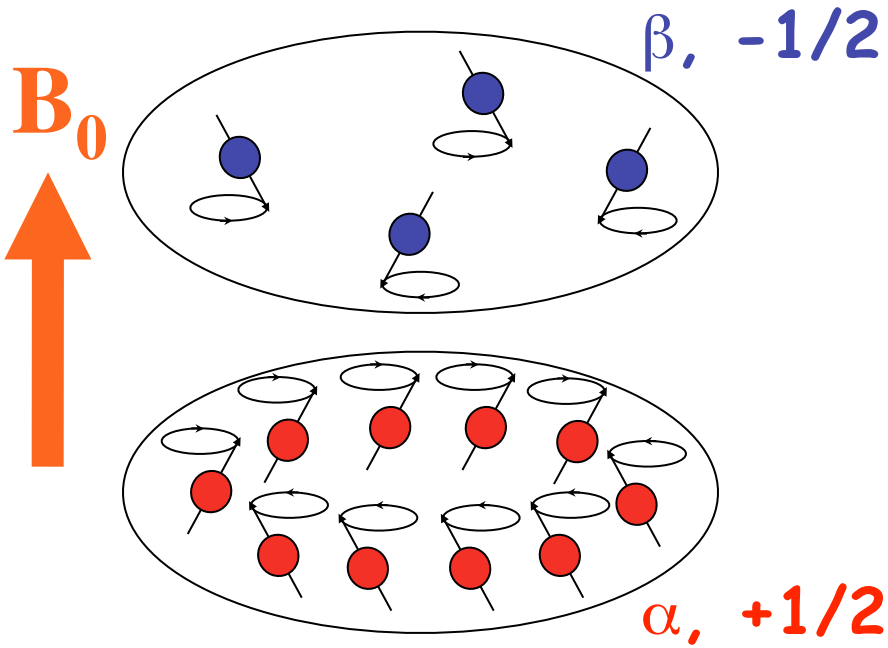
$= h\gamma B_0/2\pi$

Fréquences de LARMOR de quelques noyaux communs (mesurées dans un champ B0 = 2.35 T)

NOYAU	I	ν(MHz)	Abondance naturelle (%)
^{1}H	1/2	100	99,98
^{2}H	1	15,351	$1,5\ 10^{-2}$
^{13}C	1/2	25,144	1,108
^{17}O	5/2	13,557	$3,7\ 10^{-2}$
^{14}N	1	7,224	99,63
^{15}N	1/2	10,133	0,37
^{31}P	1/2	40,481	100
^{19}F	1/2	94,077	100
^{23}Na	3/2	26,451	100

L'équilibre thermodynamique (spin 1/2)

Microscopique



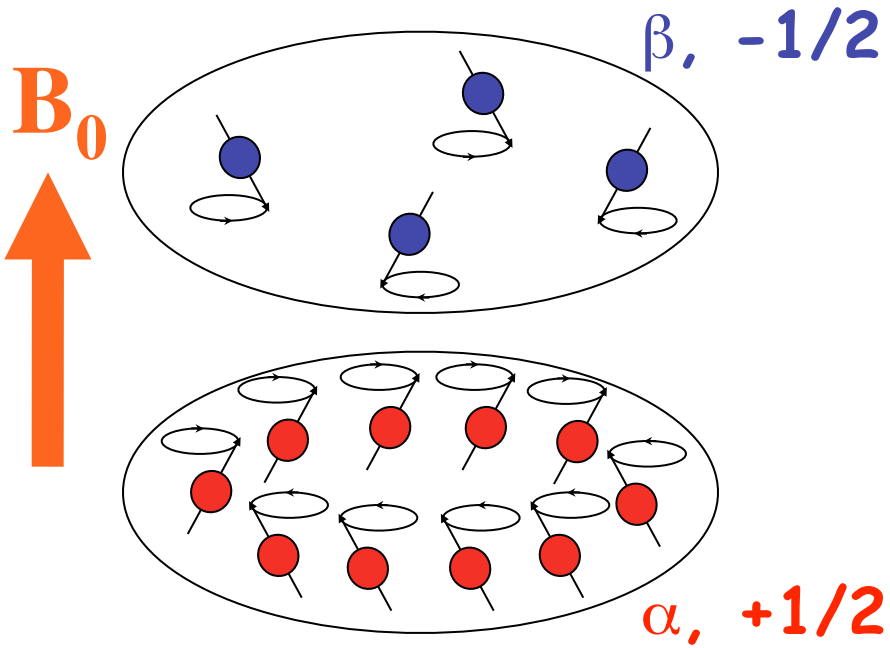
Soumises à un champ magnétique B_0, les particules vont peupler 2 niveau d'énergie : un niveau de basse énergie (α, +1/2) avec le moment magnétique parallèle à l'induction magnétique, et un niveau de haute énergie (β, -1/2) avec le moment magnétique antiparallèle à B_0. Les populations de spins sur les 2 niveaux ne sont pas égales : la distribution suit la loi de Boltzmann, avec un excès de spins paralèles à B_0 sur le niveau de basse énergie à l'équilibre thermodynamique.

Boltzmann law:

$$P_\alpha - P_\beta \approx \frac{\Delta E}{2K_B T}$$

L'équilibre thermodynamique (spin 1/2)

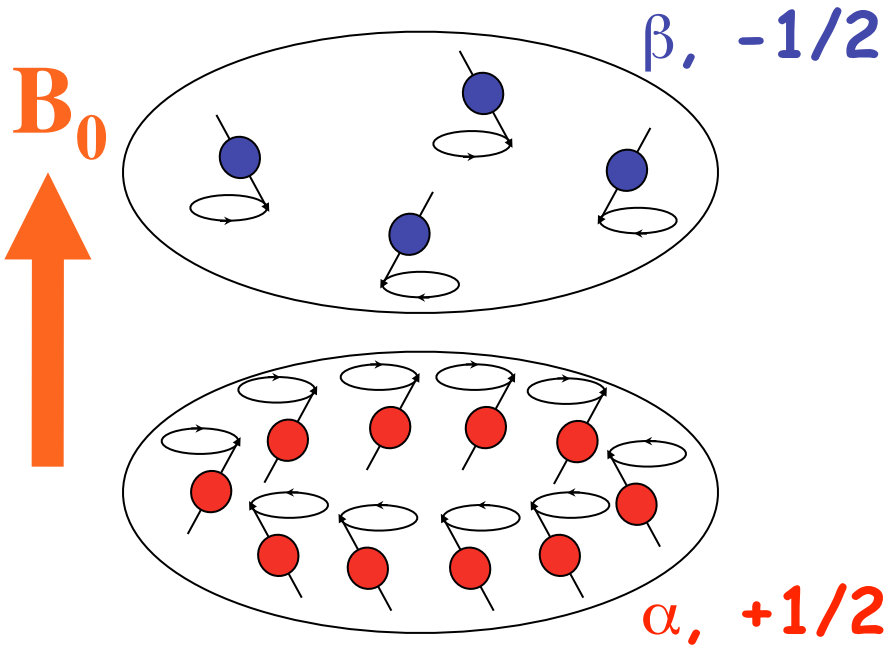
Microscopique



Le moment magnétique n'est pas complètement aligné avec B_0 : à cause de la loi de Laplace, le vecteur magnétique va tourner (d'où le nom de "spin"!) à une vitesse qui dépends de sa fréquence de Larmor.

L'équilibre thermodynamique (spin 1/2)

Microscopique



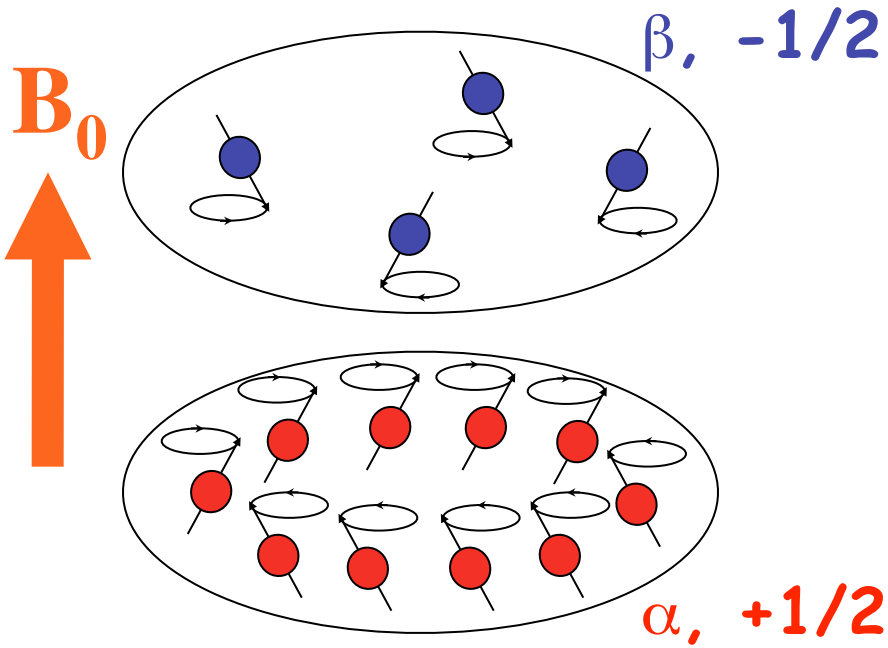
Le moment magnétique n'est pas complètement aligné avec B_0 : à cause de la loi de Laplace, le vecteur magnétique va tourner (d'où le nom de "spin"!) à une vitesse qui dépends de sa fréquence de Larmor.

Larmor law:

$$\boxed{\nu = \gamma B_0 / 2\pi}$$

L'équilibre thermodynamique (spin 1/2)

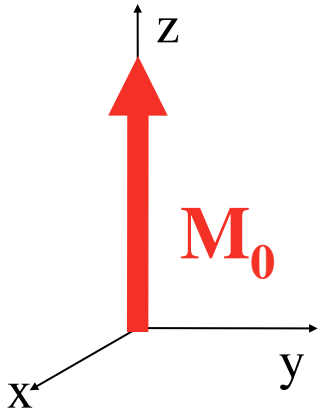
Microscopique



Larmor law:

$$\nu = \gamma B_0 / 2\pi$$

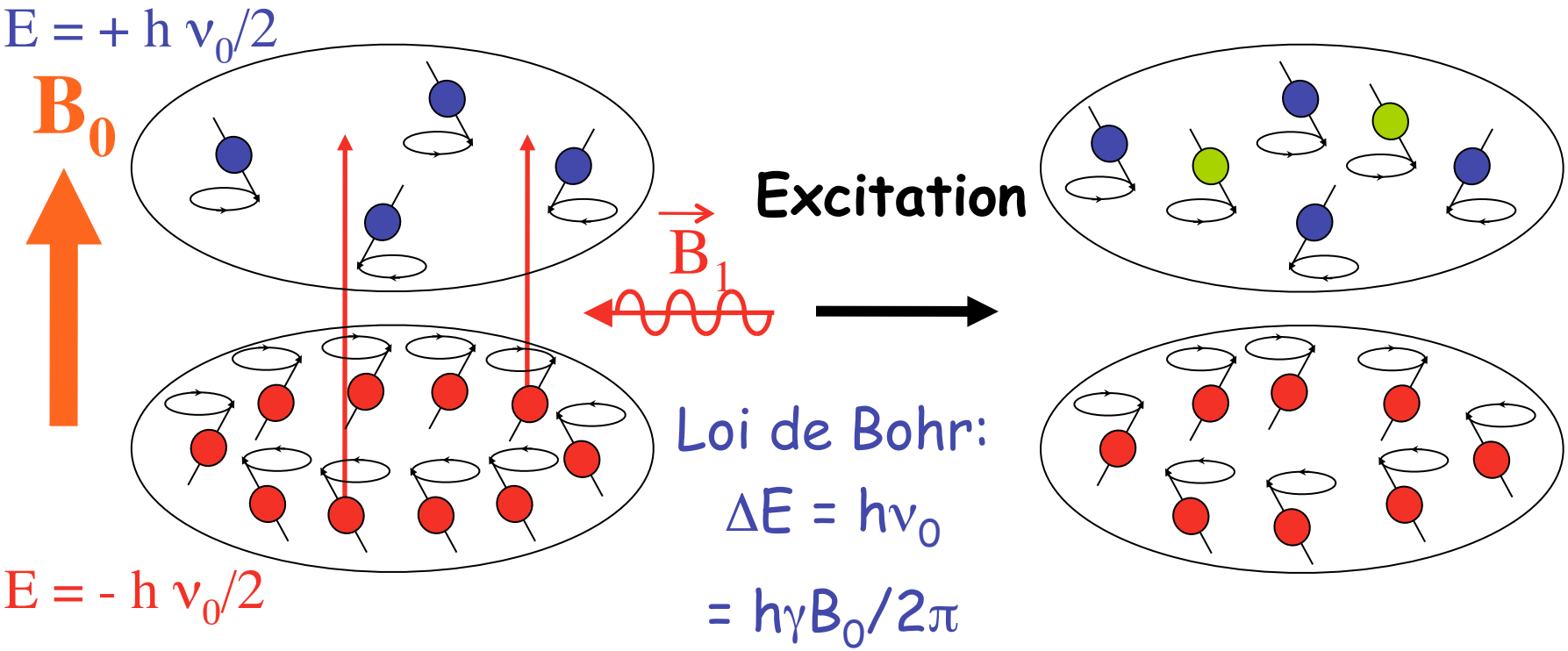
Macroscopique



Tous les vecteurs d'aimantation microscopique tournent à la même vitesse mais sans cohérence de phase.

=> l'aimantation Macroscopique n'existe que selon l'axe z.

Perturbation de l'équilibre thermodynamique

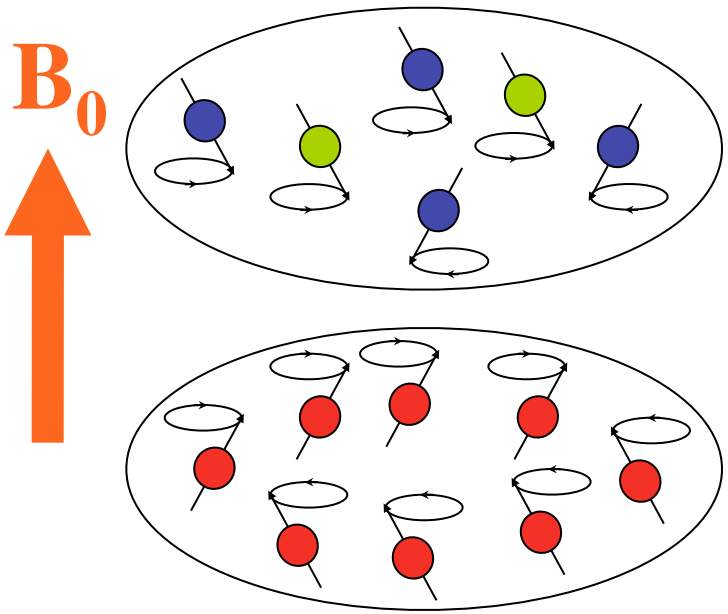


Si l'on applique un champ R.F. coherent B_1 à la fréquence de Larmor :

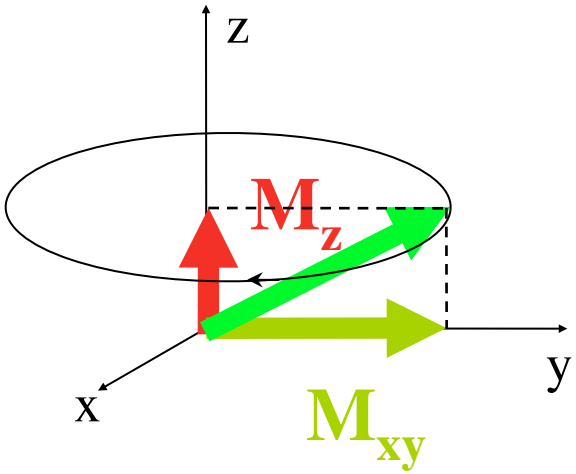
- on induit des transitions entre les niveaux d'énergie α et β , ce qui diminue la différence de population;
- les spins concernés par les transitions "s'alignent" avec B_1: ils gagnent de la cohérence de phase.

Perturbation de l'équilibre thermodynamique

Microscopique

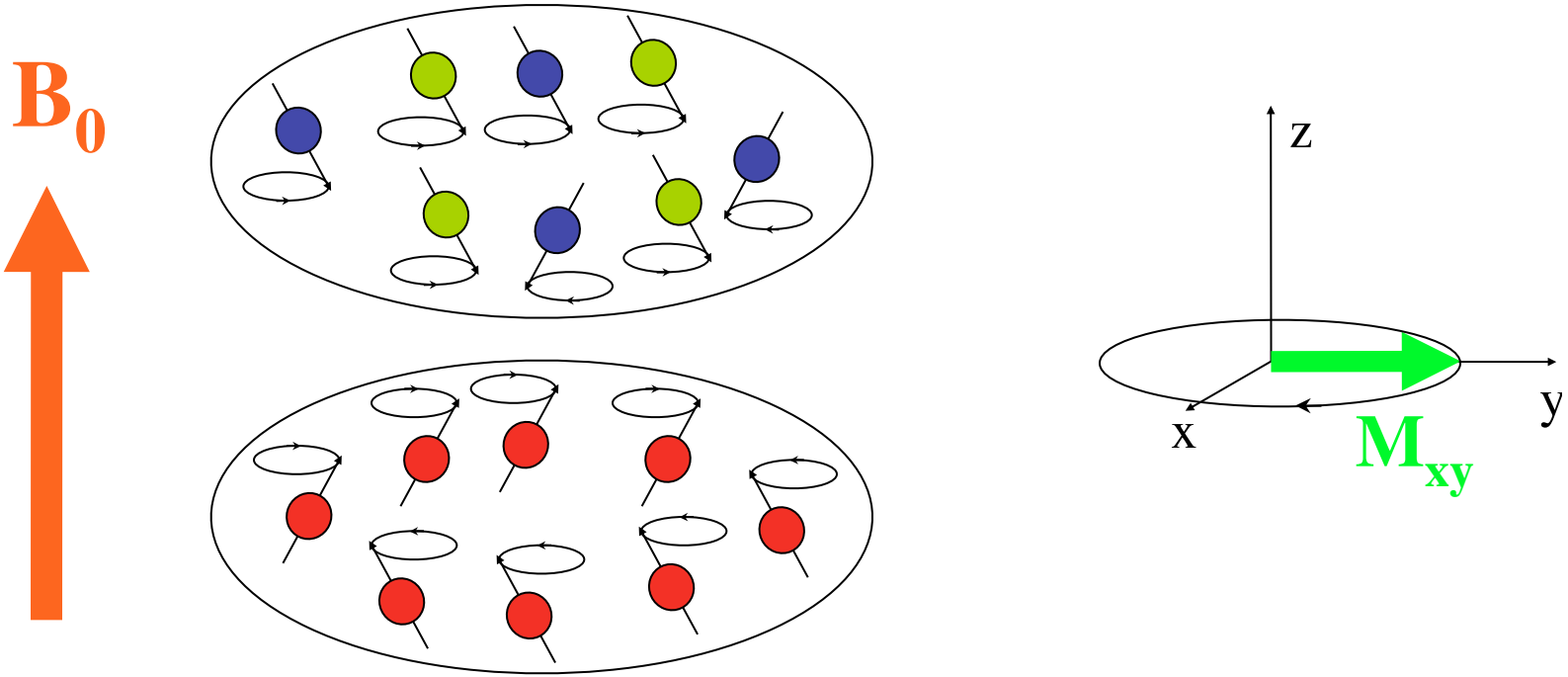


Macroscopique

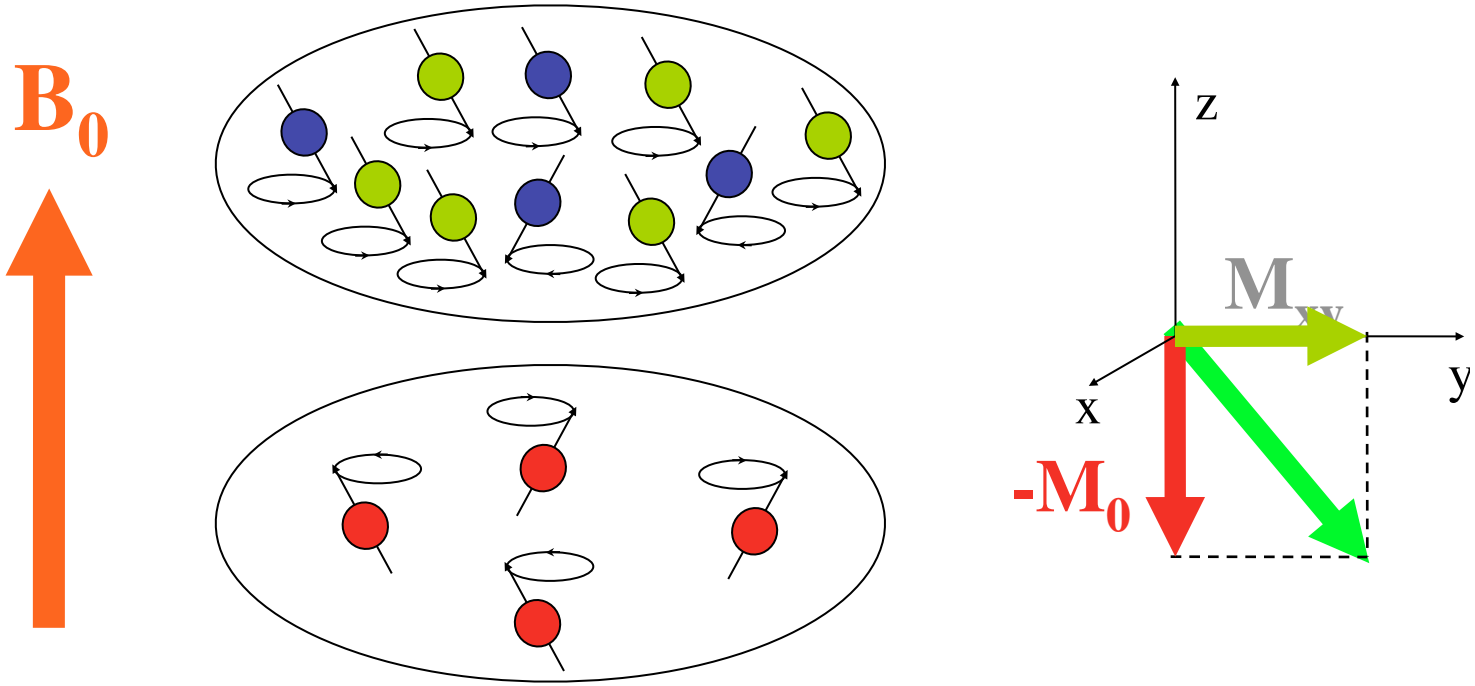


L'aimantation selon z diminue, et une composante macroscopique apparait dans le plan xy. Par conséquent, l'aimantation macroscopique bascule vers le plan xy, tout en précessant à la fréquence de Larmor.

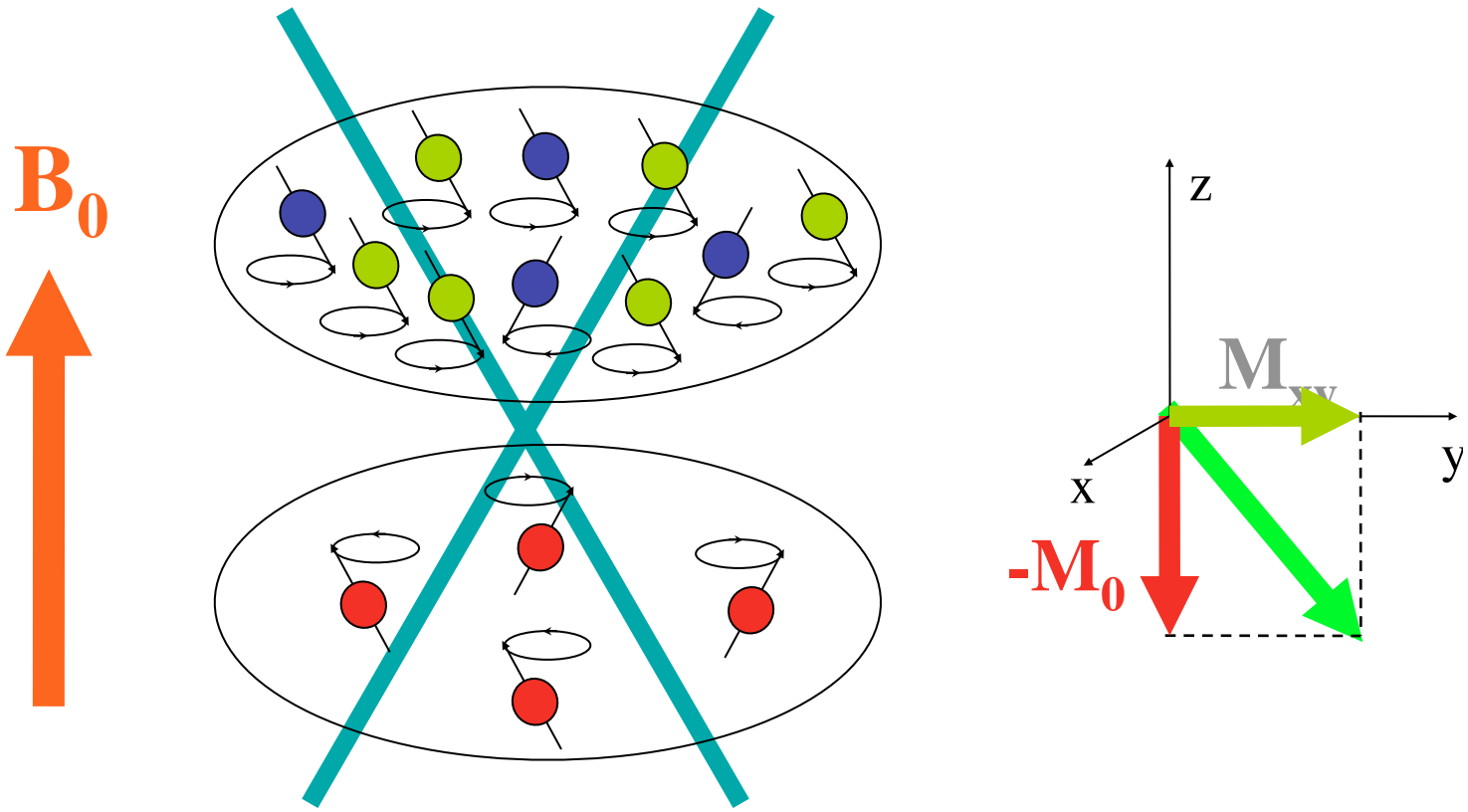
Impulsion 90°
(égalisation des populations de spins)



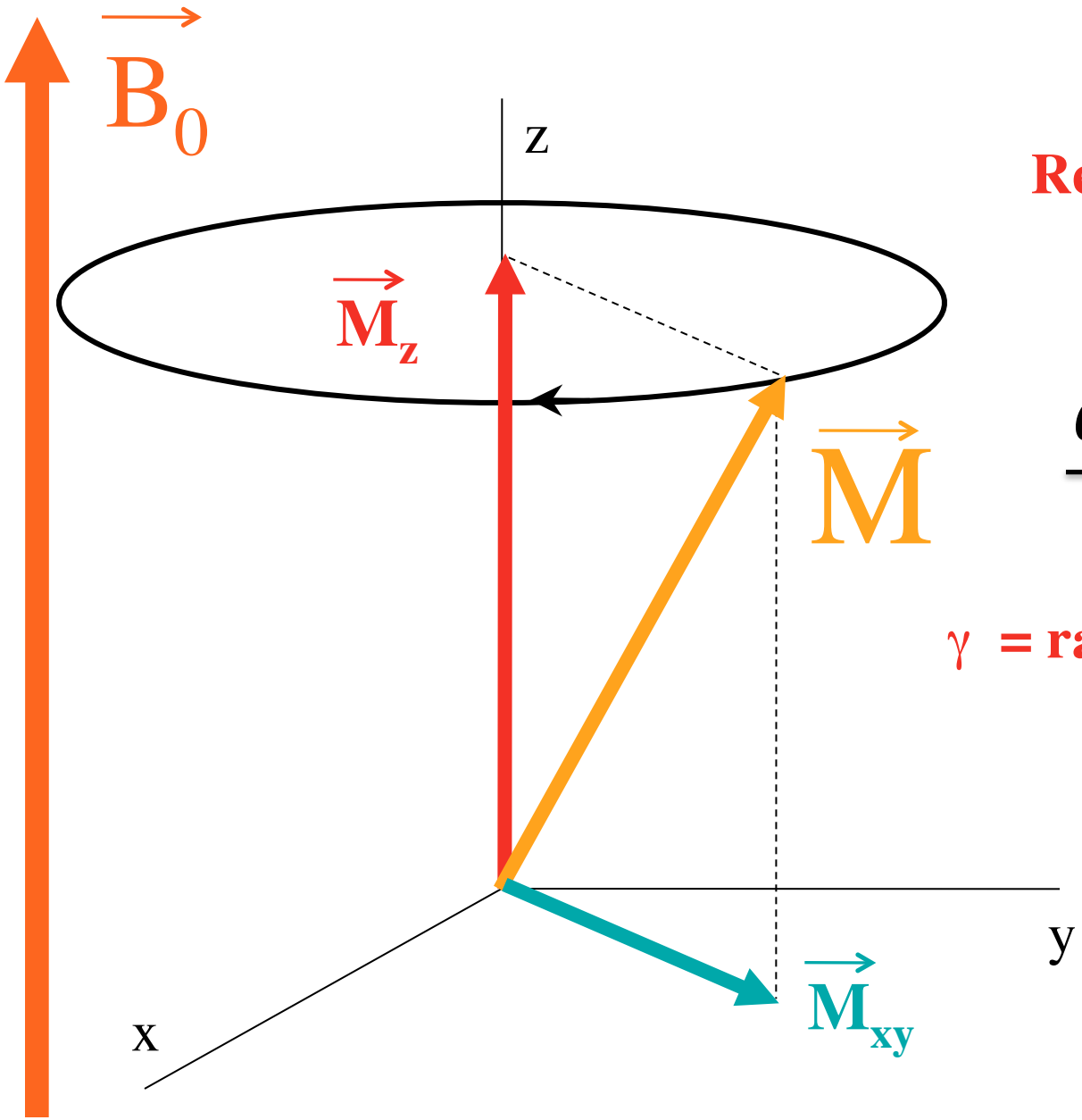
Impulsion 180°
(inversion des populations de spins)



Impulsion 180°
(inversion des populations de spins)



PRECESSION DE L'AIMANTATION NUCLEAIRE



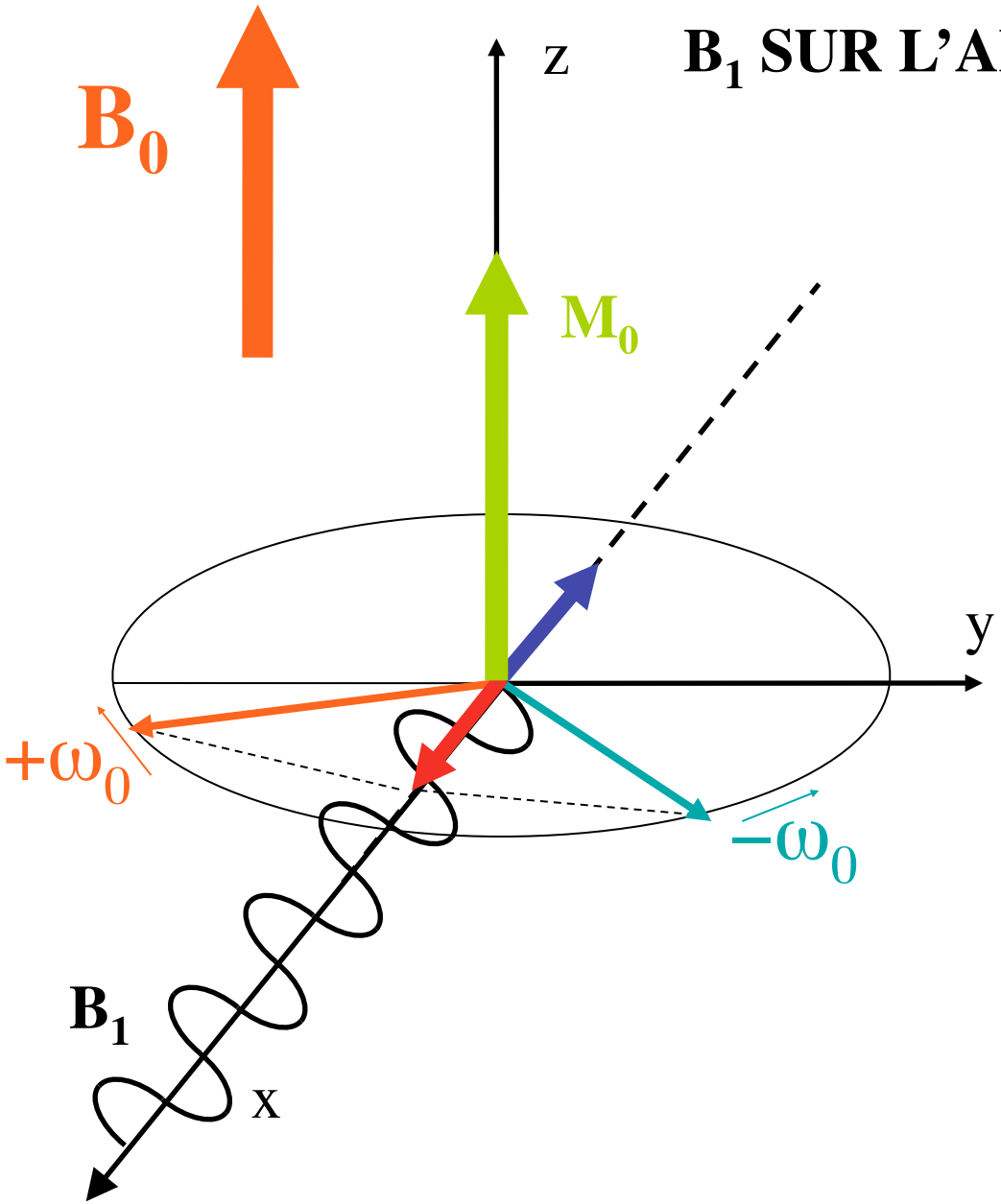
Relation de LARMOR

$$\omega_0 = 2\pi\nu_0 = \gamma B_0$$

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = -\gamma \vec{M} \wedge \vec{B}_0$$

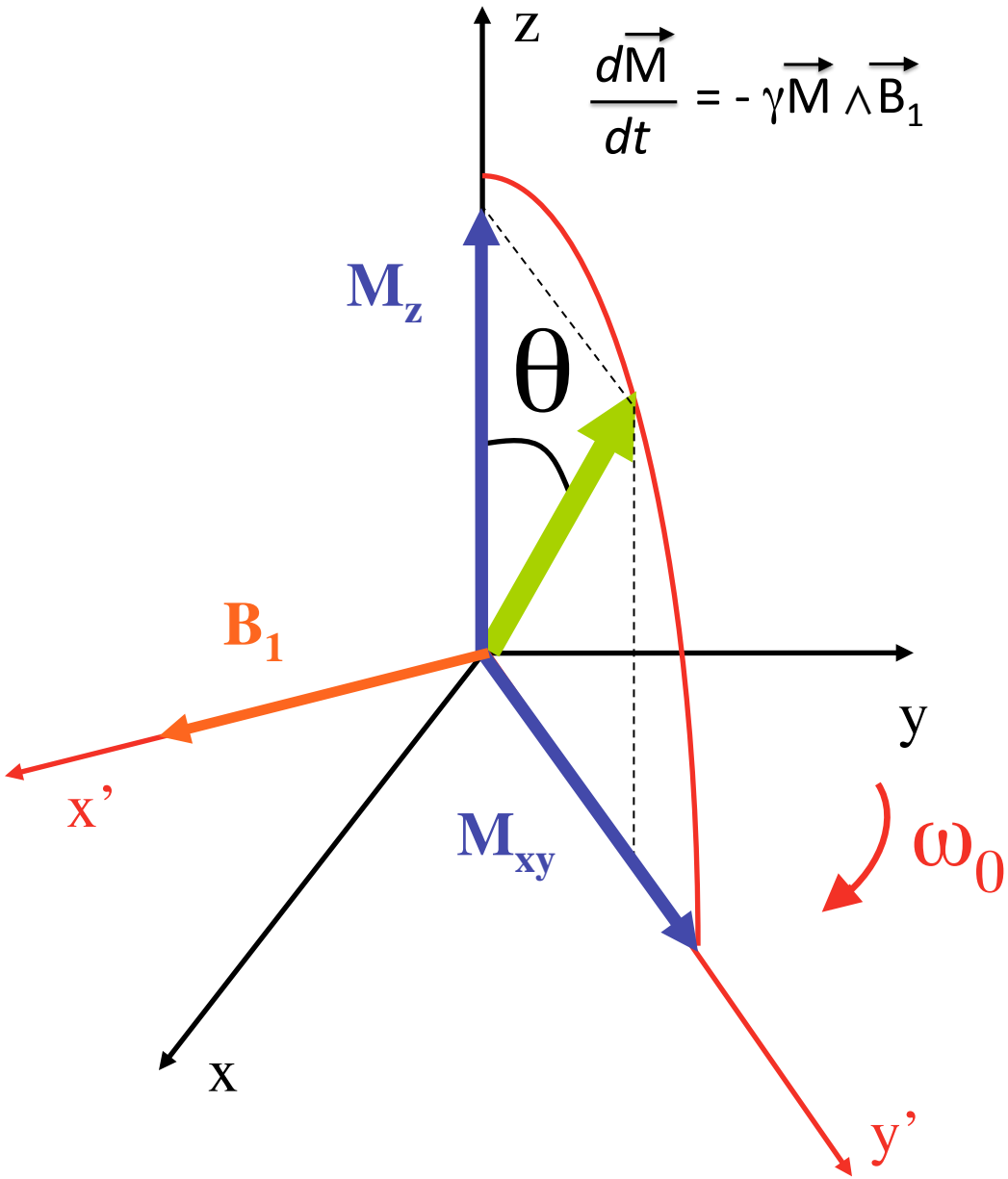
γ = rapport Gyromagnétique

EFFET D'UN CHAMP RADIO-FREQUENCE B_1 SUR L'AIMANTATION M_0



On applique pendant une durée déterminée t_p (quelques μs) selon l'axe x un champ radio-fréquence d'amplitude B_1 (quelques dizaines de kHz) oscillant à la fréquence de Larmor du noyau.

EFFET DE B_1 DANS LE REFERENTIEL TOURNANT



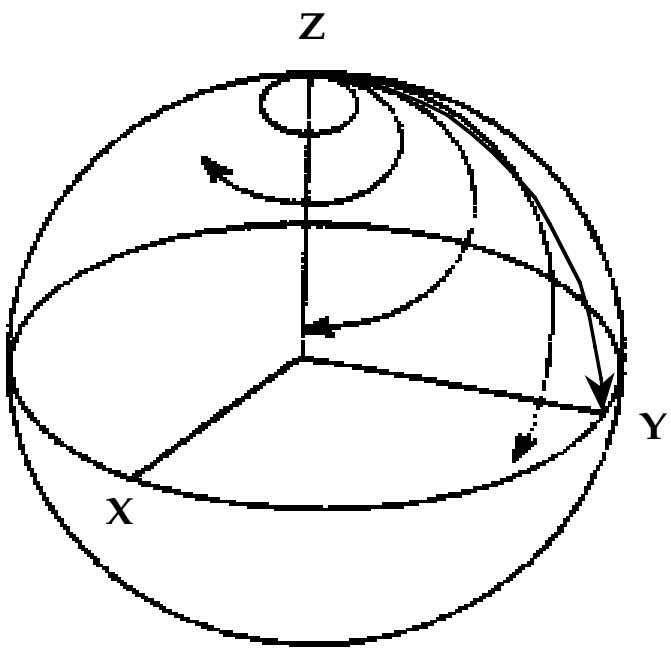
Dans le référentiel tournant à la fréquence de Larmor du noyau, l'aimantation ne subit plus que l'effet du champ « statique » B_1.

$$\omega = \gamma B_1$$

Elle va tourner autour de l'axe x' d'un angle égal à :

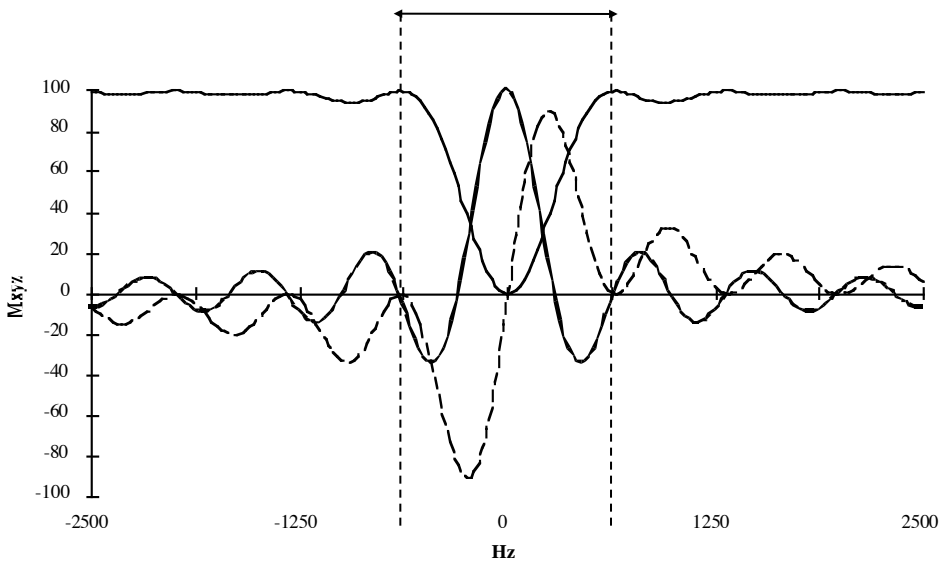
$$\theta = \gamma B_1 t_p$$

Relation entre Largeur Spectrale (SW) et Longueur de l'Impulsion (PW)



Trajectoire de l'aimantation en fonction de l'offset

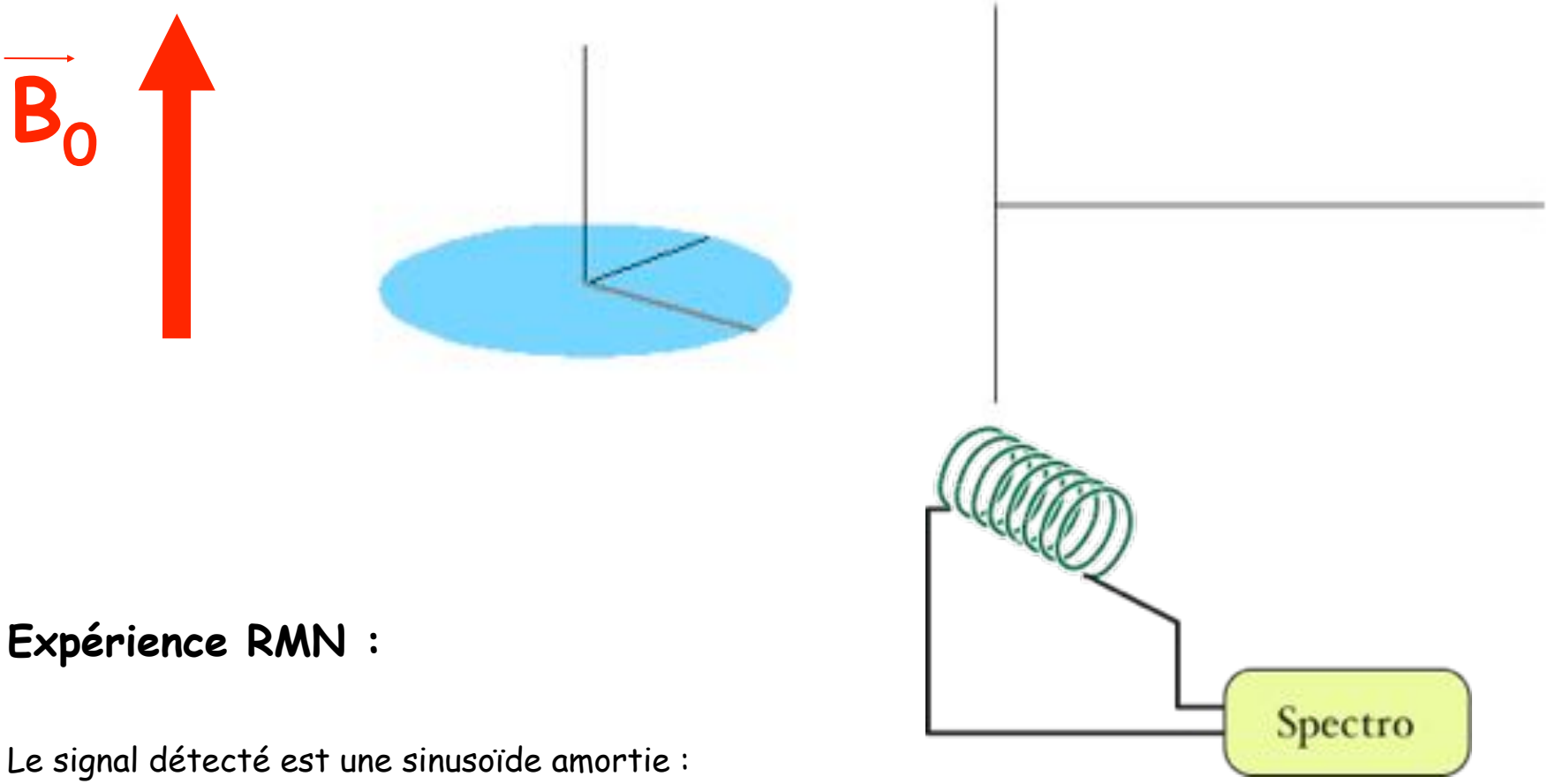
SW ≈ 1/PW



Profil en fréquence : distribution de l'aimantation après application de l'impulsion.

Signal de Précession Libre

$M_y = M_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \times \exp(-t/T_2)$



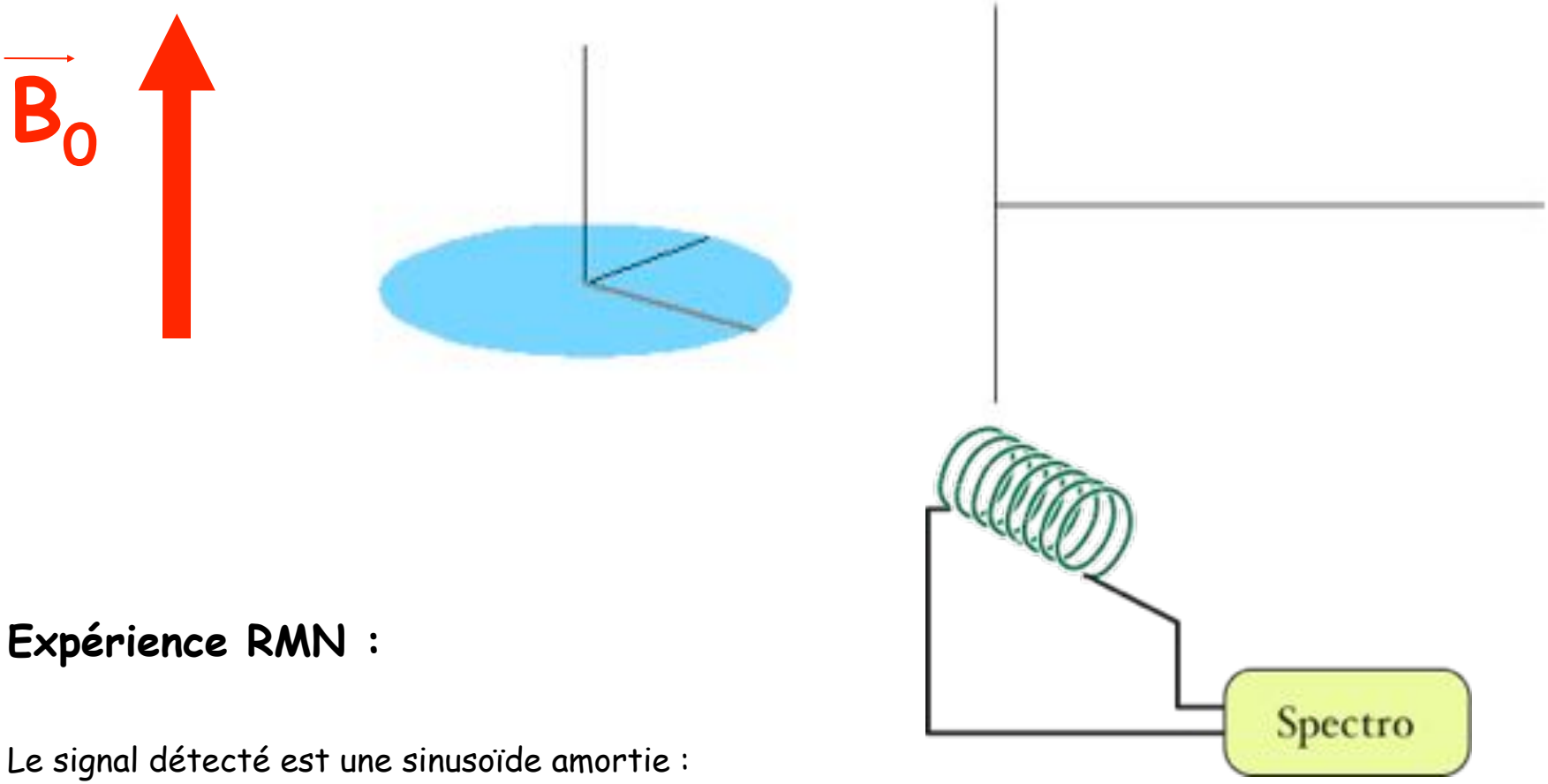
Expérience RMN :

Le signal détecté est une sinusoïde amortie :

- Le dipole tourne autour de l'axe du champ avec une fréquence $\nu = \gamma B_0 / 2\pi$
- La relaxation ramène l'aimantation à l'état d'équilibre

Signal de Précession Libre

$M_y = M_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \times \exp(-t/T_2)$



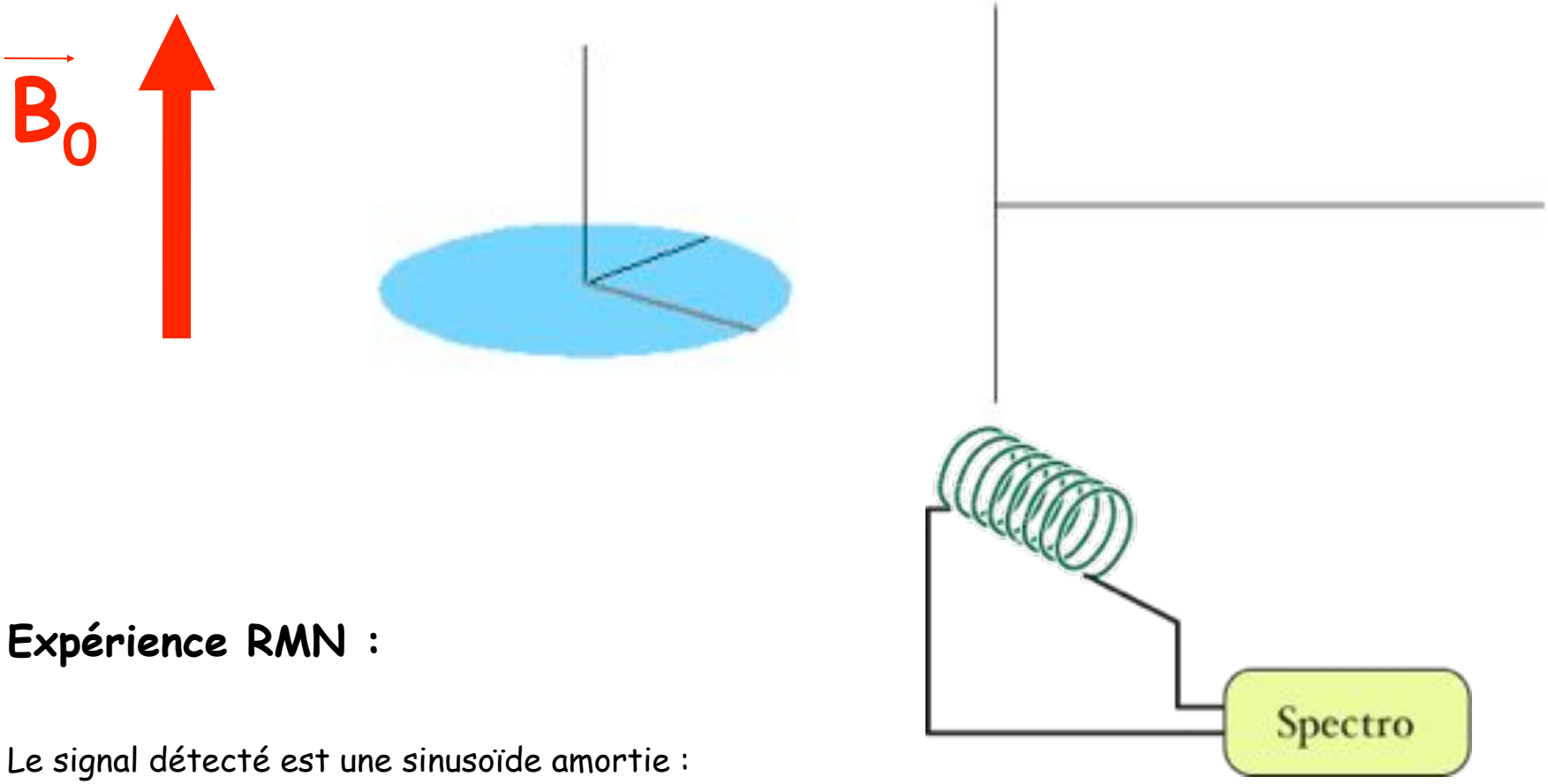
Expérience RMN :

Le signal détecté est une sinusoïde amortie :

- Le dipole tourne autour de l'axe du champ avec une fréquence $\nu = \gamma B_0 / 2\pi$
- La relaxation ramène l'aimantation à l'état d'équilibre

Signal de Précession Libre

$M_y = M_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \times \exp(-t/T_2)$



Expérience RMN :

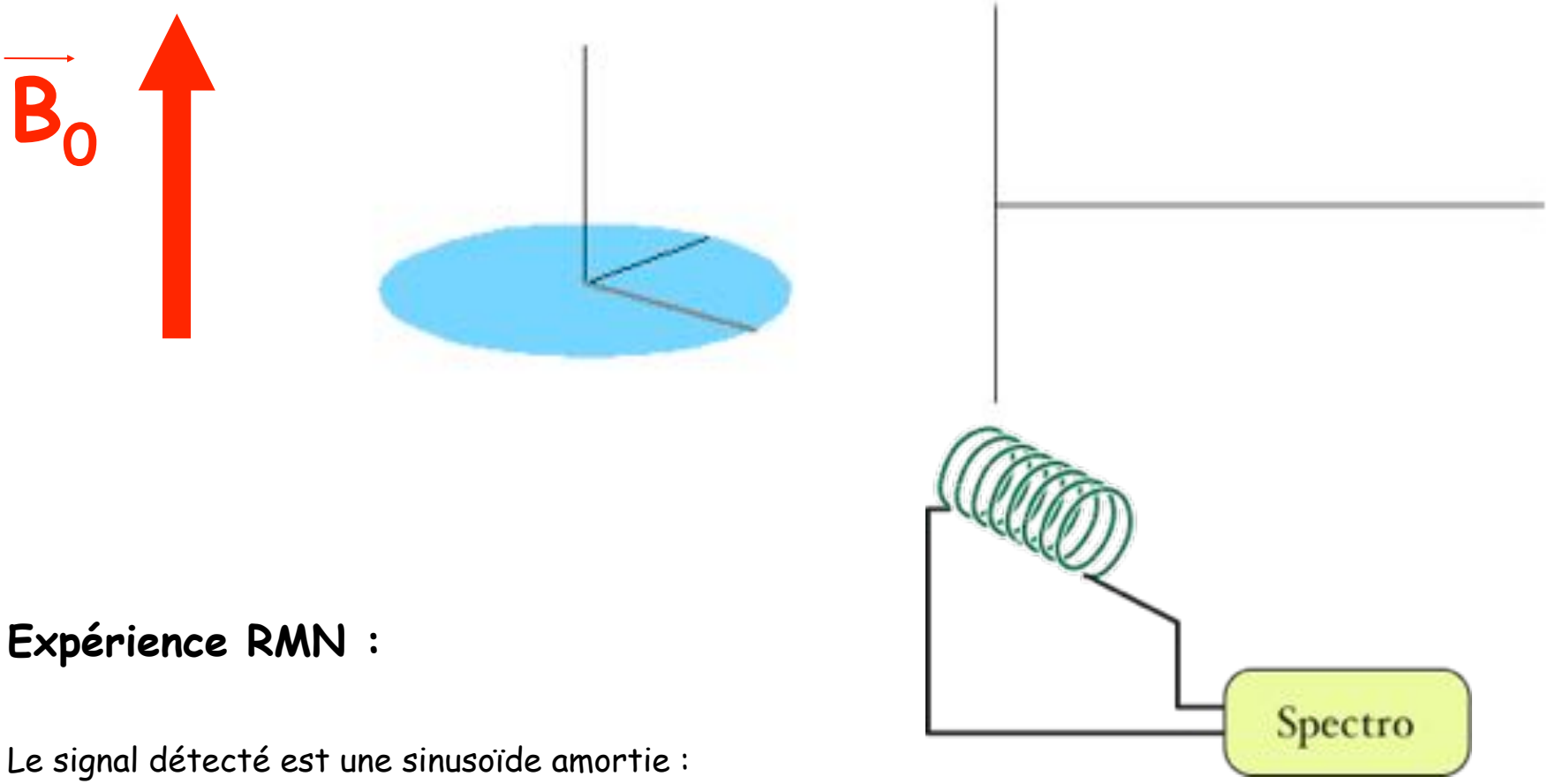
Le signal détecté est une sinusoïde amortie :

- Le dipole tourne autour de l'axe du champ avec une fréquence $\nu = \gamma B_0 / 2\pi$
- La relaxation ramène l'aimantation à l'état d'équilibre

rapport gyromagnétique

Signal de Précession Libre

$M_y = M_0 \cos(2\pi\nu_0 t) \times \exp(-t/T_2)$



Expérience RMN :

Le signal détecté est une sinusoïde amortie :

- Le dipole tourne autour de l'axe du champ avec une fréquence $\nu = \gamma B_0 / 2\pi$

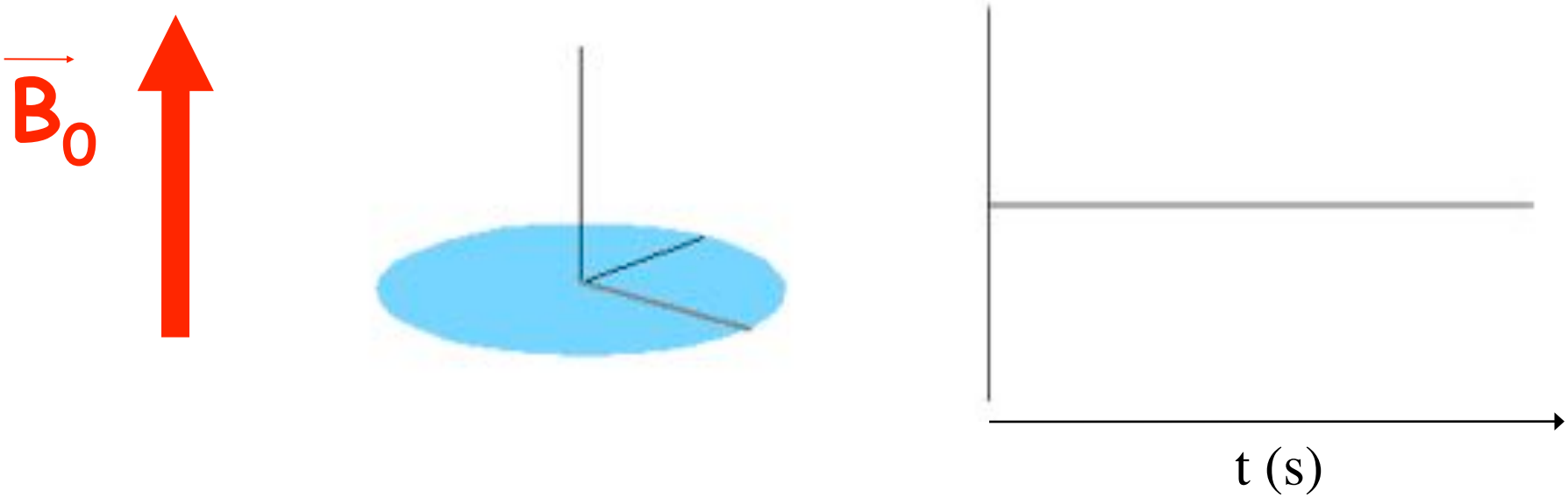
rapport gyromagnétique

- La relaxation ramène l'aimantation à l'état d'équilibre

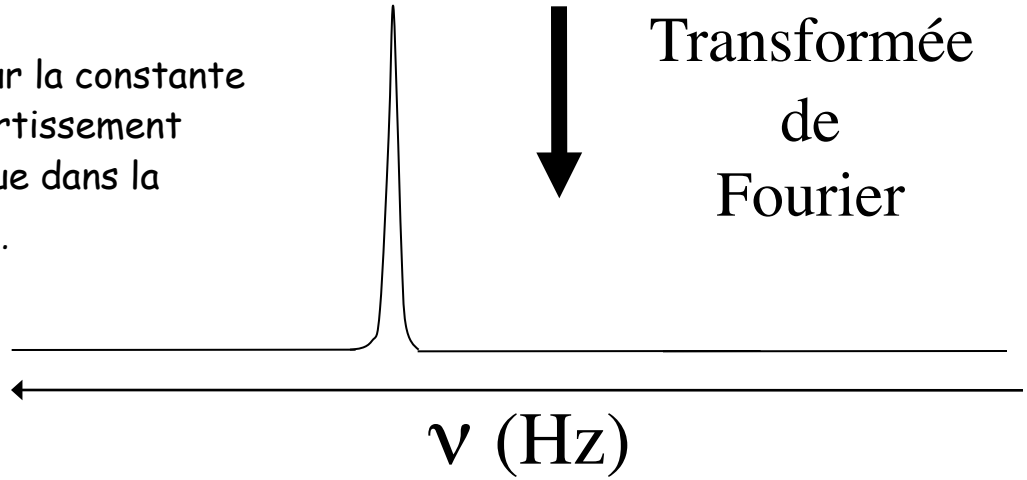
2 informations :

fréquence & constante de temps d'amortissement (T_2)

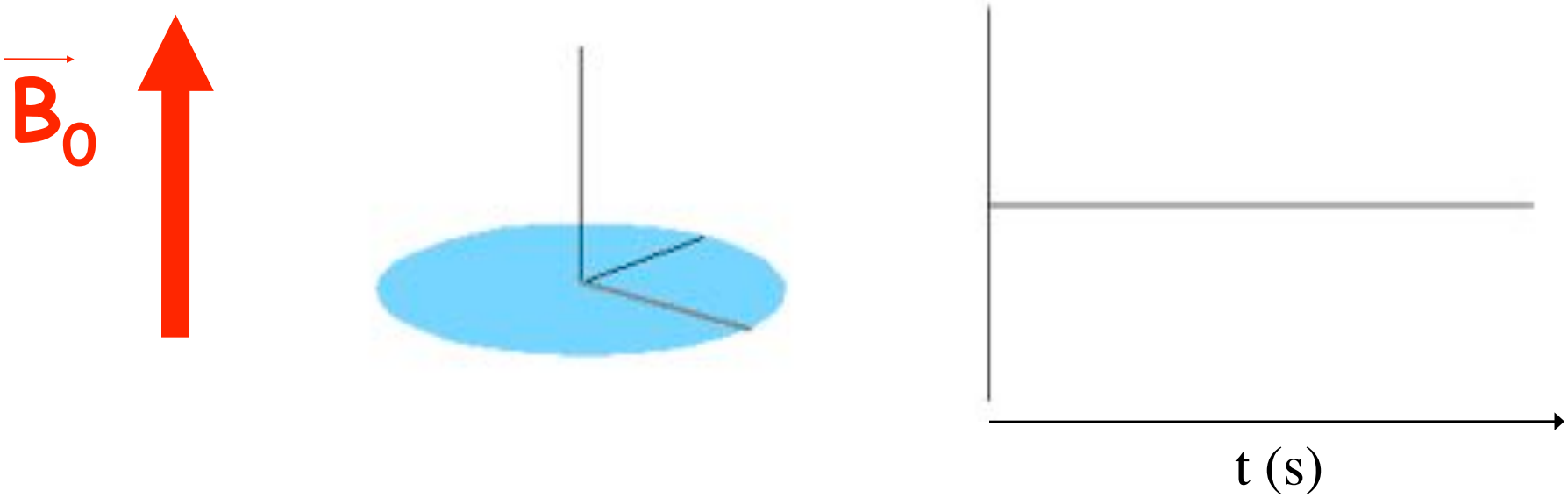
Signal de Précession Libre et Transformée de Fourier



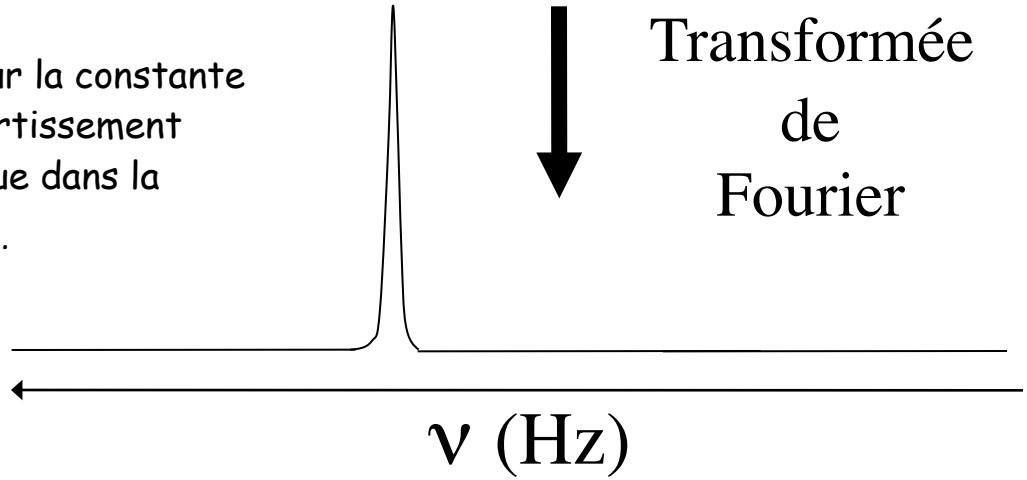
L'information sur la constante de temps d'amortissement (T_2) est contenue dans la largeur de raie…



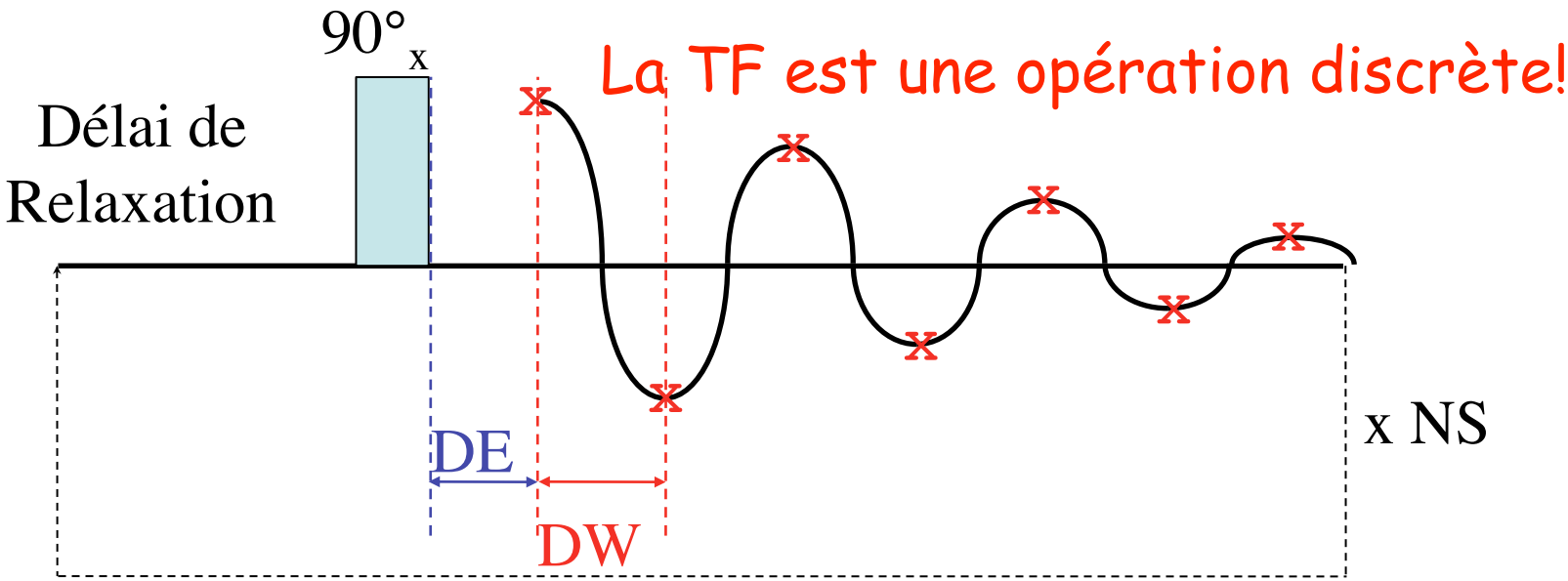
Signal de Précession Libre et Transformée de Fourier



L'information sur la constante de temps d'amortissement (T_2) est contenue dans la largeur de raie…

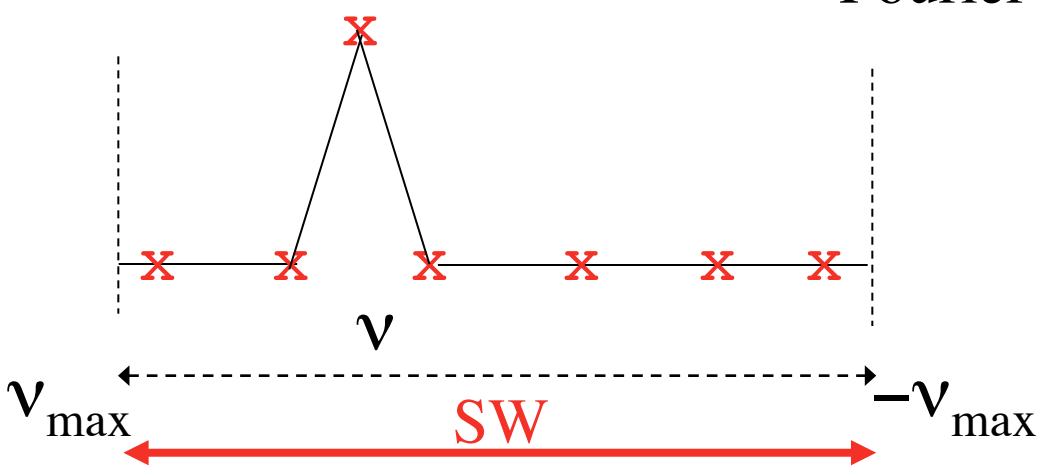


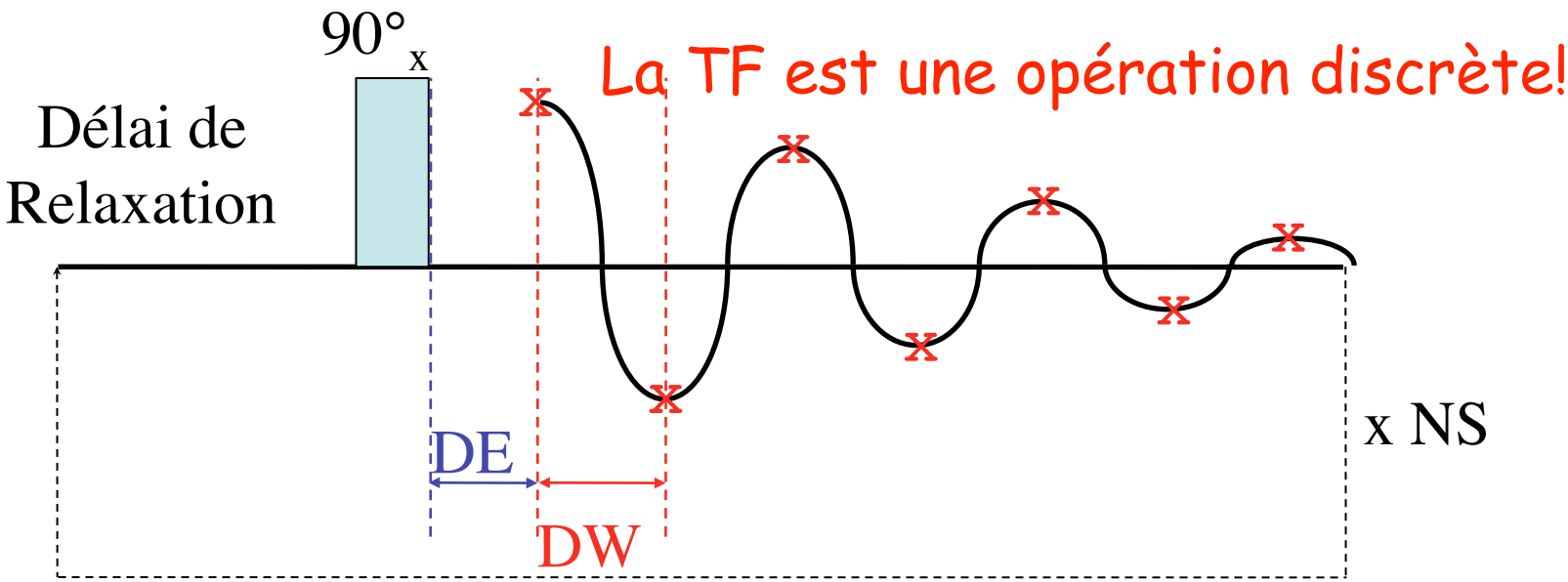
Pause…



Expérience de RMN 1D par Transformée de Fourier

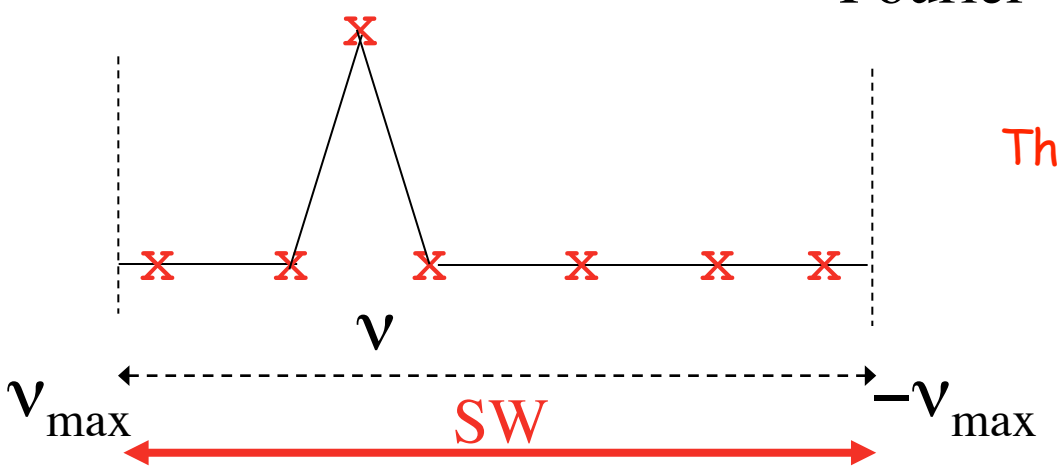
Transformée de Fourier



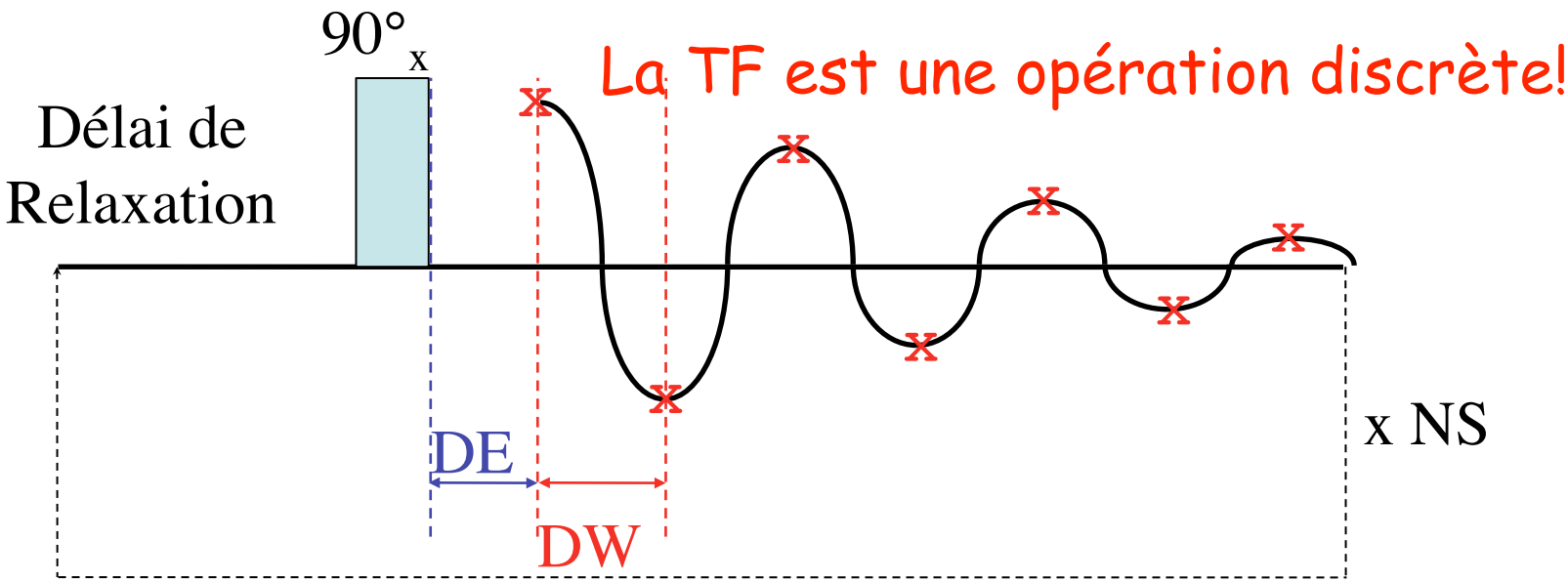


Expérience de RMN 1D par Transformée de Fourier

Transformée de Fourier

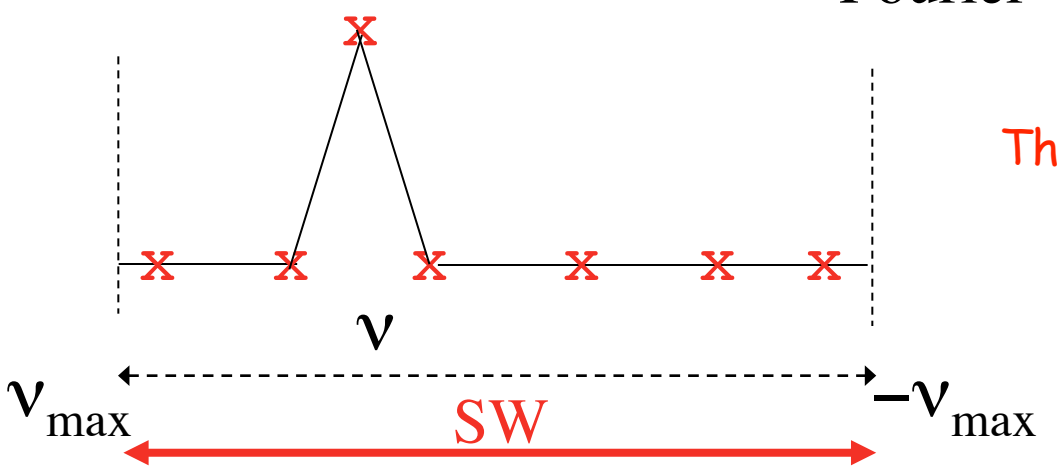


Théorème de Nyquist:



Expérience de RMN 1D par Transformée de Fourier

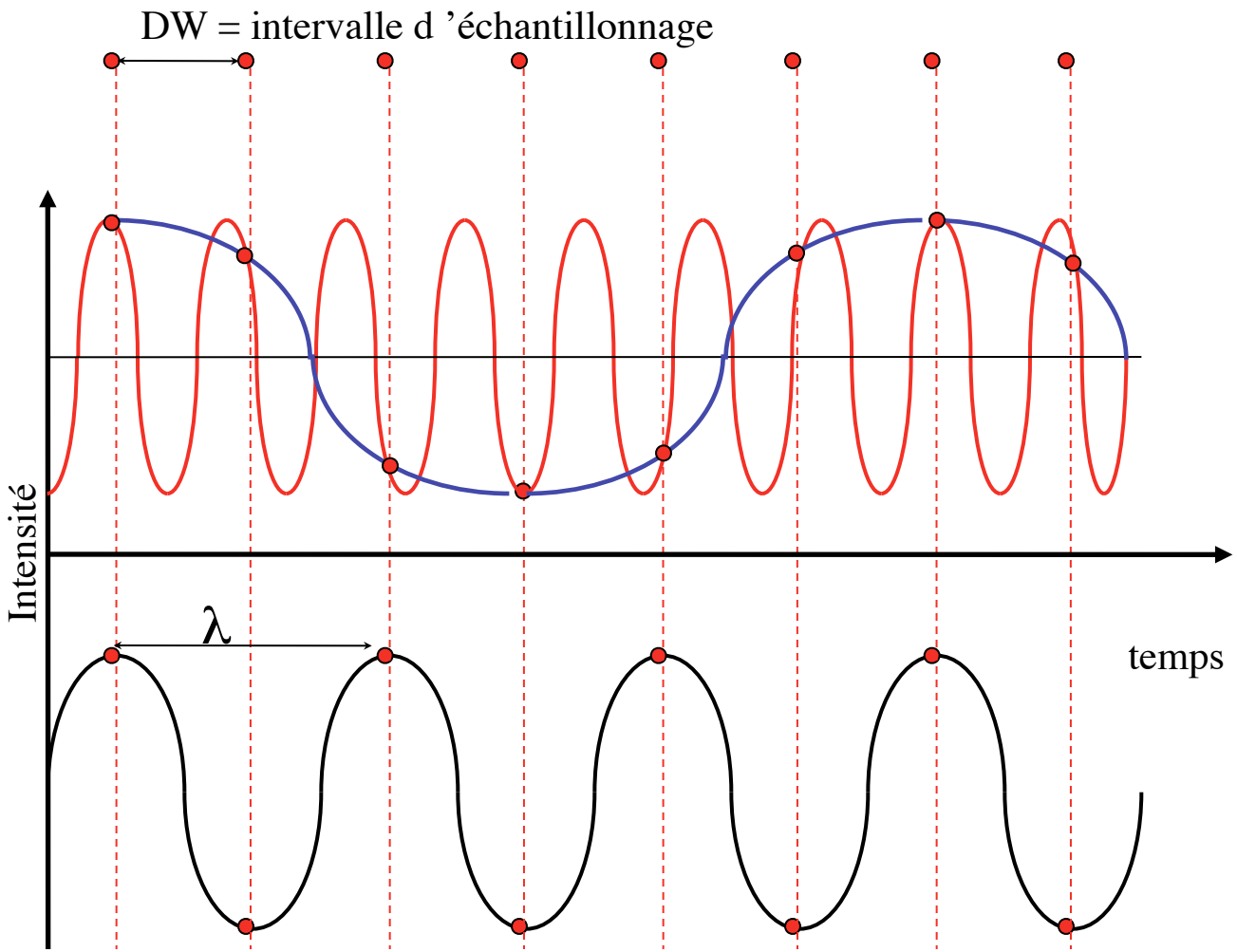
Transformée de Fourier



Théorème de Nyquist:
SW=1/(DW)

Echantillonnage du signal de précession libre:

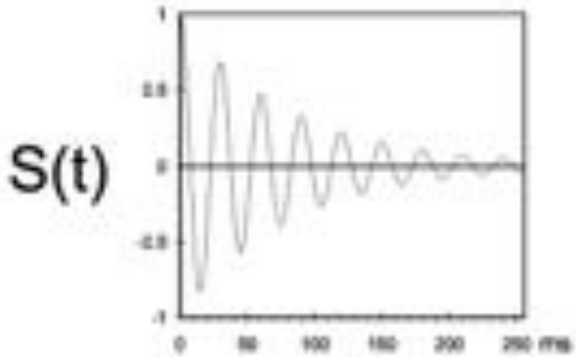
Le théorème de Nyquist



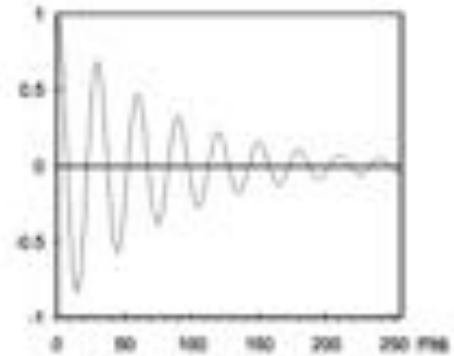
Le signal doit être échantillonné avec une fréquence d'au moins deux points par période.

Principe de l'analyse en fréquence d'un signal par TF

Sinusoide « Signal »

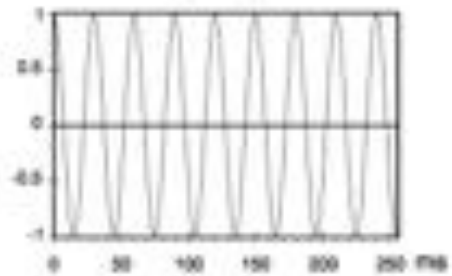


ν_0

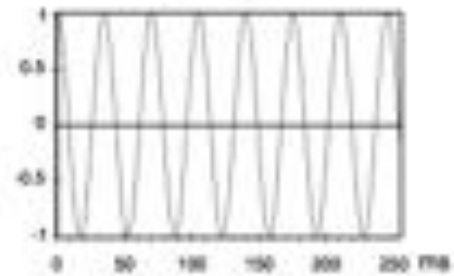


×

Sinusoide « d'analyse »



ν_a

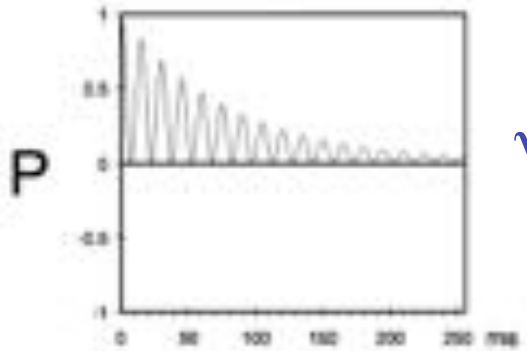


×

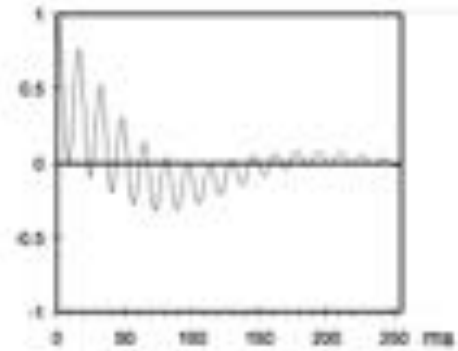
||

||

La surface (intégrale) de la courbe « produit est maximum lorsque la fréquence d'analyse ν_a est égale à la fréquence ν_0 du signal



$\nu_0 \times \nu_a$



Transformée de Fourier et Rapport Signal sur Bruit

Le nombre de « scans » NS va déterminer le rapport signal/bruit de l'expérience :

-Le signal RMN est identique d'une expérience sur l'autre. Si on additionne les différentes FID, son intensité va croître proportionnellement à NS.

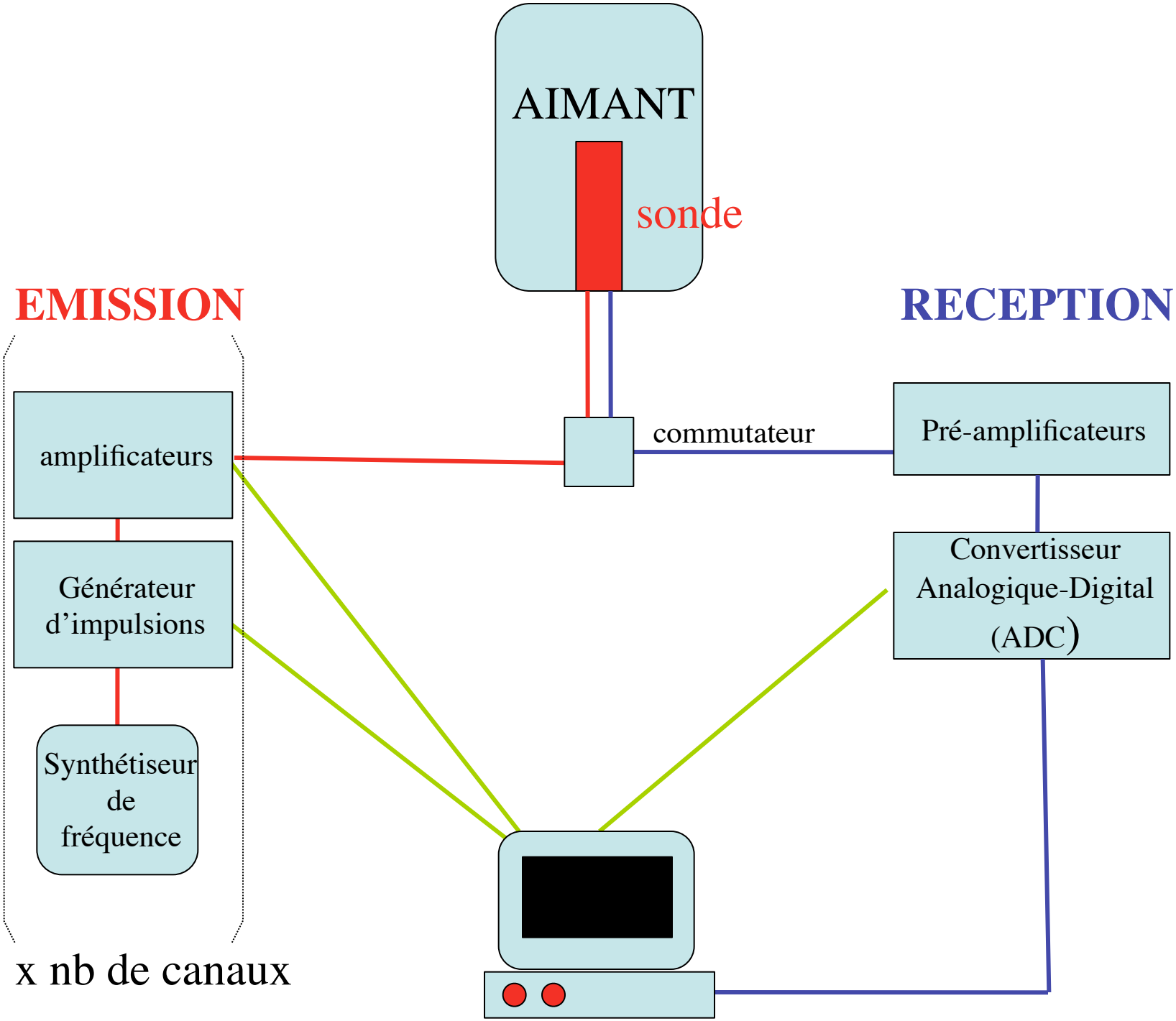
-Le bruit est par nature aléatoire: il est différent d'une expérience à l'autre. Si l'on additionne les différentes FID, on peut montrer qu'il croit proportionnellement à √NS.

Donc:

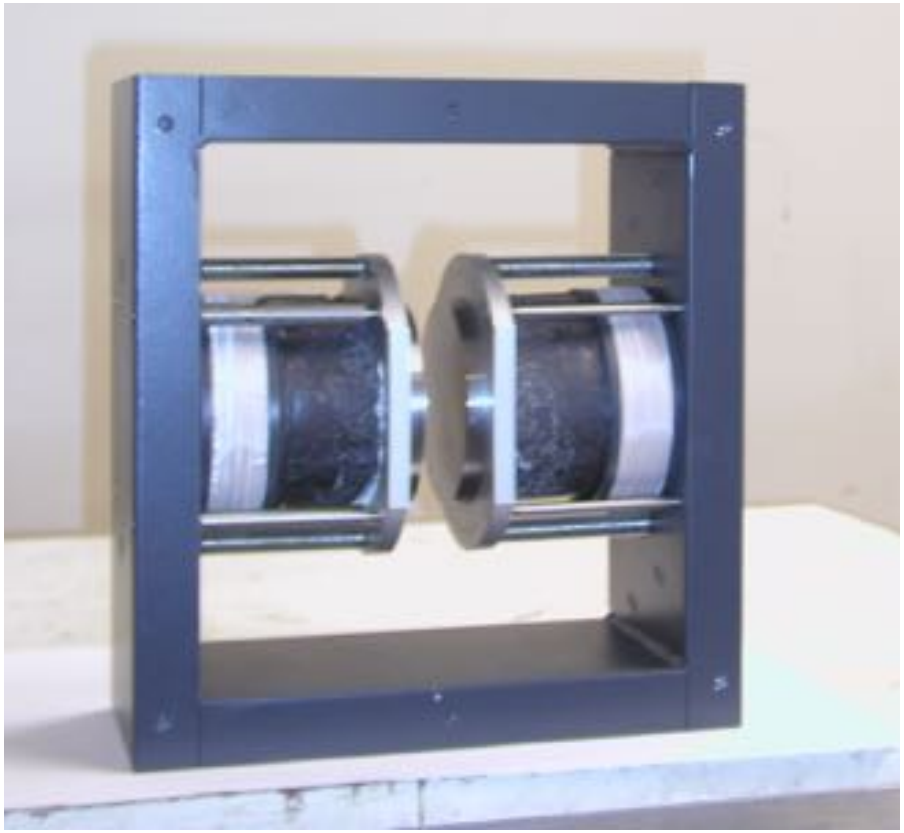
$$\frac{S}{B} \propto \sqrt{NS}$$

Ce paramètre est à ajuster en fonction:

- de la sensibilité du spectromètre (champ B_0); $f(B_0^2)$
- de la sensibilité du noyau (rapport gyro-magnétique); $f(\gamma^3)$
- de la concentration de l'échantillon.


AIMANT
sonde
EMISSION
RECEPTION
amplificateurs
Générateur d'impulsions
Synthétiseur de fréquence
commutateur
Pré-amplificateurs
Convertisseur Analogique-Digital (ADC)
x nb de canaux

Aimant Permanent
(60 MHz)



Electro-Aimant
(90 MHz)

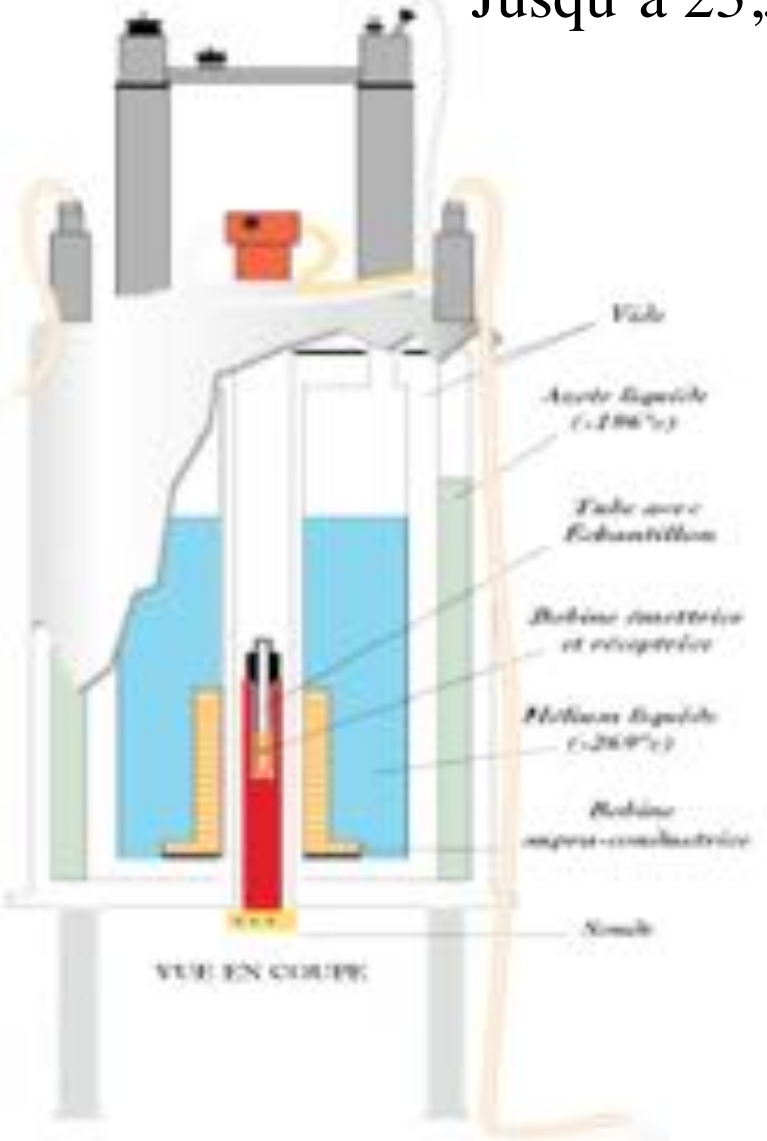
Aimant Permanent
(60 MHz)

Electro-Aimant
(90 MHz)

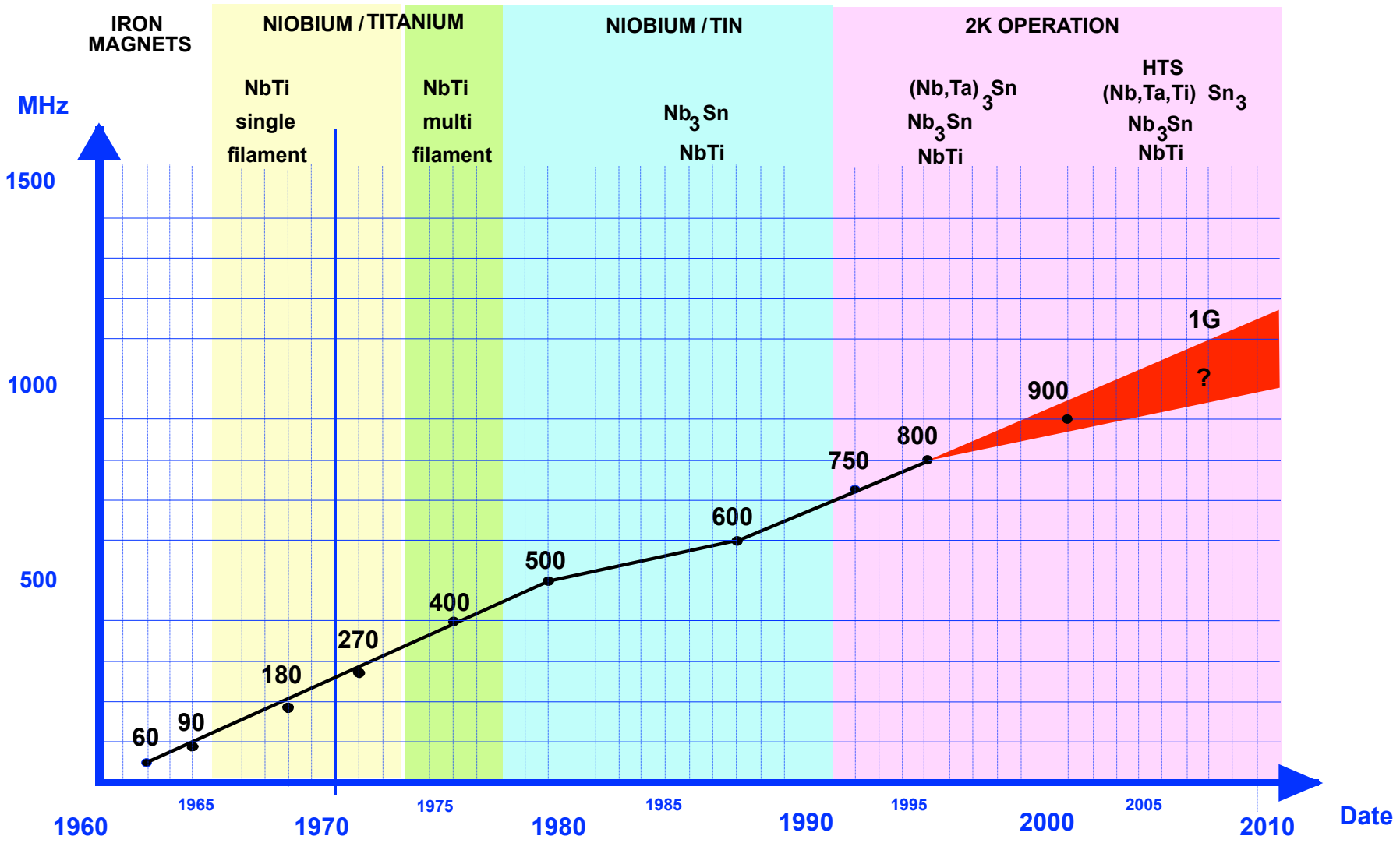
Aimant Supra-Conducteur (600 MHz)

L'aimant Supra-Conducteur

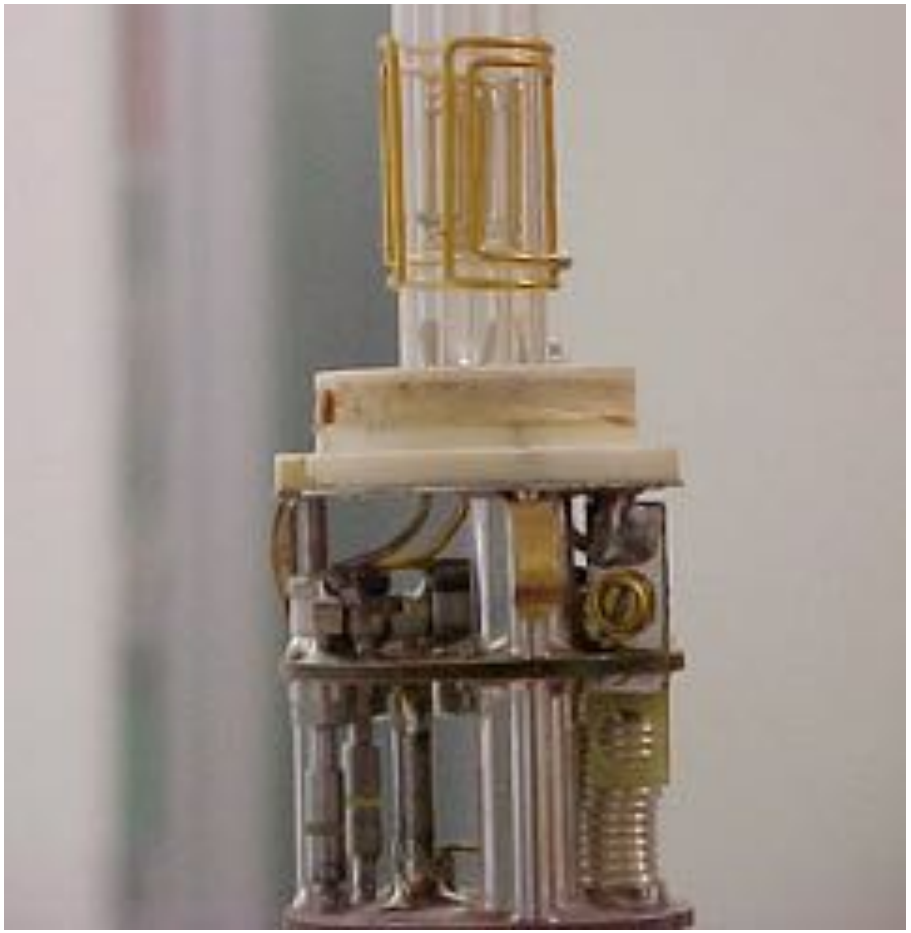
Jusqu'à 23,5 T, soit 1 GHz



La Course aux MHz : un problème d'alliage…
… et de température!



La sonde *(probe)*



Sonde ^{1}H

Sonde inverse

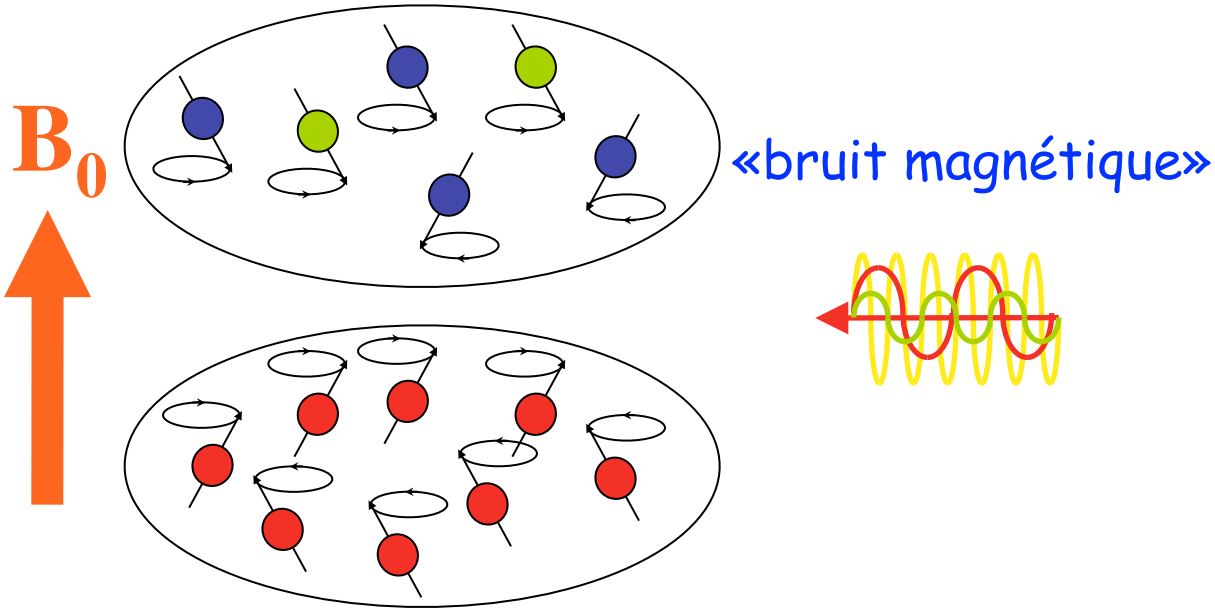
La sonde est construit comme un circuit résonnant (capacité en parallèle avec un solénoïde):

Les Origines de la Relaxation RMN

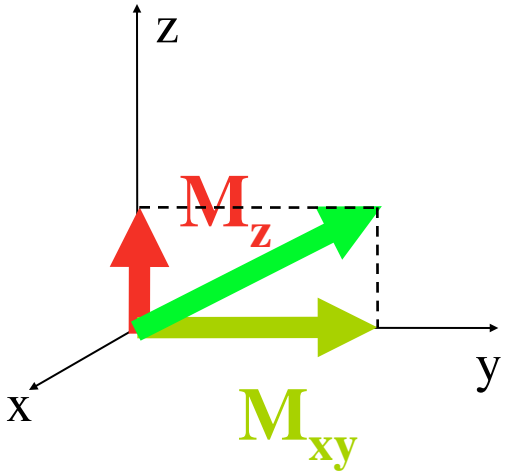
La Relaxation est due aux transitions induites par le « bruit magnétique » de l'échantillon.

Les noyaux ne sont pas isolés dans la molécule : ils sont entourés par d'autres noyaux qui se comportent comme des dipoles magnétiques microscopiques. Le mouvement Brownien de ces dipoles microscopiques va être à l'origine du « bruit magnétique ».

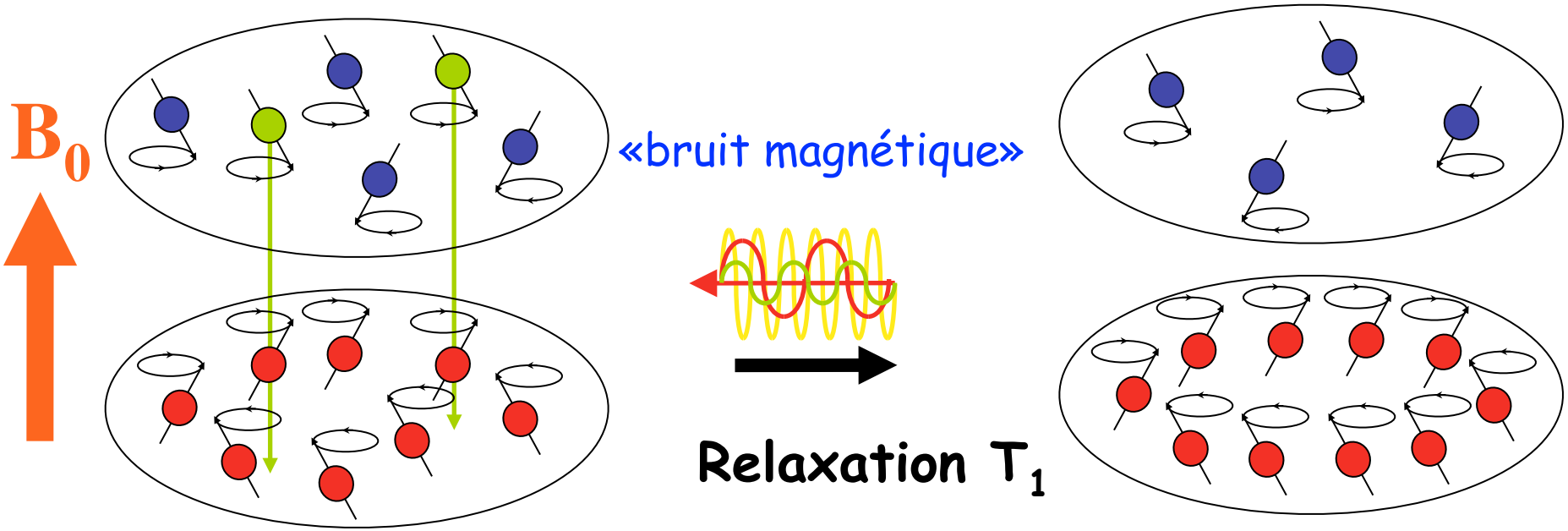
Relaxation Longitudinale ou Spin-Réseau

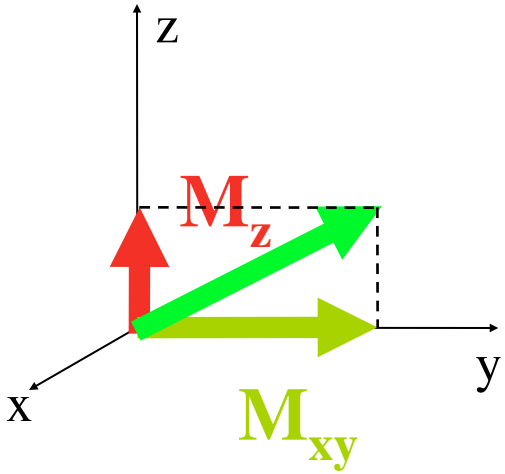


Des contributions au bruit magnétique oscillent à la fréquence de Larmor du spin nucléaire (densité $J(\omega_0)$) : elles vont induire des transitions qui vont restaurer l'équilibre thermodynamique.

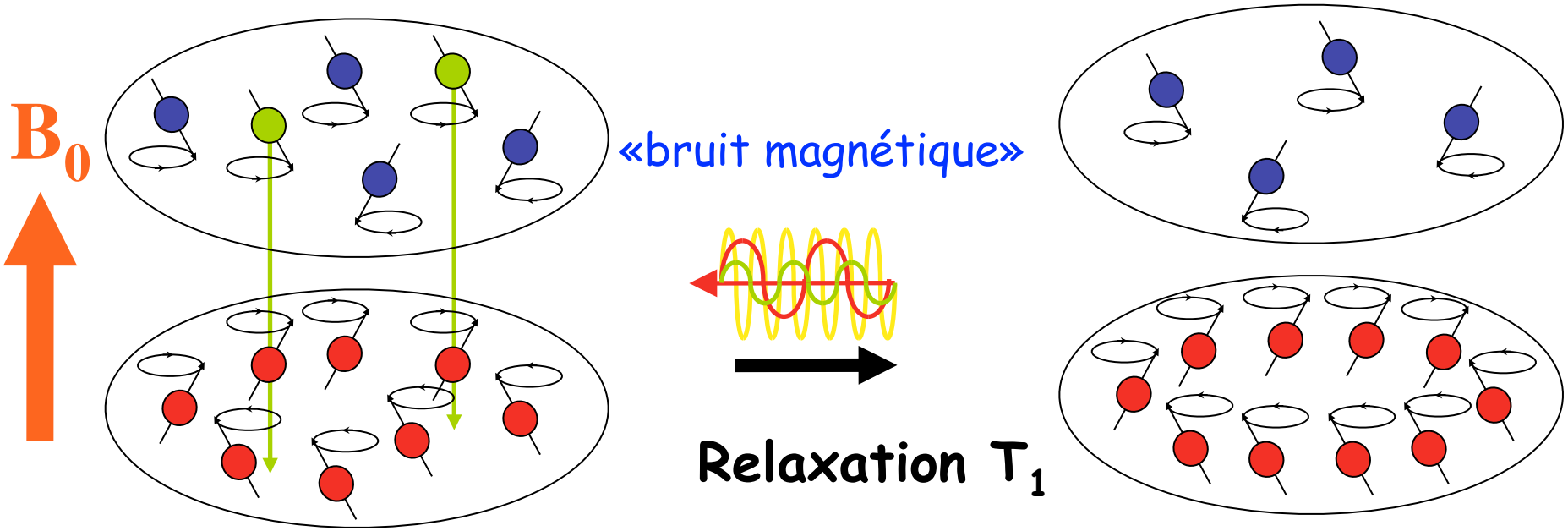


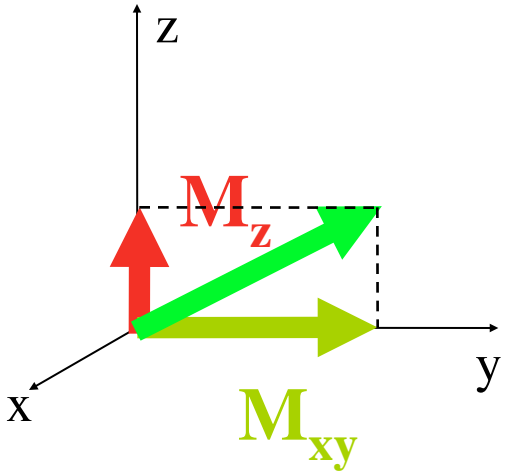
Relaxation Longitudinale ou Spin-Réseau



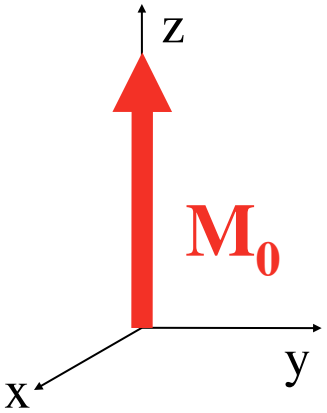


Relaxation Longitudinale ou Spin-Réseau

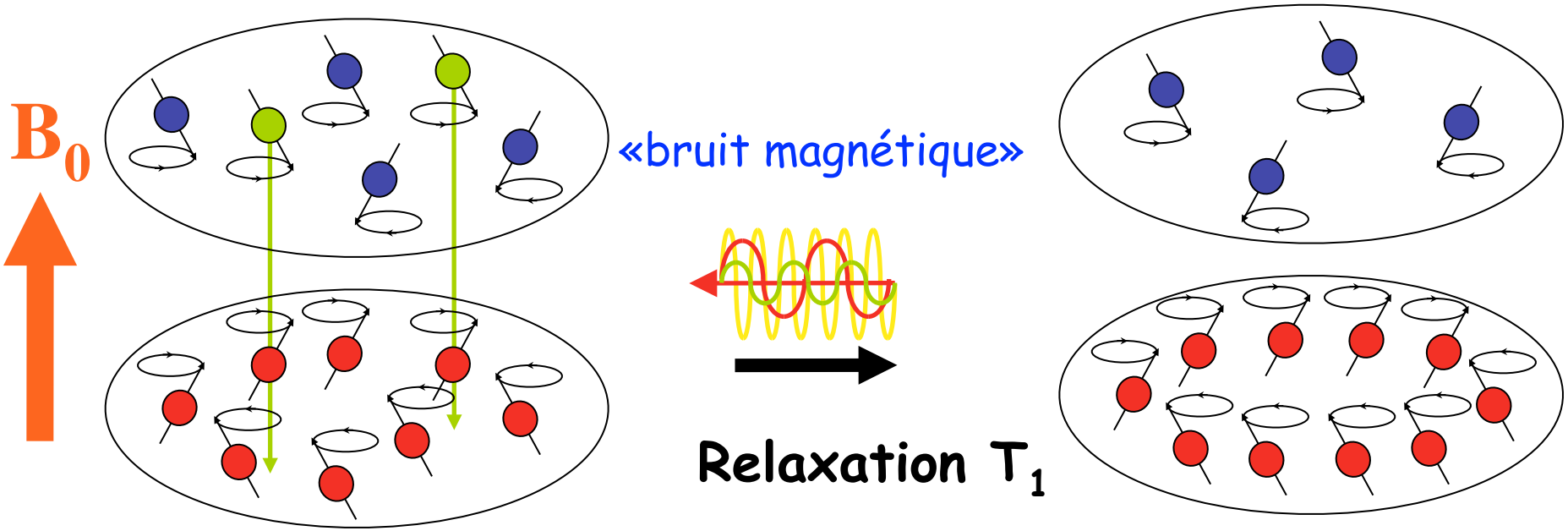




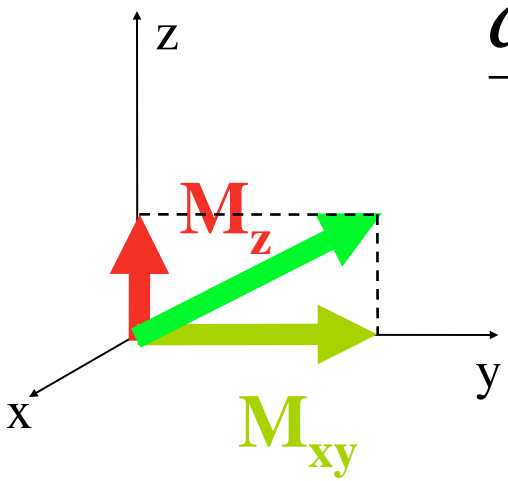
Au sein de la même population de spin, des contributions différentes seront responsables pour les différentes transitions (champ aléatoire): lors du retour sur l'état de basse énergie : les spins perdent leur cohérence de phase.

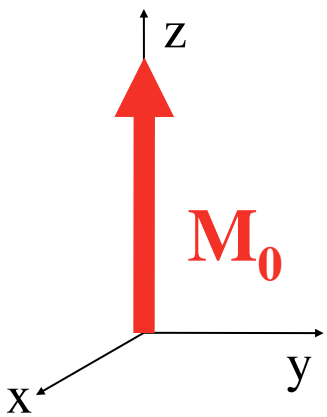


Relaxation Longitudinale ou Spin-Réseau

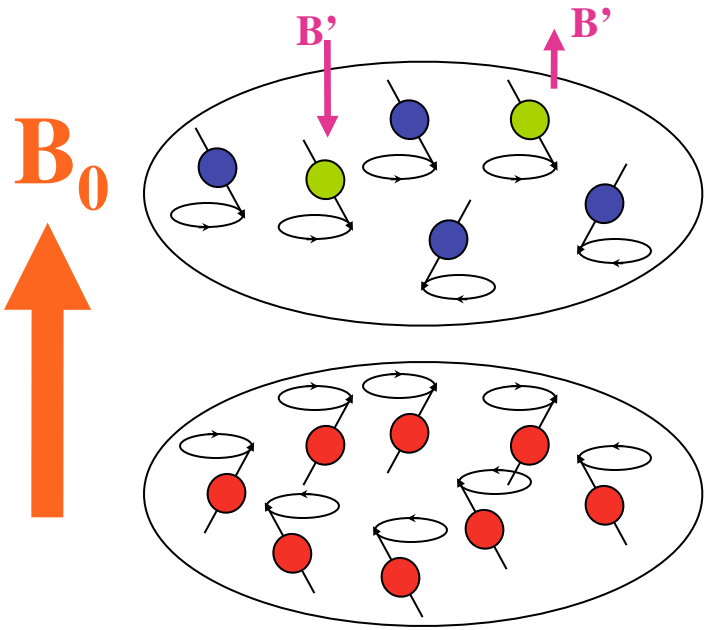


$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1}$$

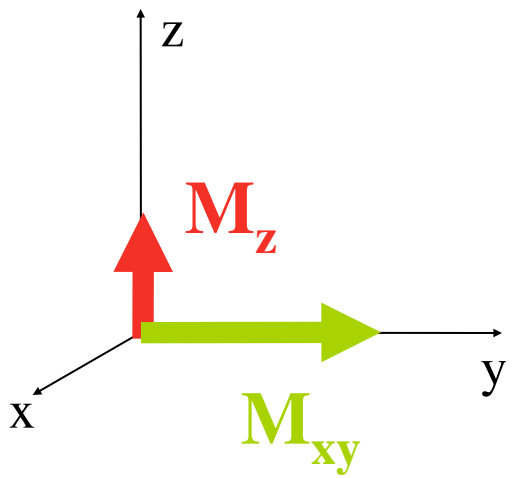




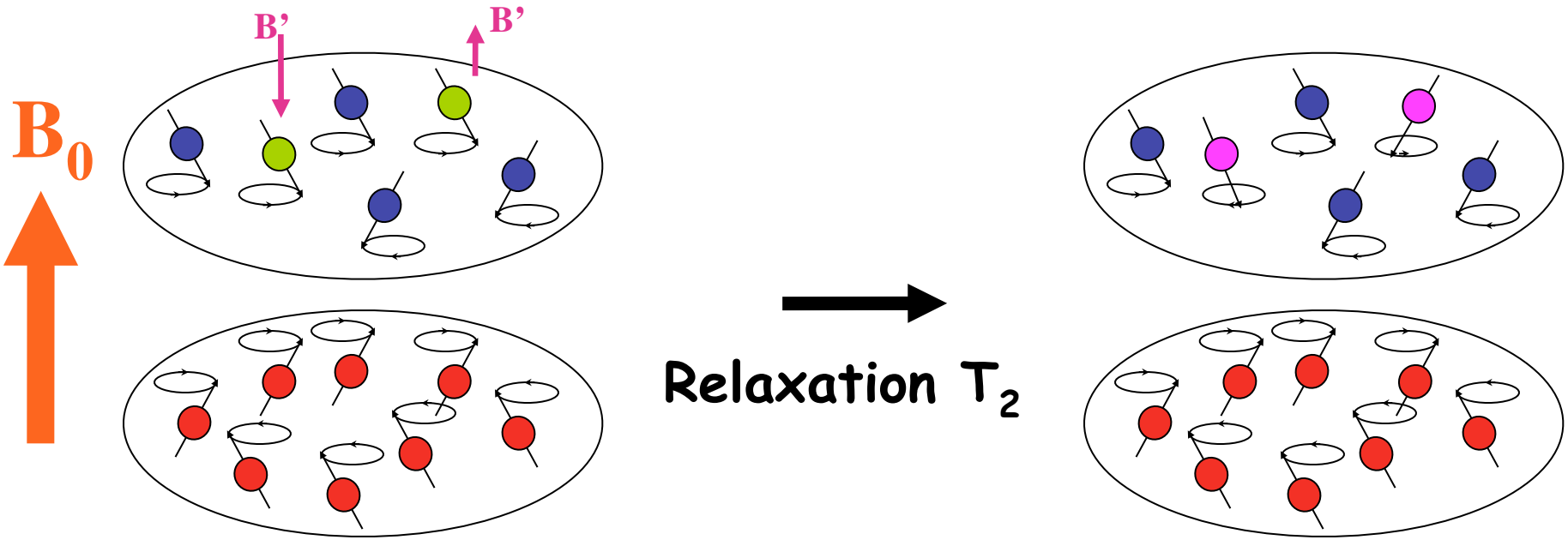
Relaxation Transverse ou Spin-Spin

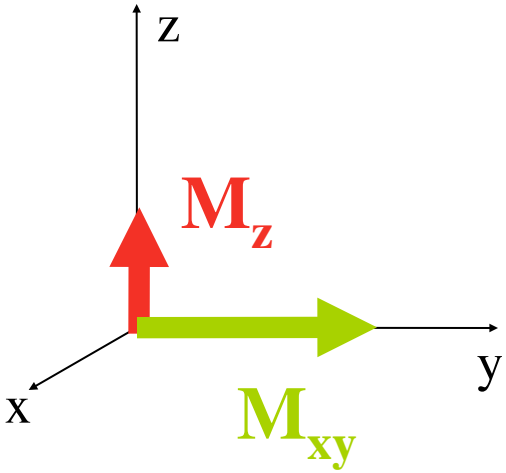


Le bruit magnétique contient également des « contributions statiques aléatoires » (densité J(0)) qui peuvent s'ajouter ou se soustraire au champ B_0 et provoquer des variations de C.S..

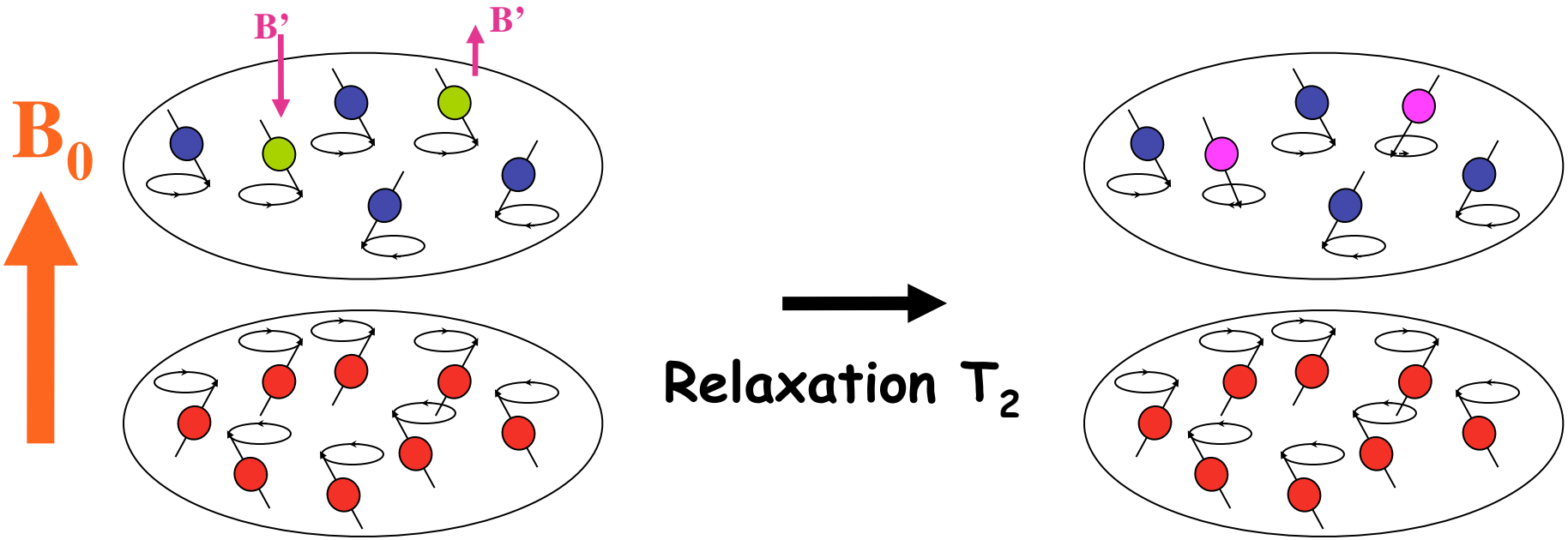


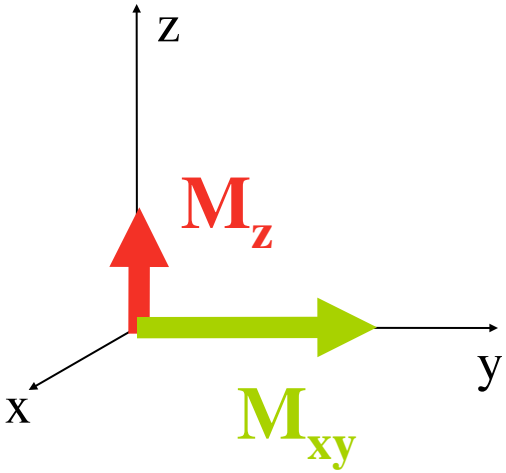
Relaxation Transverse ou Spin-Spin



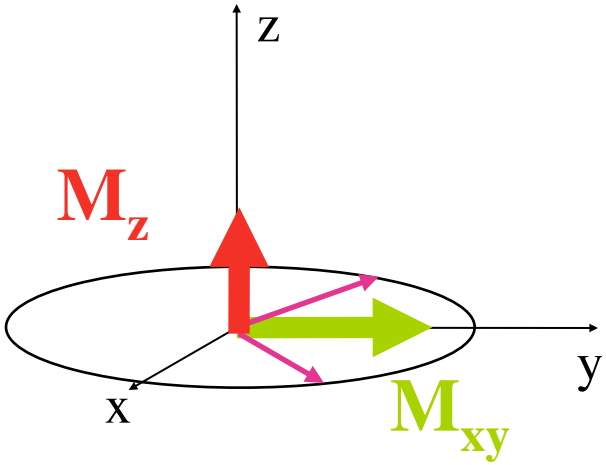


Relaxation Transverse ou Spin-Spin

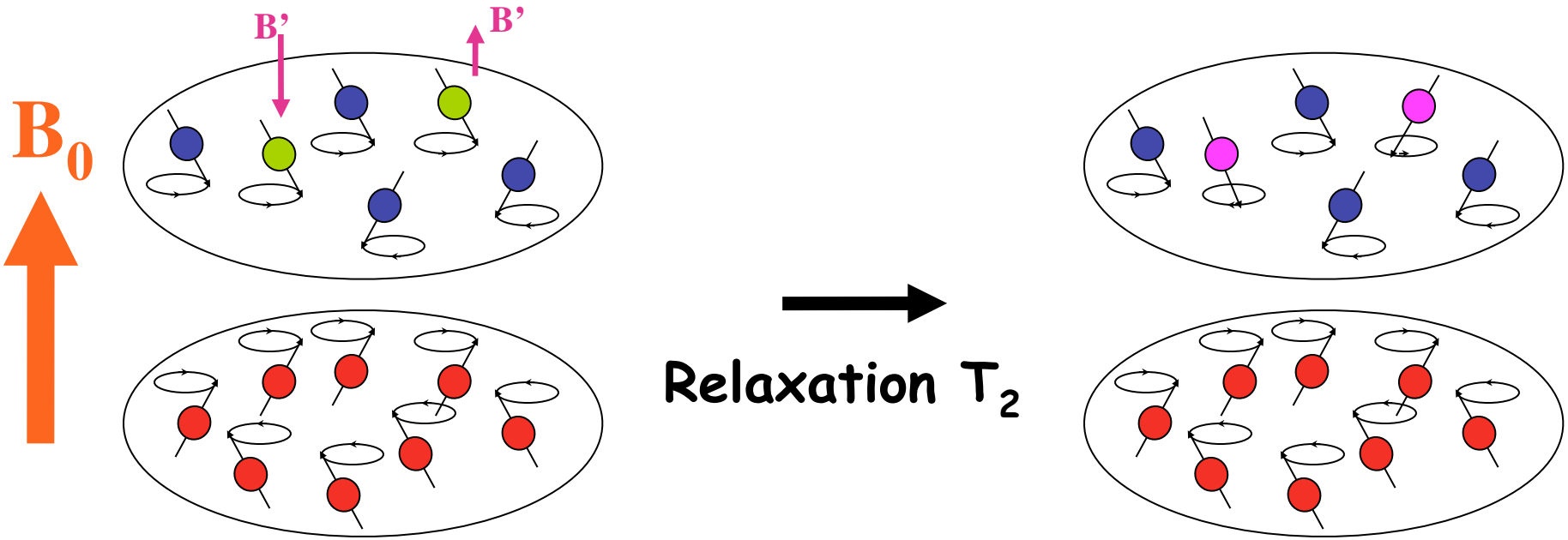




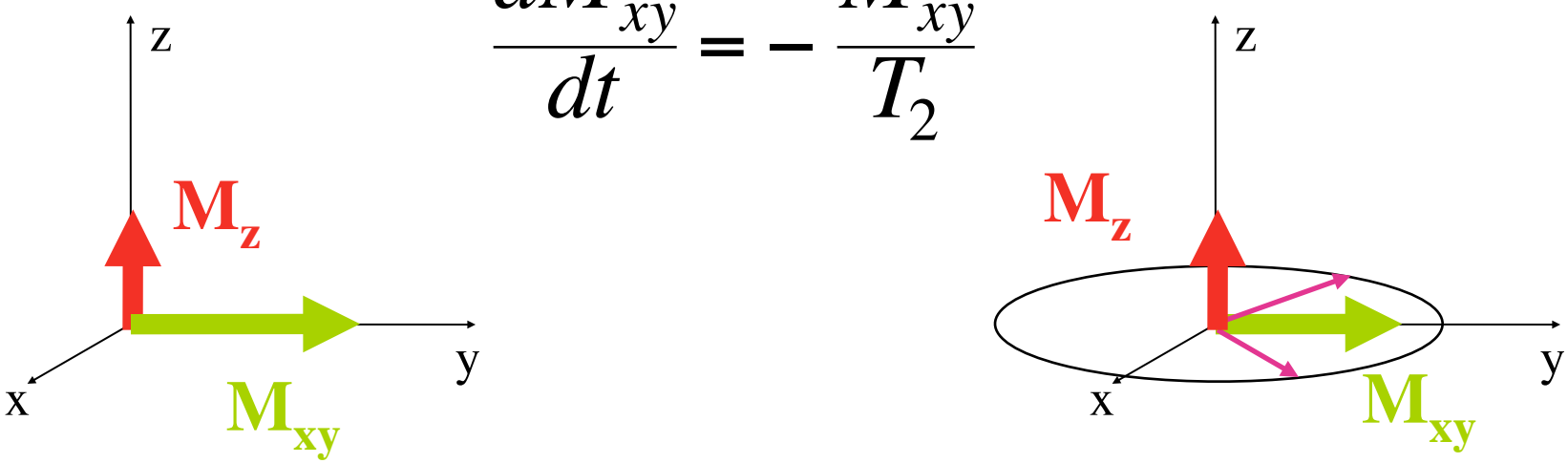
Ces contributions sont responsables de la défocalisation de l'aimantation et de la perte de l'aimantation transverse, mais pas du retour à l'équilibre thermodynamique.



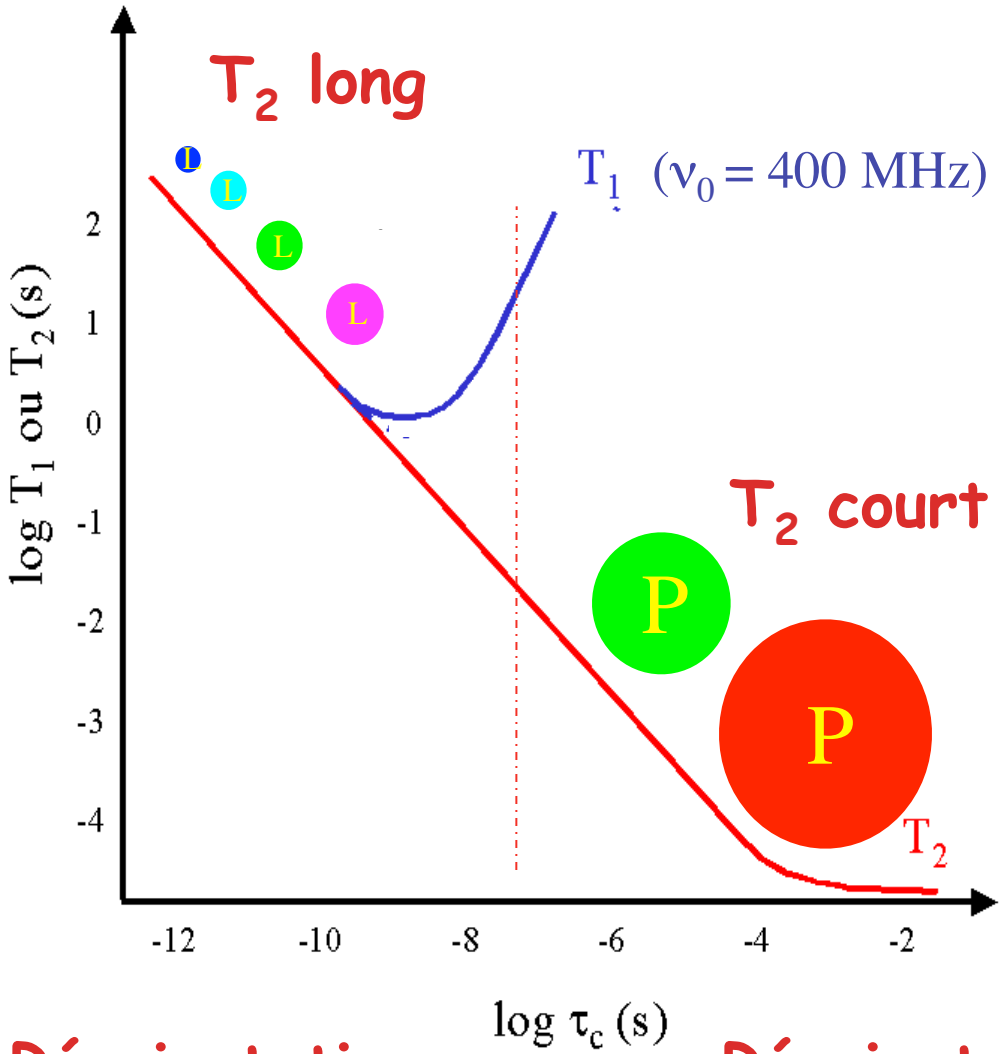
Relaxation Transverse ou Spin-Spin



$$\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2}$$



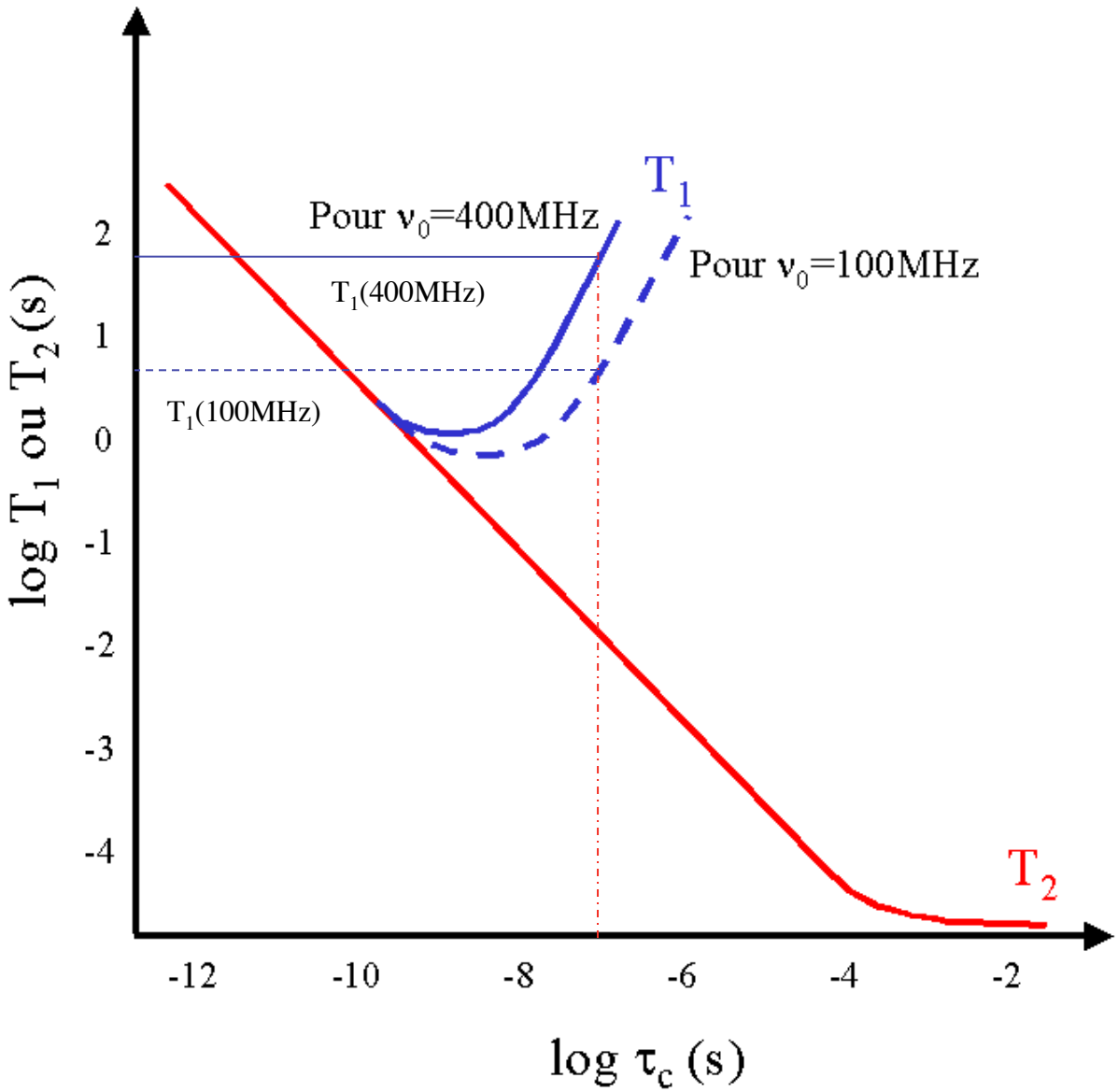
Relation entre T_1, T_2 et mouvement



Réorientation rapide

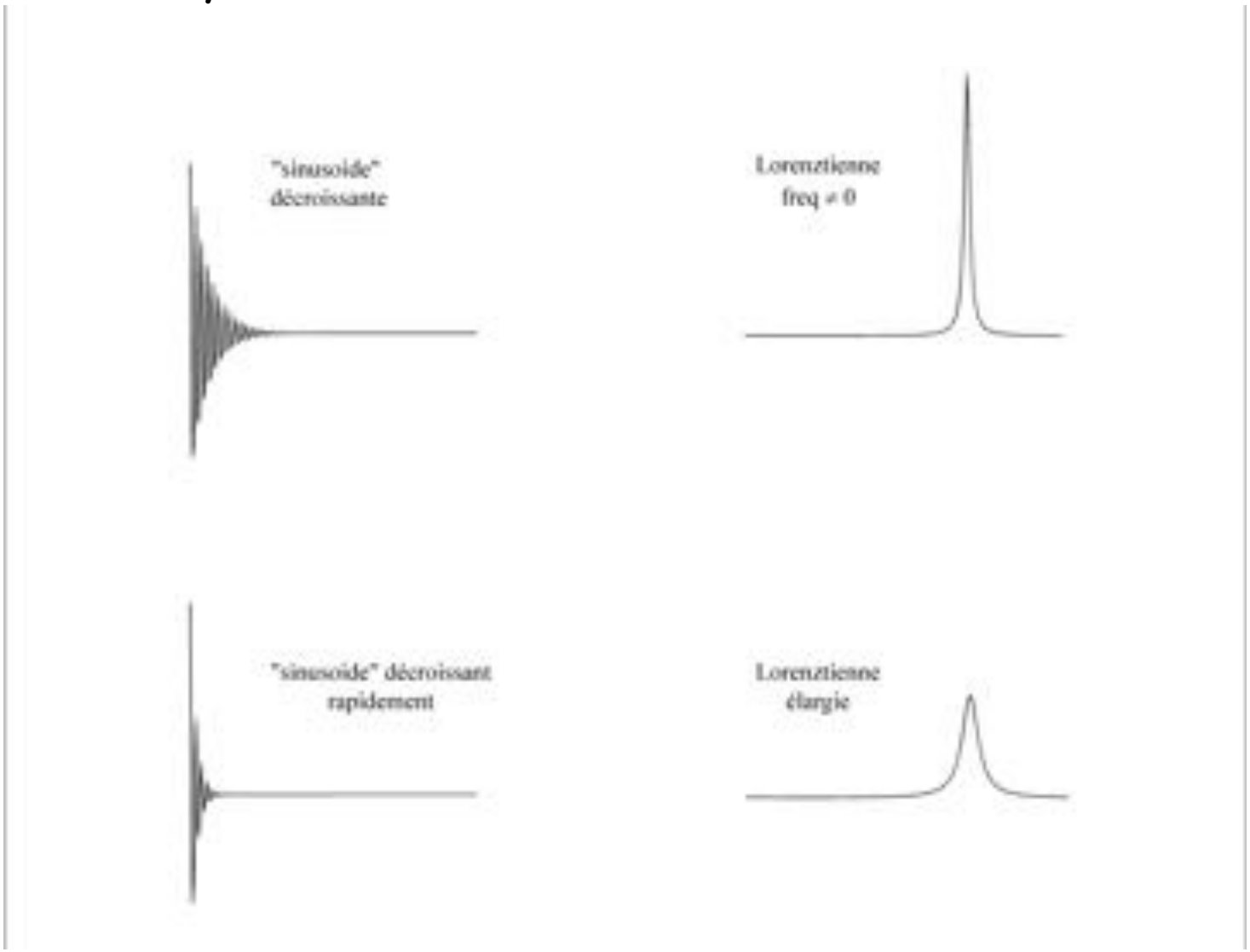
Réorientation lente

Dépendance en fréquence de T_1

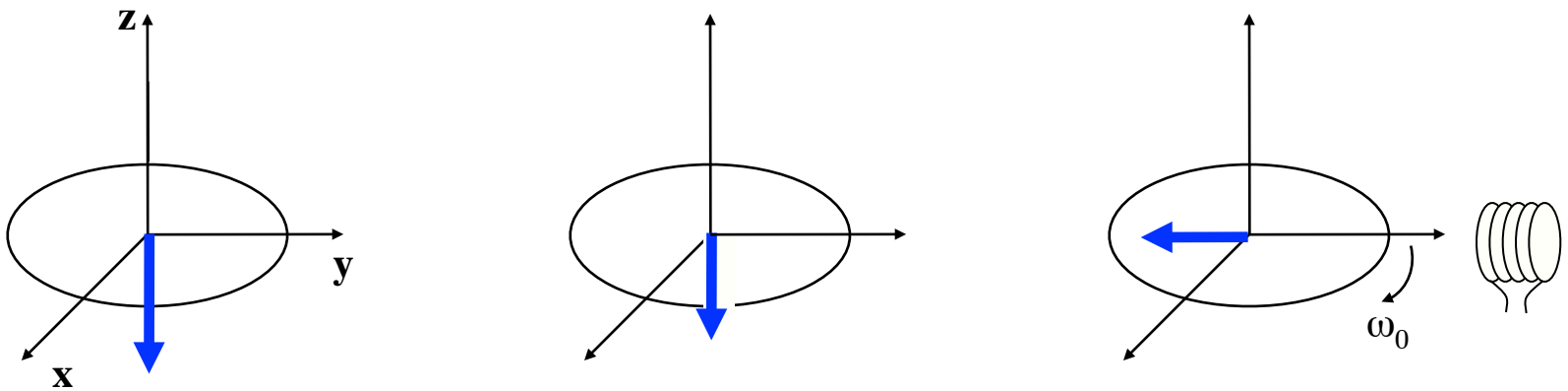


T_2 et Largeur de Raie

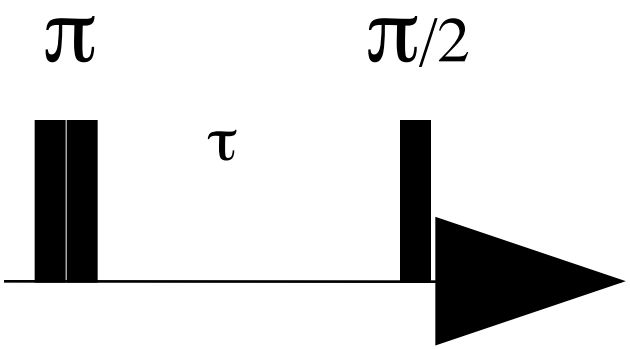
$$M_y = M_0 \cos(2\pi\nu_0 t)) \cdot \exp(-t/T_2)$$



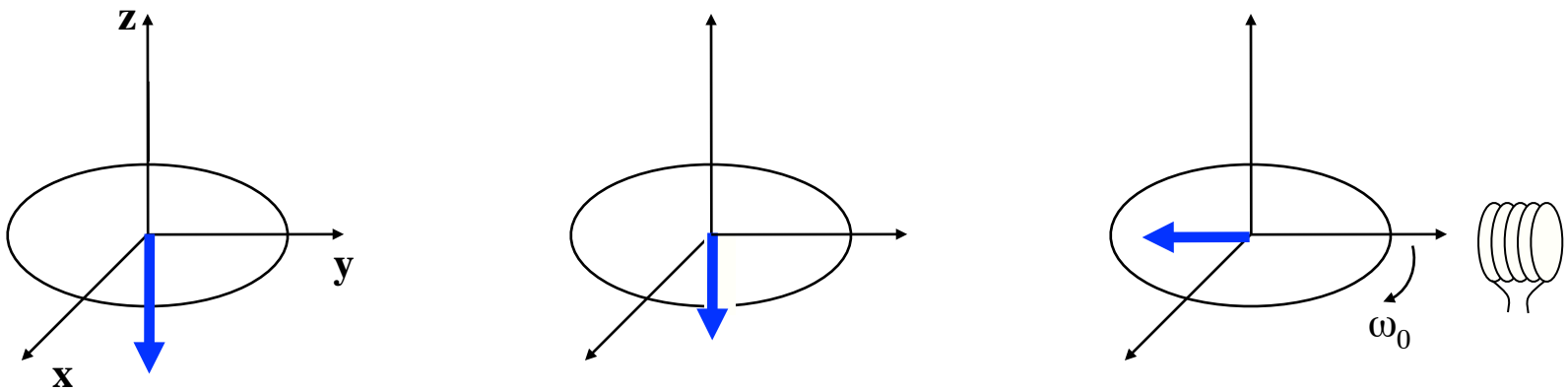
Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)

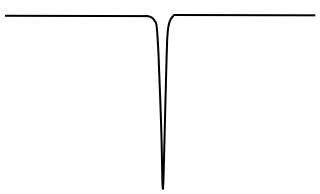


La Séquence d'Inversion-Récupération

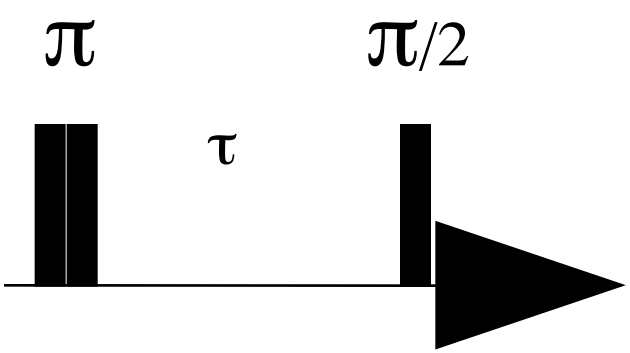


Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)

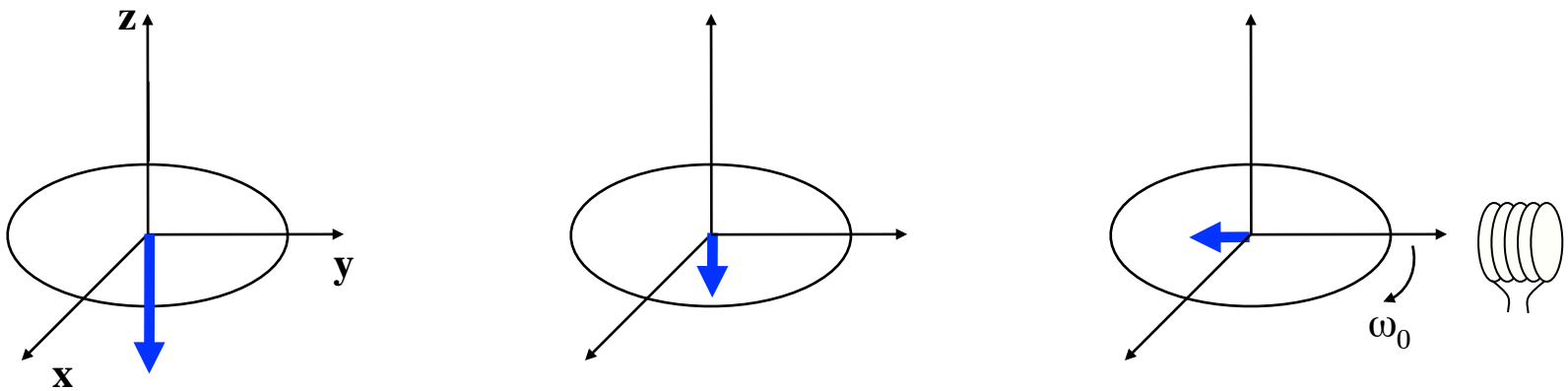




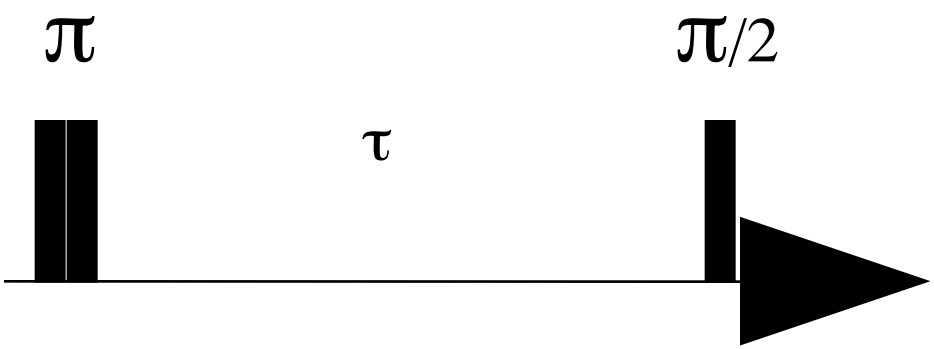
La Séquence d'Inversion-Récupération



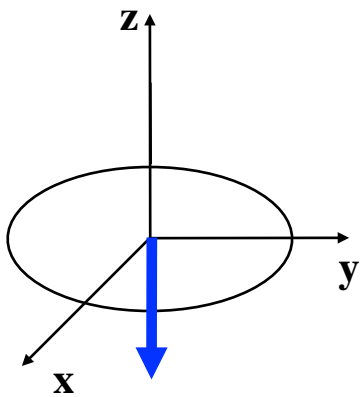
Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)



La Séquence d'Inversion-Récupération

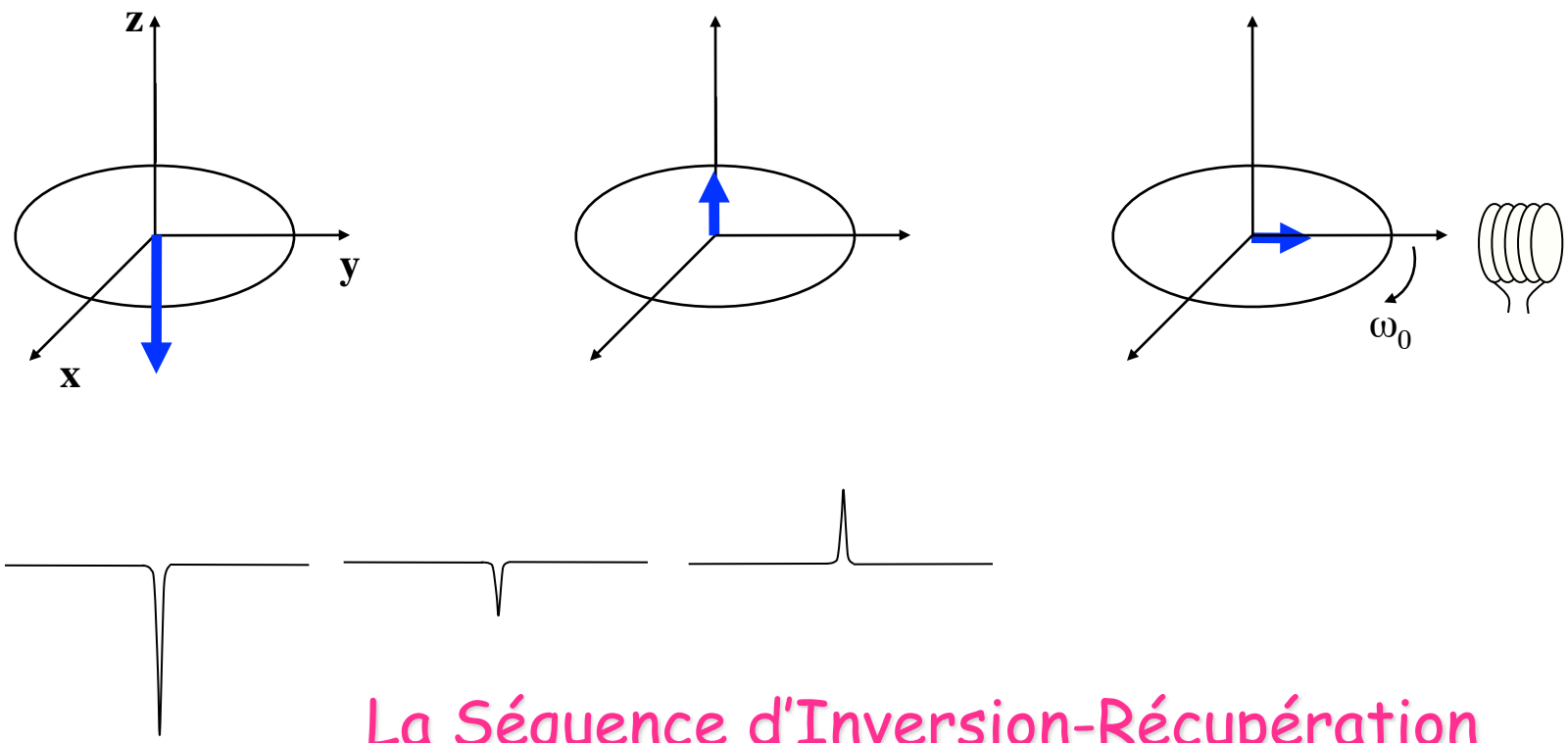


Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)

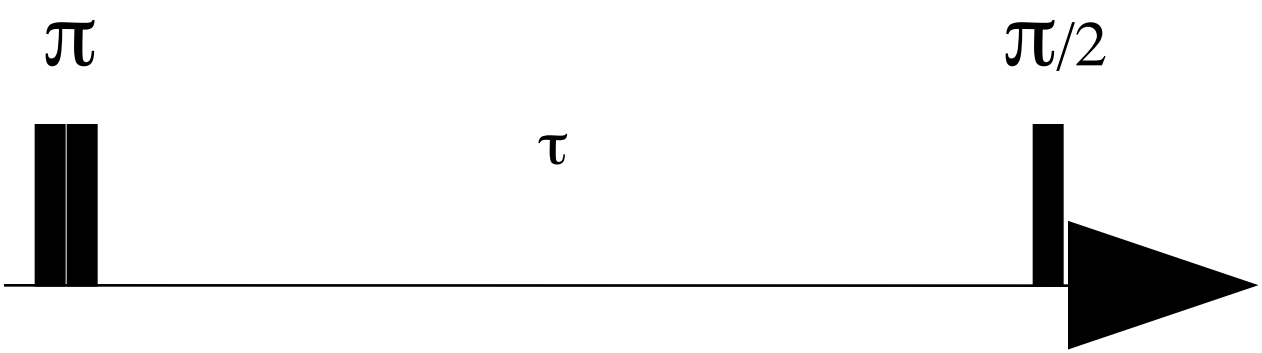


La Séquence d'Inversion-Récupération

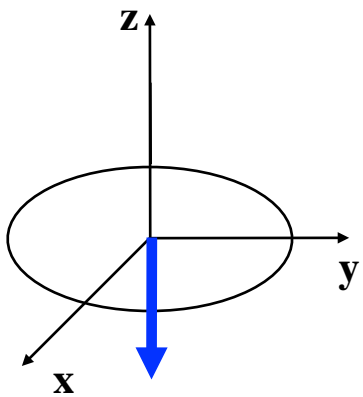
Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)

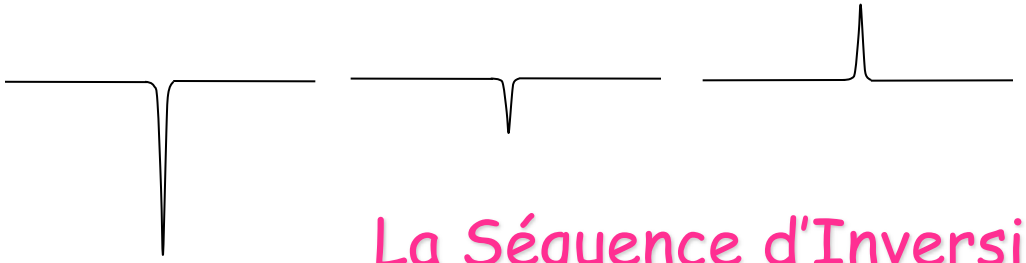


La Séquence d'Inversion-Récupération



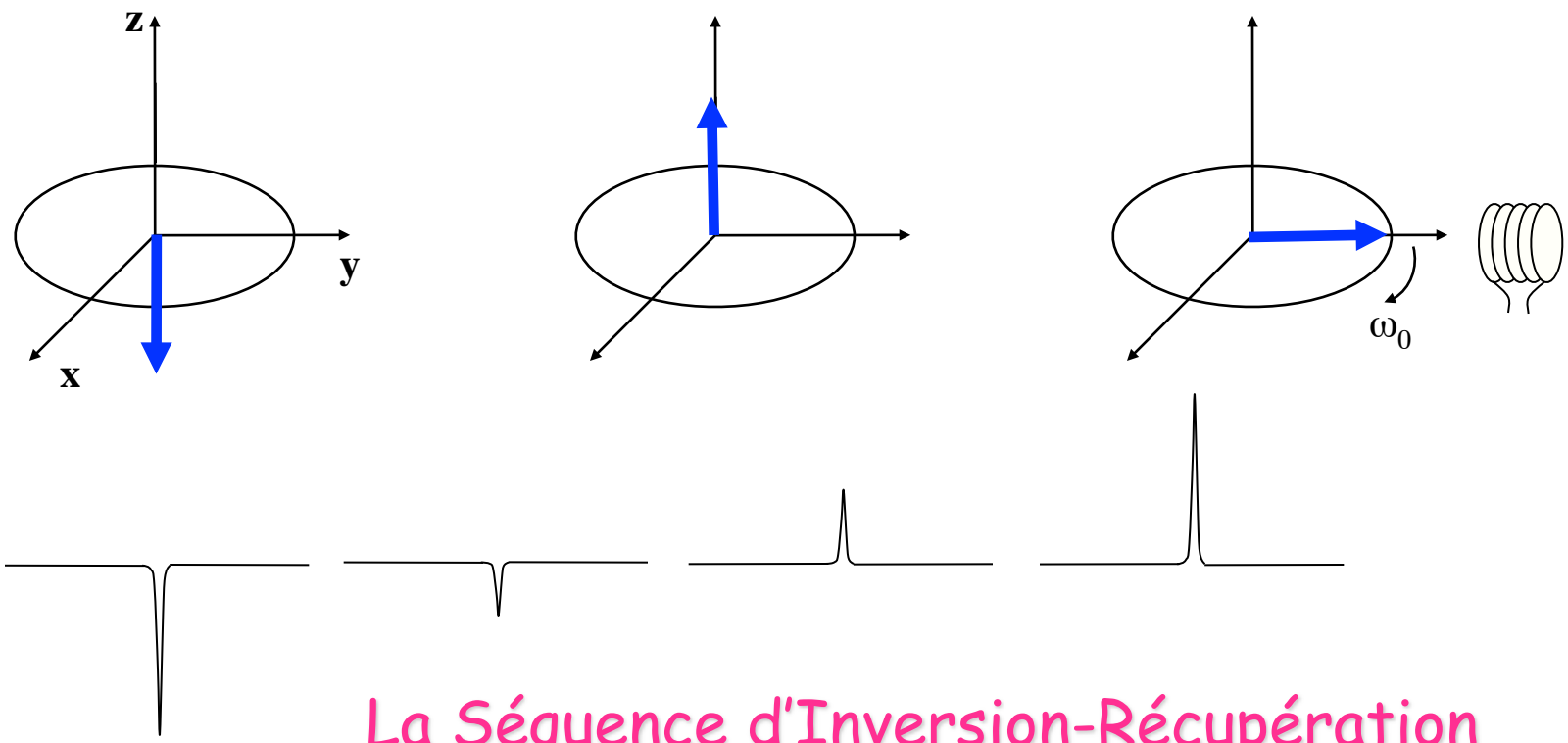
Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)



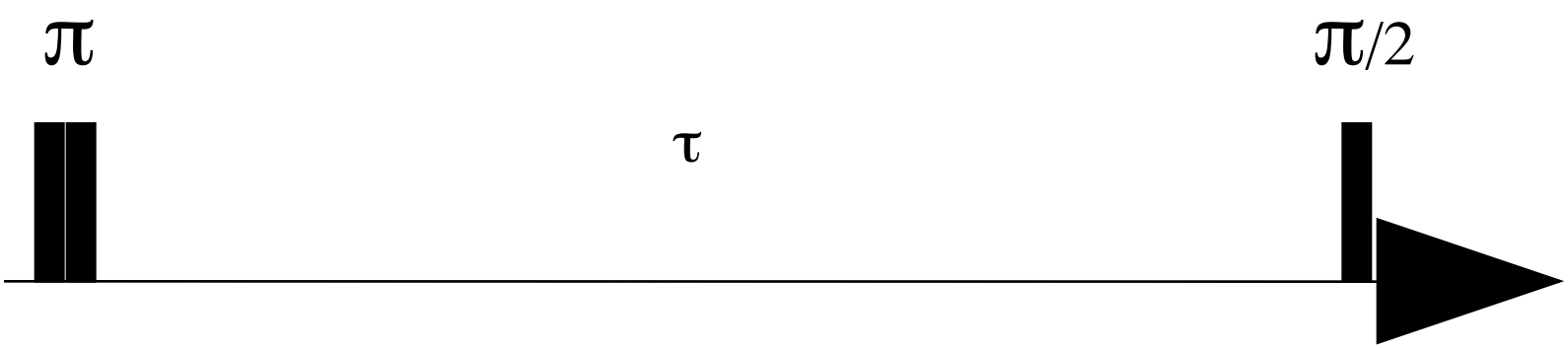


La Séquence d'Inversion-Récupération

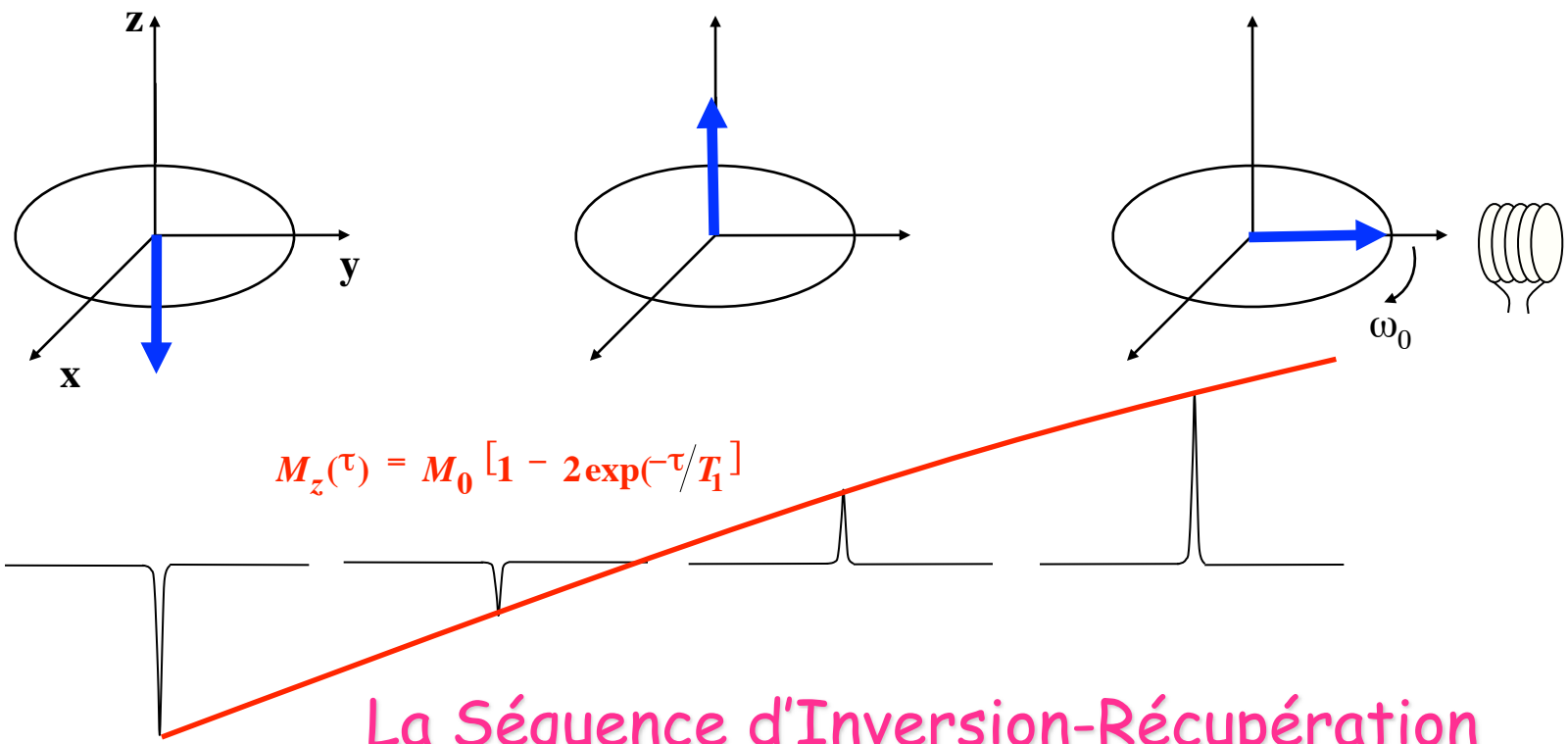
Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)



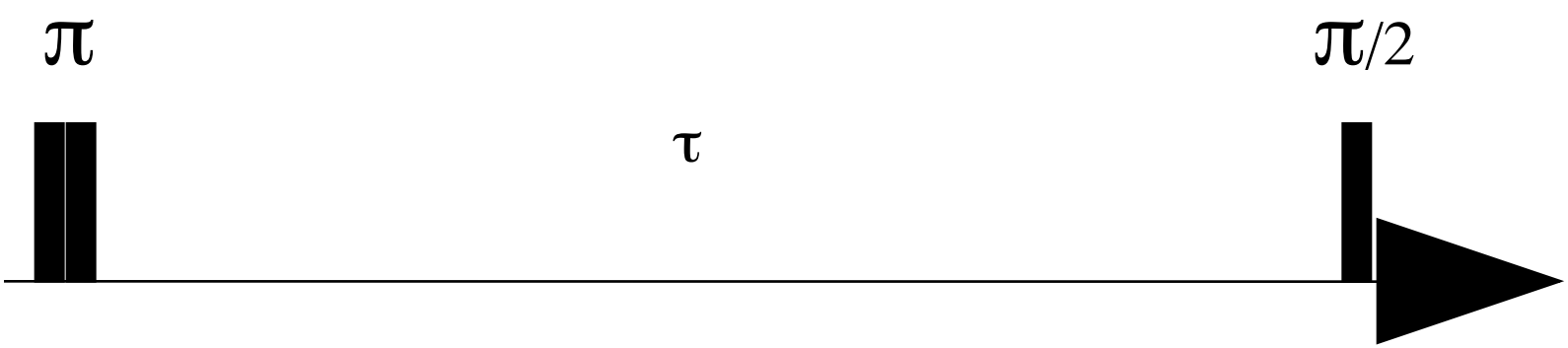
La Séquence d'Inversion-Récupération



Mesure du temps de relaxation longitudinal (T_1)

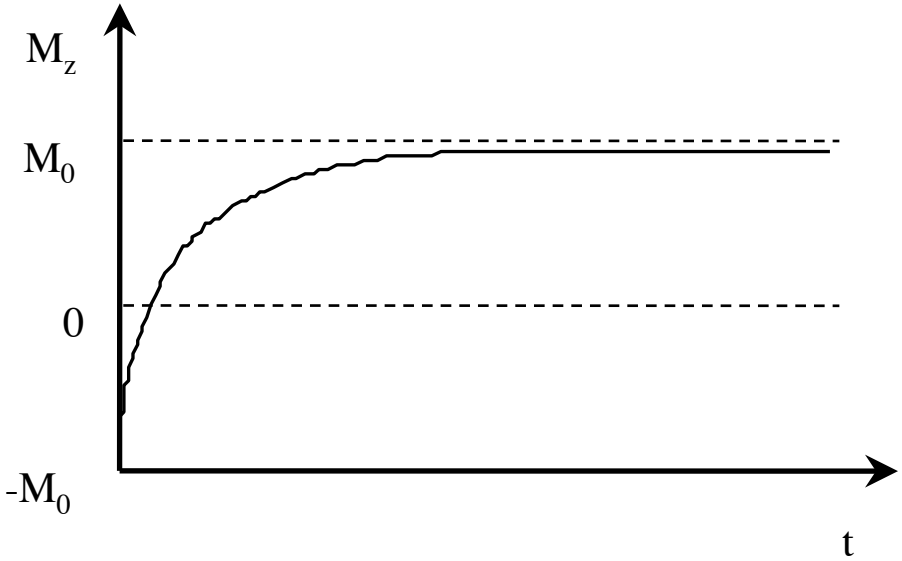


La Séquence d'Inversion-Récupération



Evolution de la composante longitudinale de l'aimantation (équation de BLOCH) :

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1}$$



Cette équation différentielle a pour solution :

$$M_z(\tau) = M_0 + \left[M_z(0) - M_0\right]\exp(-\tau/T_1)$$

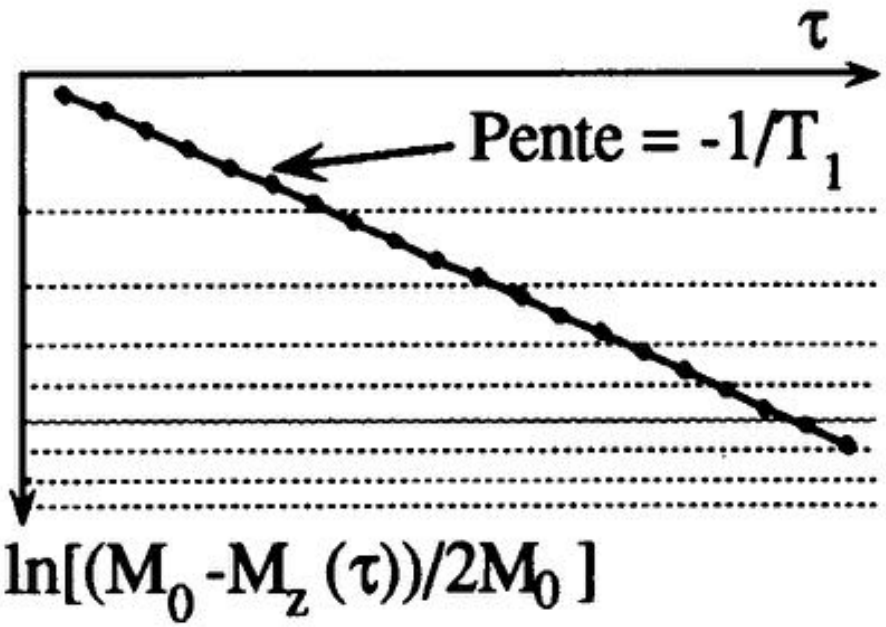
Avec : $M_z(0) = -M_0$ et $M_z(\infty) = M_0$

Soit : $M_z(\tau) = M_0\left[1 - 2\exp(-\tau/T_1\right]$

$$\frac{M_0 - M_z(\tau)}{2M_0} = \exp(-\frac{\tau}{T_1})$$

ou, sous forme logarithmique :

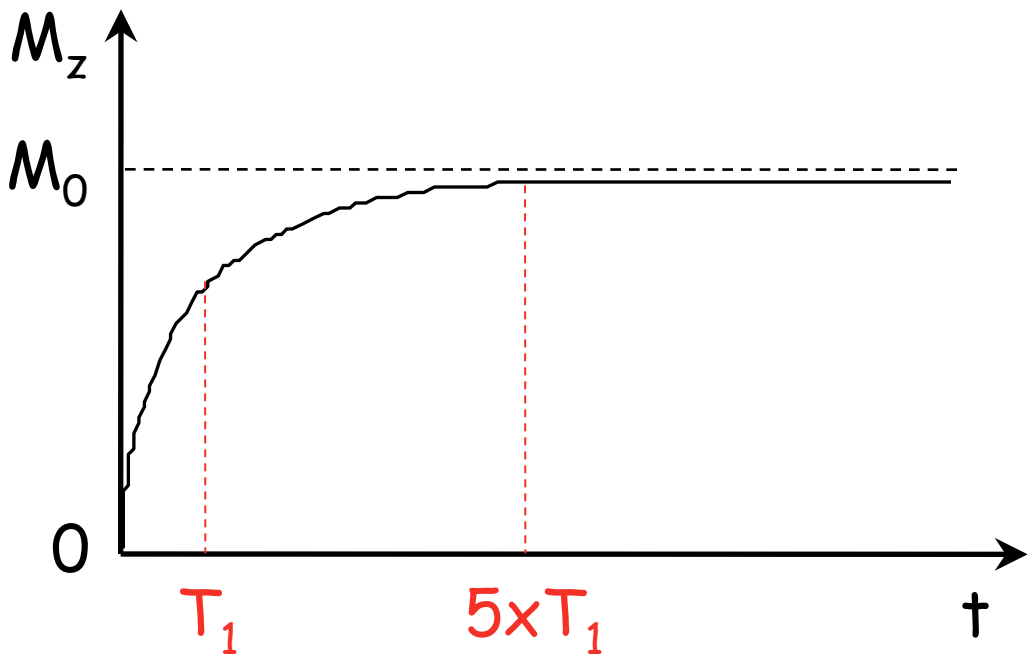
$$\ln\left[\frac{M_0 - M_z(\tau)}{2M_0}\right] = -\frac{\tau}{T_1}$$



Remarque : le passage à 0 de l'aimantation ($M_z(t) = 0$) permet une détermination rapide du T_1 :

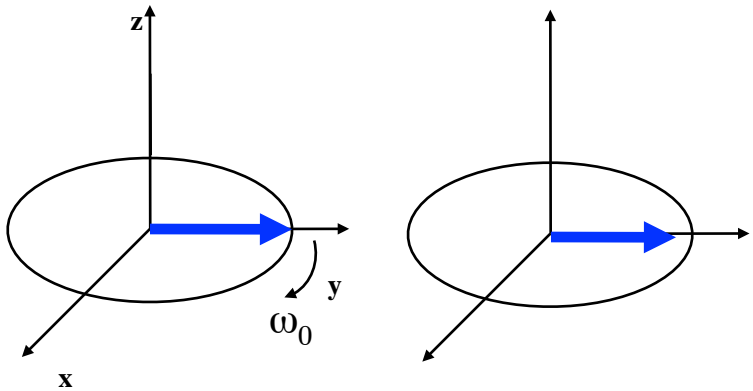
$$T_1 = \frac{\tau_{(0)}}{\ln(2)}$$

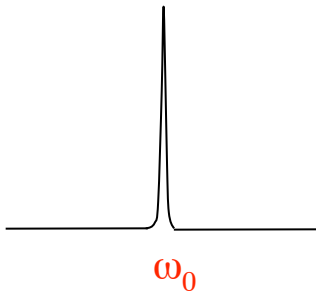
T_1 et Temps de recyclage (RD+AQ)

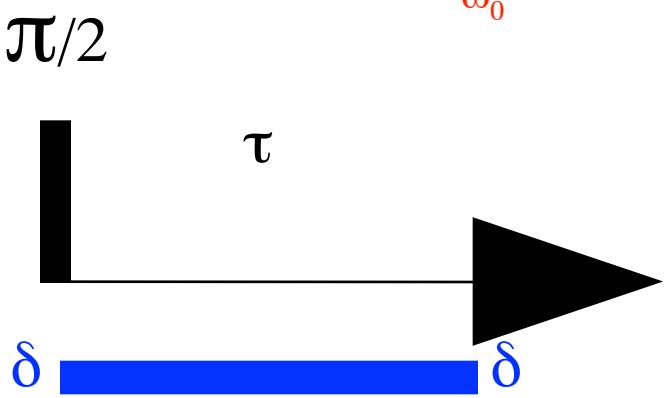


AQ+RD	q = 90°	q = 30°
5 T1	0.993 M_0	0.50 M_0
T1	0.632 M_0	0.48 M_0
0,1 T1	0.095 M_0	0.44 M_0
0,02 T1	0.020 M_0	0.43 M_0

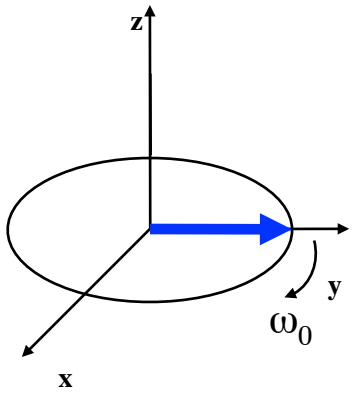
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



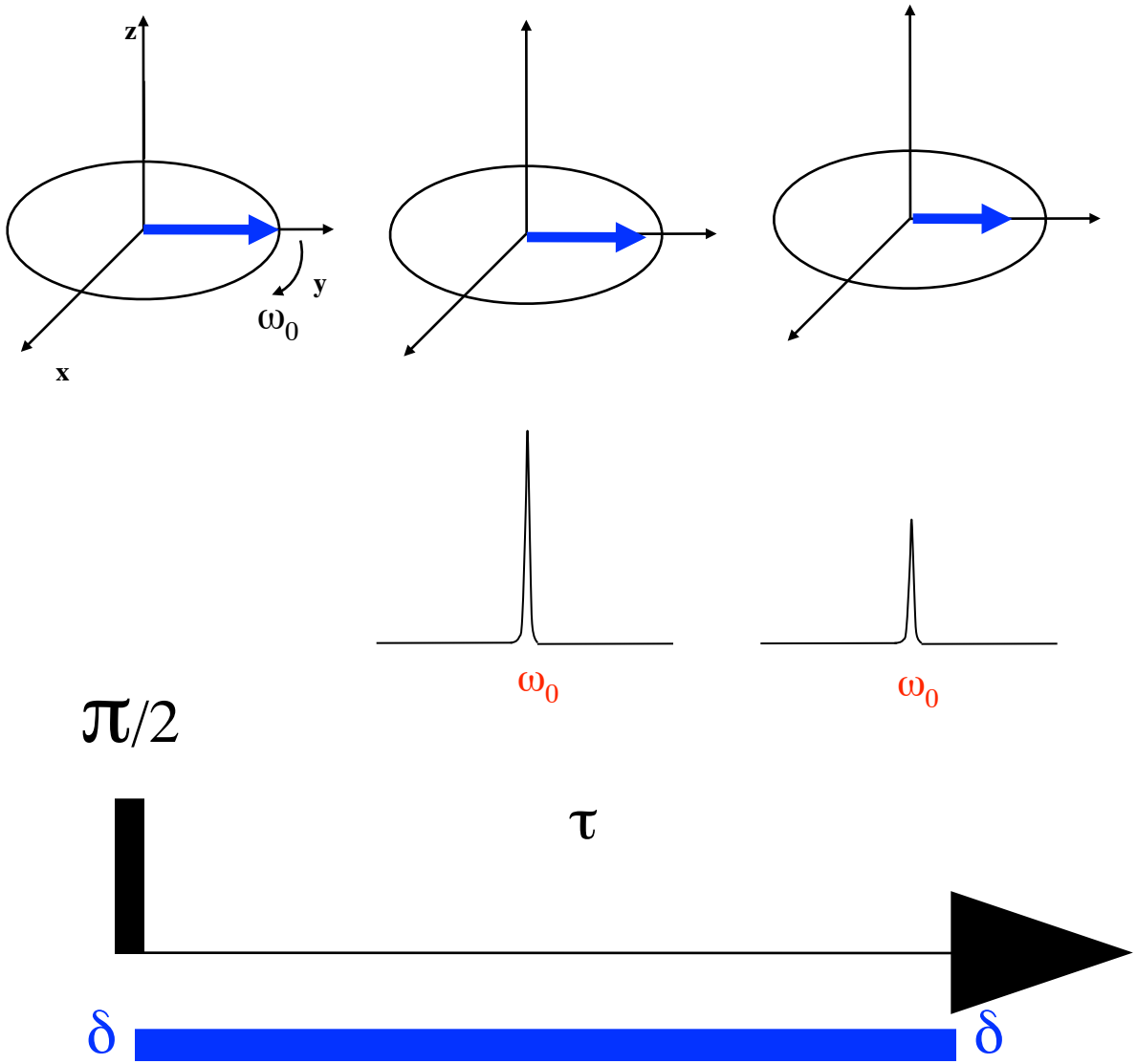




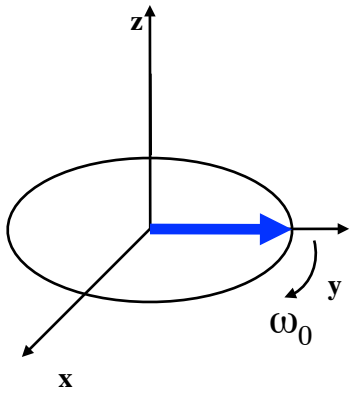
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



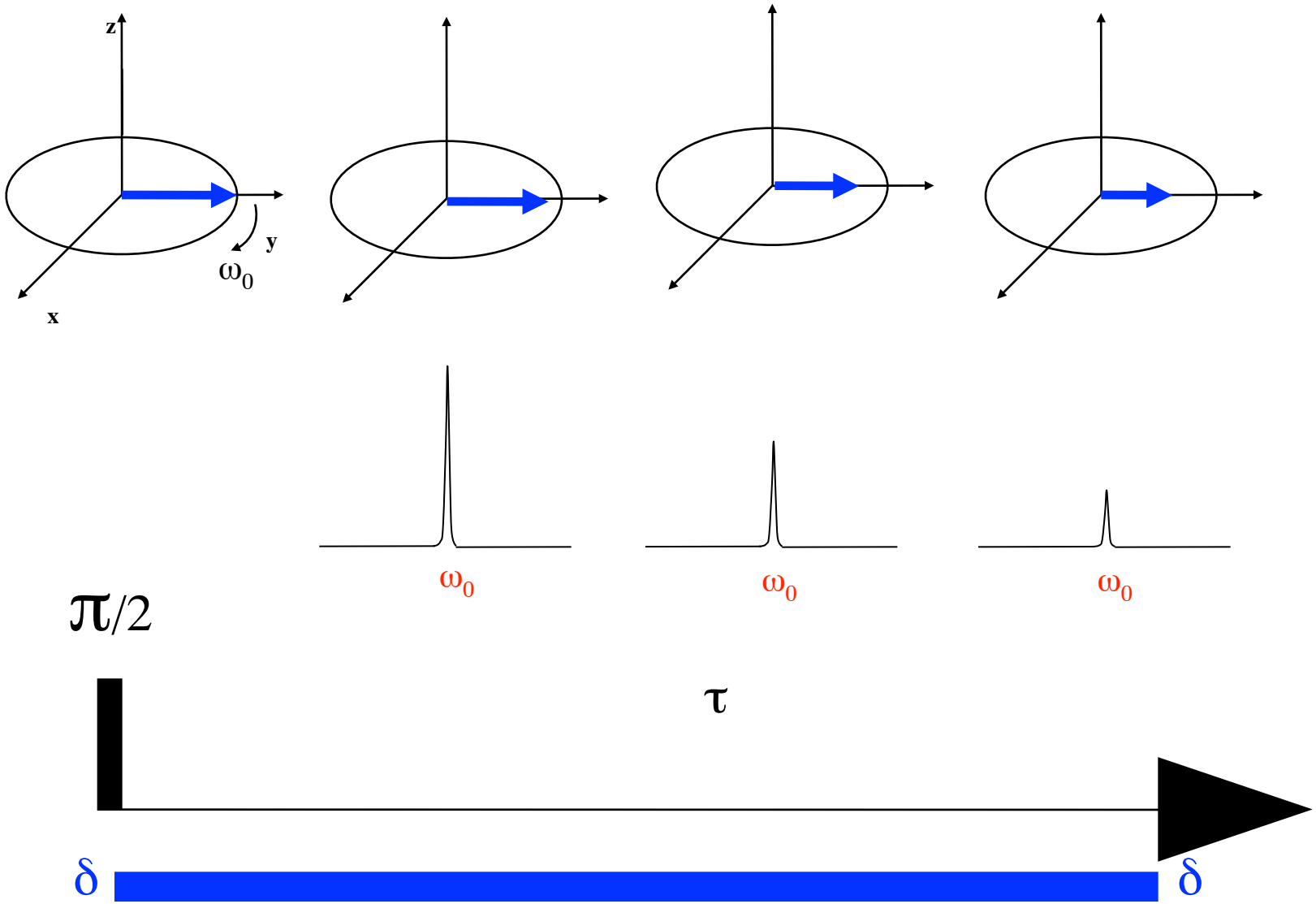
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



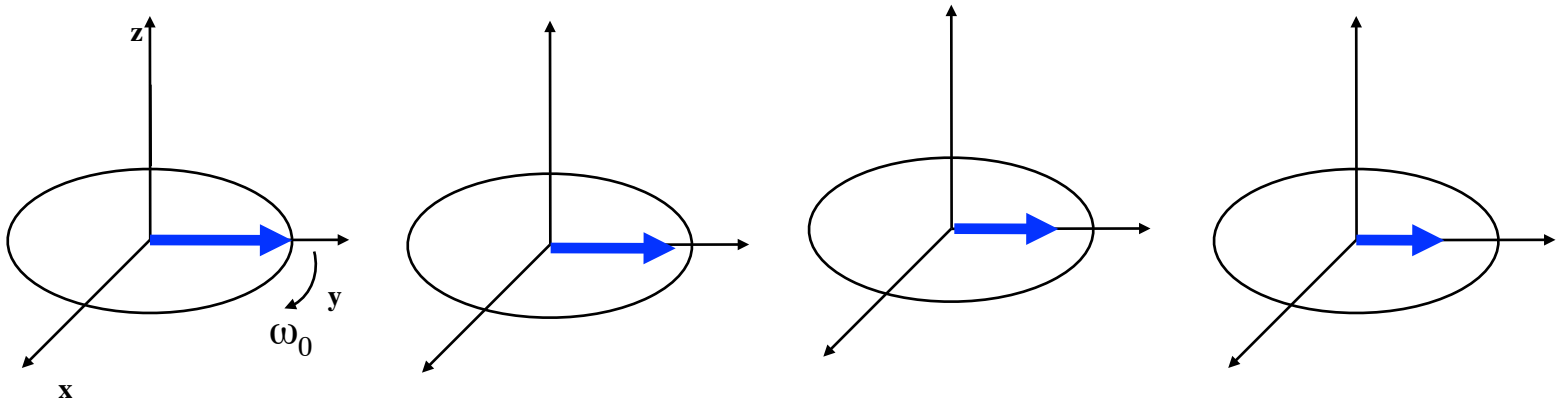
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)

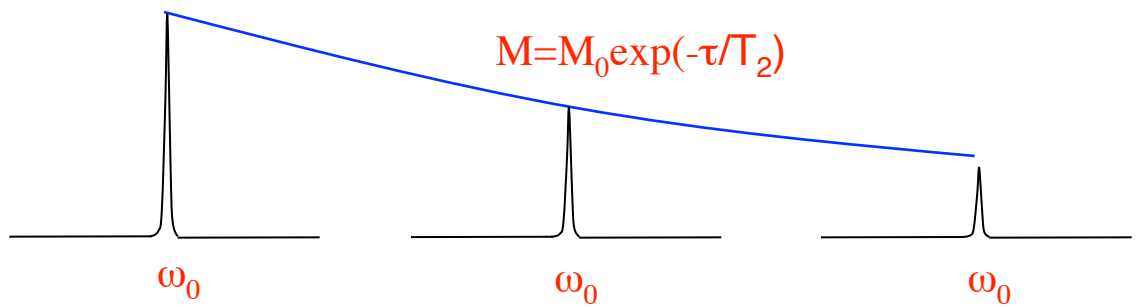


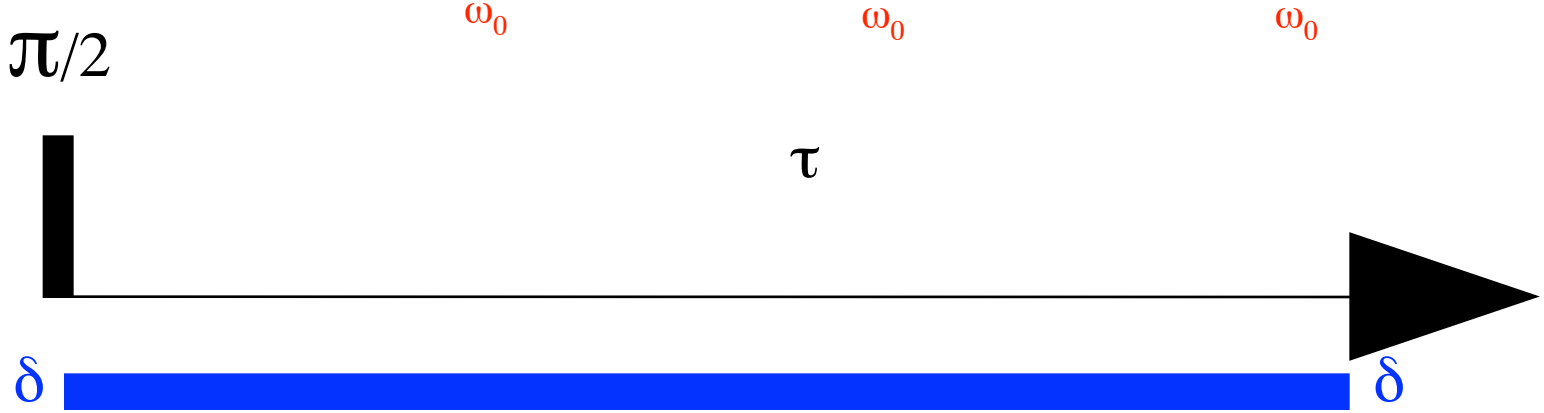
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



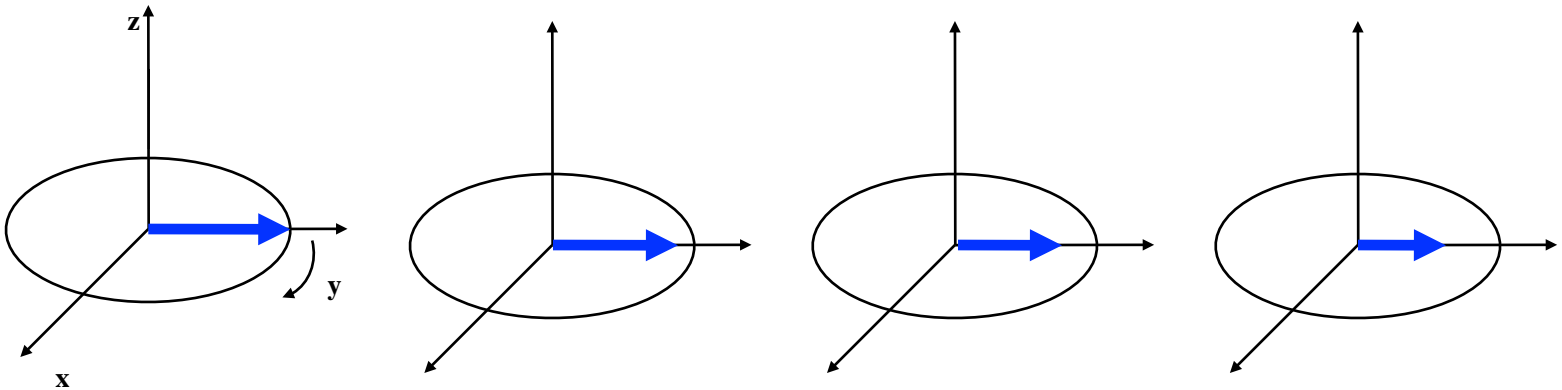
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)

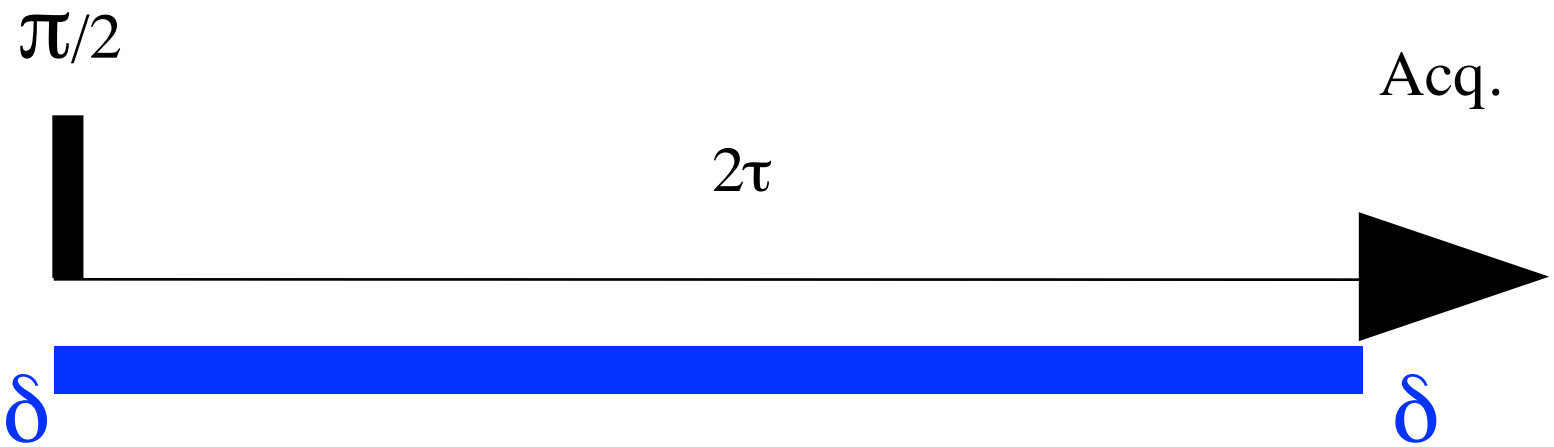




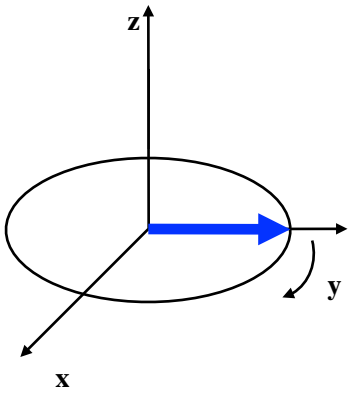


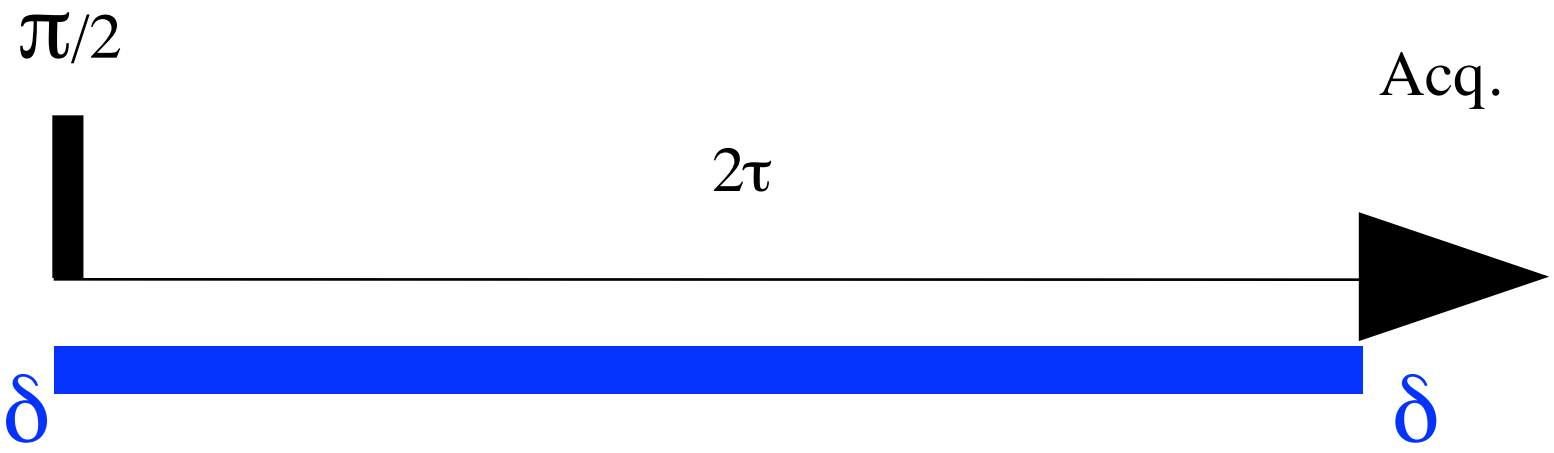
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



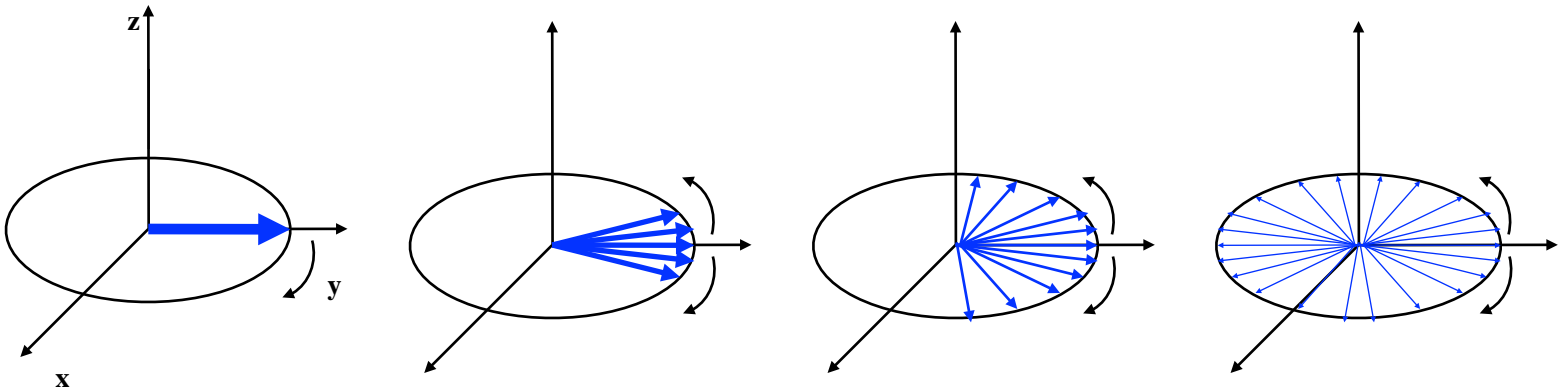


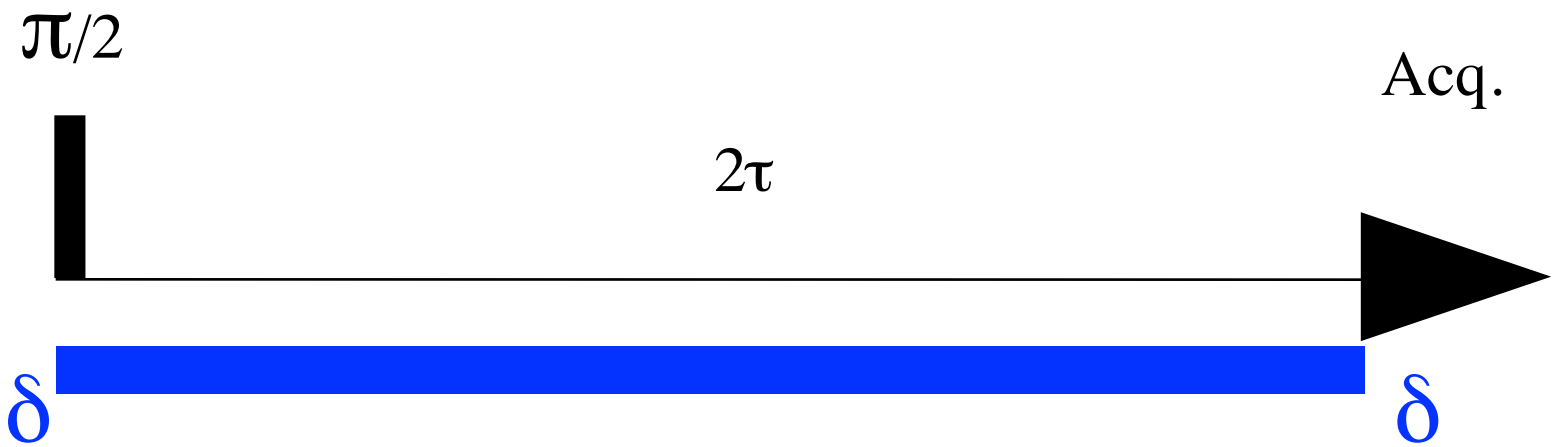
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



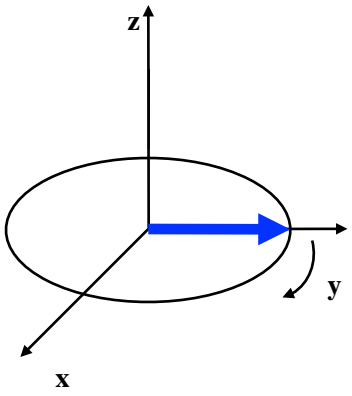


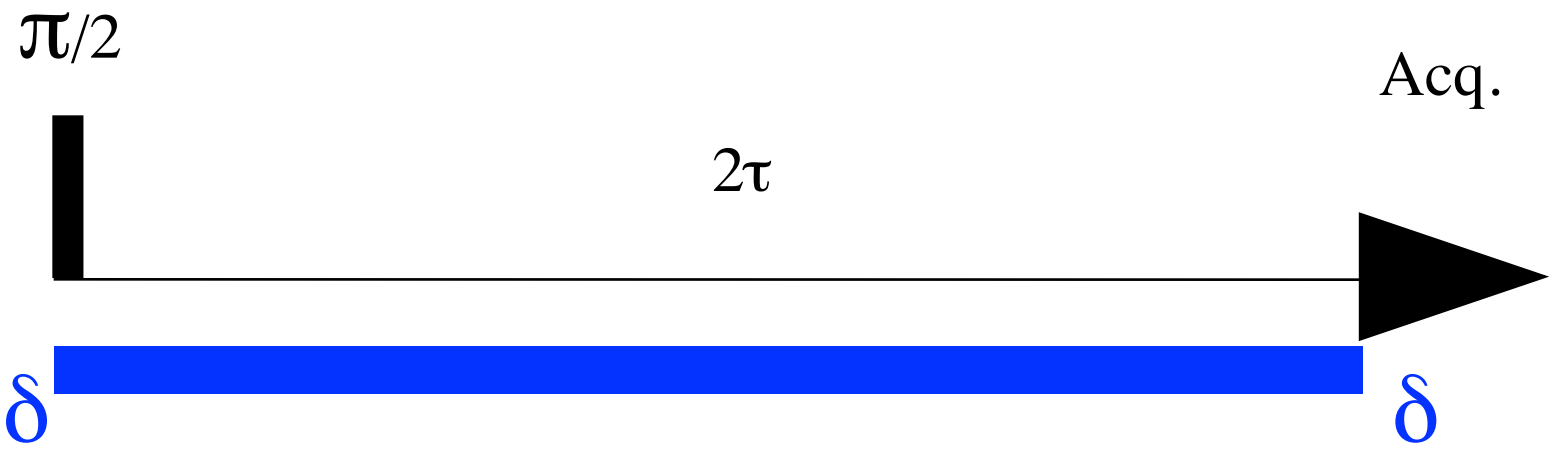
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)



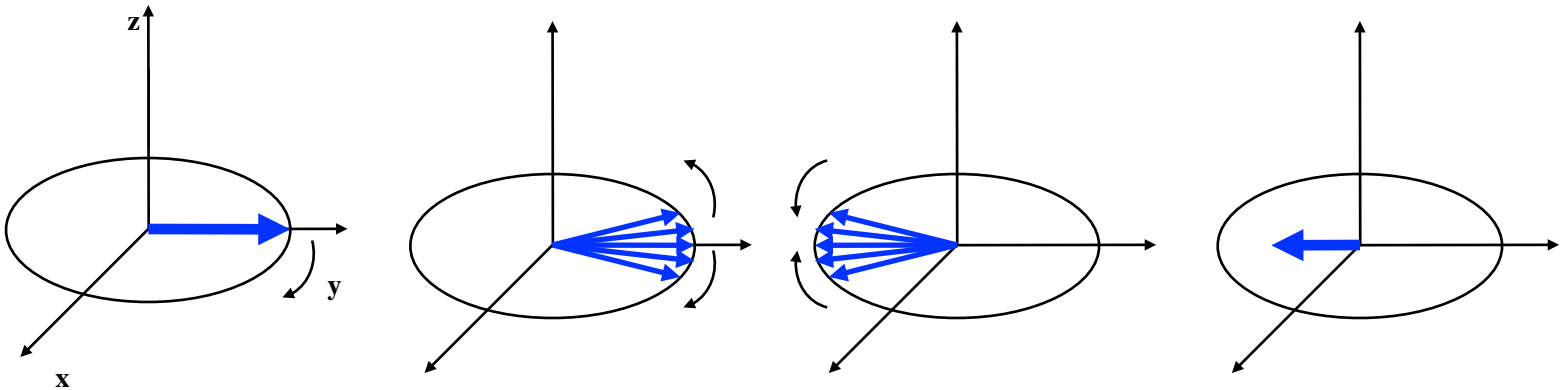


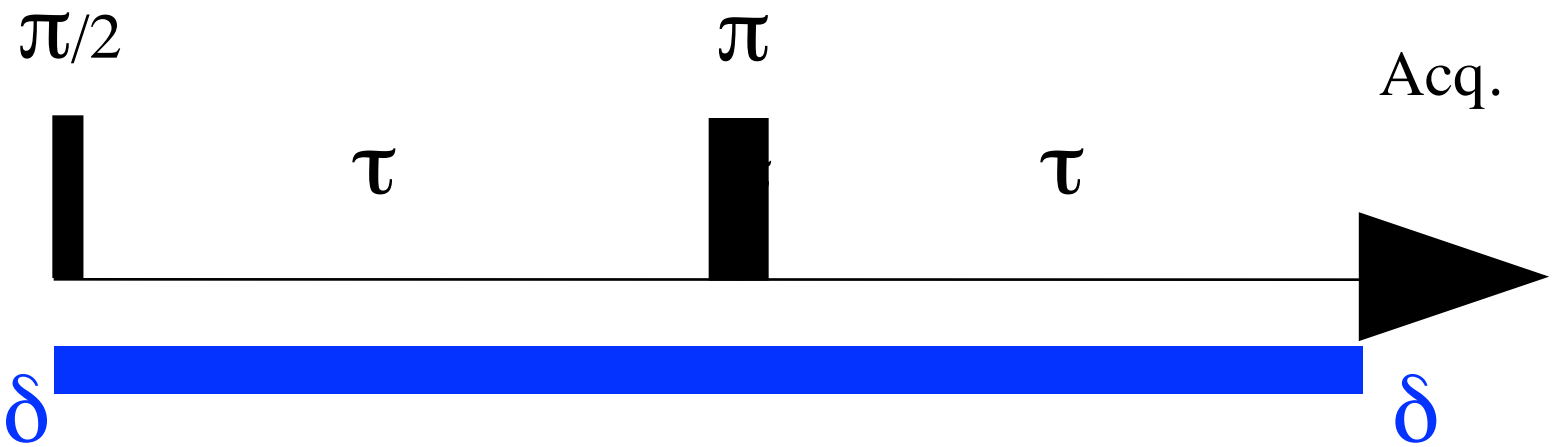
Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)





Mesure du temps de relaxation transverse (T_2)





La Séquence d'Echo de Hahn

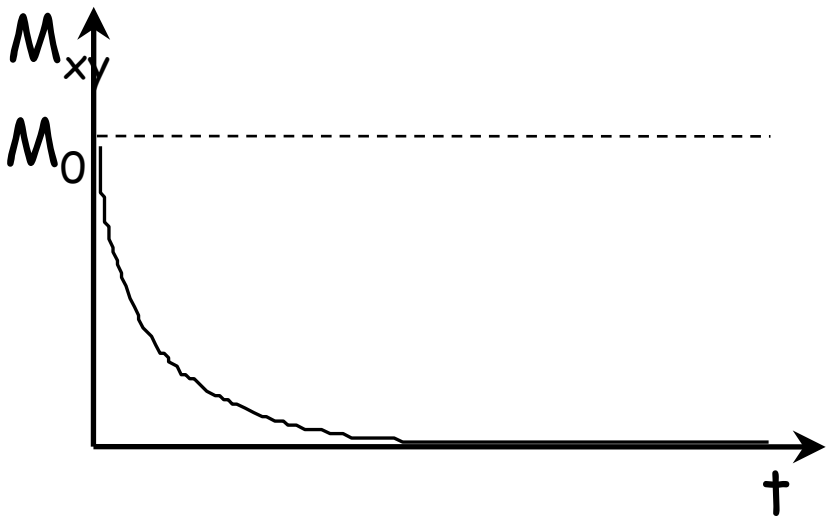
Evolution de la composante transversale del'aimantation (équation de BLOCH) :

$$\boxed{\frac{dM_{xy}}{dt} = -\frac{M_{xy}}{T_2}}$$

Après un écho (2τ), cette équation différentielle a pour solution :

$$M_{xy}(2\tau) = M_0 \exp(-2\tau/T_2)$$

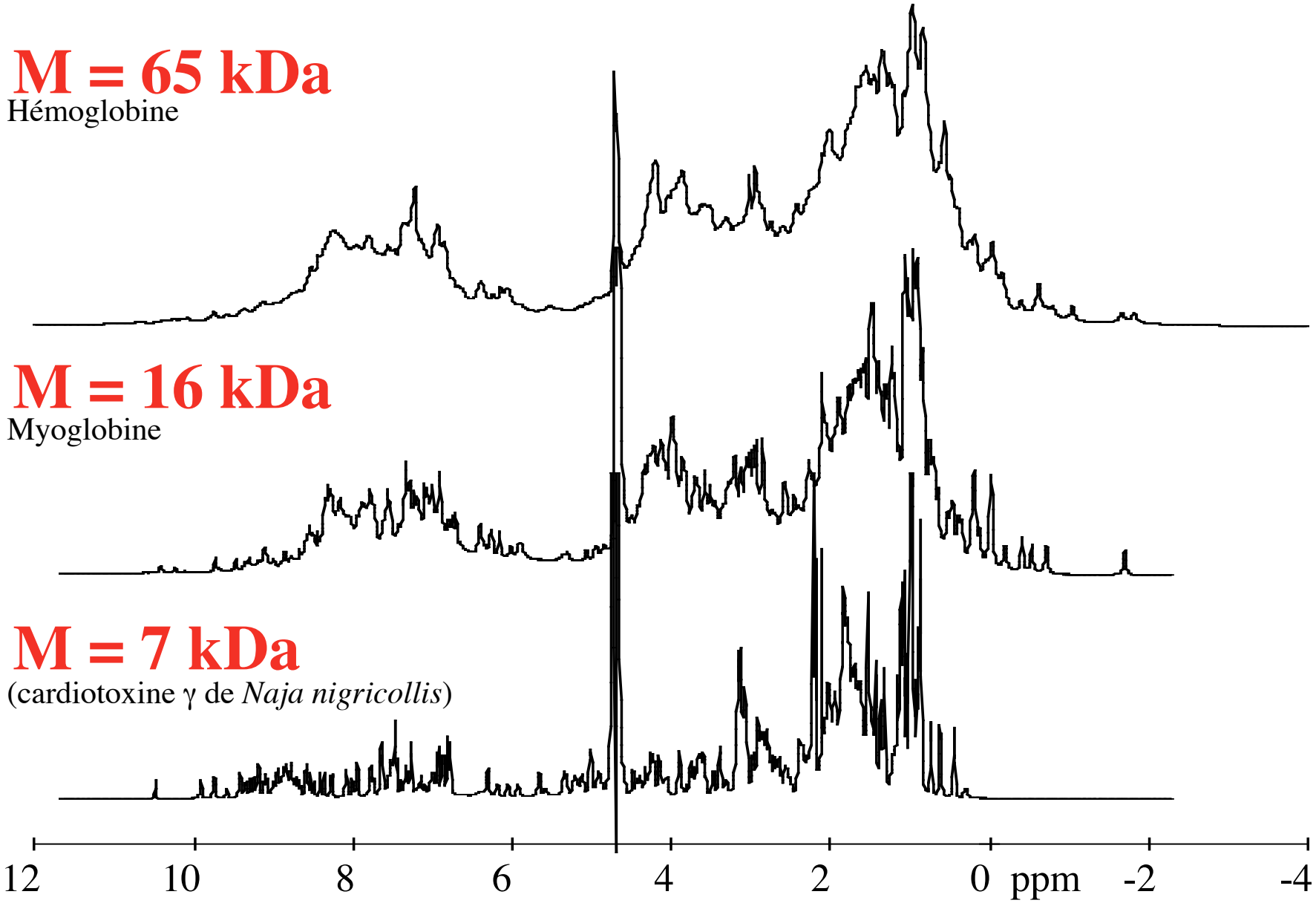
Avec : $M_{xy}(0) = M_0$



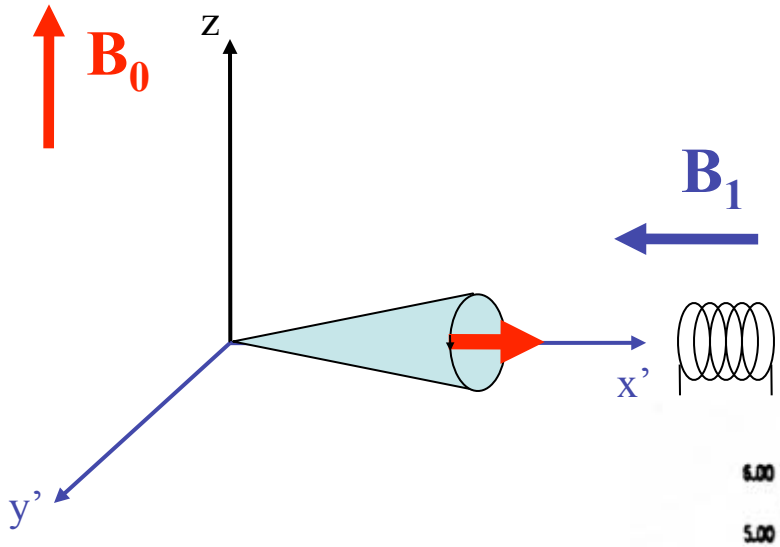
soit sous forme logarithmique :

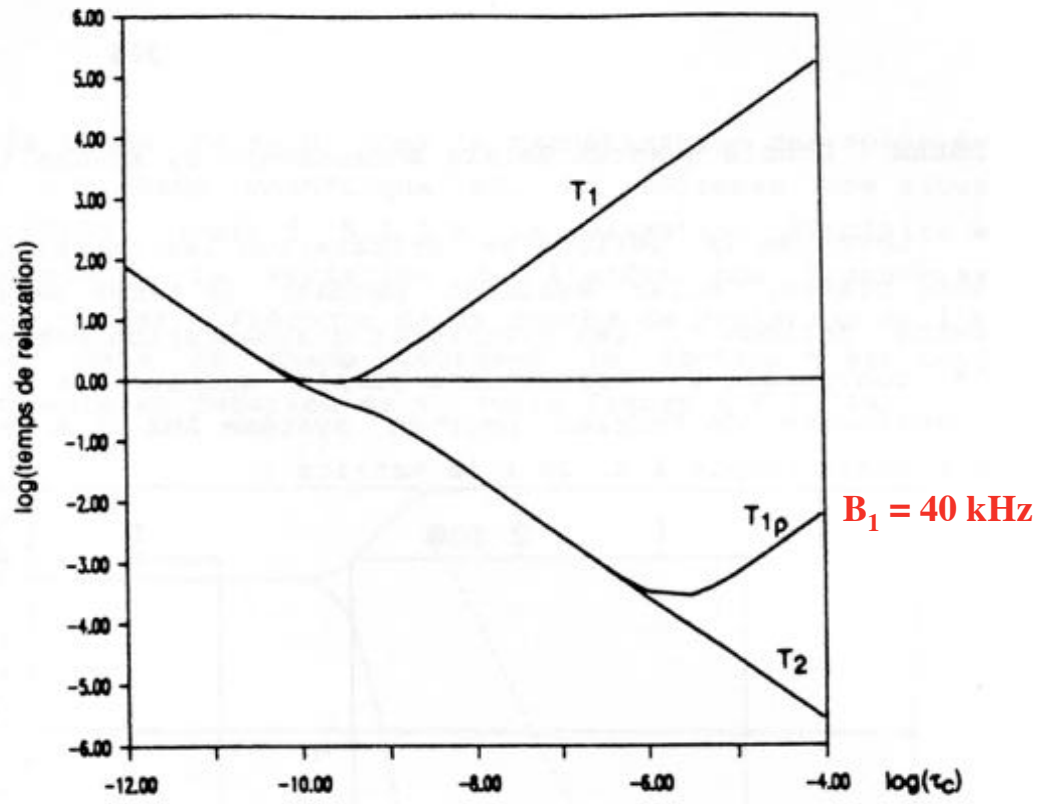
$$\ln\left[\frac{M_{xy}(2\tau)}{M_0}\right] = -\frac{2\tau}{T_2}$$

Largeur de raie



Relaxation « longitudinale » dans le référentiel tournant ($T1_\rho$)



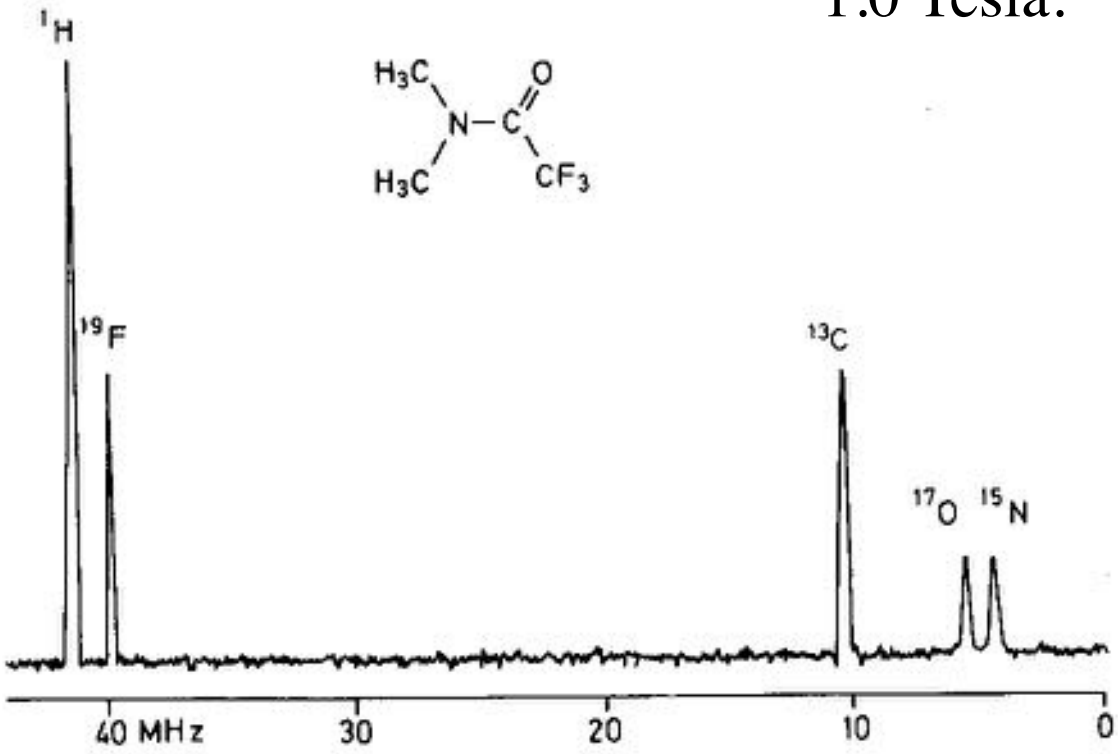


Pause…

Déplacement Chimique

3/4

Spectre RMN hypothétique du [^{15}N,^{13}C,^{17}O] diméthyltrifluoroacétamide dans un champ de 1.0 Tesla.



Relation de LARMOR

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Fréquences de résonances dans un champ de 1.0 T:

^{1}H : 42.58 MHz

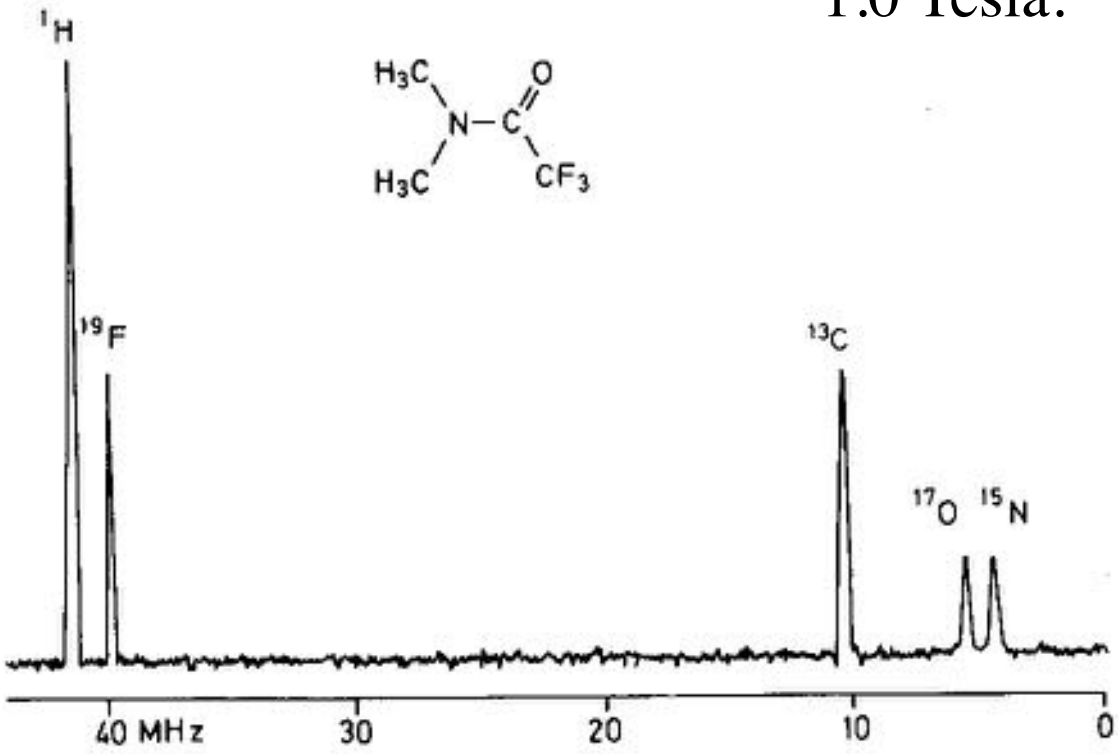
^{19}F: 40.03 MHz

^{13}C: 10.70 MHz

^{17}O: 5.77 MHz

^{15}N: 4.31 MHz

Spectre RMN hypothétique du [^{15}N,^{13}C,^{17}O] diméthyltrifluoroacétamide dans un champ de 1.0 Tesla.



Relation de LARMOR

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Fréquences de résonances dans un champ de 1.0 T:

^{1}H : 42.58 MHz

^{19}F: 40.03 MHz

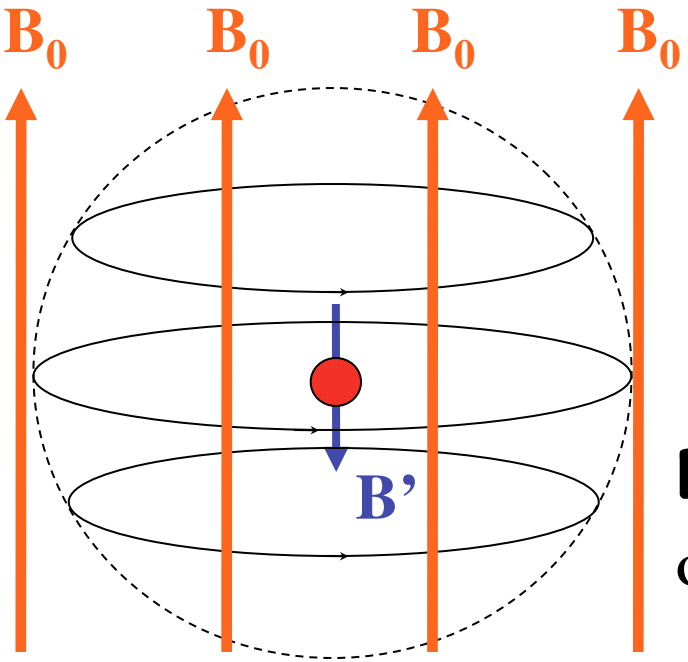
^{13}C: 10.70 MHz

^{17}O: 5.77 MHz

^{15}N: 4.31 MHz

La fréquences de LARMOR ne dépend que du champ statique B_0 et du γ du noyau observé…

Champ local et « Blindage Nucléaire »

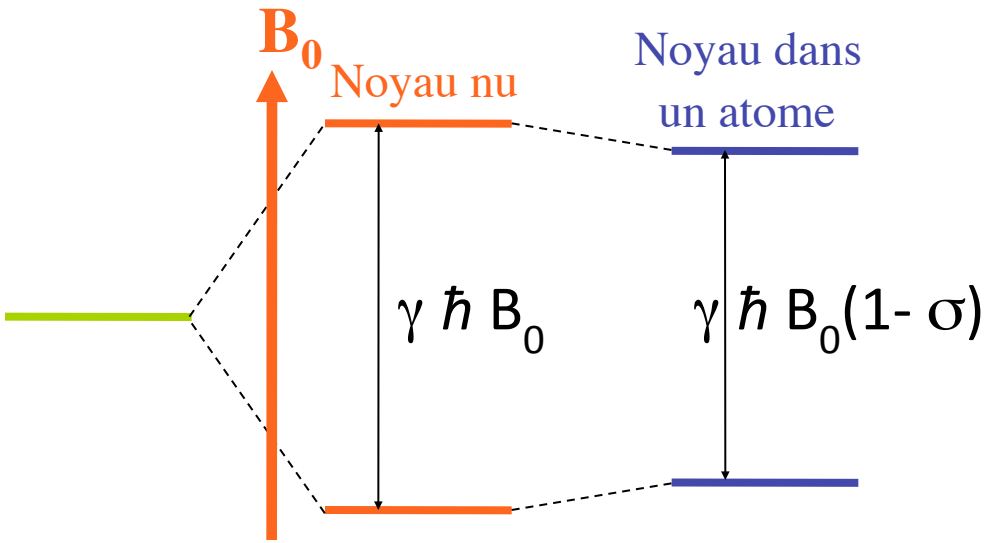


$$B = B_0 - B' = B_0(1-\sigma)$$

B = Champ «Local »

σ = constante d'écran

$$\nu = \frac{\gamma B_0(1-\sigma)}{2\pi}$$



Le déplacement chimique

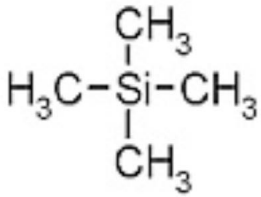
C'est une quantification de l'effet de champ local, rendue indépendante du champ B_0: on ne mesure plus la fréquence absolue du noyau, mais la différence de fréquence avec un noyau référence.

$$\boxed{\delta_{obs} = \frac{\nu_{obs} - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \times 10^6 \approx \frac{\nu_{obs} - \nu_{ref}}{\nu_0} \times 10^6 \text{ ppm}}$$

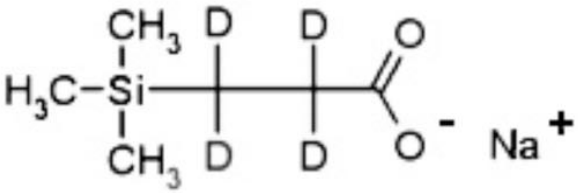
Contrairement à la fréquence de résonance, le déplacement chimique ne dépend plus du champ B_0!

Ex: un proton qui résonne à 3000 Hz (ν_{obs}) de la substance de référence ($\nu_{ref} = 0$) dans un champ magnétique de 11.75 T (ν_0 = 500 MHz) aura un déplacement chimique δ_{obs} de:

$$\delta_{obs} = \frac{3000 - 0}{500 \times 10^6} \times 10^6 = 6 \text{ ppm}$$

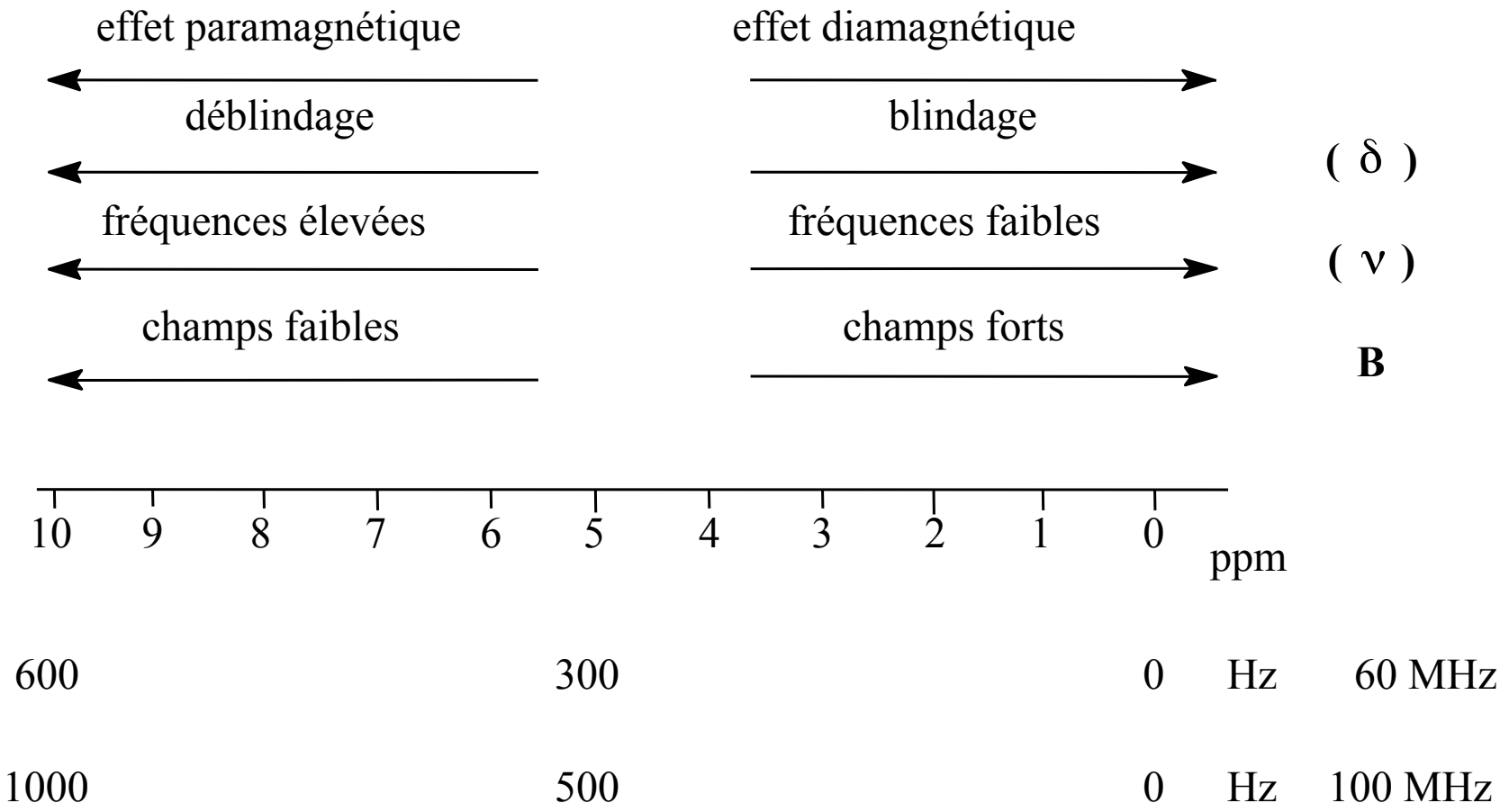


TMS : tretra methyle silane
(insoluble dans l'eau)



TSP : 3-(Trimethylsilyl)- Propionic acid-D4, sodium salt

CONVENTIONS



Les Origines du Déplacement Chimique

- Les Courants Diamagnétiques Locaux:

Ils sont liés à la densité électronique autour du noyau : plus la densité électronique sera importante, plus le blindage sera important, et plus le déplacement chimique δ sera faible.

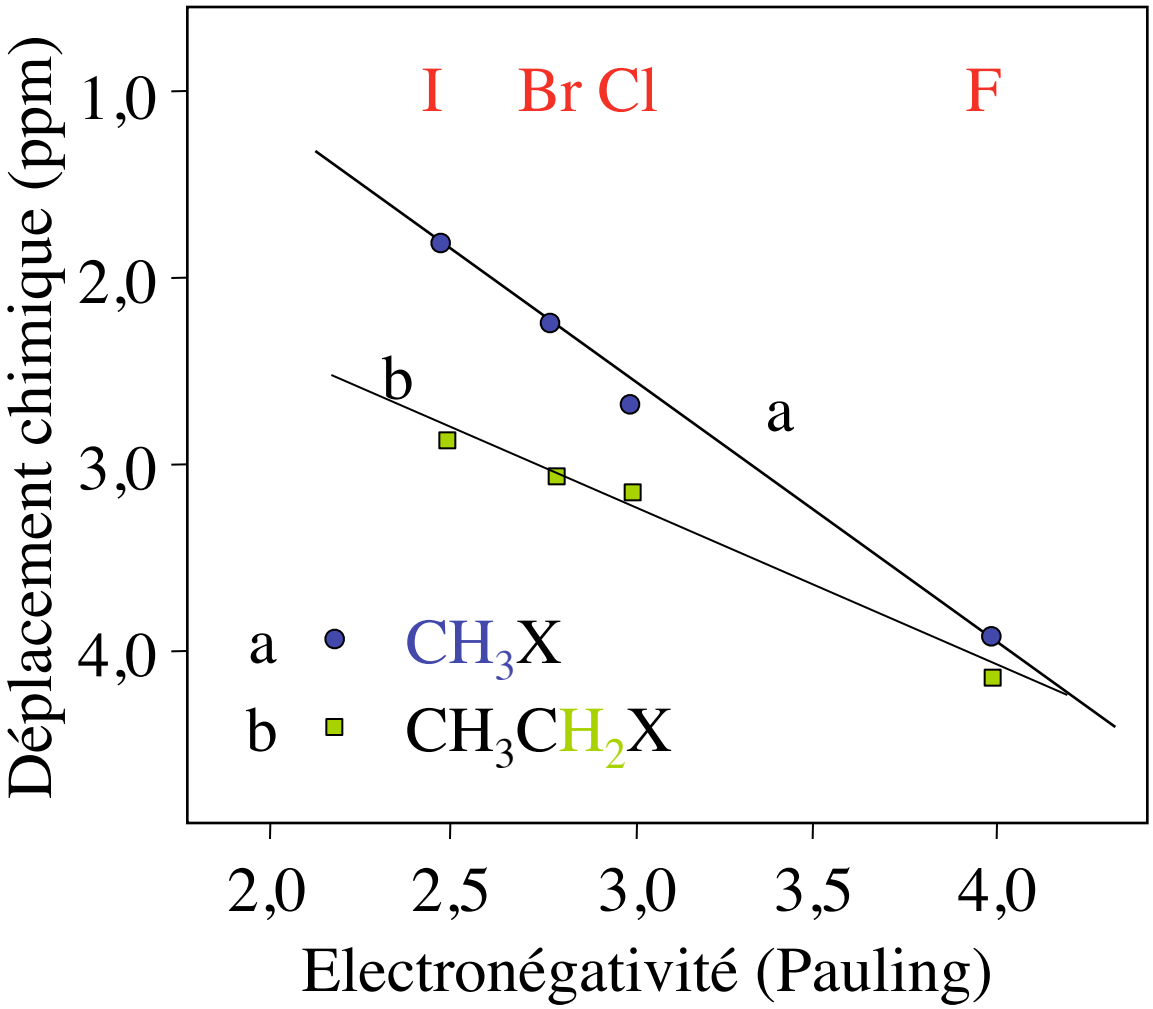
A l'intérieur d'une molécule, les effets inductif et mésomère sont à l'origine de variations de δ car ils contribuent à modifier la répartition électronique autour des différents noyaux.

Influence de la liaison à un halogène :

	CH_3F	CH_3Cl	CH_3Br	CH_3I	CH_3H
δ (CH3)	4,13	2,84	2,45	1,98	0,13
E (Pauling)	4,0	3,0	2,8	2,5	2,1

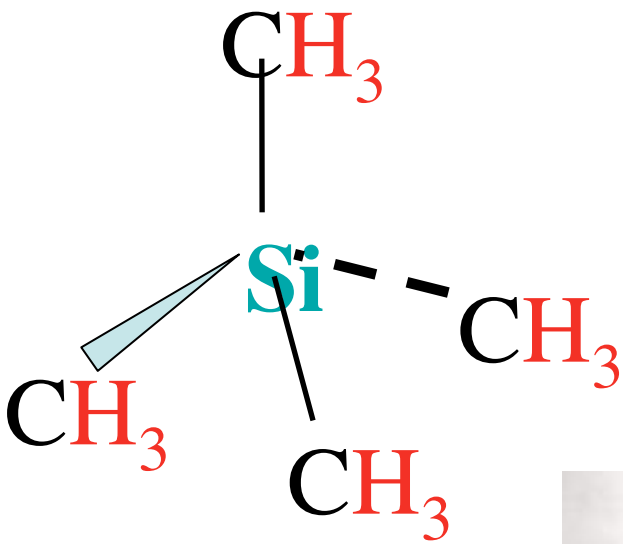
Plus, l'halogène est électronégatif, plus il va dépeupler le groupement méthyle de ses électrons, et plus les protons du méthyle seront déblindés.

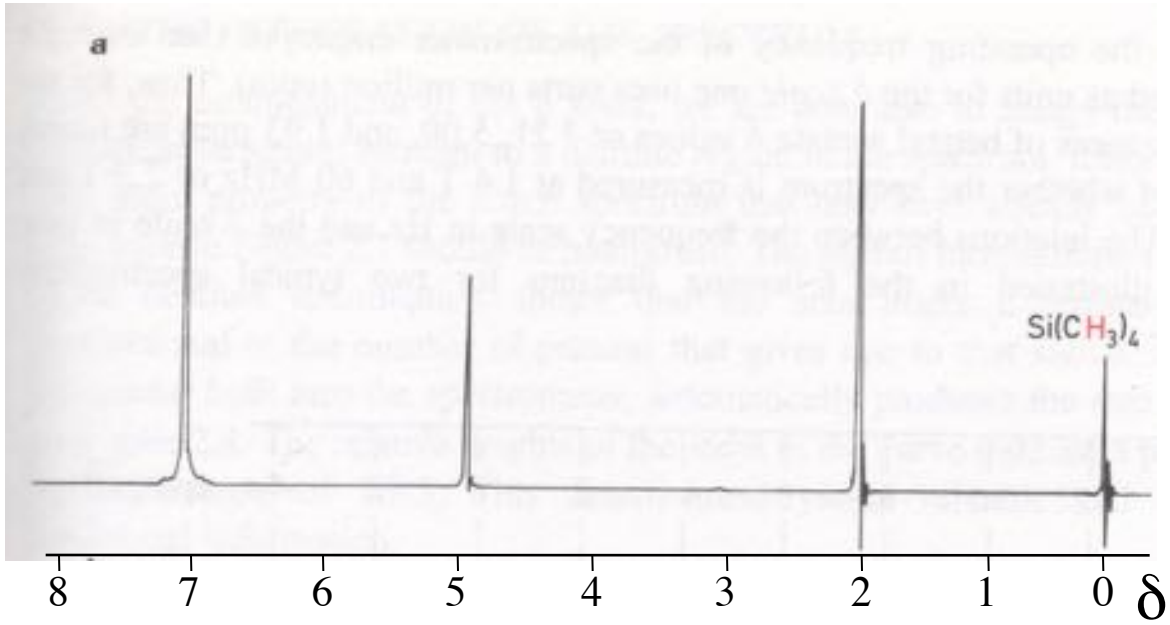
Influence de la liaison à un halogène :



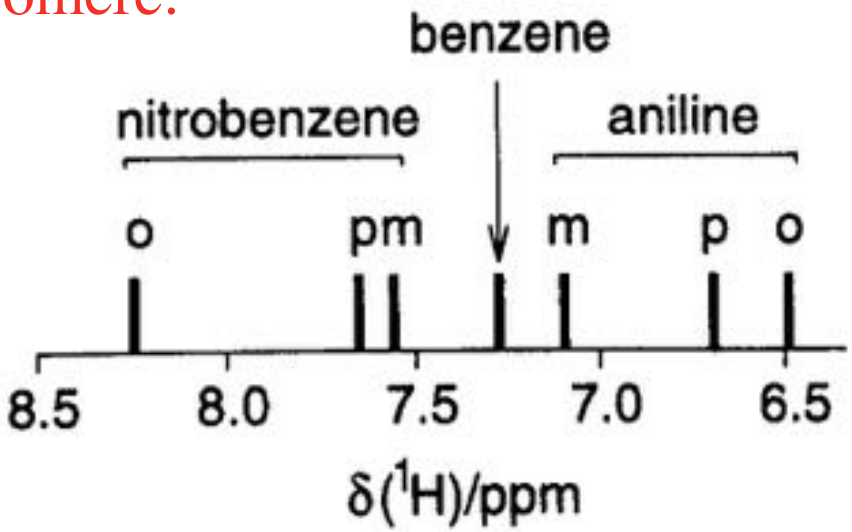
Plus, l'halogène est électronégatif, plus il va dépeupler le groupement voisin de ses électrons, et plus les protons de ce groupement seront déblindés.

- Les dérivés Silylés : le tétraméthylsilane (TMS):



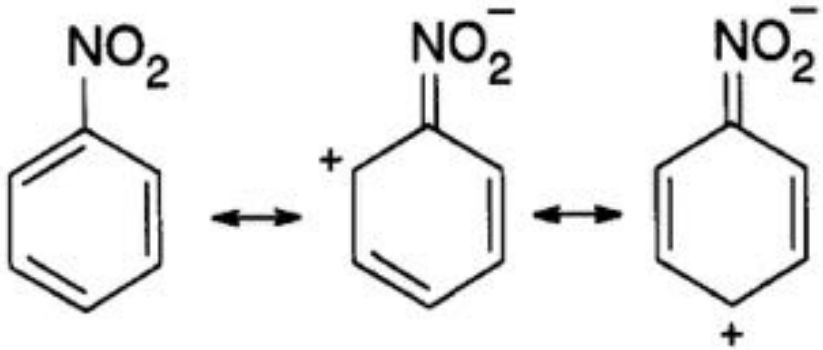


Influence de l'effet mésomère:



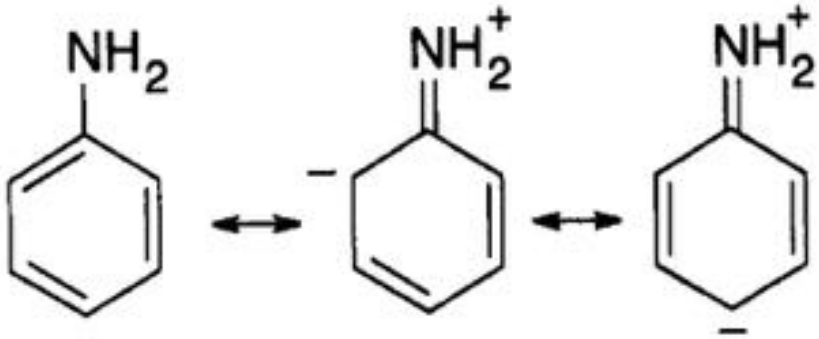
NO_2 : électro-attracteur

positions (+) => déblindage



NH_2 : électro-donneur

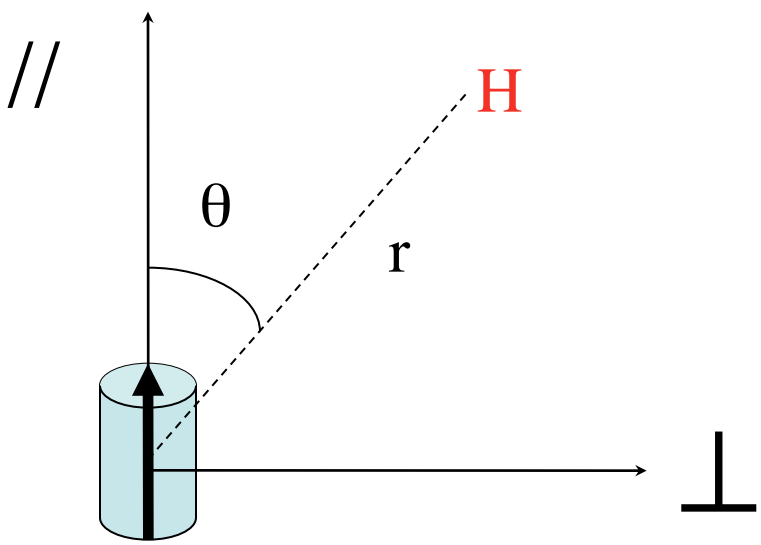
positions (-) => blindage

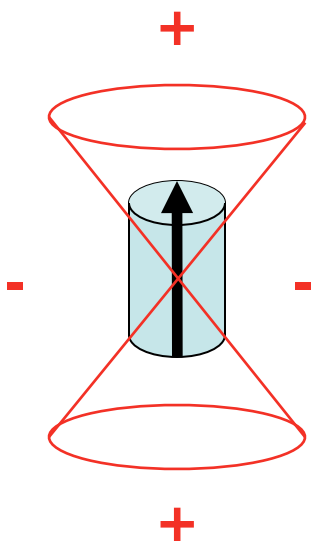


- Influence des groupements voisins (σ'):

Un noyau peut être blindé ou déblindé par la circulation des électrons dans un groupe d'atomes voisins si ce groupe d'atomes présente une anisotropie de susceptibilité magnétique.

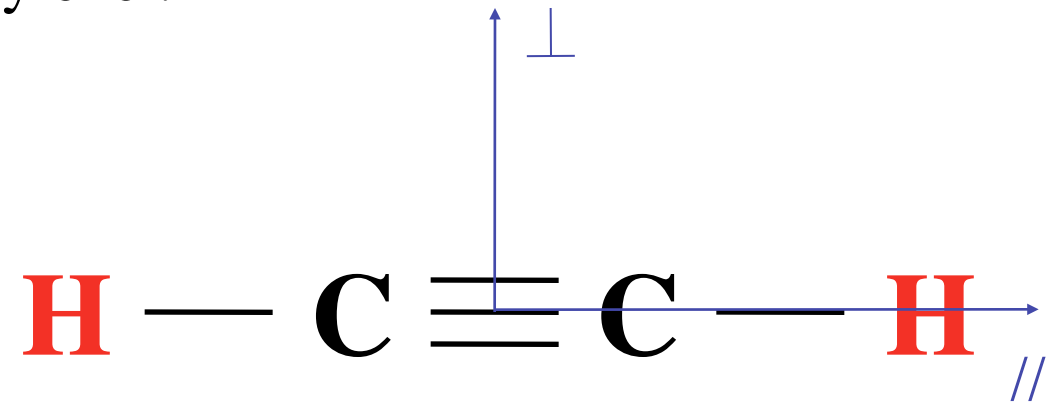
Si cette anisotropie est de symétrie cylindrique ($\chi_{par} \neq \chi_{per}$), le groupement va se comporter comme un petit aimant :

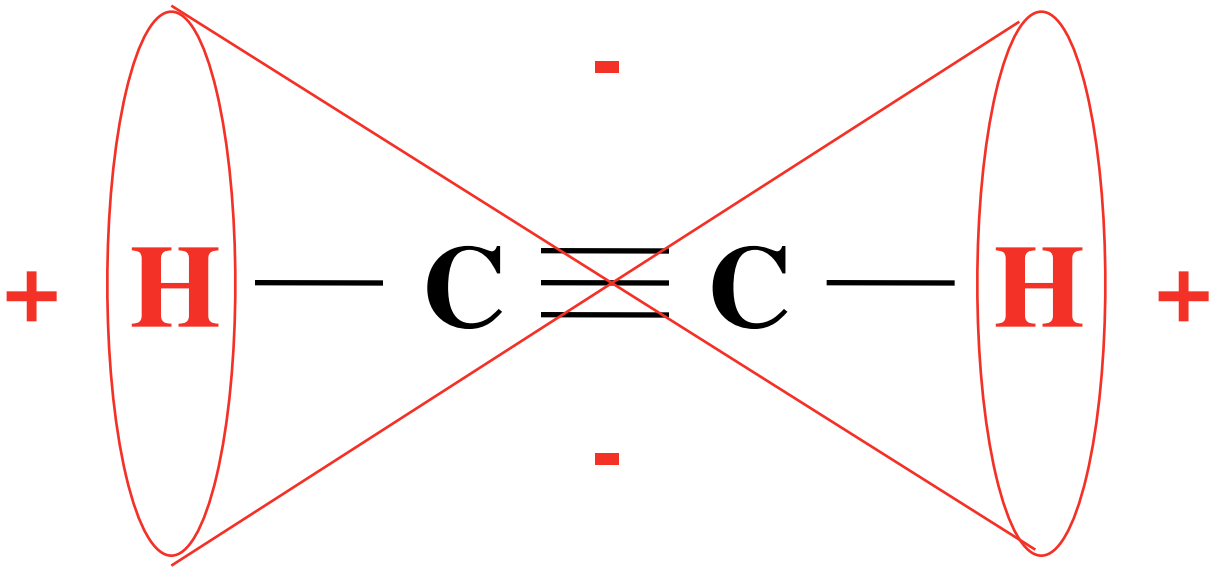




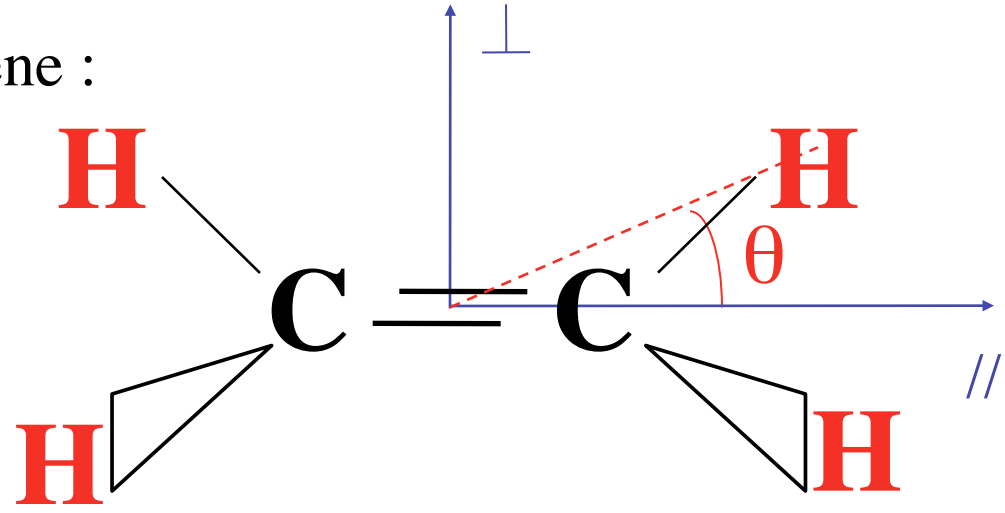
Dépend de r et de thêta

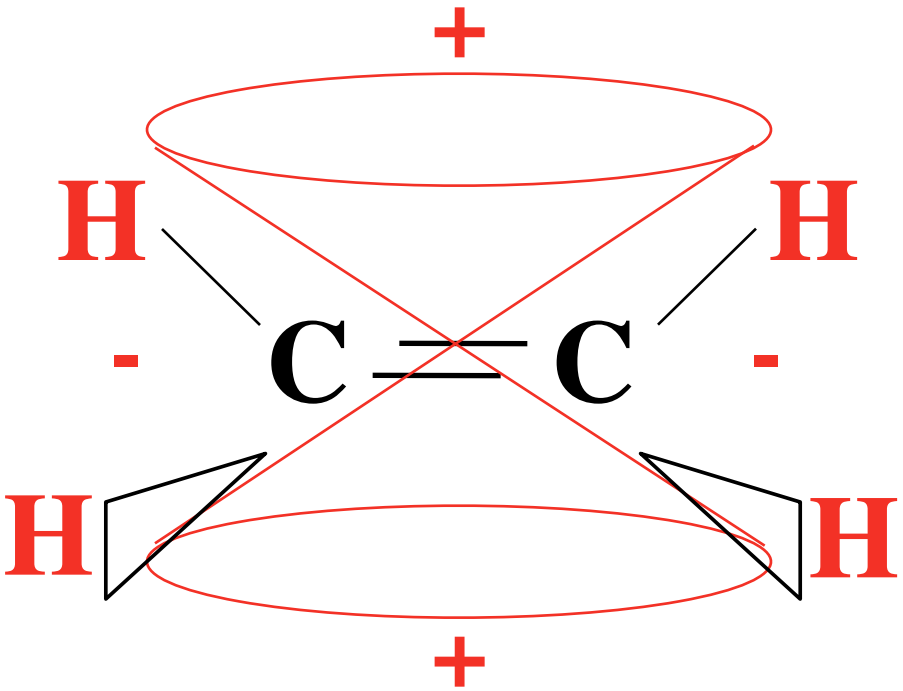
Cas de l'acétylène :



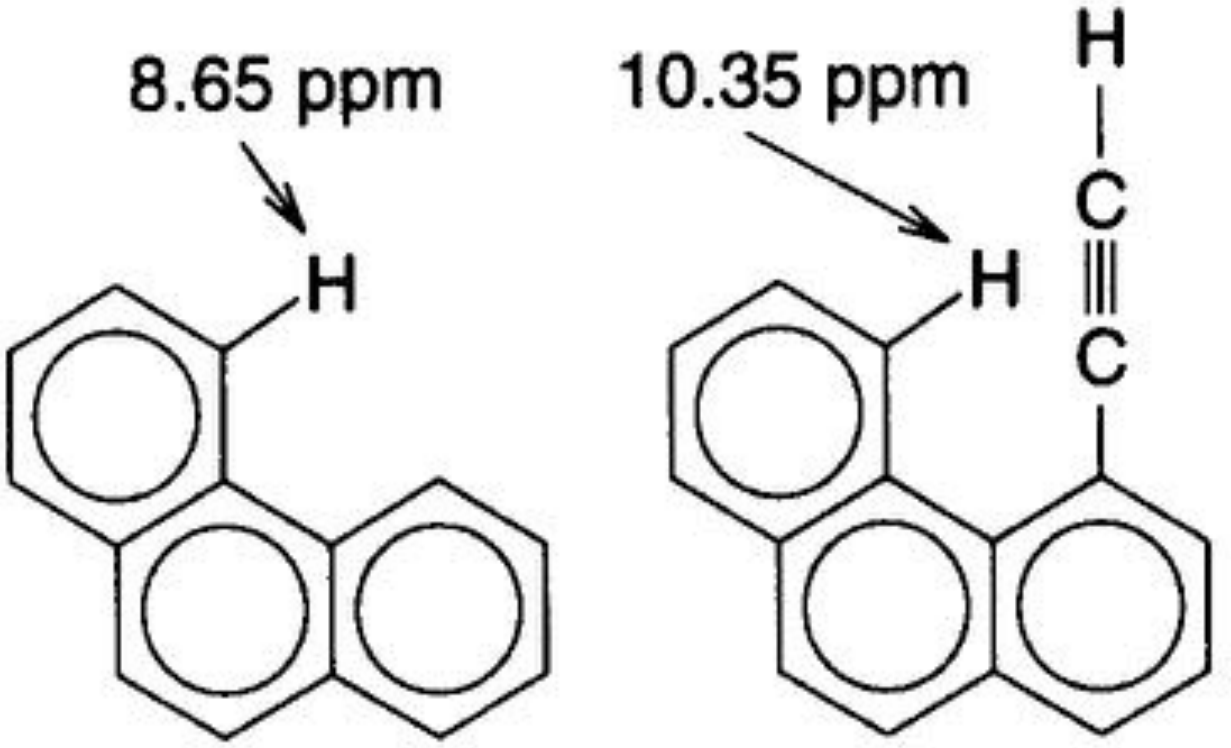


Cas de l'éthylène :



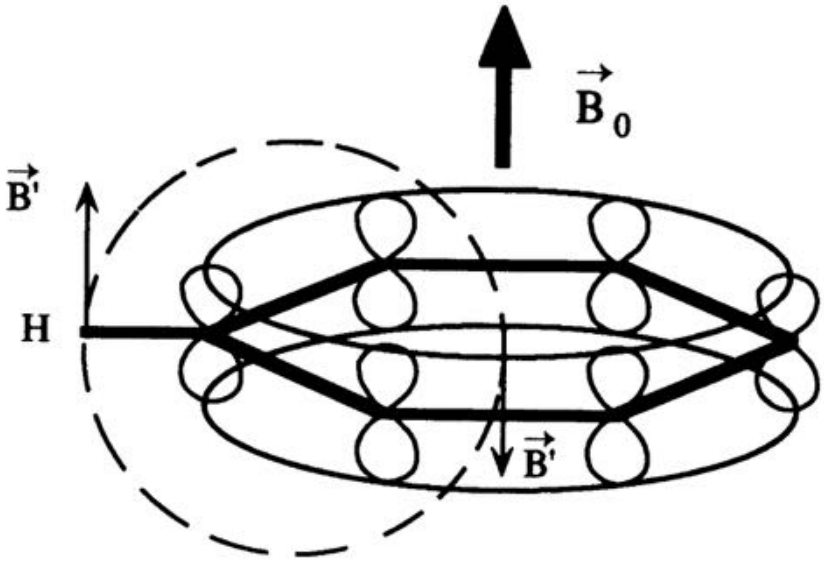


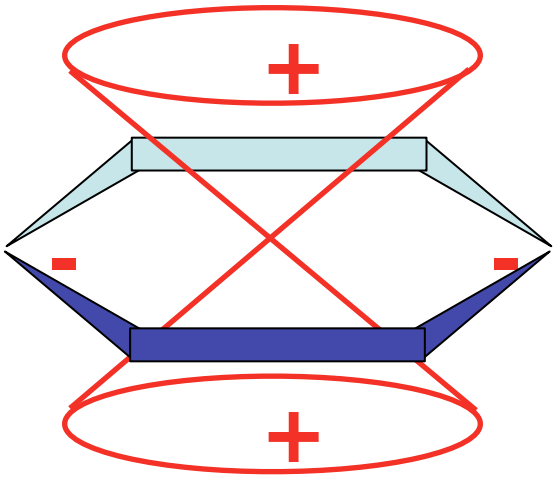
Effets à « longues-distances »:



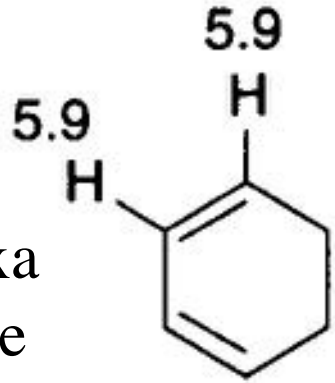
phénanthrène

Les courants de cycle :

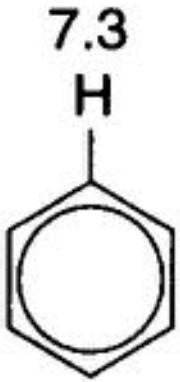




(a)



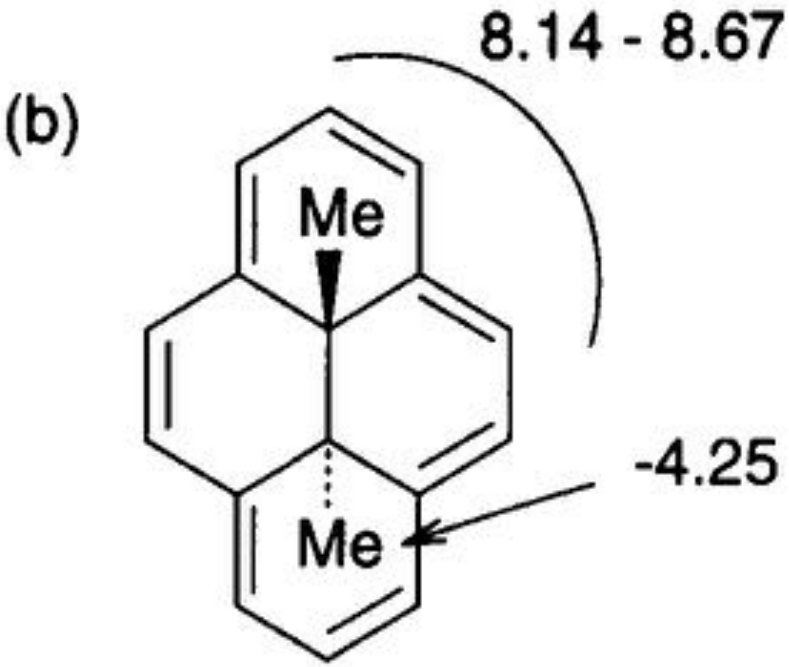
Cyclohexa
-1,3-diène

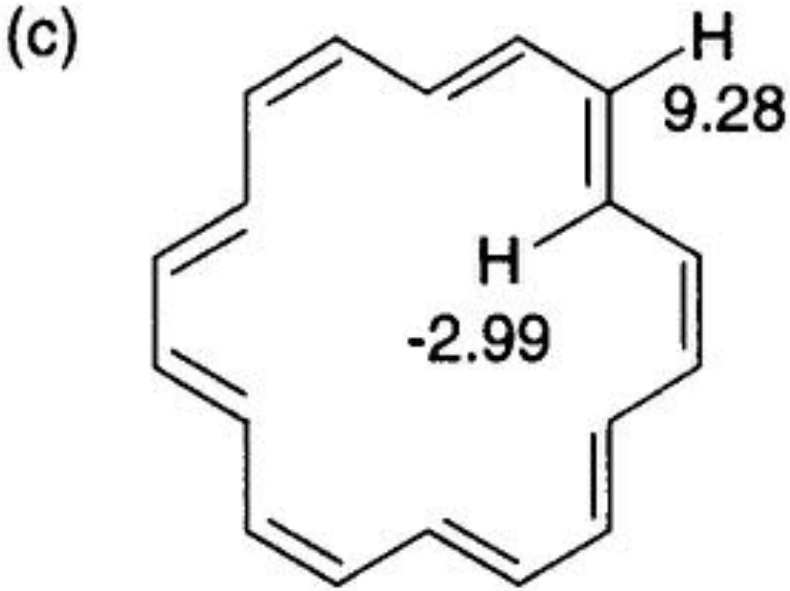


benzene

diméthyl
pyrène

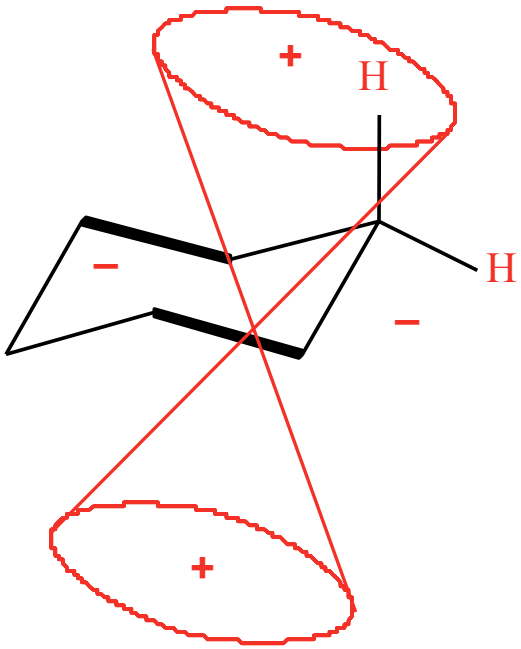
[18]-annulène

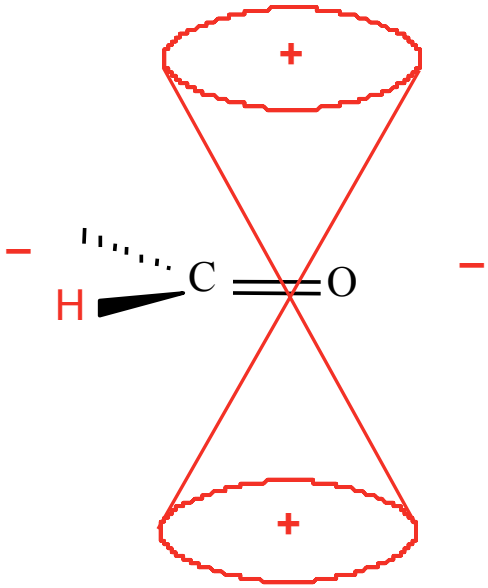


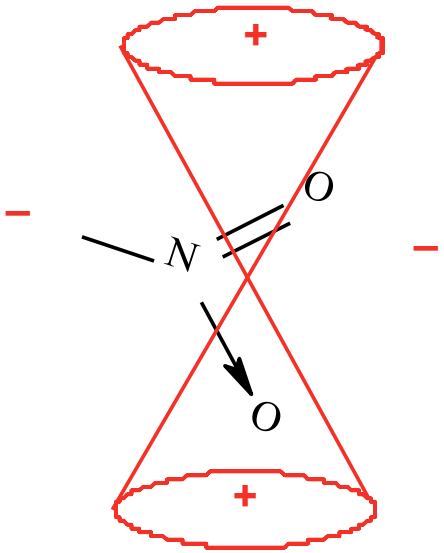


- Autres causes d'anisotropie de susceptibilité magnétique :

Groupes Carbonyles







Cycles de de type cyclohexane

Groupes nitro-

Table de déplacements chimiques

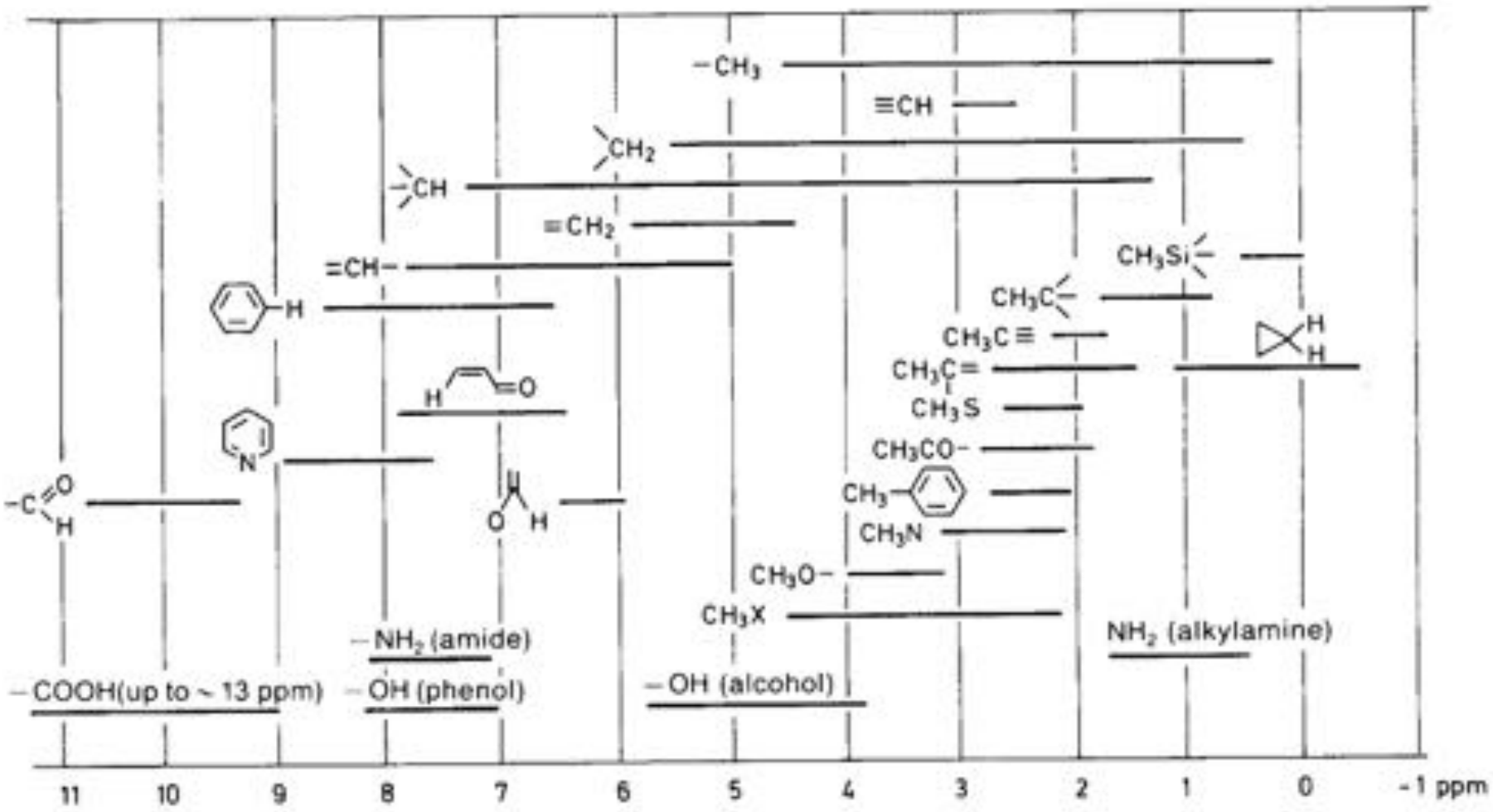
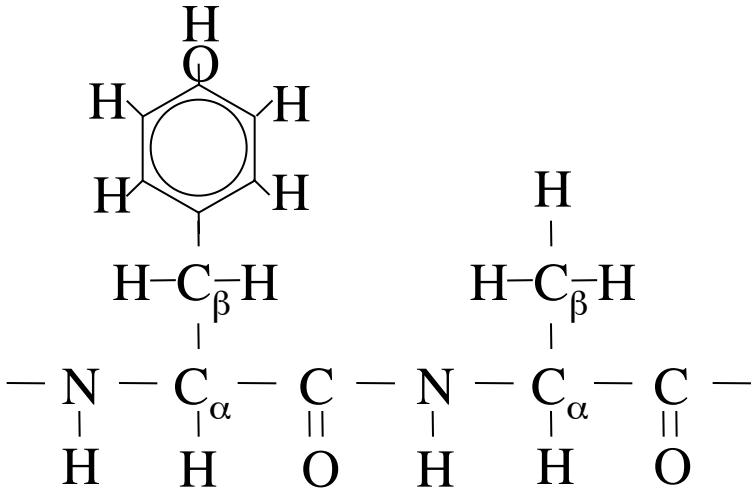


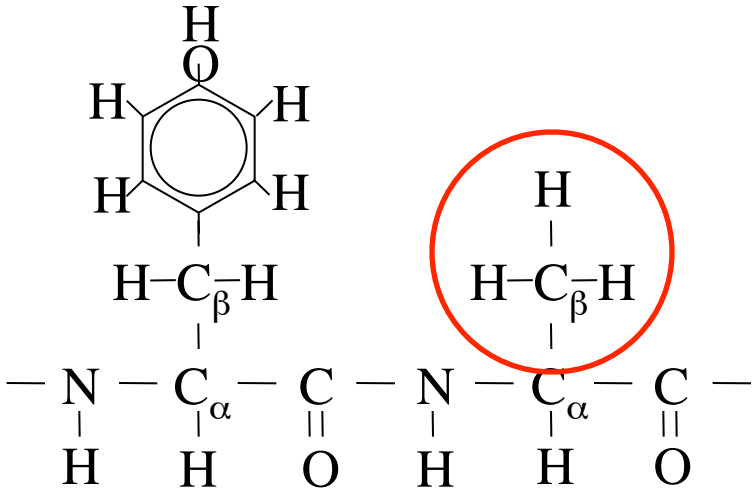
Figure 2.6 δ-Scale of chemical shifts of proton resonances in organic compounds

Equivalence Chimique
Equivalence Magnétique



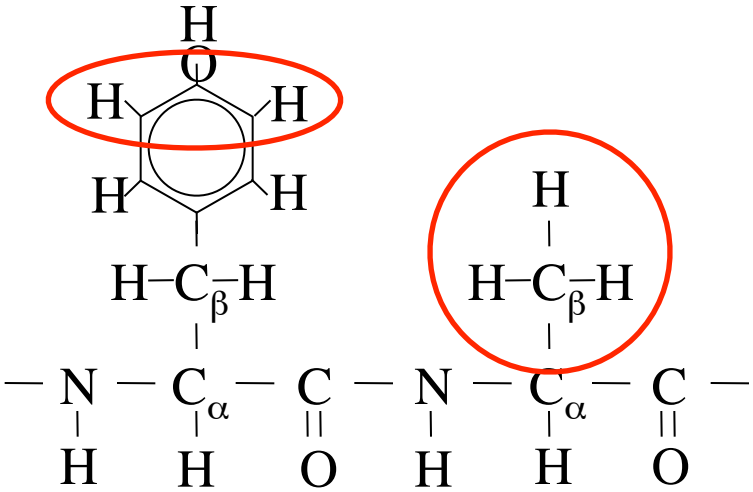
Des protons placés dans un même environnement chimique (souvent portés par un même groupement) résonnent à la même fréquence de Larmor!

Equivalence Chimique
Equivalence Magnétique



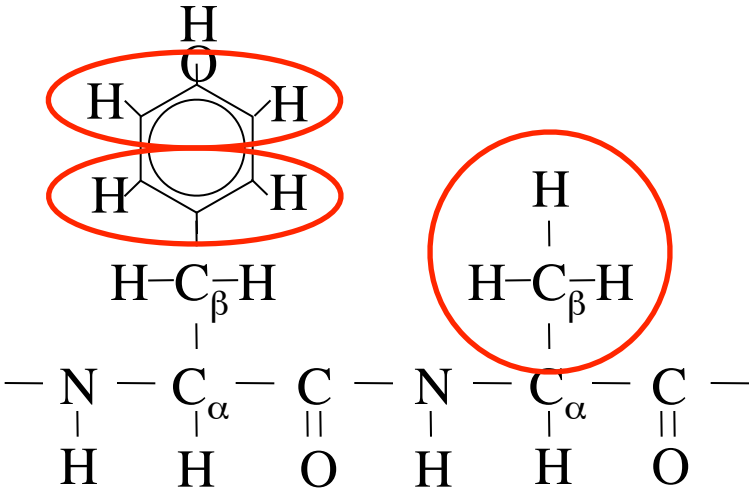
Des protons placés dans un même environnement chimique (souvent portés par un même groupement) résonnent à la même fréquence de Larmor!

Equivalence Chimique
Equivalence Magnétique



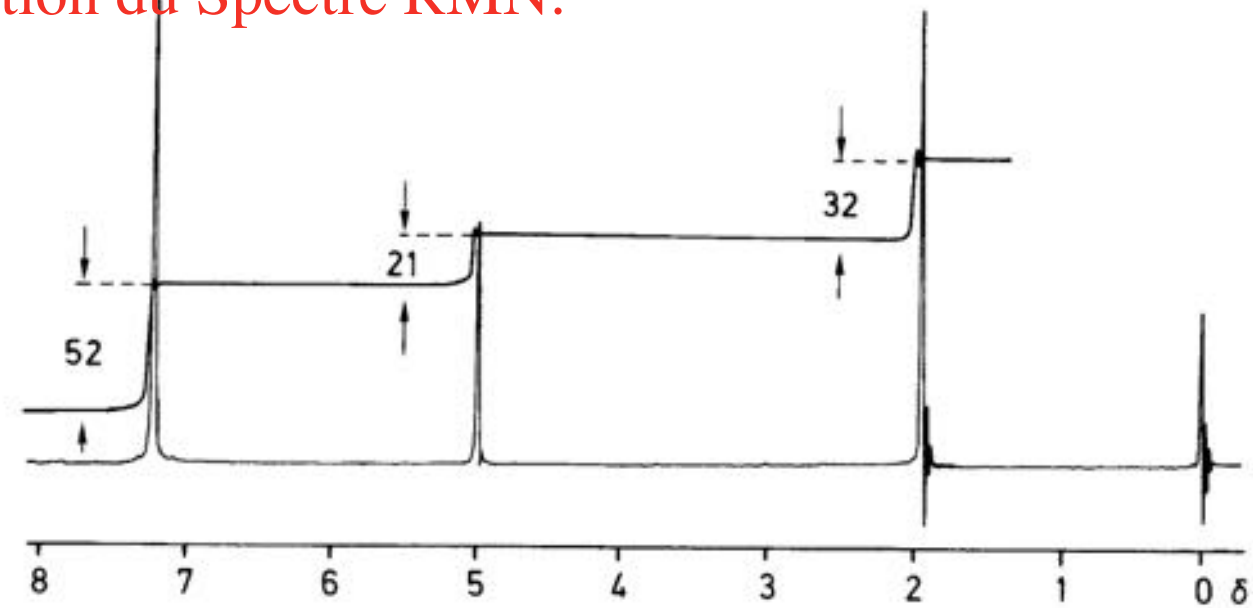
Des protons placés dans un même environnement chimique (souvent portés par un même groupement) résonnent à la même fréquence de Larmor!

Equivalence Chimique
Equivalence Magnétique



Des protons placés dans un même environnement chimique (souvent portés par un même groupement) résonnent à la même fréquence de Larmor!

- L'Intégration du Spectre RMN:



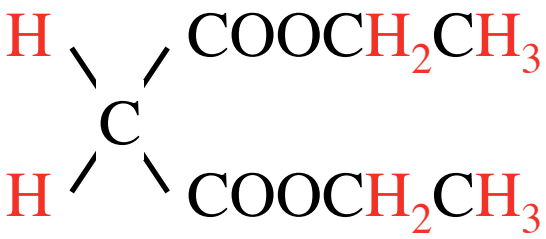
L'aire d'un pic est proportionnelle au nombre de protons qui donnent naissance au signal. L'intensité en est une mauvaise mesure, car la largeur de la raie peut varier.

!!! ATTENTION !!!

L'intégration ne détermine que le nombre relatif de protons!

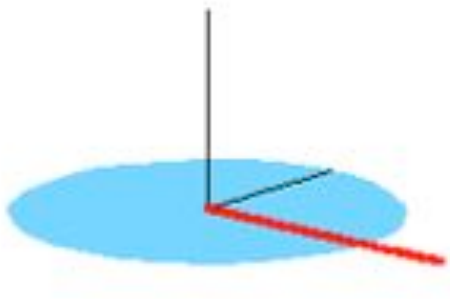
$HCOOCH_2CH_3$

Formate d'éthyle



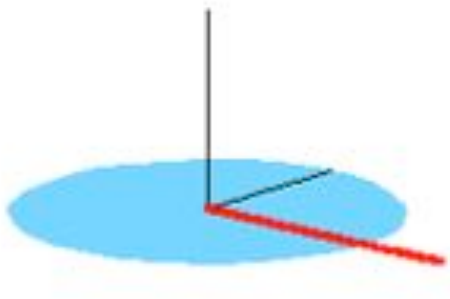
Malonate d'éthyle

Spins multiples : FID & Transformée de Fourier



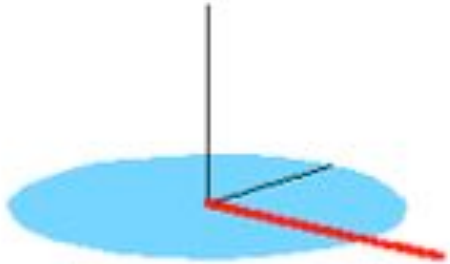
Le signal résultant est la somme des signaux individuels

Spins multiples : FID & Transformée de Fourier



Le signal résultant est la somme des signaux individuels

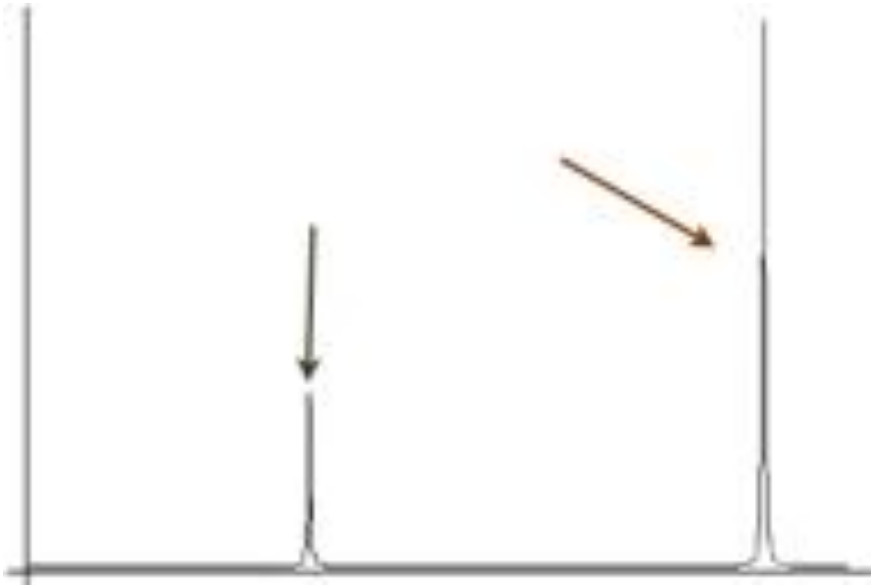
Spins multiples : FID & Transformée de Fourier



Le signal résultant est la somme des signaux individuels

Identification des contributions individuelles -> Extraction des fréquences du signal temporel

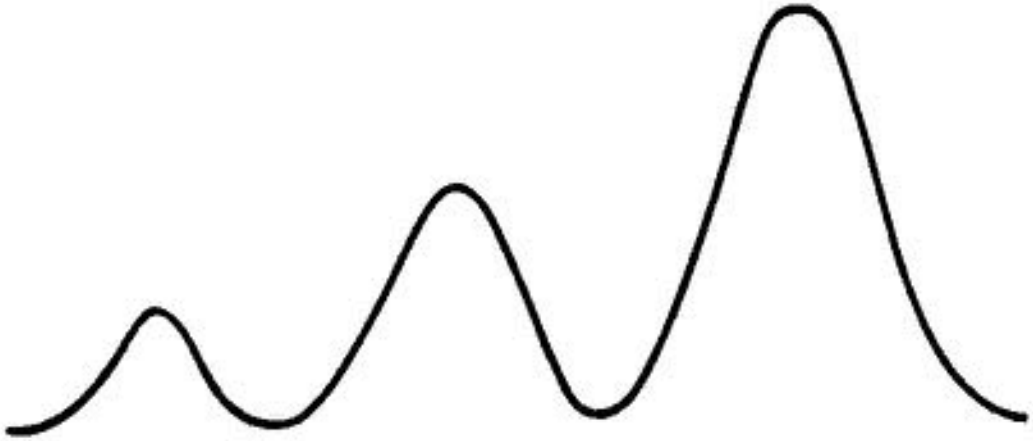
Transformée de Fourier



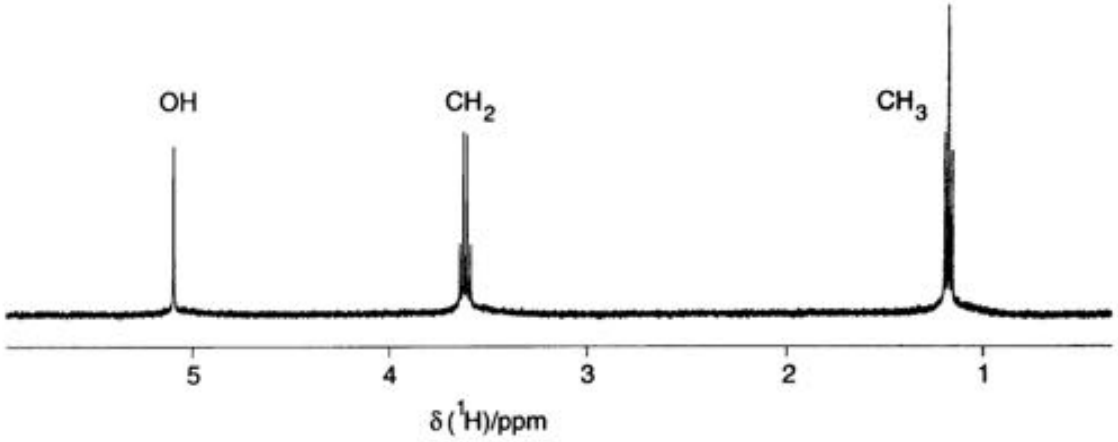
Couplage Scalaire et Dipolaire

3/4

Le Couplage Spin-Spin ou Couplage Indirect



Spectre de l'éthanol obtenu en 1945 par Bloch et Purcell sur un spectromètre opérant à une fréquence nominale de 32,4 MHz et dans un champ de 7600 G (0.76 T) variable sur une plage de 75 mG par pas de 0.05 G.

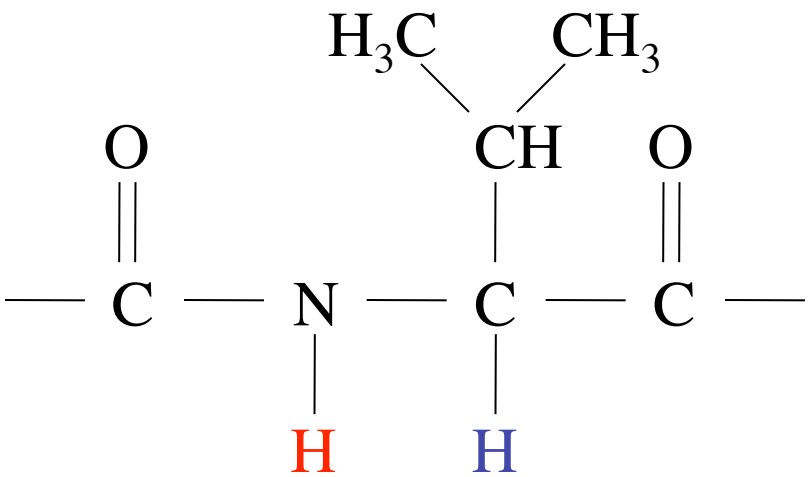


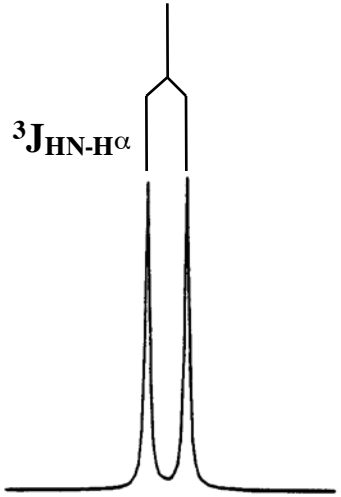
Spectre de l'éthanol obtenu sur un spectre « moderne » opérant avec un champ de 9,4 T (400 MHz).

Le couplage Spin-Spin (ou Scalaire) est indépendant du champ B_0!

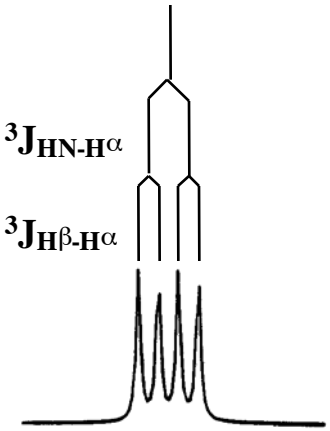
LE COUPLAGE SCALAIRE
ou Spin-Spin, ou couplage indirect

Valine :





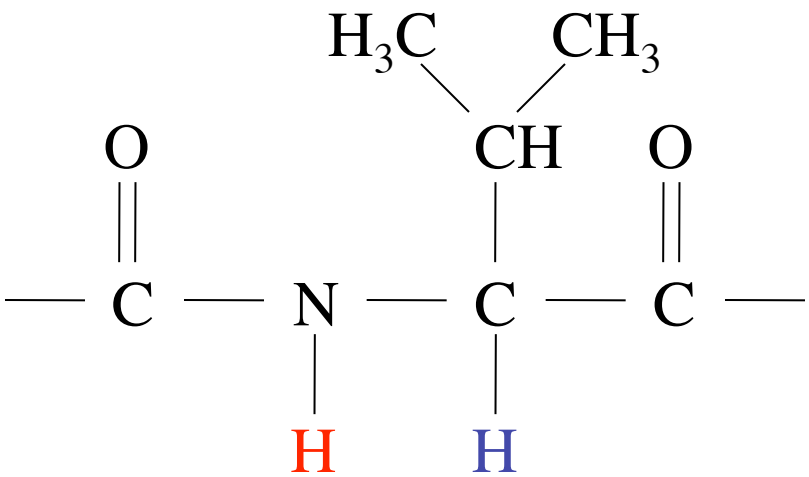
HN

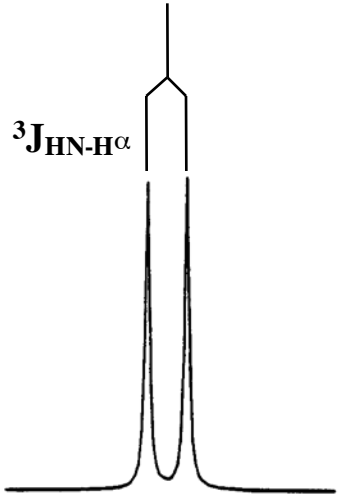


Hα

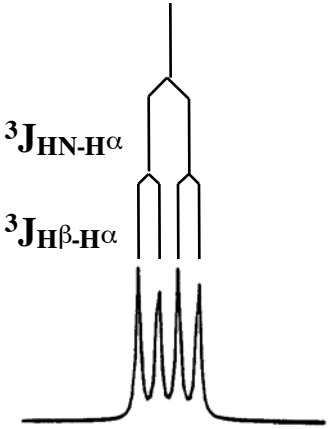
LE COUPLAGE SCALAIRE
ou Spin-Spin, ou couplage indirect

Valine :

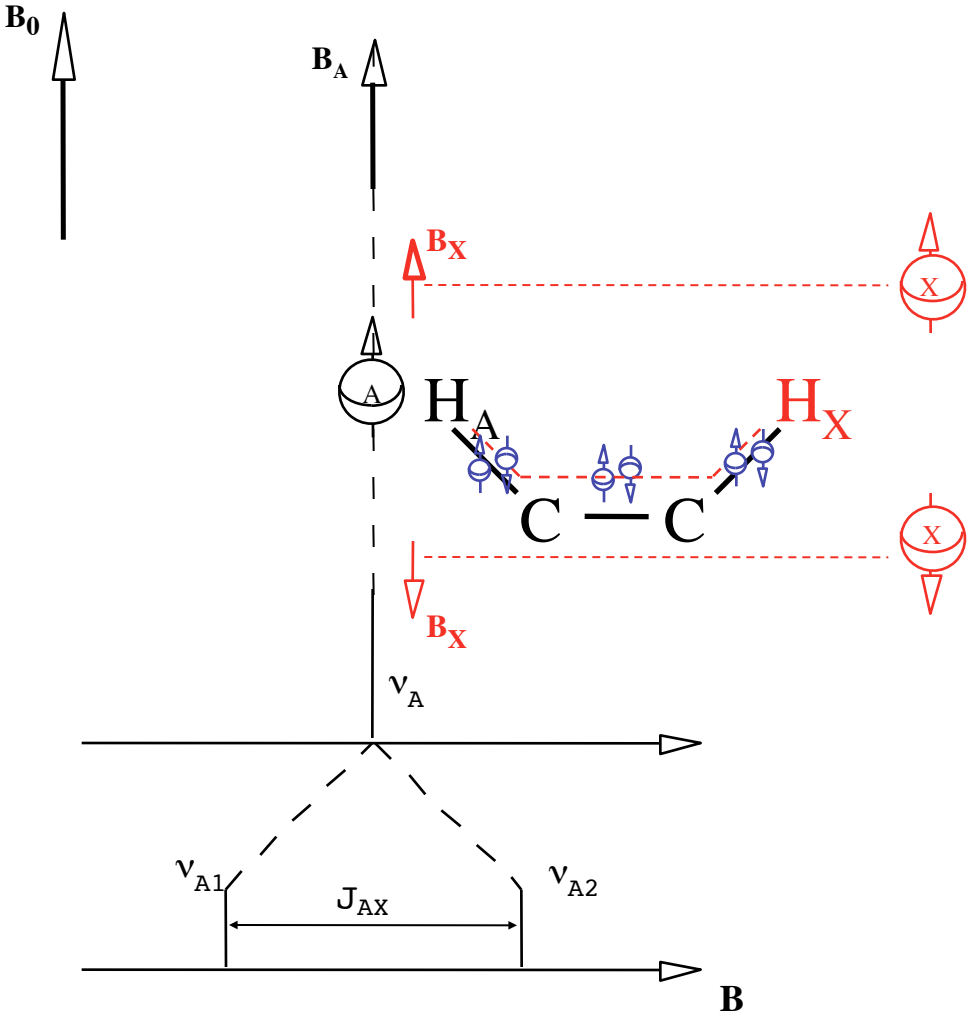




HN

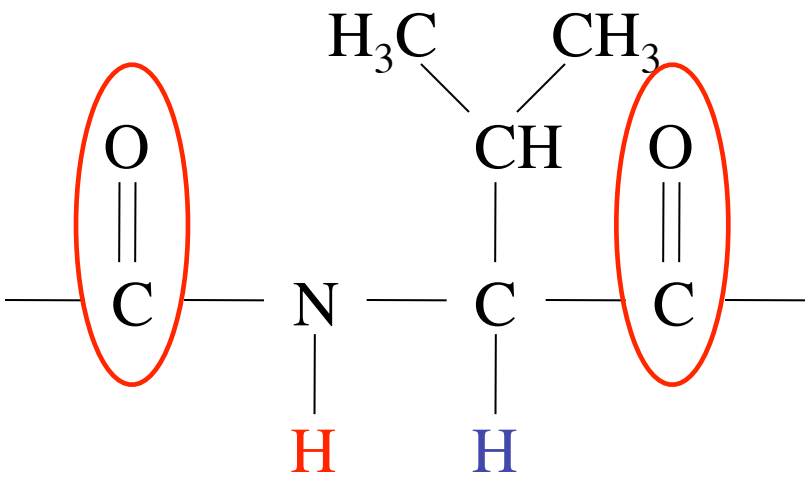


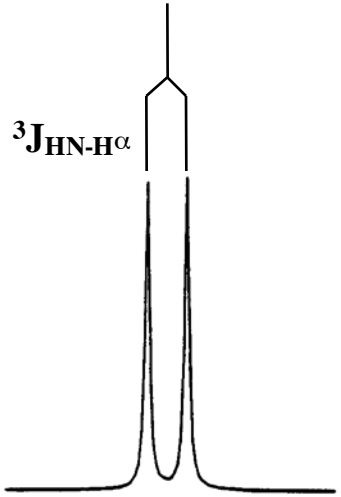
Hα



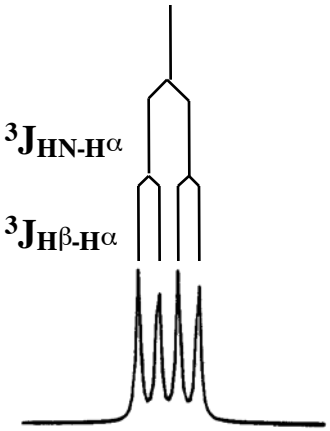
LE COUPLAGE SCALAIRE
ou Spin-Spin, ou couplage indirect

Valine :





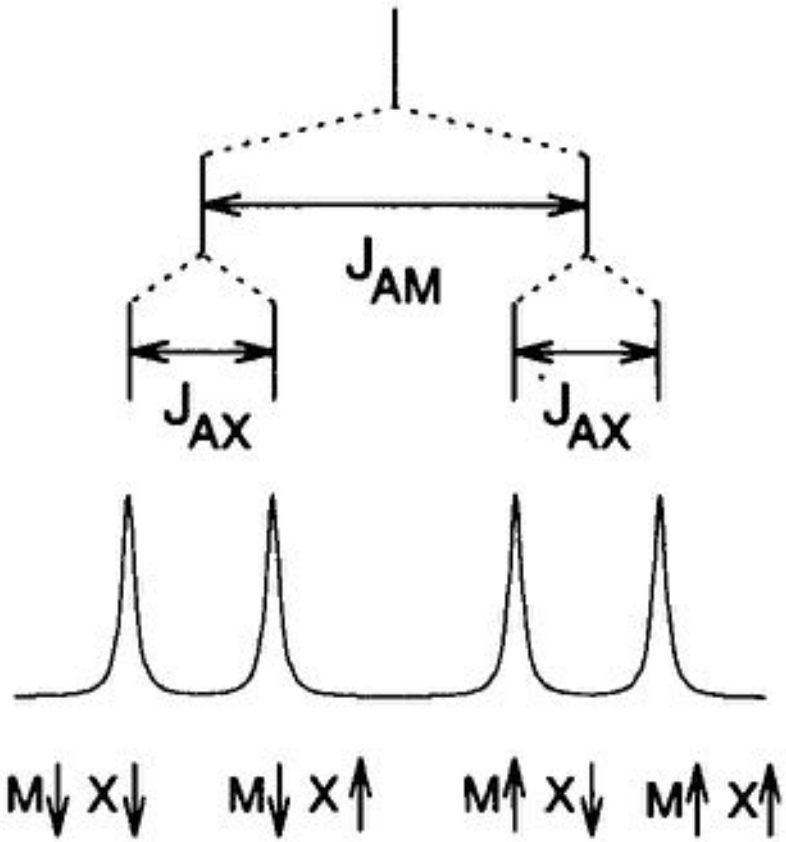
HN



Hα

Le couplage J ne passe pas à travers un carbone quaternaire !

Couplage scalaire avec 2 spins 1/2 non-équivalent (système AMX)

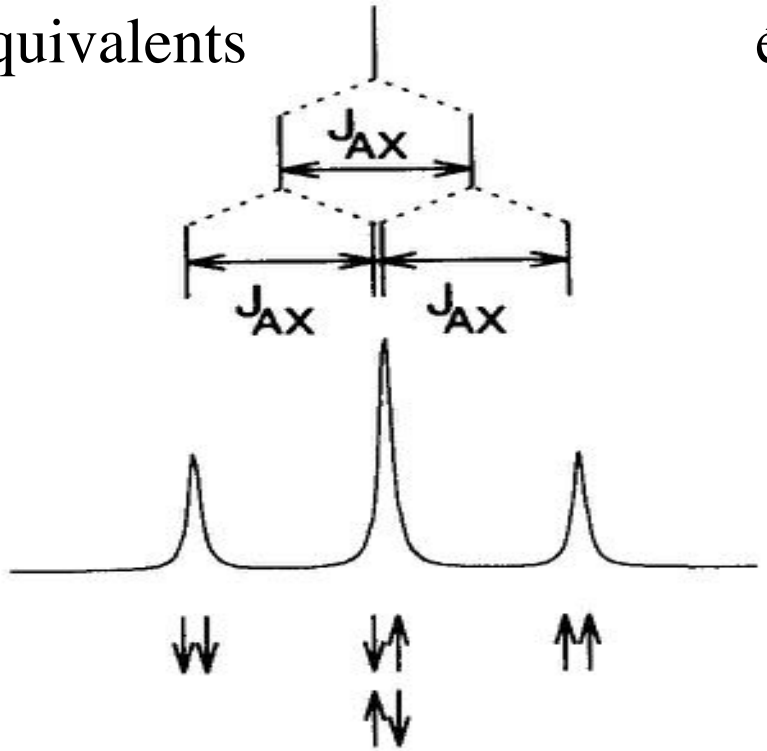


Spectre RMN du noyau A dans un système AMX. Les 4 raies de résonance (doublet de doublet) proviennent des 4 combinaisons possibles des orientations des spins M et X.

Couplage scalaire avec des spins 1/2 équivalents

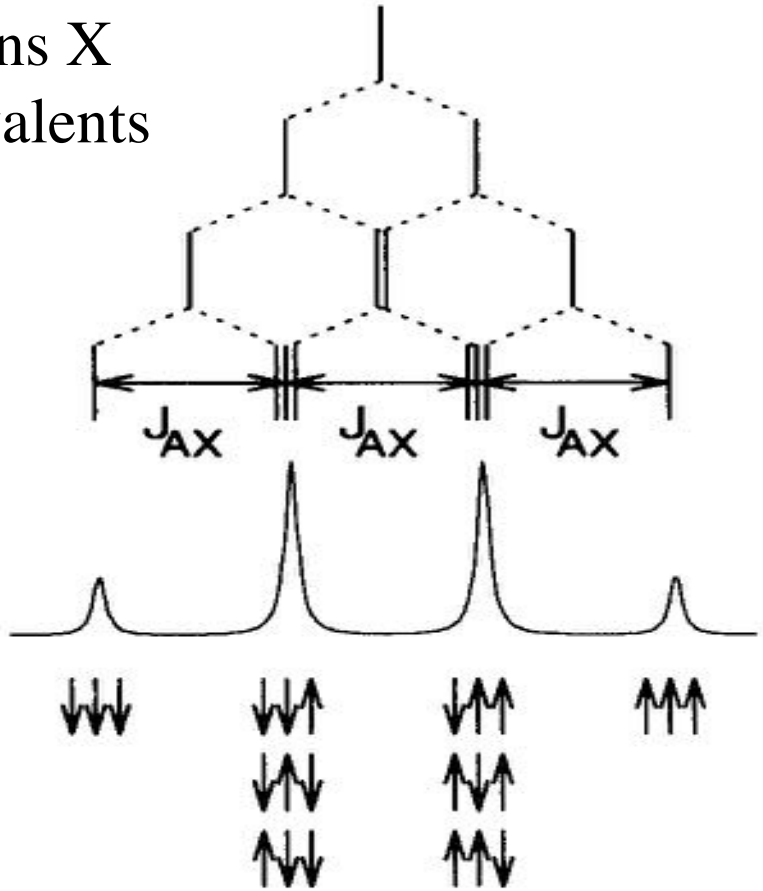
Système AX_2

2 Spins X équivalents



Système AX_3

3 Spins X équivalents



n spins équivalents => n+1 raies

Intensités relatives dans un multiplet dans le cas d'un couplage entre spins équivalents

L'intensité de la $m^{\text{ième}}$ raie dans un multiplet AX_n (m=0,1,2…n) est donnée par le nombre de combinaisons possibles où l'on aura *m* spin ↑ alors que les autres (*n-m*) sont ↓, soit :

$$C_n^m = \frac{n!}{\left[m!(n-m)!\right]}$$

De façon équivalente, les intensités relatives des raies sont données par les coefficients du développement du binôme: $(1+x)^n$, soit par la $(n+1)^{\text{ème}}$ ligne du triangle de Pascal:

1

1 1

1 2 1

1 3 3 1

1 4 6 4 1

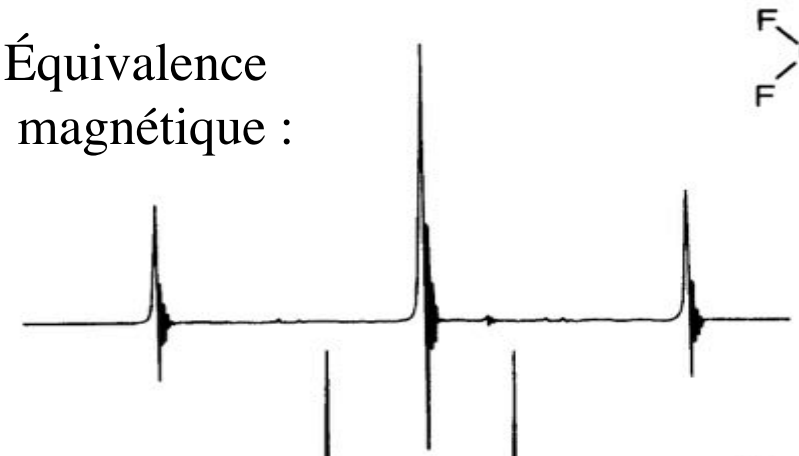
1 5 10 10 5 1

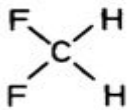
1 6 15 20 15 6 1

Equivalence magnétique / Equivalence chimique

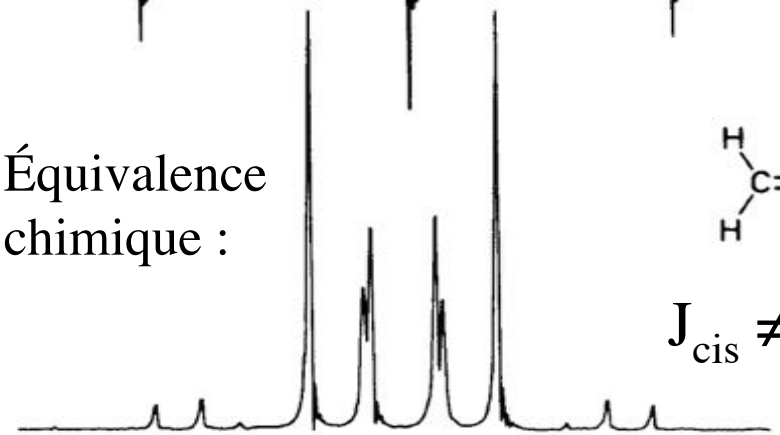
Le couplage spin-spin entre spins magnétiquement équivalents n'apparaît pas sur le spectre RMN.

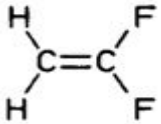
Équivalence magnétique :





Équivalence chimique :





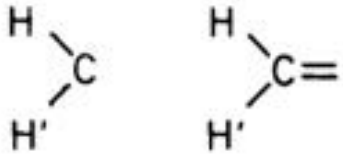
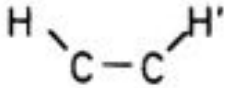
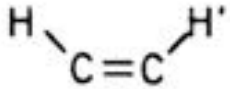
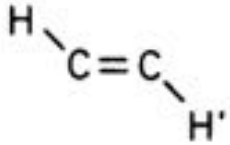
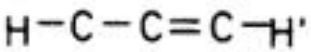
$J_{cis} \neq J_{trans}$

2 noyaux sont magnétiquement équivalents si:

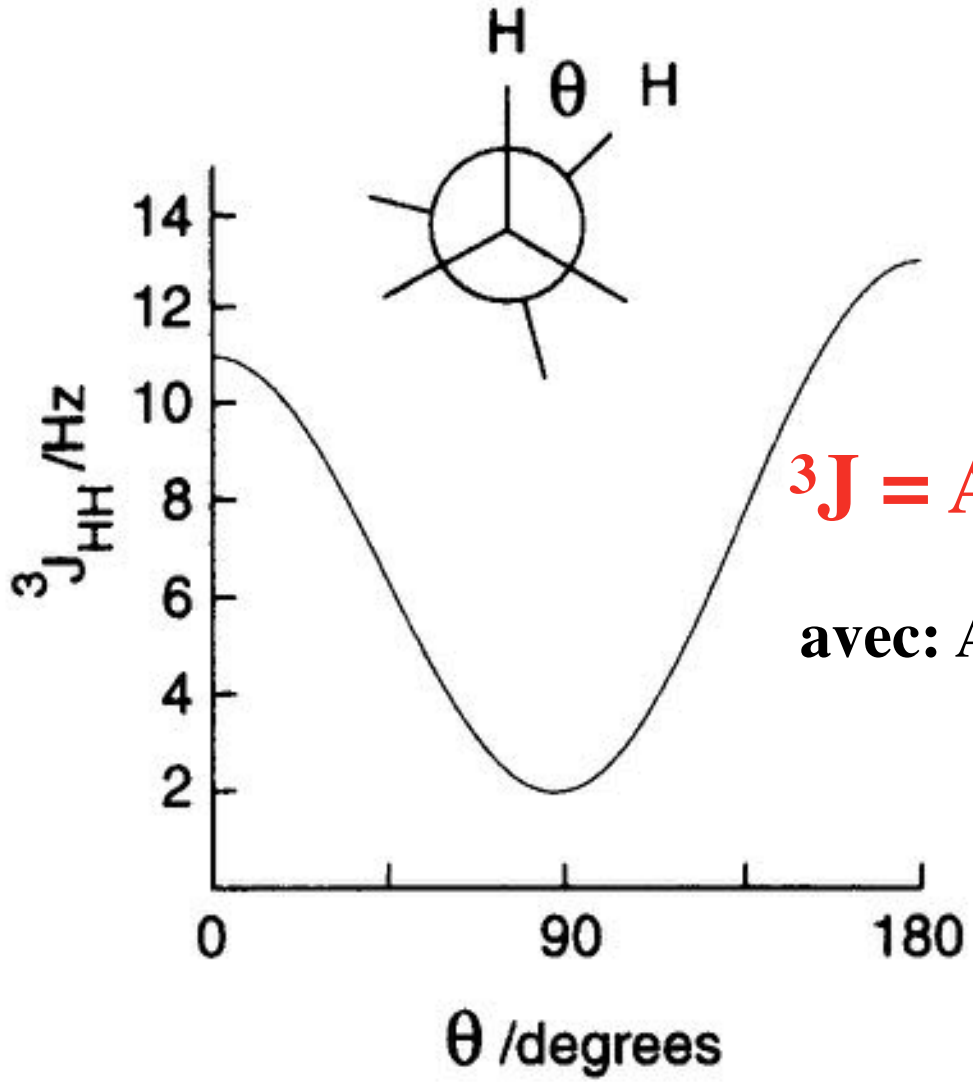
- ils ont la même fréquence de résonance (noyaux isochrones);

- ils ont **une seule** constante de couplage caractéristique avec les noyaux portés par un groupement voisin.

Classification des couplages spin-spin homonucléaires :

Type of coupling	Classification	n	Symbol
	Geminal	2	^{2}J
	Vicinal	3	^{3}J
	Vicinal	3	$^{3}J_{cis}$
	Vicinal	3	$^{3}J_{trans}$
Long-range coupling:			
	Allylic	4	^{4}J
	Homoallylic	5	^{5}J

Couplages ^1H-^1H à 3 liaisons (^3J, vicinaux):



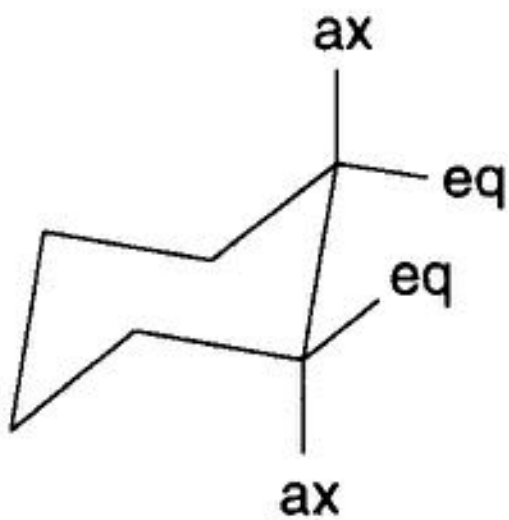
Relation de Karplus:

$$^3J = A + B\cos(\theta) + C\cos^2(\theta)$$

avec: A = 2 Hz, B = -1 Hz, C = 10 Hz

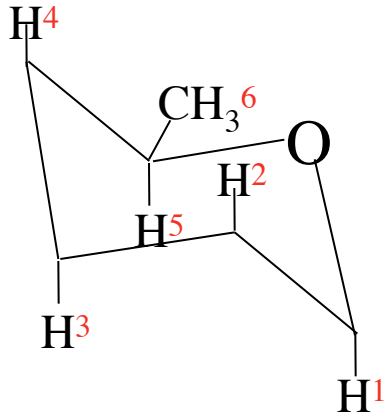
Quelques cas particuliers…

- cycles de type cyclohexane :



		θ
ax-ax	11.8	180°
ax-eq	3.9	60°
eq-eq	3.9	60°

- sucres :

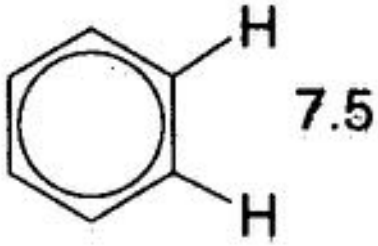


$^3J_{ee} = 2$ Hz

$^3J_{ae} = 4$ Hz

$^3J_{aa} = 8$ Hz

- cycles aromatiques :

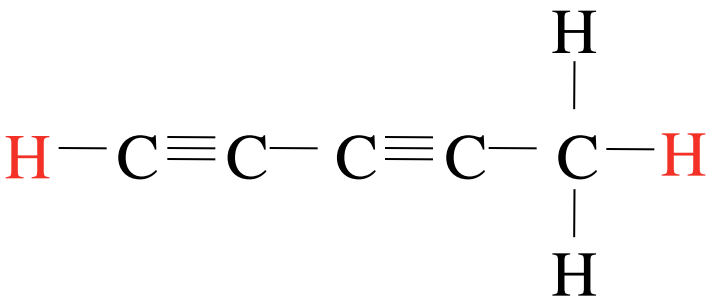


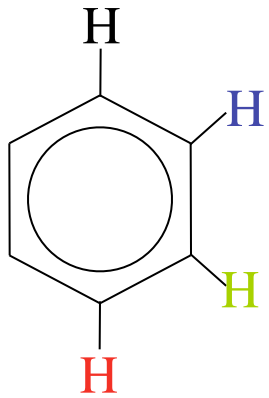
Couplages ^1H-^1H à longue distance (^4J, ^5J…) :

Favorisés par :

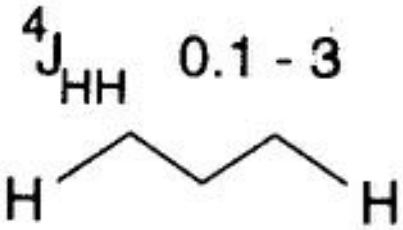
-la présence de liaisons π;

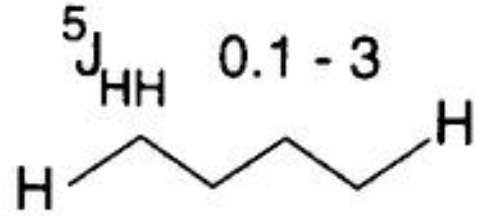
-Une conformation « W » ou « zig-zag ».;



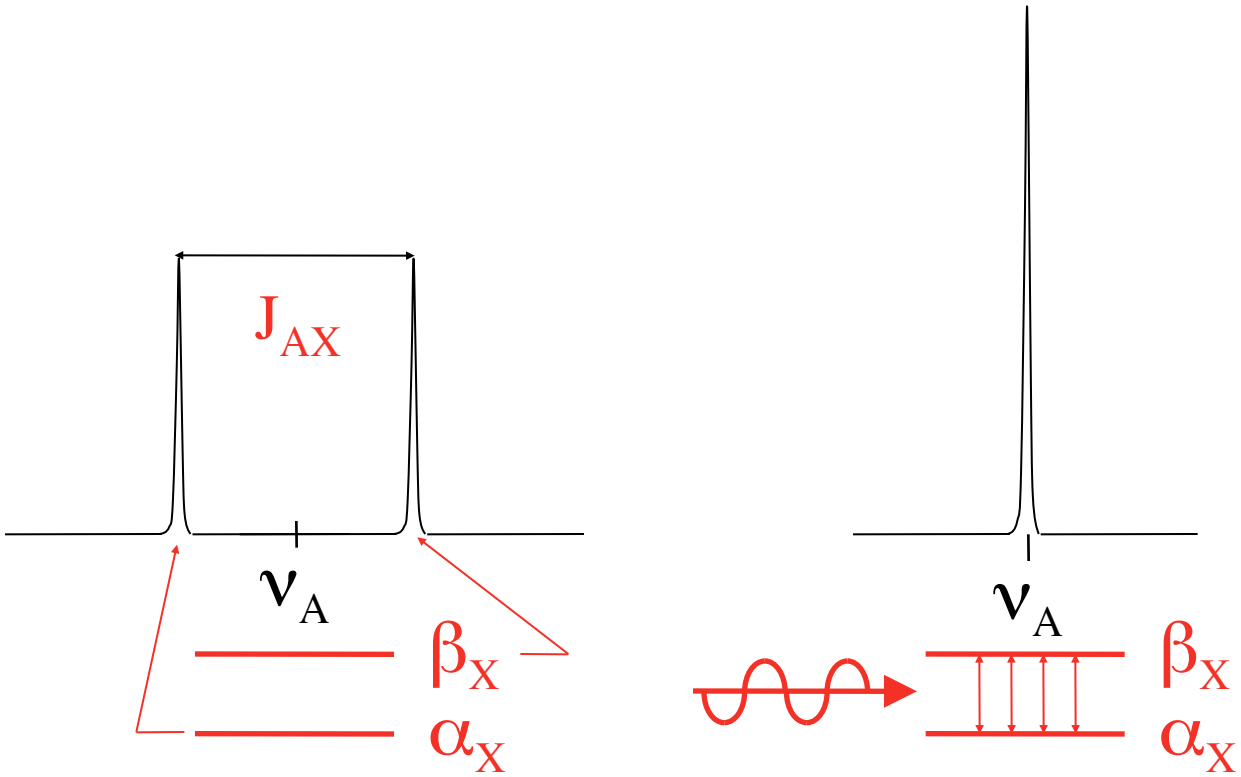


ortho: 7 - 10 Hz
méta: 2 - 3 Hz
para: 0.1 - 1 Hz



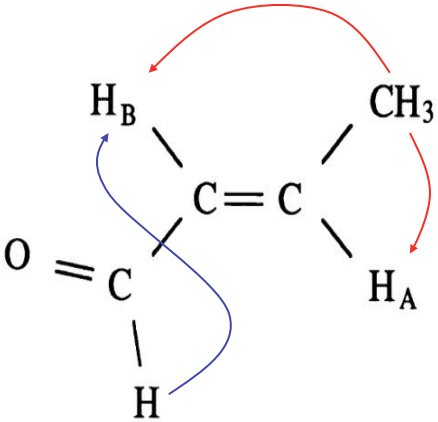


Découplage homonucléaire

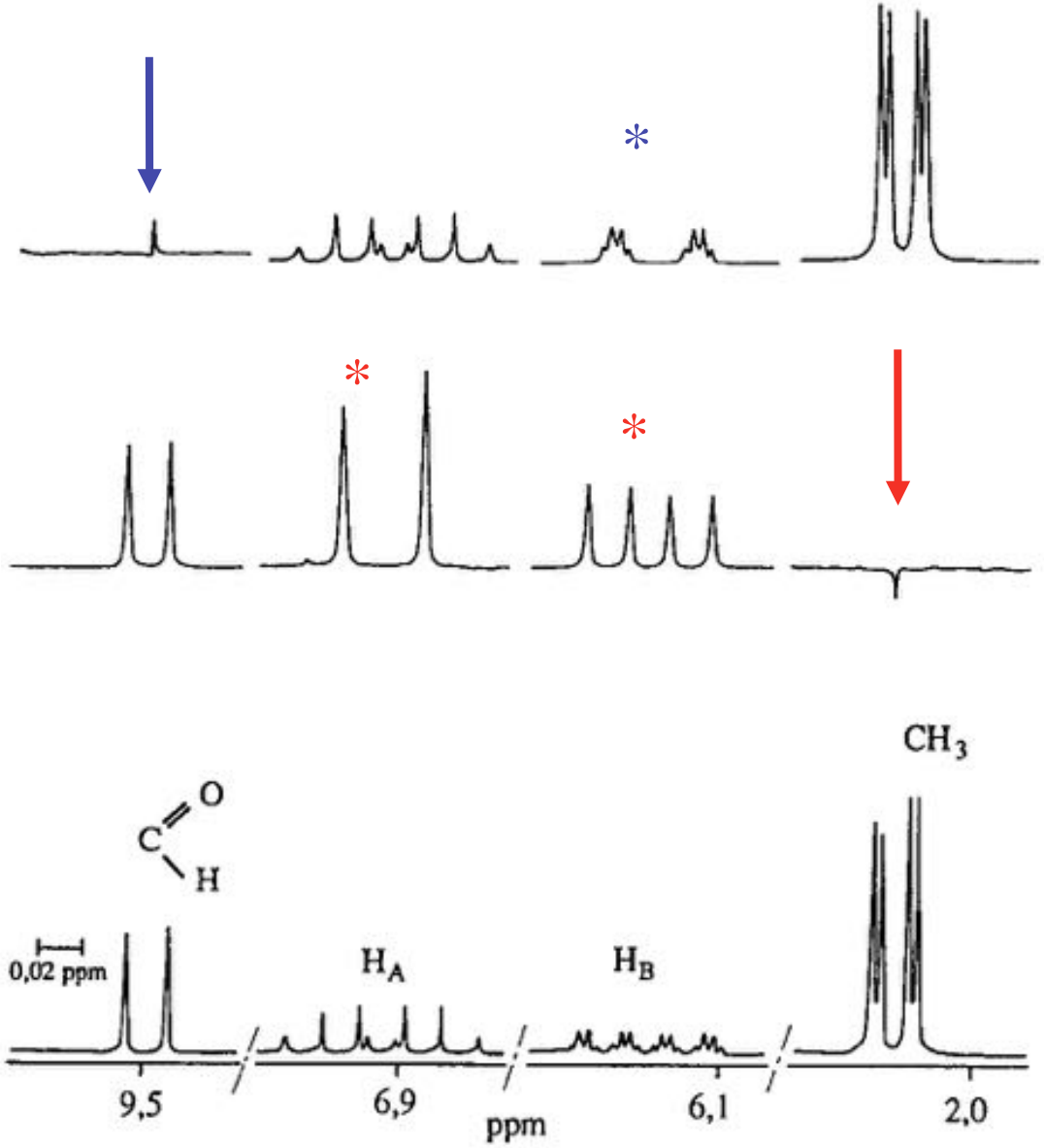


Le doublet centré sur la fréquence de A provient des 2 états distincts du spin X. Le doublet coalesce en un singulet si ces deux états perdent leur identité du fait de l'irradiation permanente des transitions de X (égalisation des populations α_X et β_X.

Découplage homonucléaire

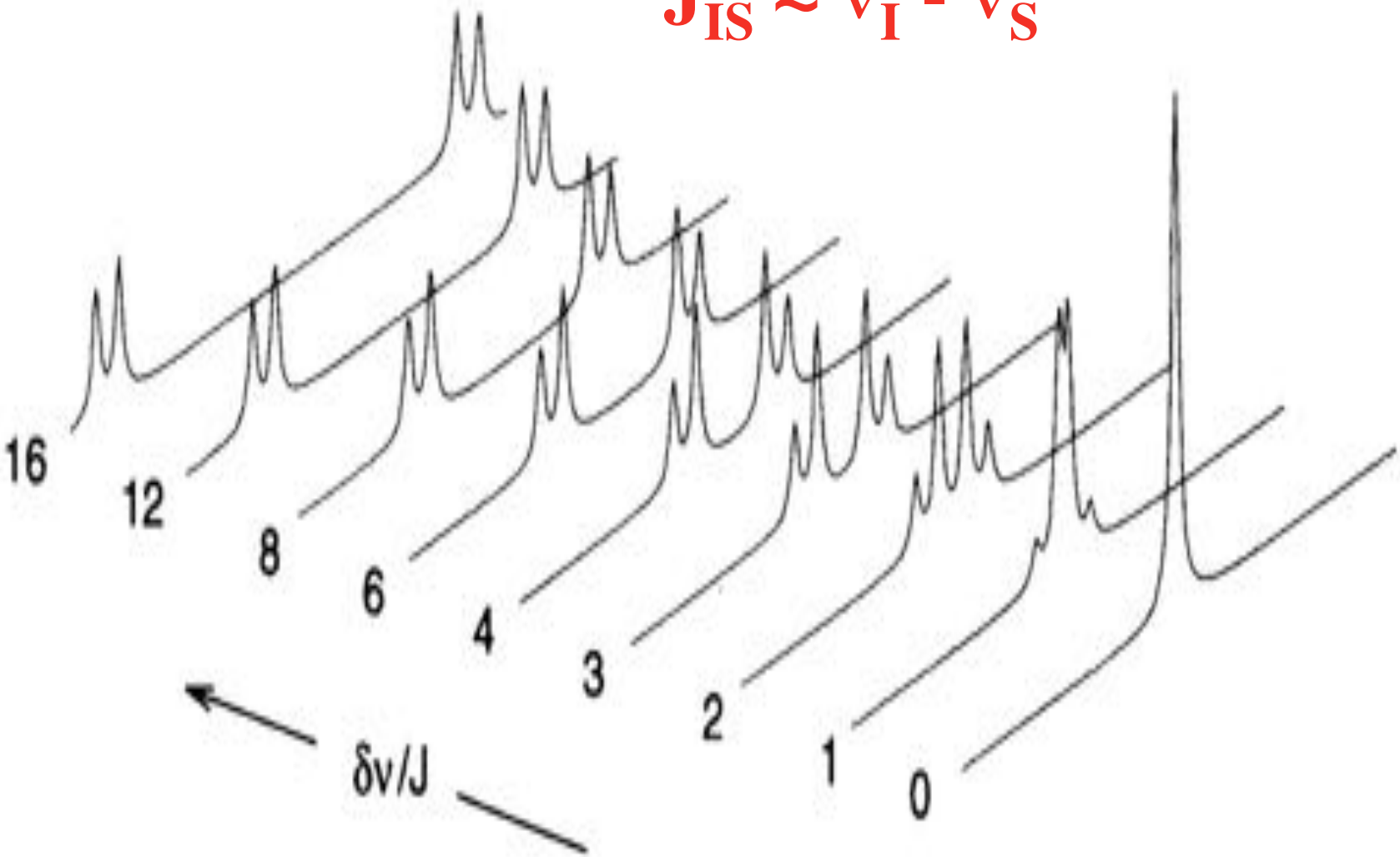


crotonaldéhyde

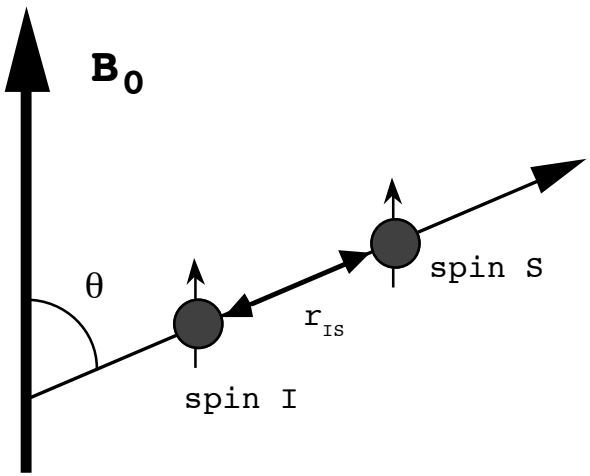


Systèmes Fortement Couplés : exemple du système AB

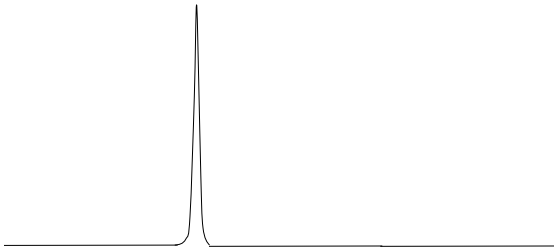
$$J_{IS} \approx \nu_I - \nu_S$$



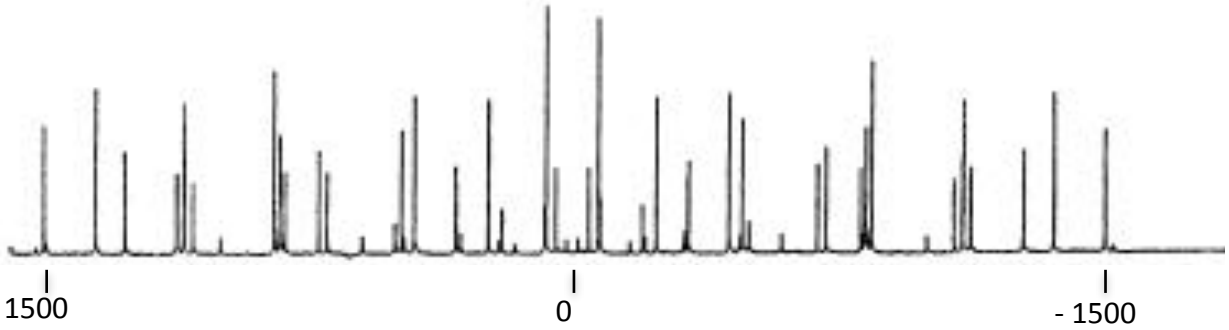
COUPLAGE DIPOLAIRE ou Couplage Direct



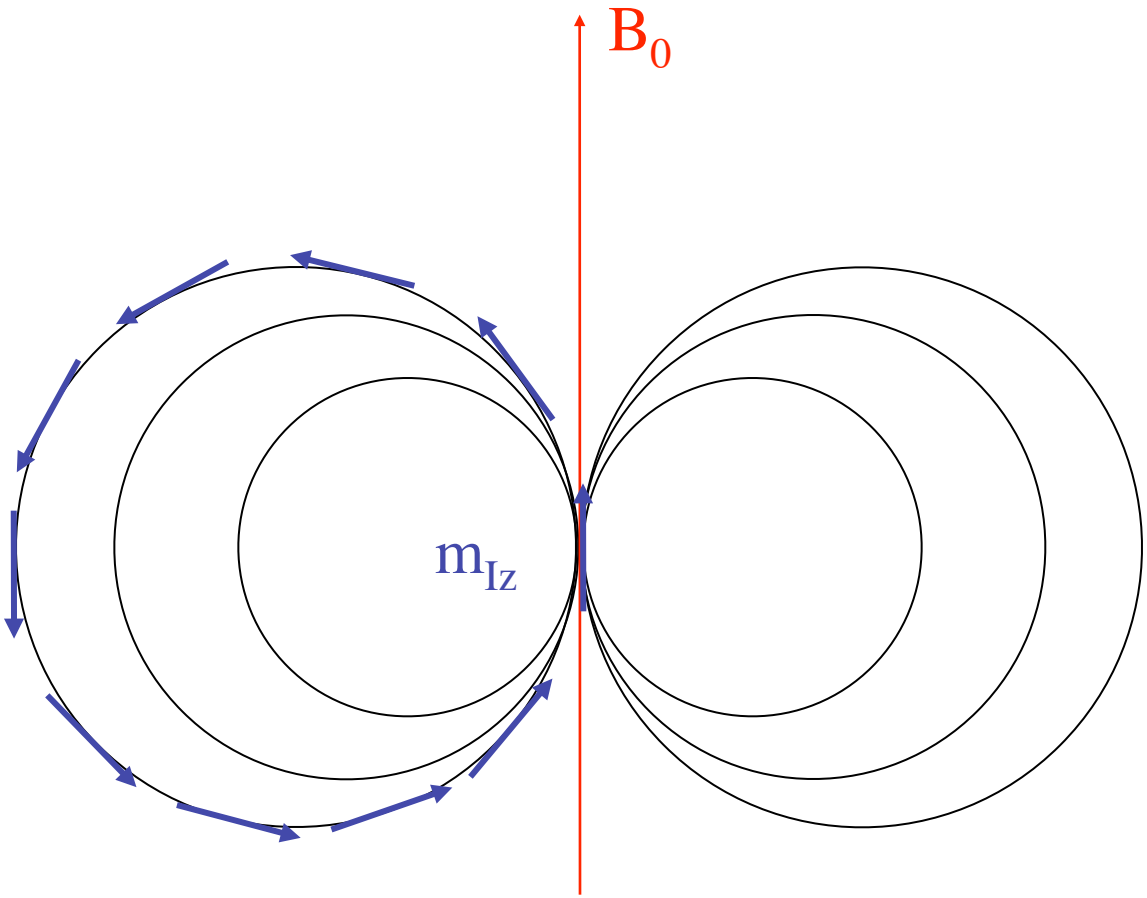
Spectre du Benzene en solvant organique



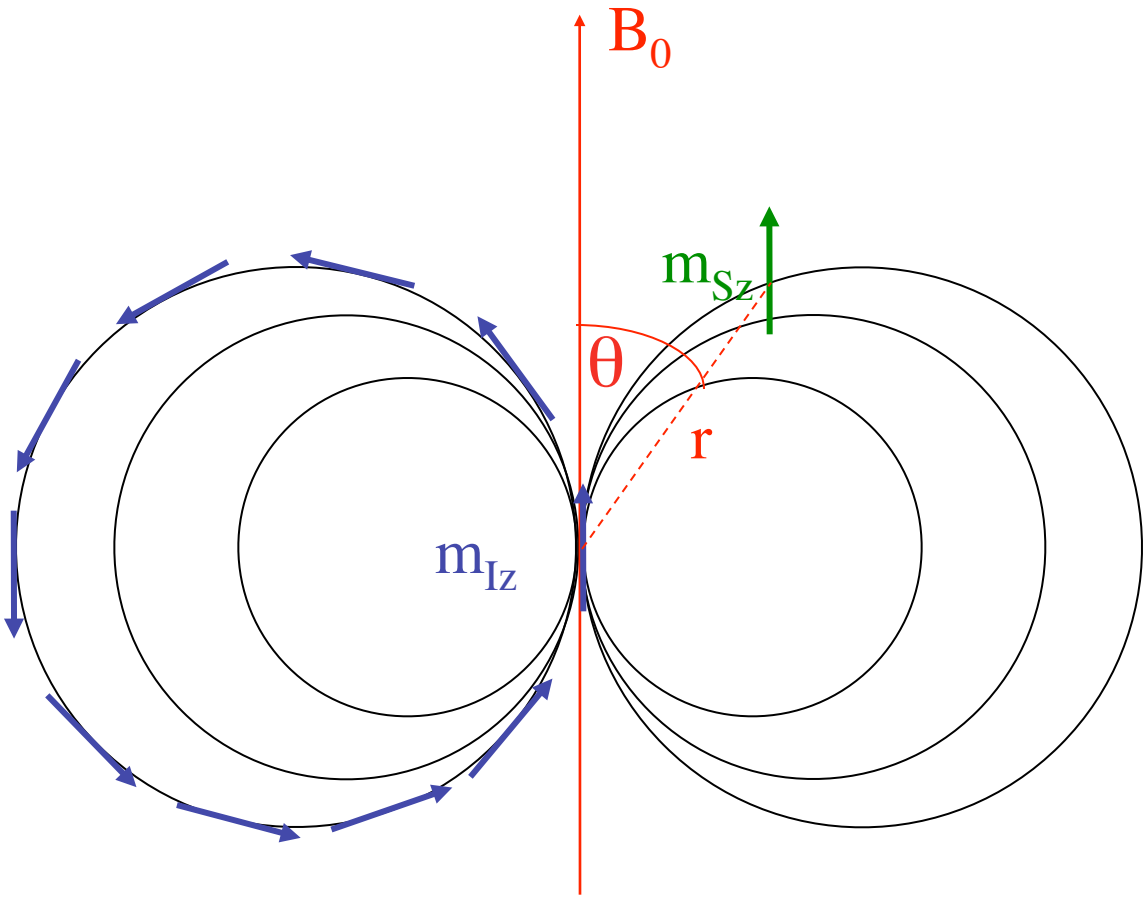
Spectre du Benzene dissout dans un solvant de type cristal liquide



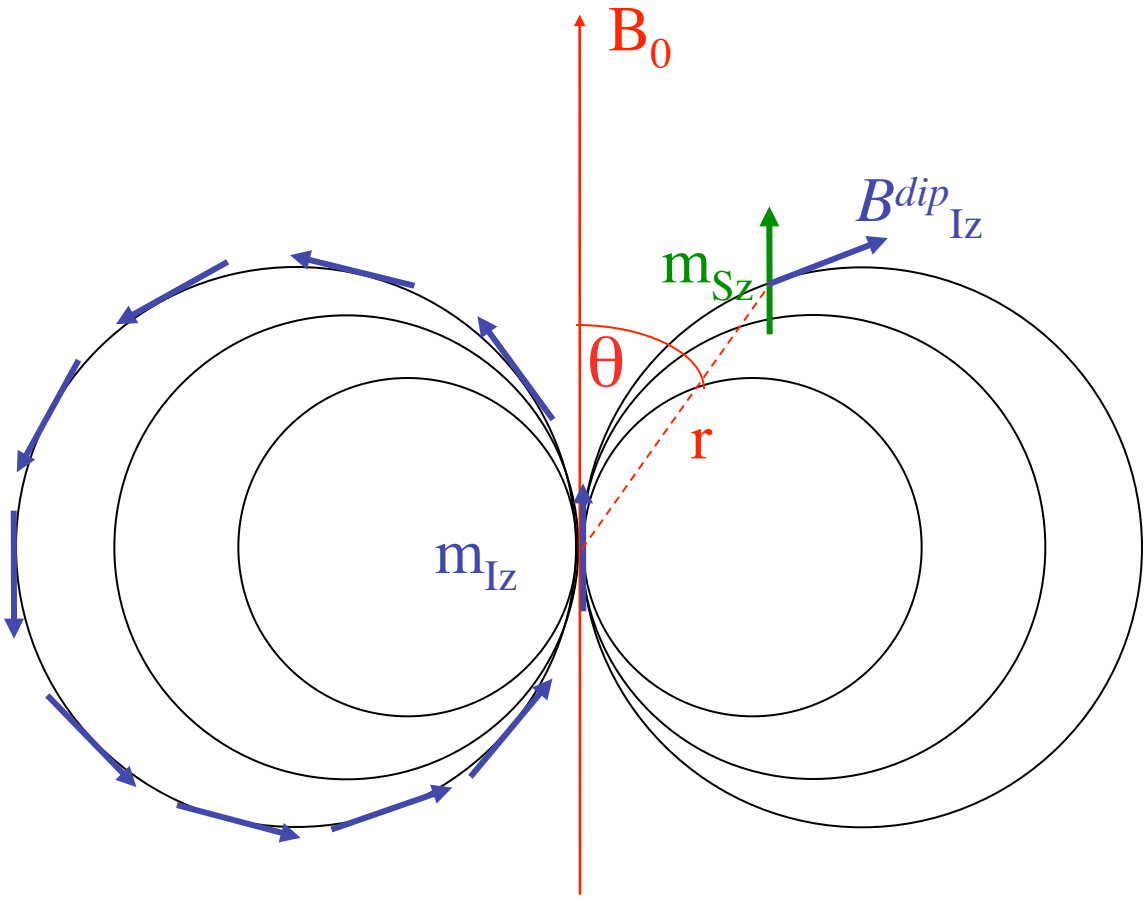
Le Champ Dipolaire



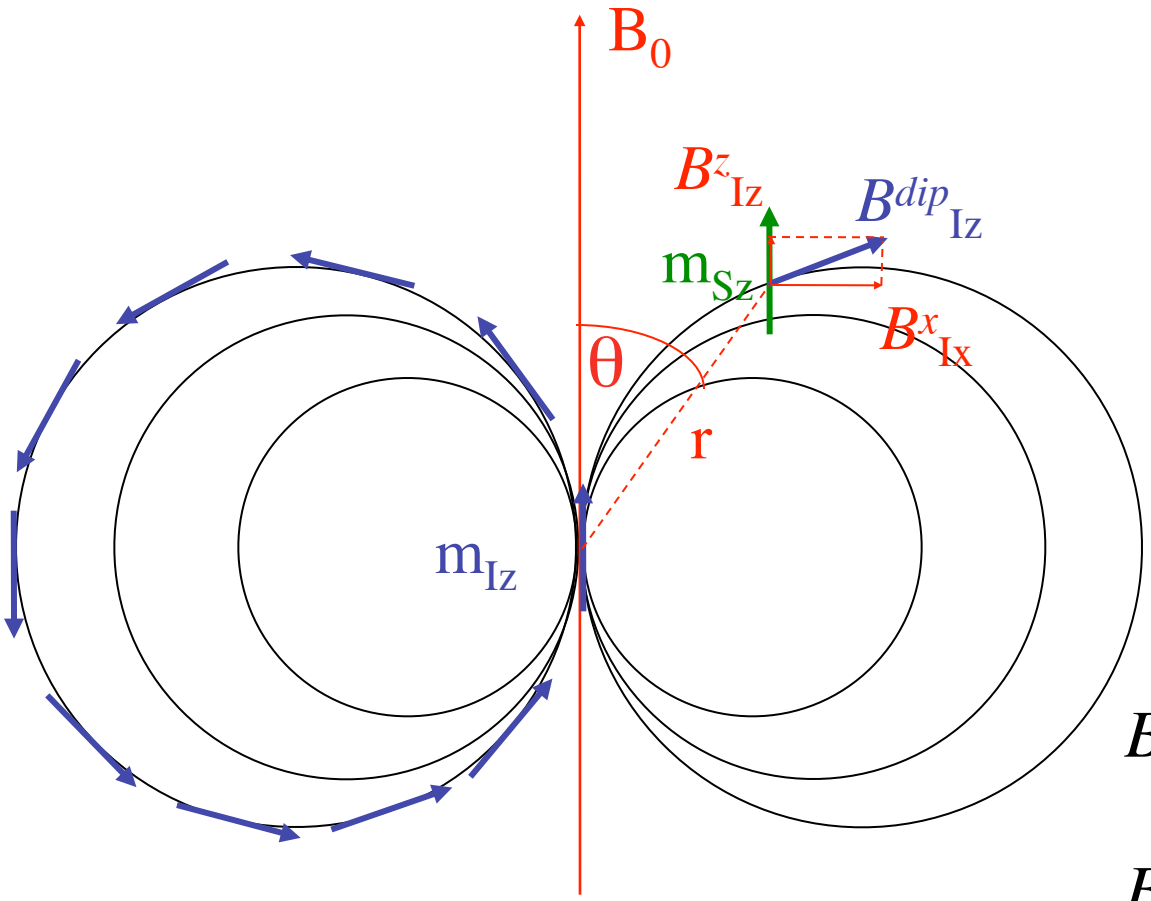
Le Champ Dipolaire



Le Champ Dipolaire



Le Champ Dipolaire



Le couplage dipolaire est indépendant du champ B_0!

$$B_{I_z}^{x} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)\left(\frac{\mu}{r^3}\right)\left(3\sin\theta\cos\theta\right)$$

$$B_{I_z}^{y} = 0$$

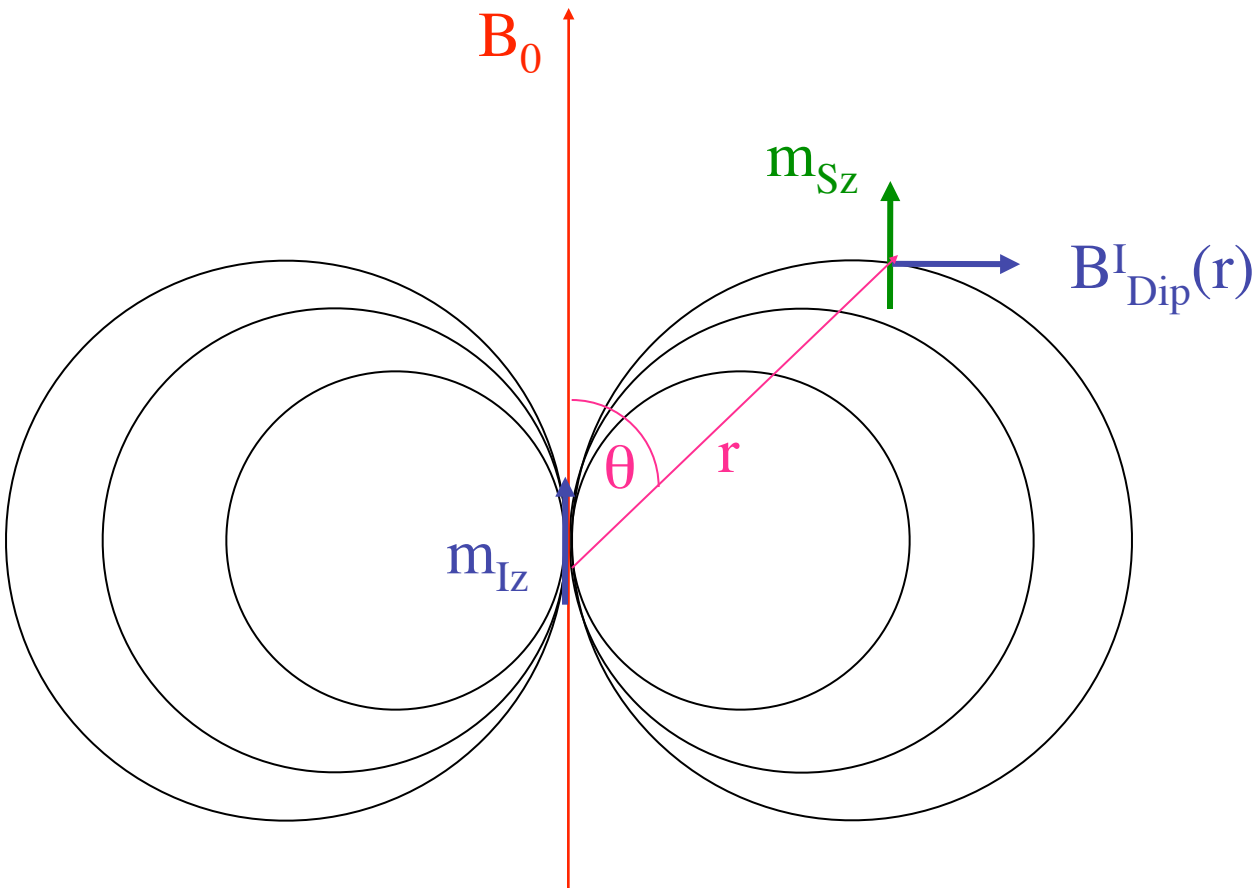
$$B_{I_z}^{z} = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right)\left(\frac{\mu}{r^3}\right)\left(3\cos^2\theta - 1\right)$$

μ_0 = perméabilité du vide;

μ = amplitude du moment magnétique.

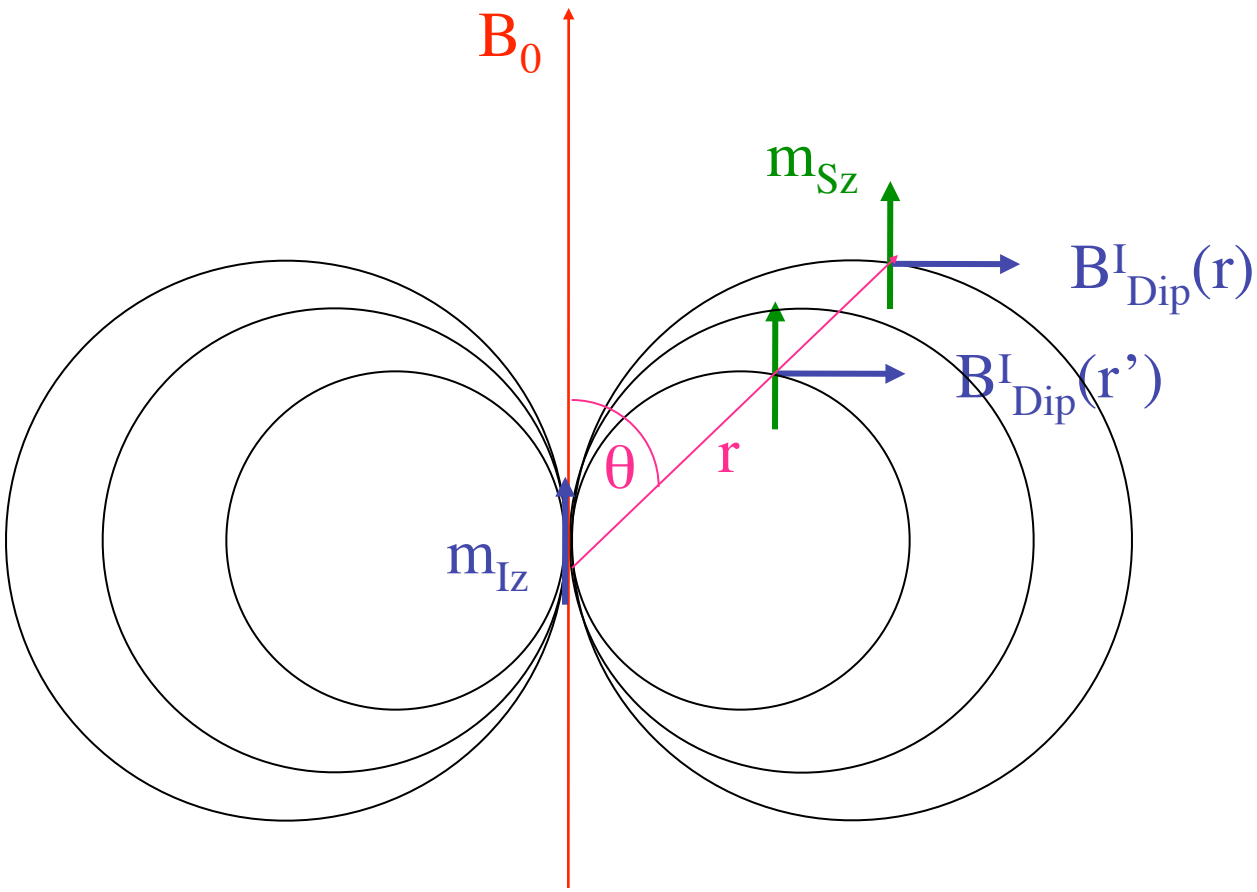
Energie de l'Interaction Dipolaire entre les spins I et S : l'angle magique.

$$E_D = -\vec{m}_{Sz}.\vec{B}_{I_{Dip}}(r)$$



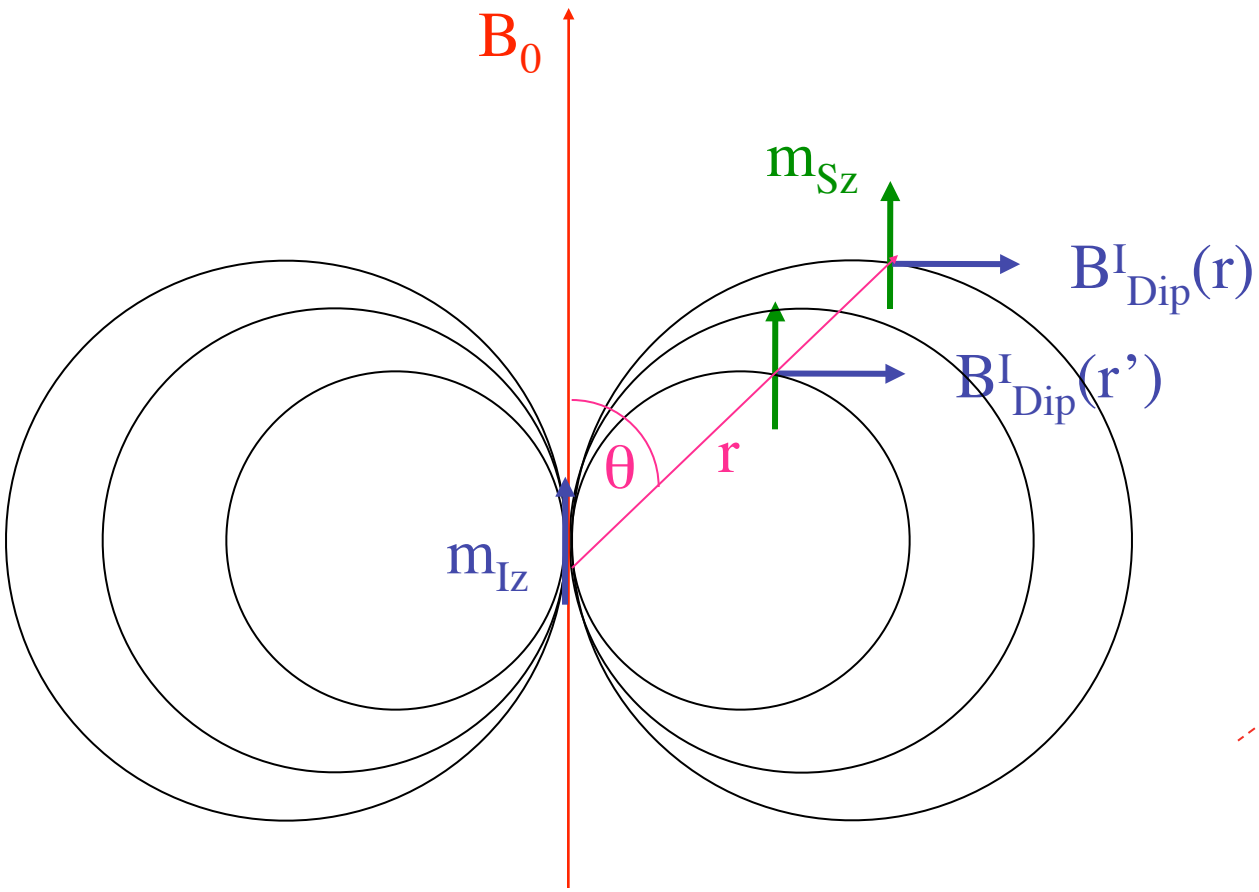
Energie de l'Interaction Dipolaire entre les spins I et S : l'angle magique.

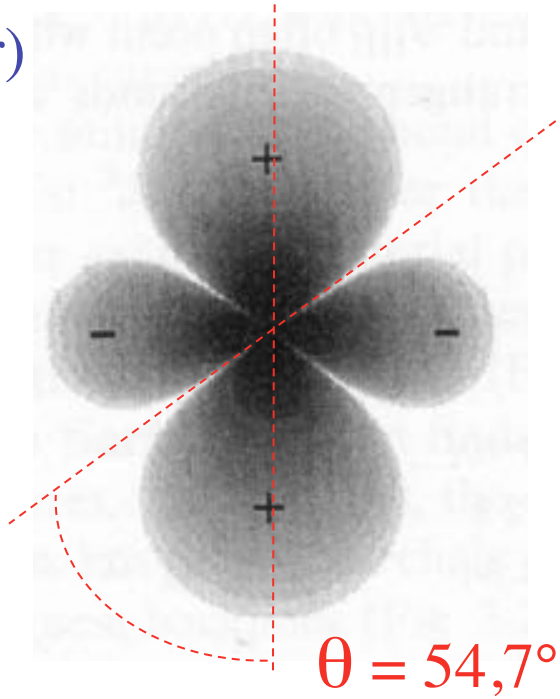
$$E_D = -\vec{m}_{Sz}.\vec{B}_{I_{Dip}}(r)$$



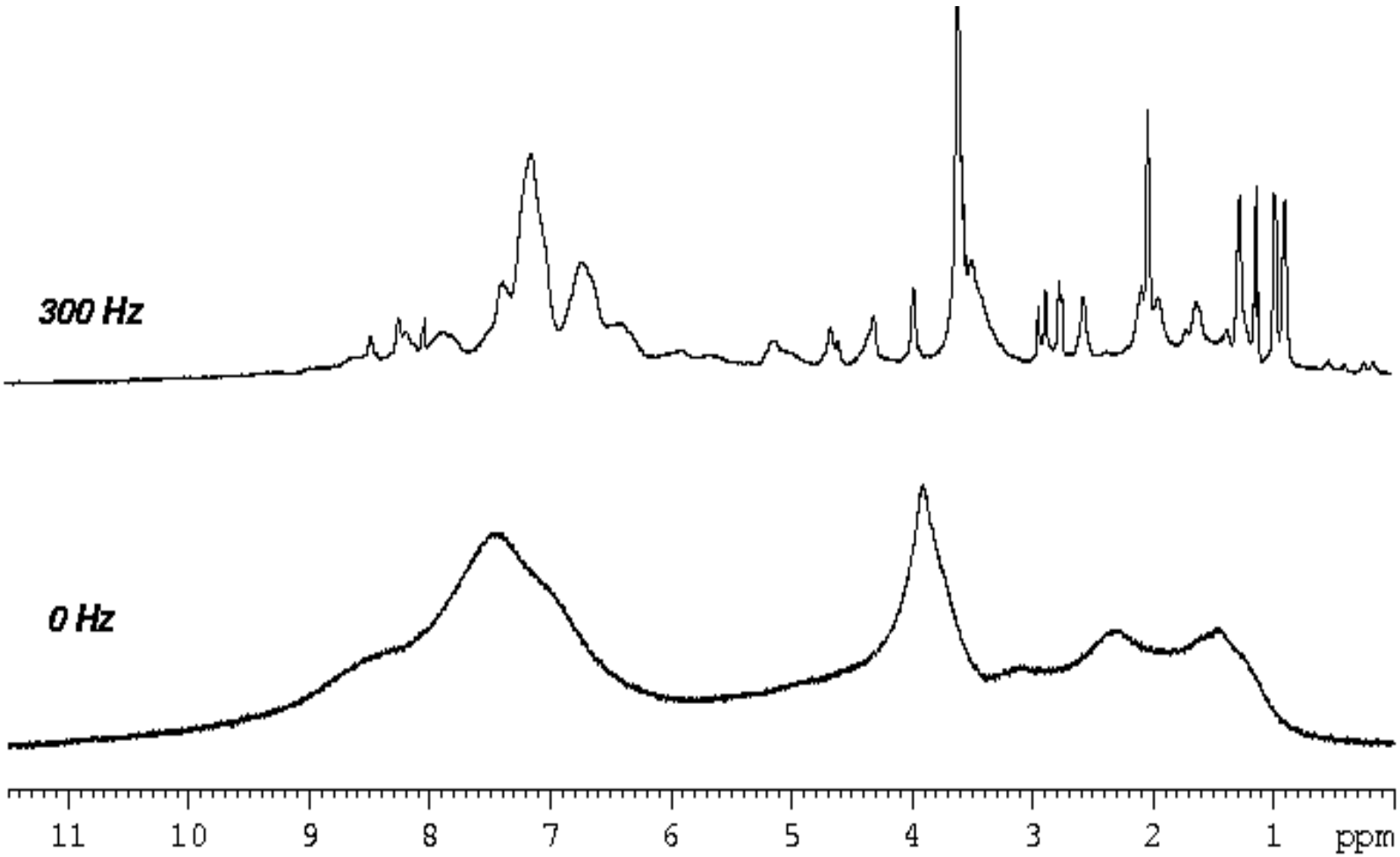
Energie de l'Interaction Dipolaire entre les spins I et S : l'angle magique.

$$E_D = -\vec{m}_{Sz}.\vec{B}_{I_{Dip}}(r)$$



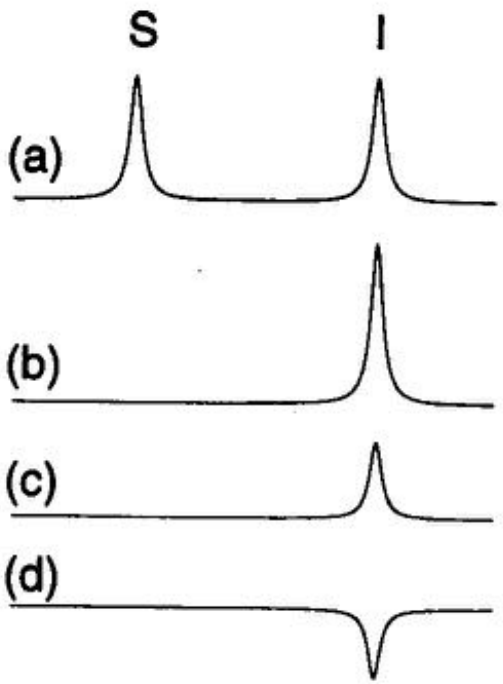


Ala-Ile-Gly-Met-Wang resin



Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

I et S sont proches dans l'espace (couplage dipolaire).



L'irradiation d'un spin 1/2 S va entraîner :

- (b) une augmentation de l'intensité,

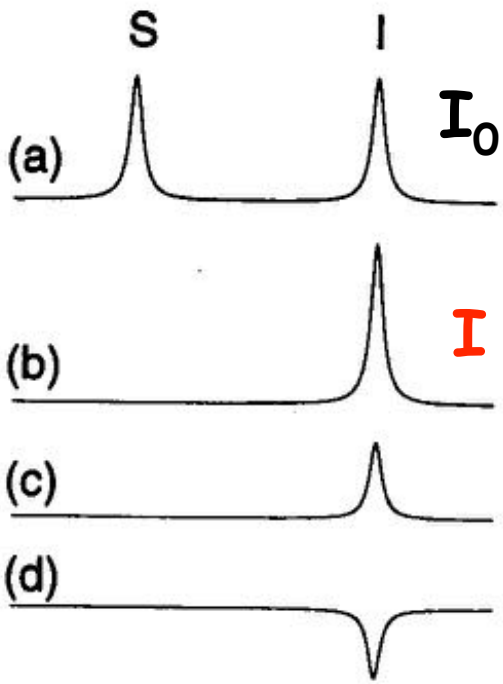
- (c) une diminution de l'intensité,

- (d) un changement de signe du pic de résonance d'un spin proche, avec lequel il est en interaction dipolaire.

Cet effet porte le nom d'effet nucléaire Overhauser
(nOe = nuclear Overhauser enhancement)

Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

I et S sont proches dans l'espace (couplage dipolaire).



$$\mathbf{nOe} = \frac{I - I_0}{I_0}$$

L'irradiation d'un spin 1/2 S va entraîner :

- (b) une augmentation de l'intensité,

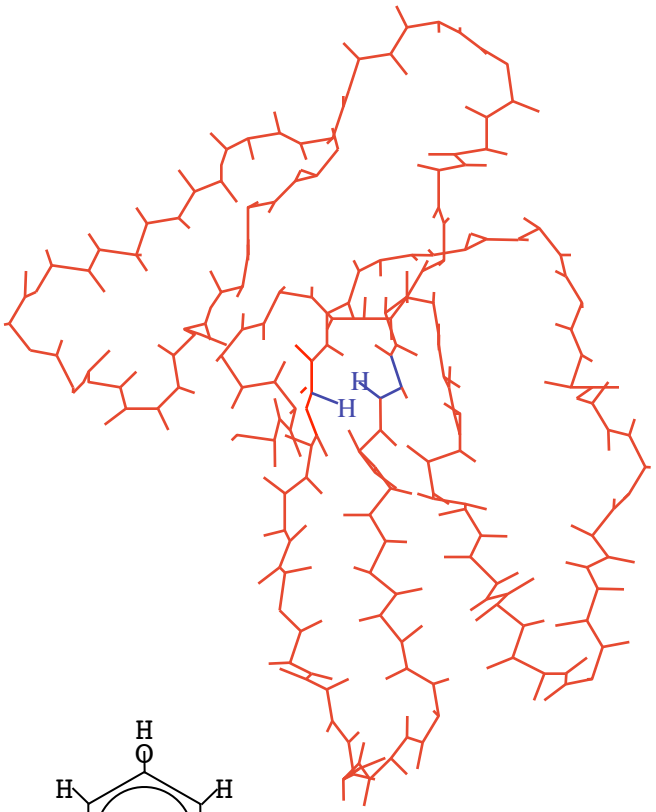
- (c) une diminution de l'intensité,

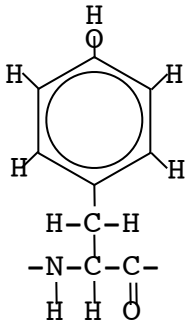
- (d) un changement de signe du pic de résonance d'un spin proche, avec lequel il est en interaction dipolaire.

Cet effet porte le nom d'effet nucléaire Overhauser
(nOe = nuclear Overhauser enhancement)

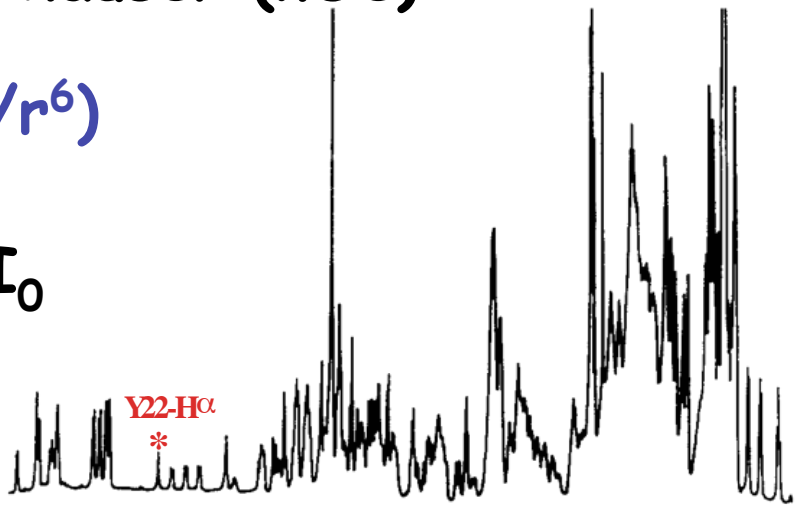
Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$



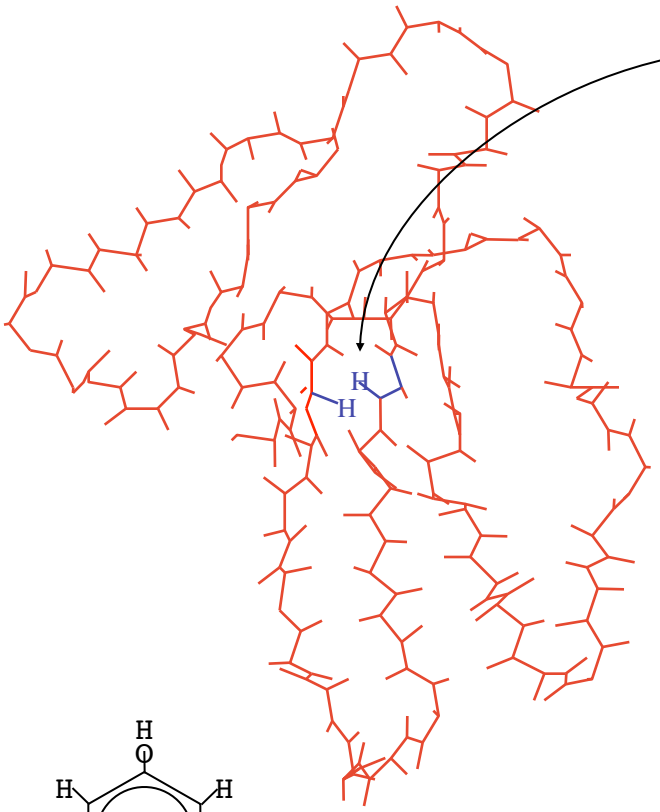


I_0

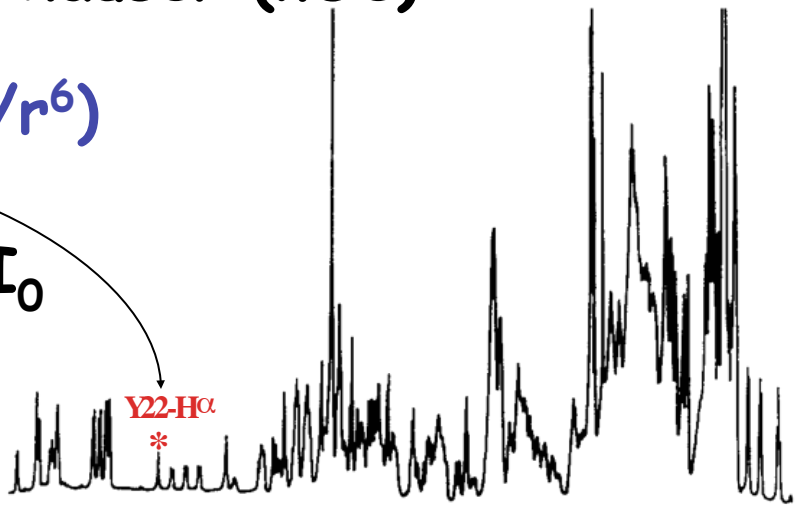


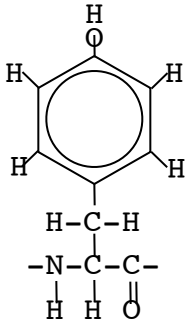
Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$



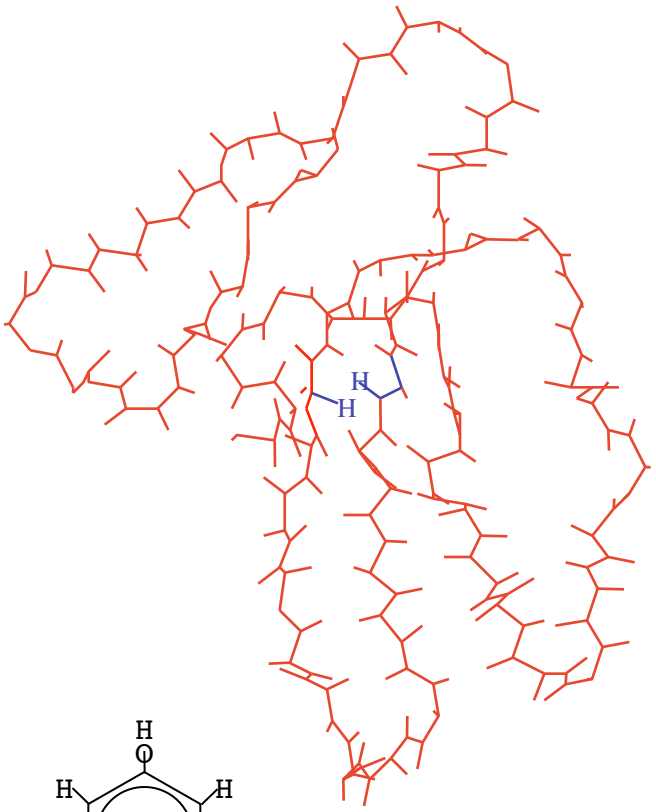
I_0

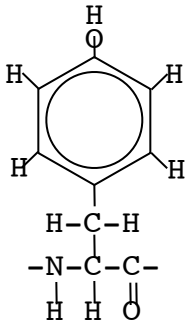




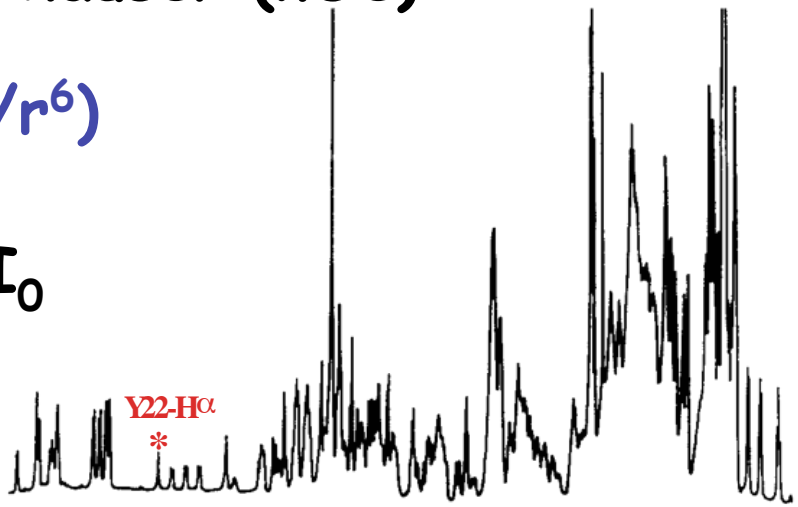
Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$



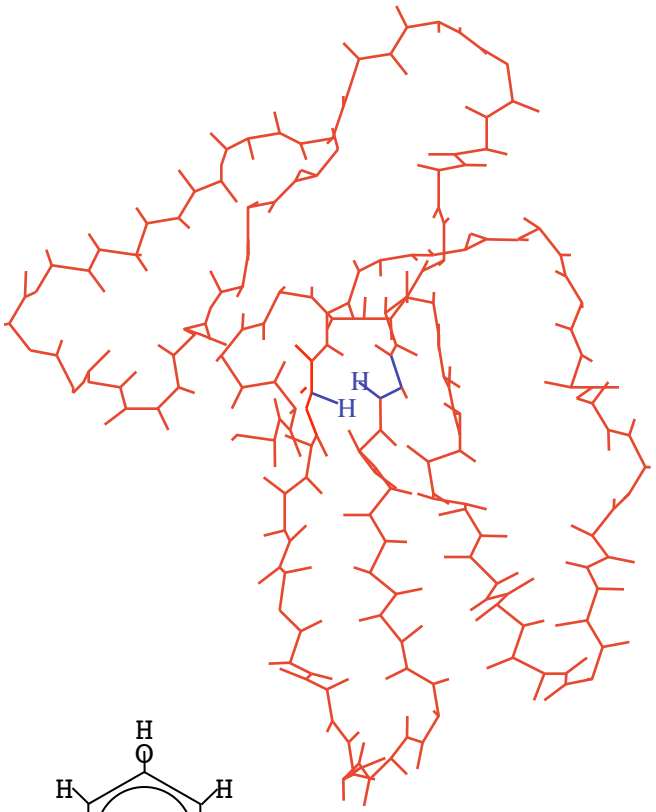


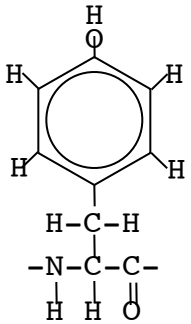
I_0

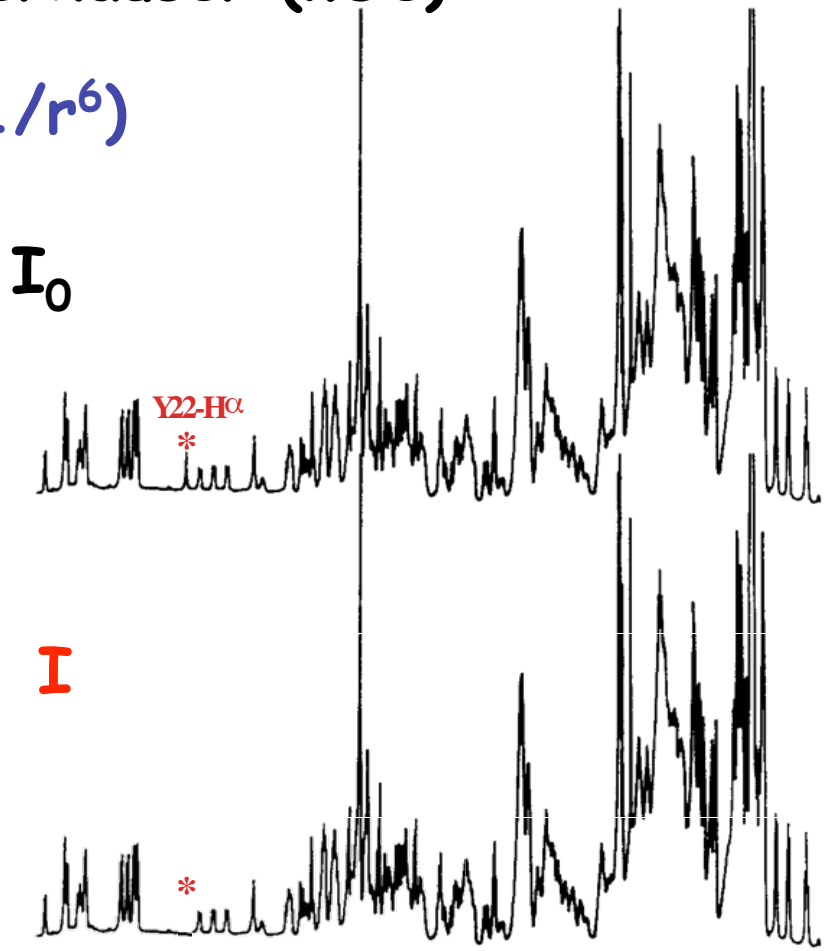


Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$

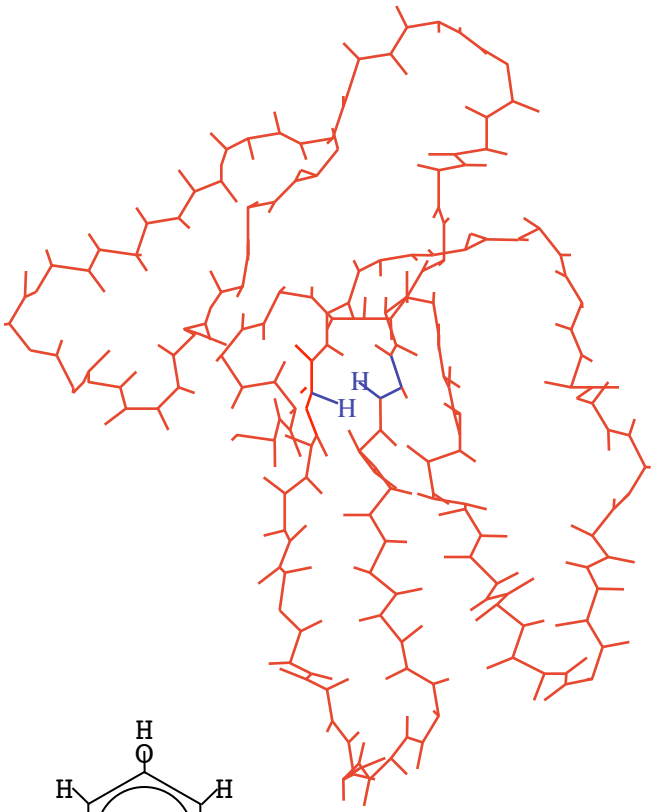


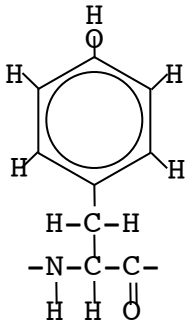


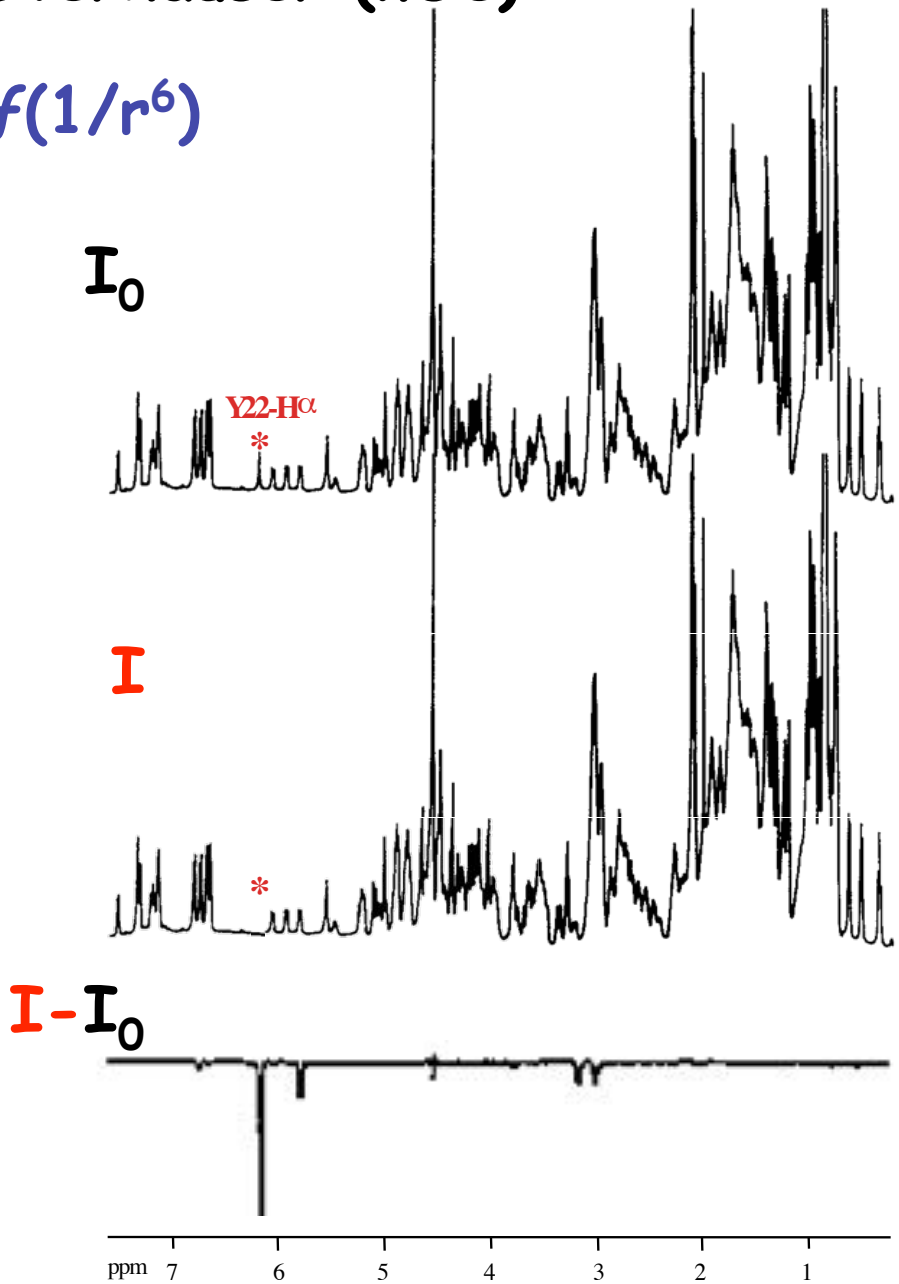


Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$

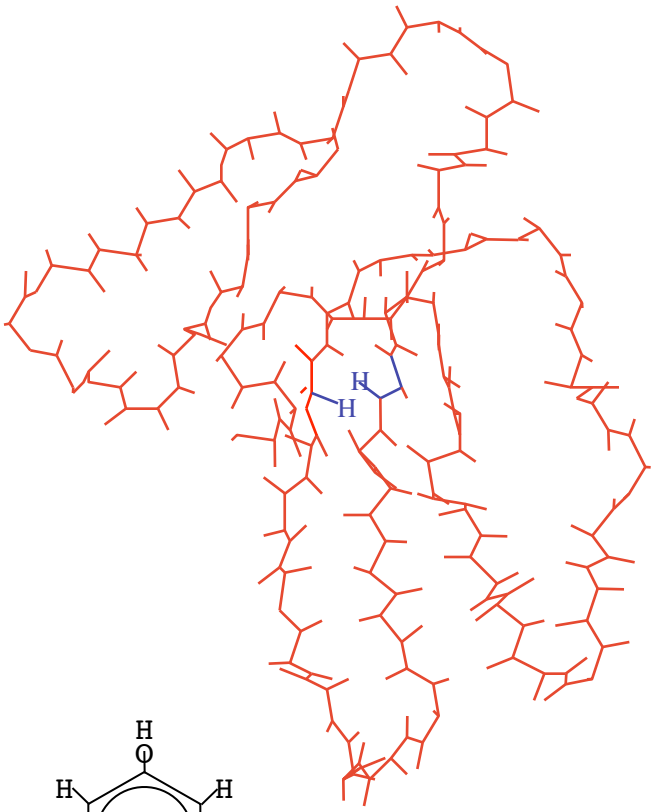


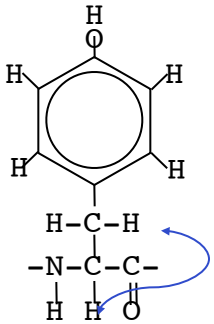


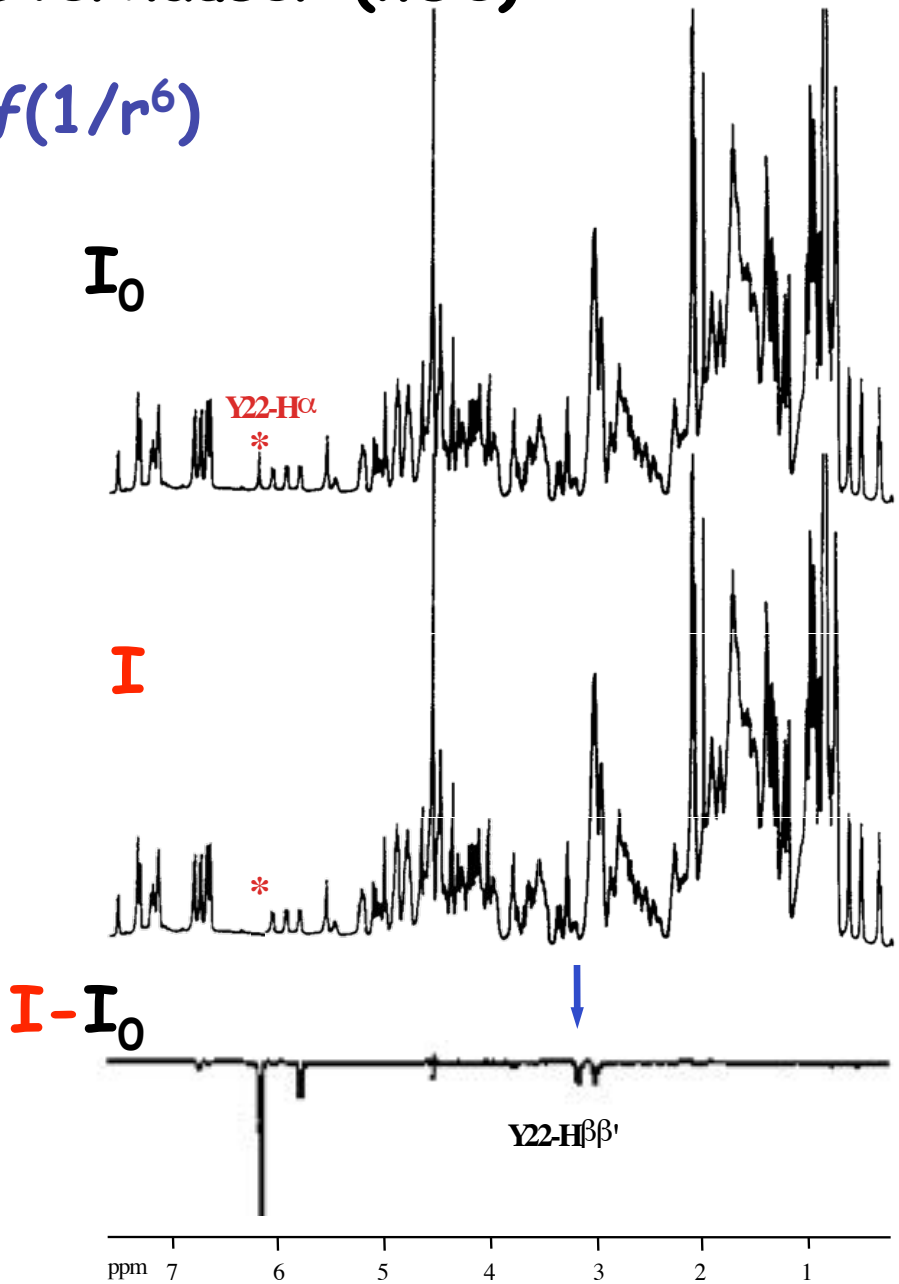


Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$

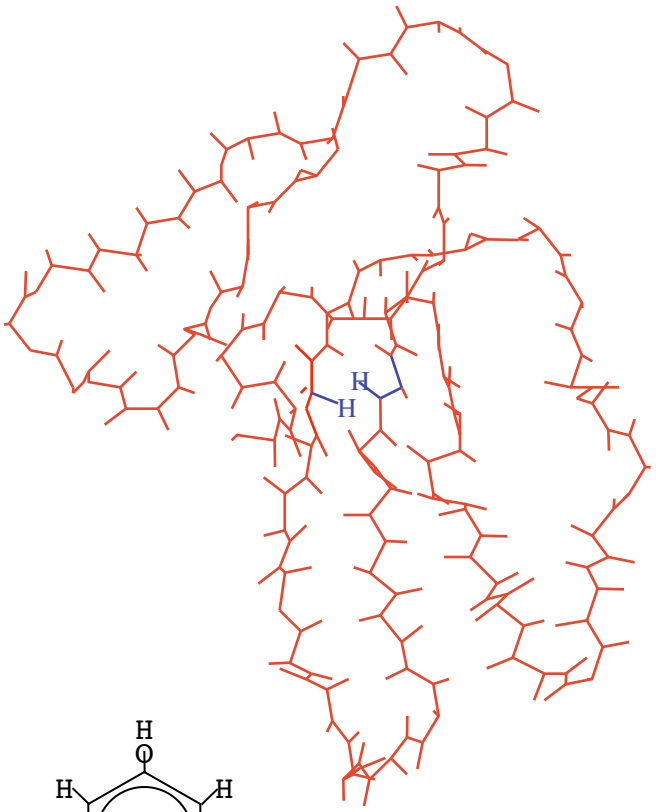


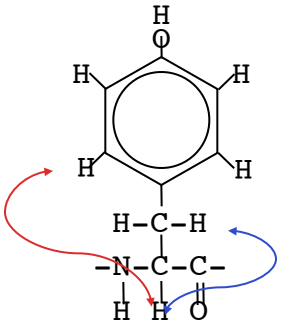


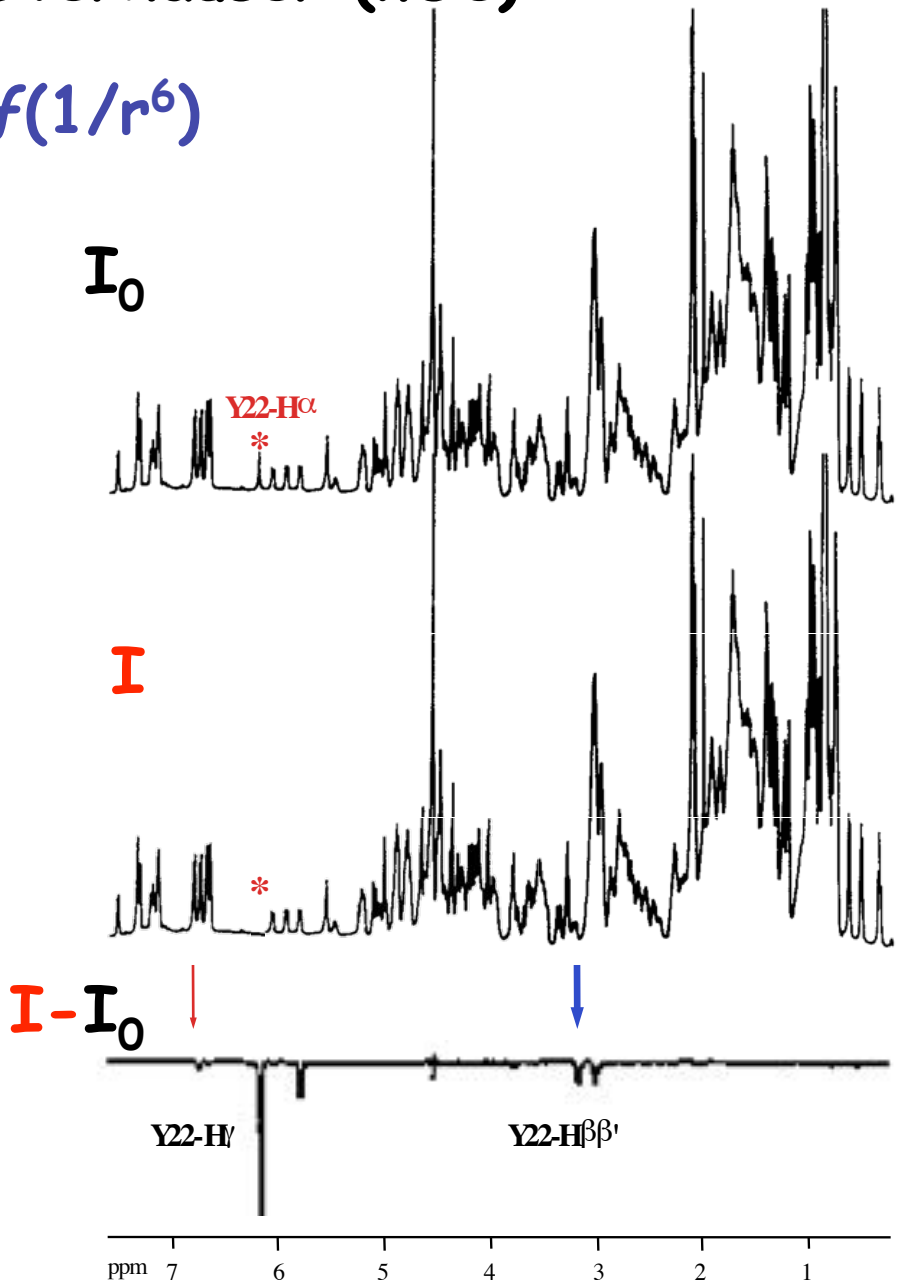


Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$

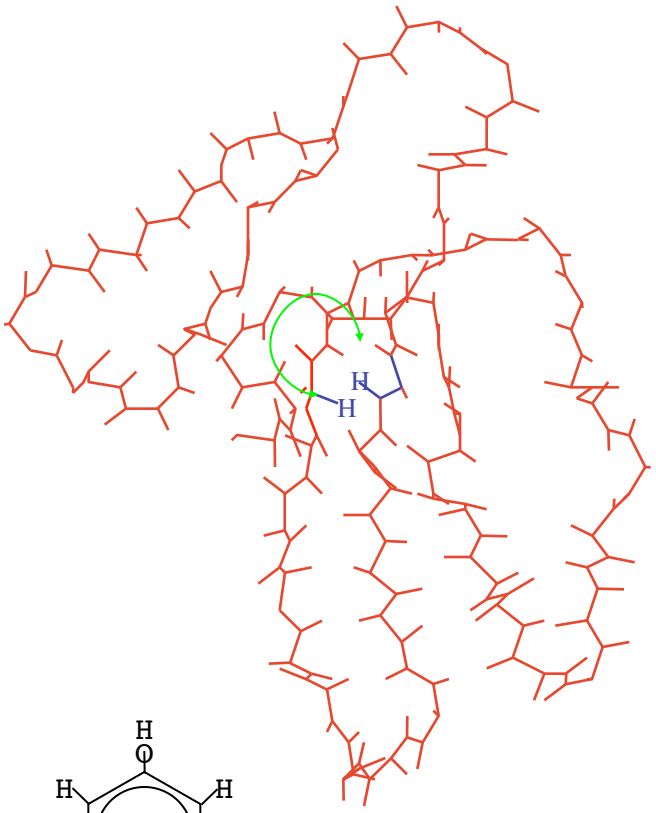


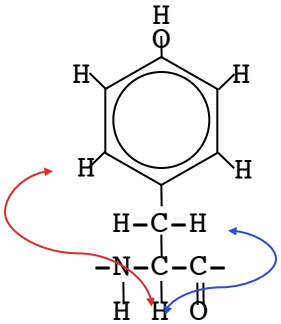


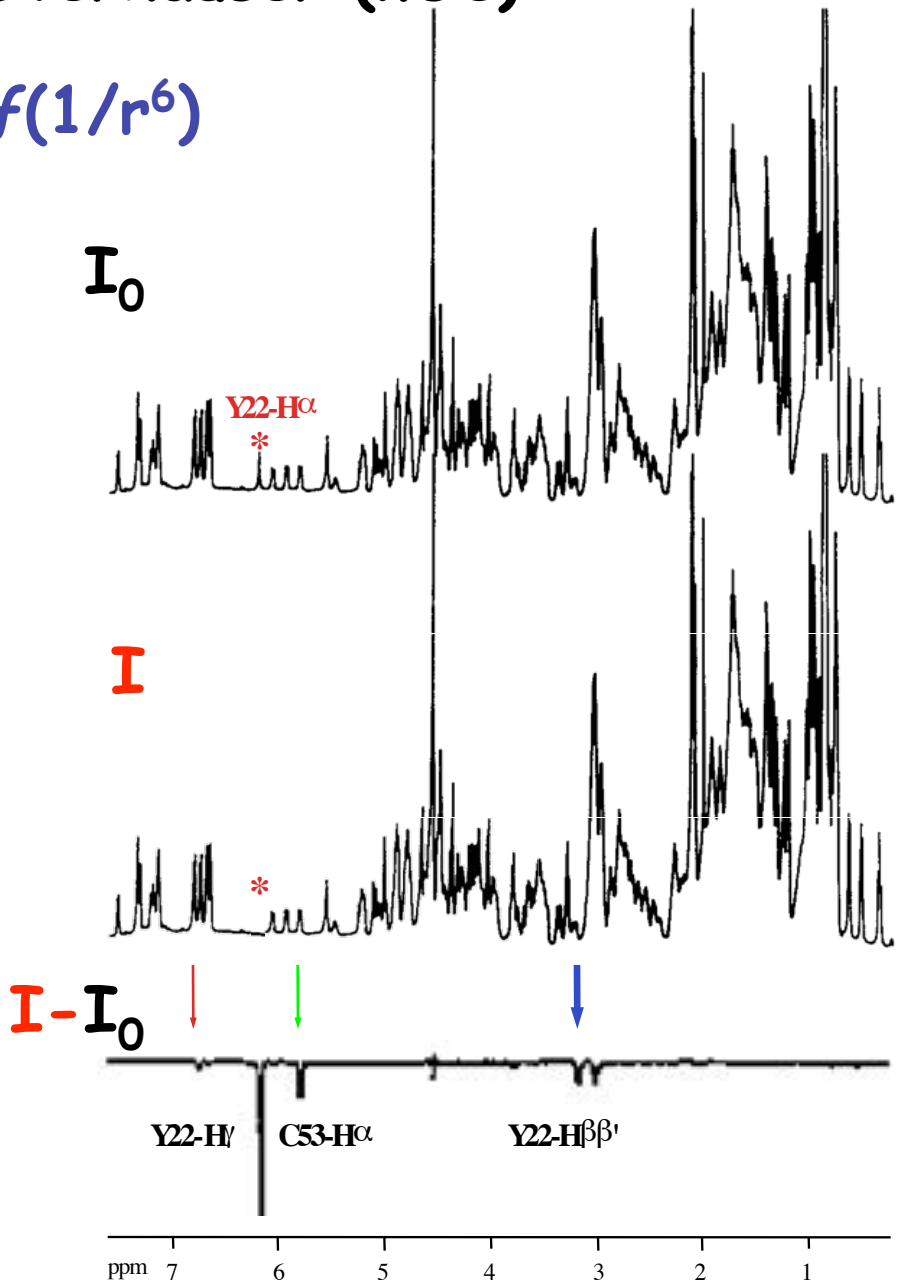


Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$

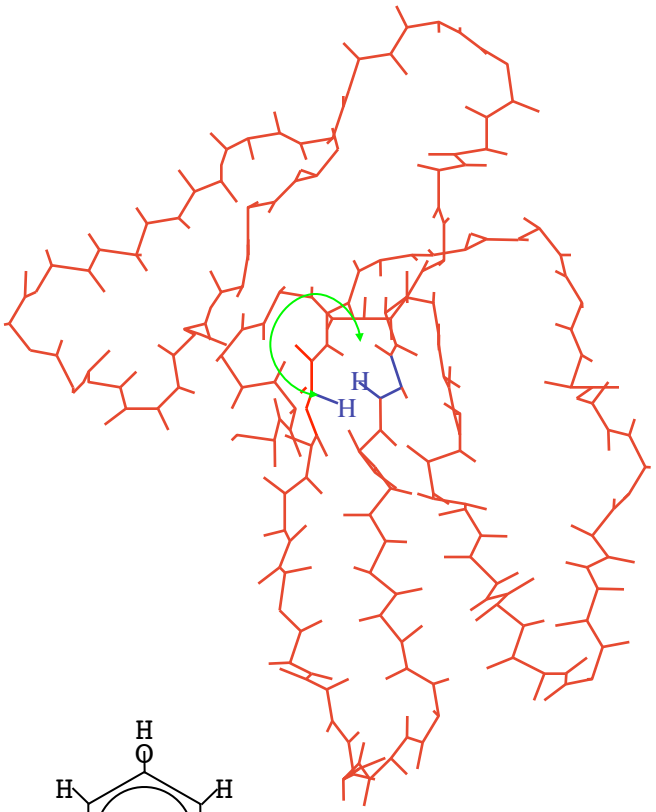


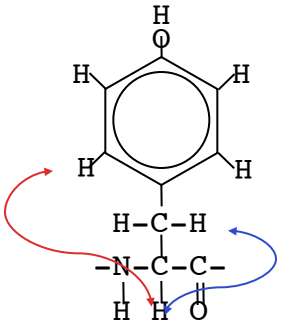




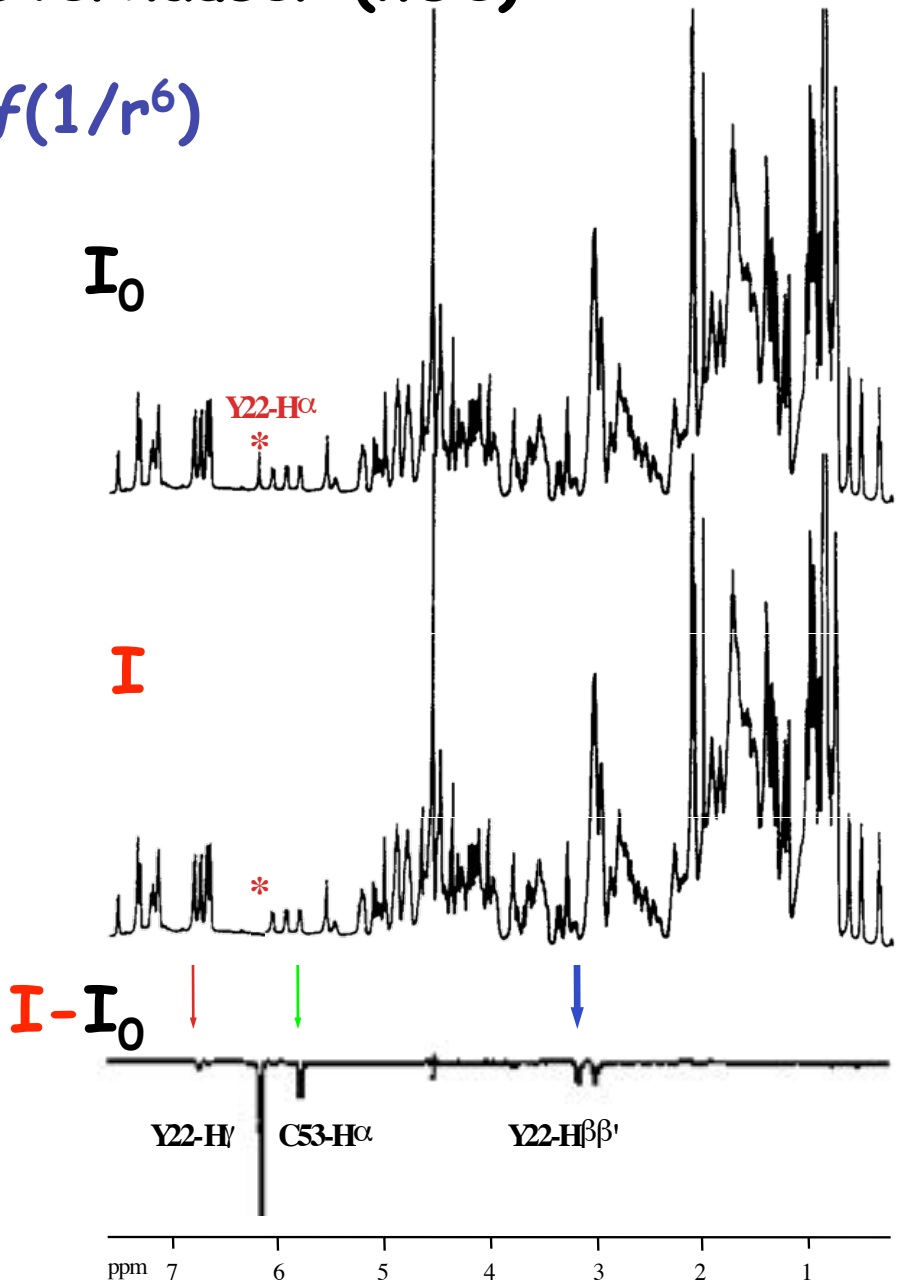
Effet Nucléaire Overhauser (nOe)

$$nOe = f(1/r^6)$$

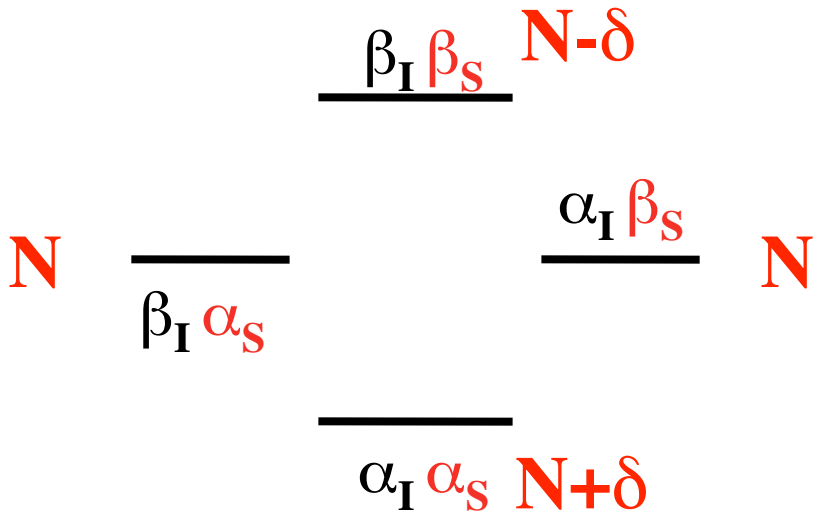




Transfert d'aimantation via l'interaction dipolaire

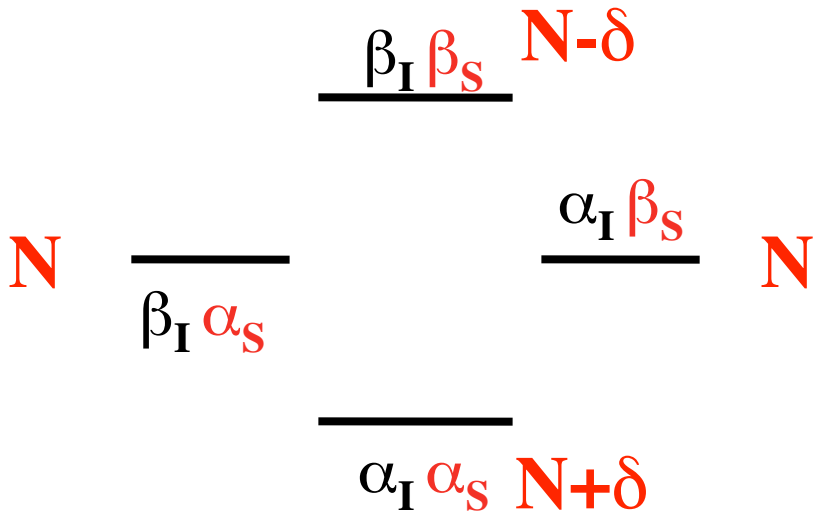


Relaxation Croisée et nuclear Overhauser effect (nOe)

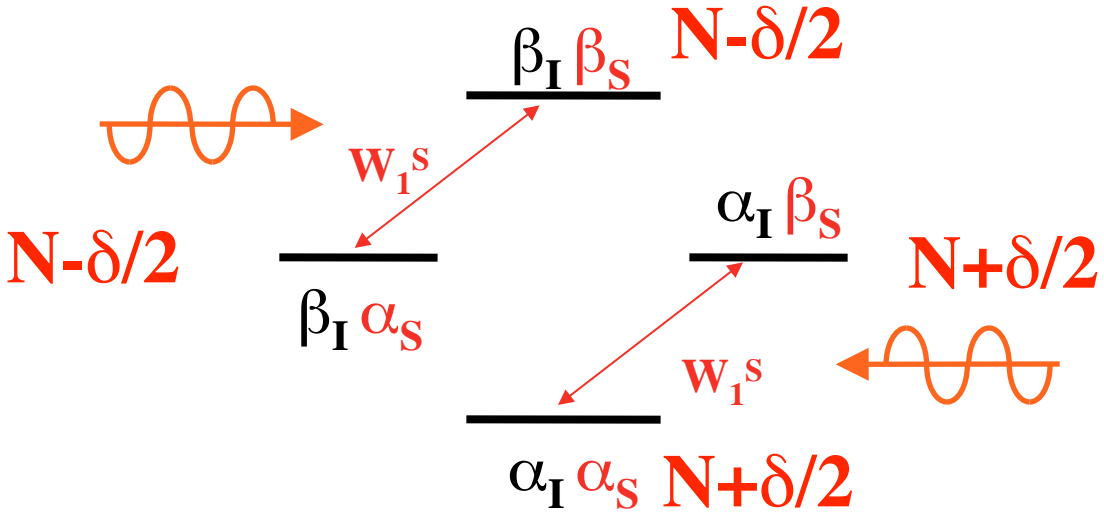


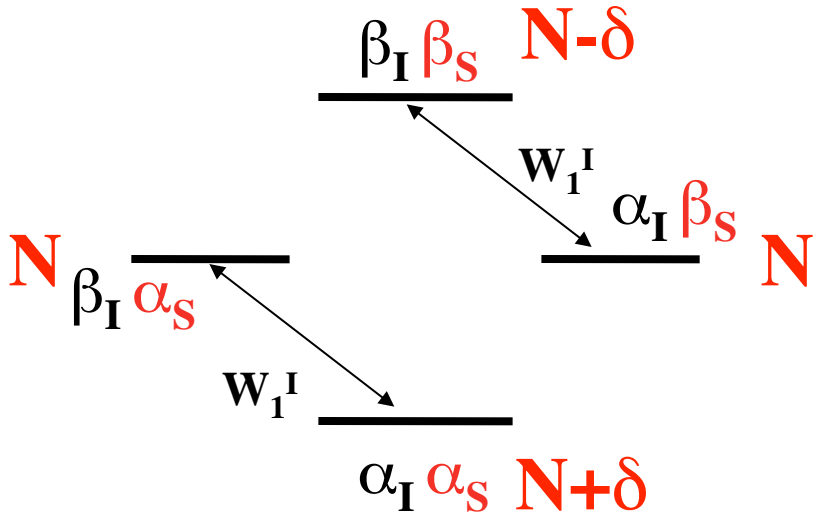
- Apparait entre 2 dipôles magnétiques (spins) proches dans l'espace (interaction dipolaire)
- La perturbation de l'équilibre thermodynamique par saturation (égalisation) des populations du spin S entraîne une nouvelle distribution des populations de spins hors équilibre.

Relaxation Croisée et nuclear Overhauser effect (nOe)

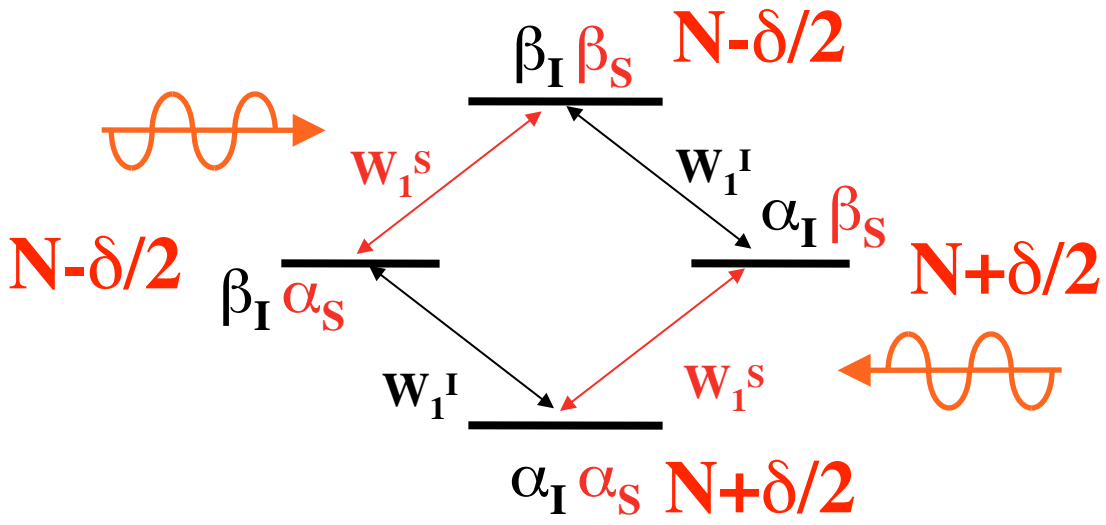


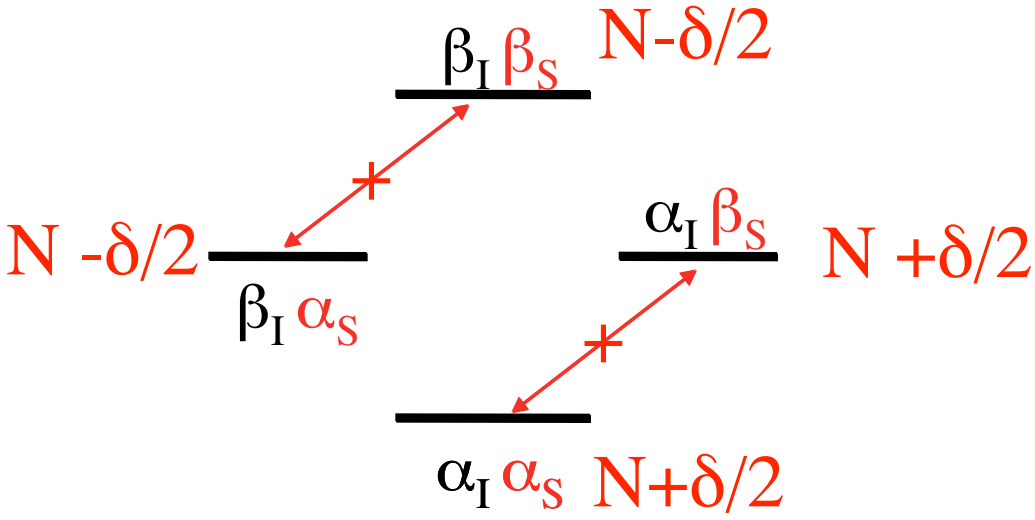
Saturation des transitions du spin S





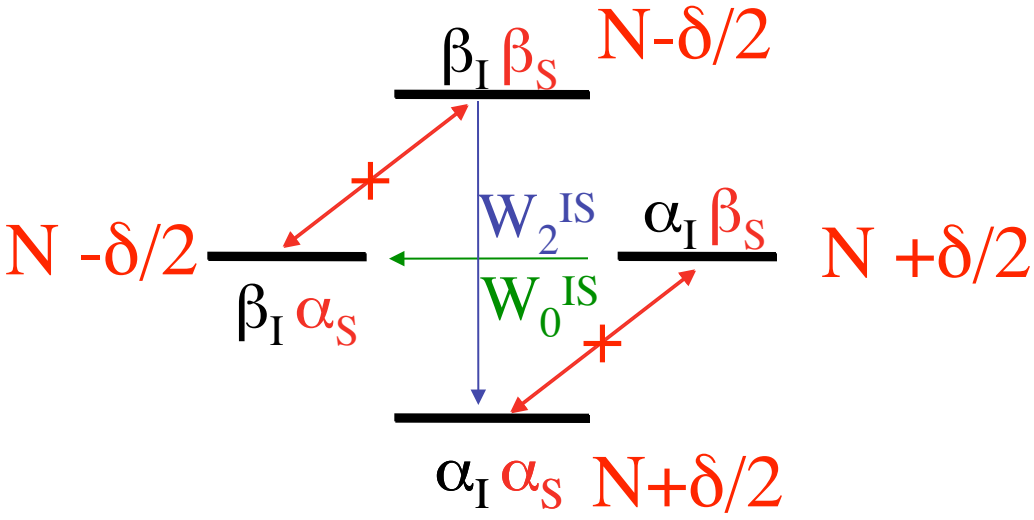
L'intensité de la résonance du spin I est proportionnelle à la différence de population de spins entre les 2 niveaux d'énergie correspondants (δ).





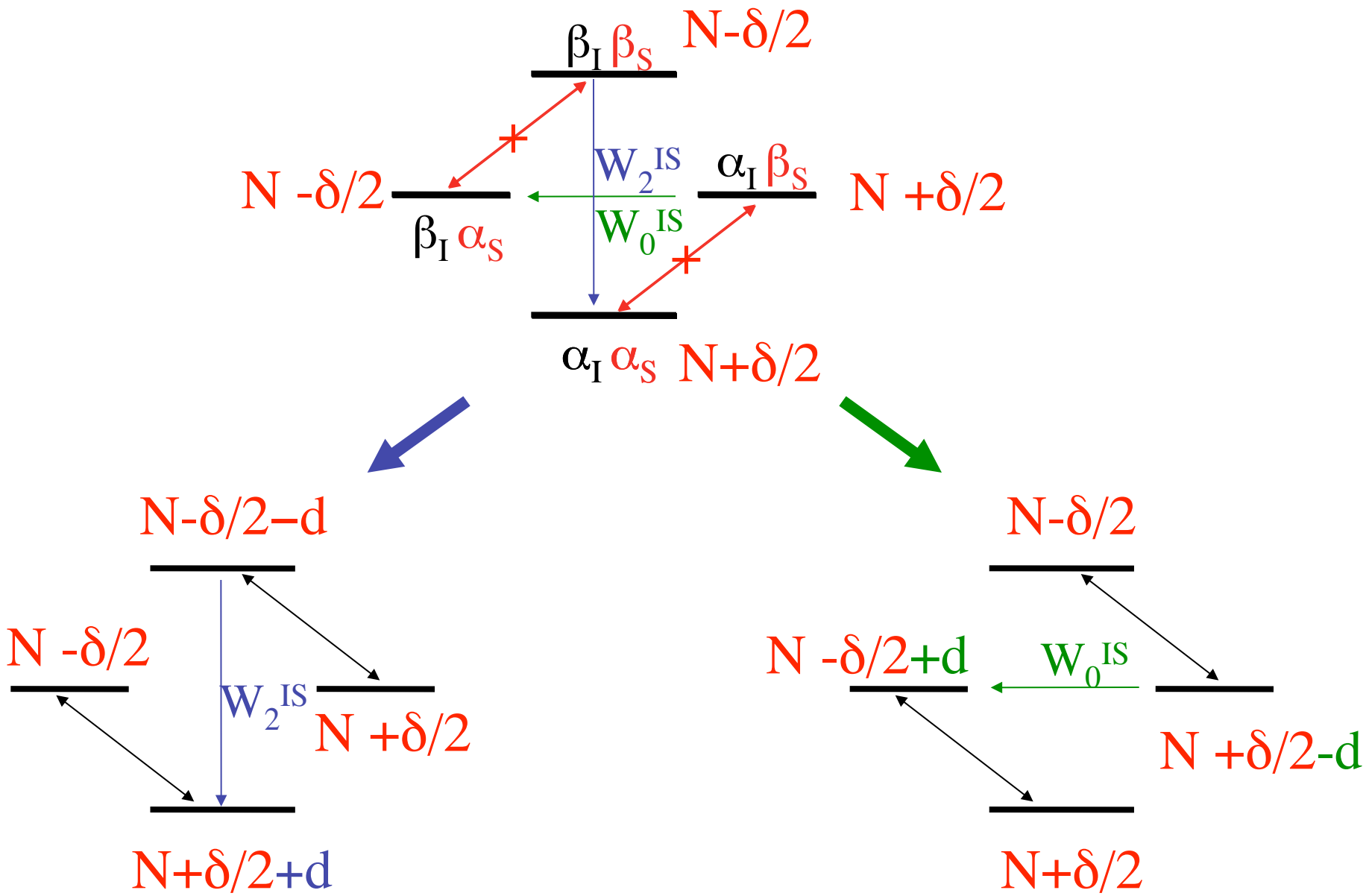
- L'arrêt de la saturation entraîne le retour à l'équilibre du système.
- Puisque les populations du spin S sur les niveaux d'énergie α and β sont égales, ces chemins sont inutilisables.
- L'équilibre thermodynamique sera restauré via les transitions Zero- ou Double quantum.

Cela va provoquer une modification de l'intensité de résonance du spin I (nuclear Overhauser effect)



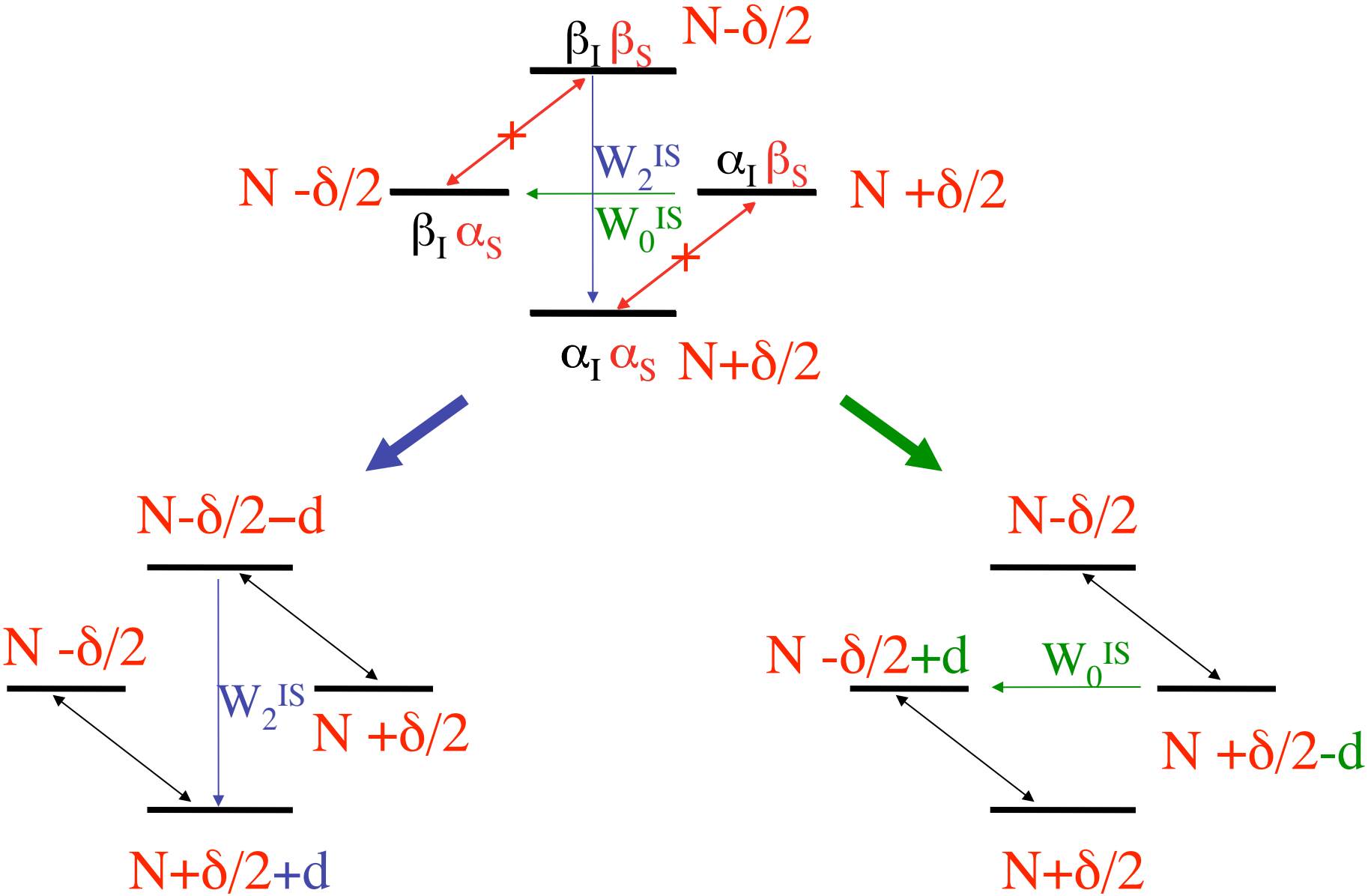
- L'arrêt de la saturation entraîne le retour à l'équilibre du système.
- Puisque les populations du spin S sur les niveaux d'énergie α and β sont égales, ces chemins sont inutilisables.
- L'équilibre thermodynamique sera restauré via les transitions Zero- ou Double quantum.

Cela va provoquer une modification de l'intensité de résonance du spin I (nuclear Overhauser effect)



I intensité prop. à δ+d

I intensité prop. à δ-d



$$\eta = \frac{\gamma_S}{\gamma_I}\frac{W_2^{IS} - W_0^{IS}}{W_0^{IS} + 2W_1^{I} + W_2^{IS}} = \frac{\gamma_S}{\gamma_I}\frac{\sigma}{R_1}$$

L'effet NOE est donné par l'équation de Solomon:

(en l'absence de toute autre source de relaxation que le mécanisme dipolaire)

$$\eta = \frac{I - I_0}{I_0} = \frac{\gamma_S}{\gamma_I} \frac{W_2^{IS} - W_0^{IS}}{W_0^{IS} + 2W_1^{I} + W_2^{IS}}$$

Le signe de l'effet NOE est donné par le signe de:

$$W_2^{IS} - W_0^{IS}$$

Dans les « grosses » molécules, W_0^{IS} est prépondérant:

$$W_2^{IS} - W_0^{IS} < 0$$

Dans les « petites » molécules, W_2^{IS} est prépondérant:

$$W_2^{IS} - W_0^{IS} > 0$$

L'accroissement théorique maximum est donné par :

S : Spin saturé
I : Spin Observé

$$\eta_{max} = \frac{\gamma_S}{2\gamma_I}$$

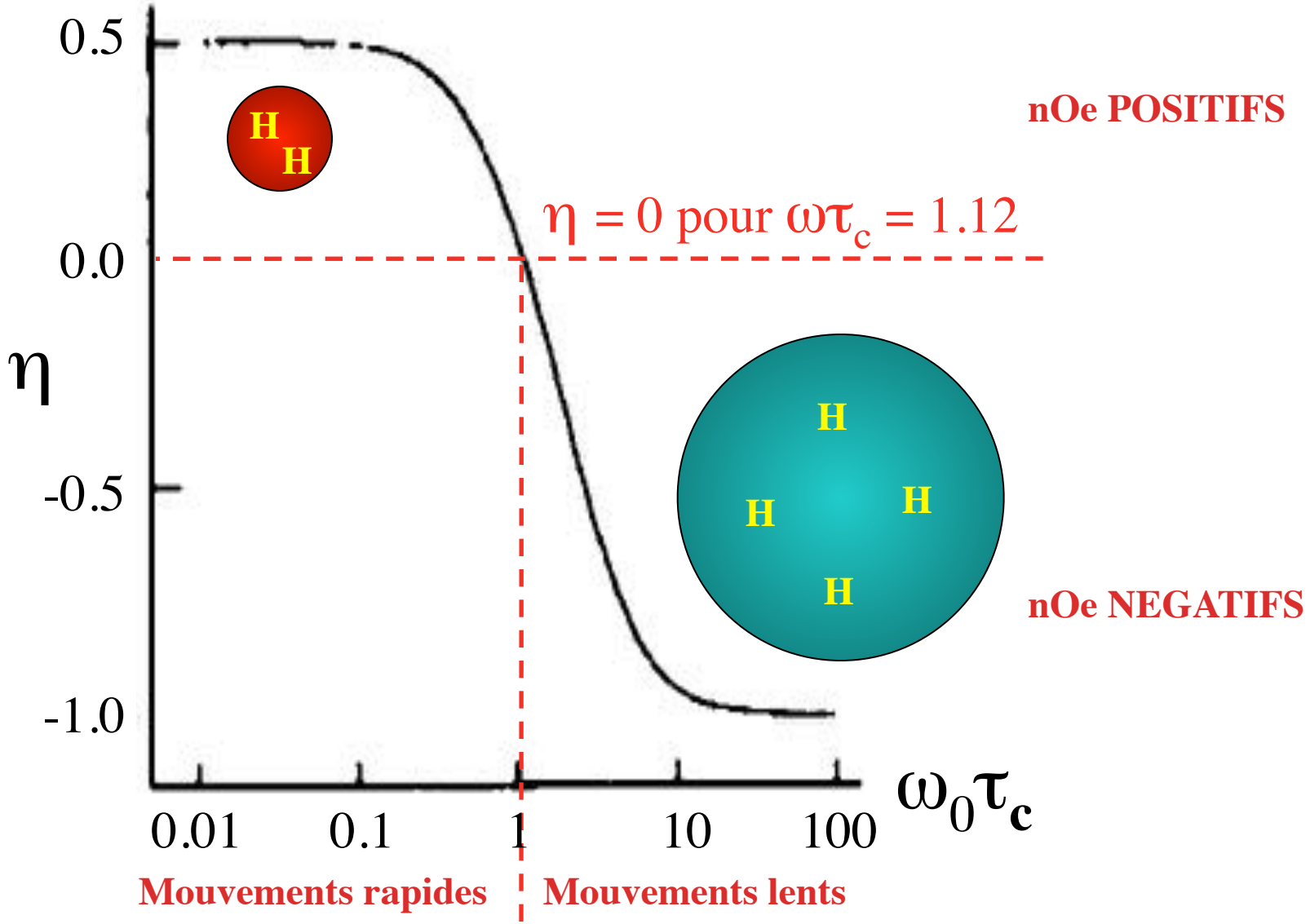
Cas homonucléaire : $\eta_{max} = 0{,}5$, **soit** $I = I_0 \times 1{,}5$

($\gamma_{1H} = 267{,}512\ 10^6$ rad T^{-1} s^{-1})

Cas hétéronucléaire ^1H-^{13}C : $\eta_{max} = 2$, **soit** $I = I_0 \times 2$

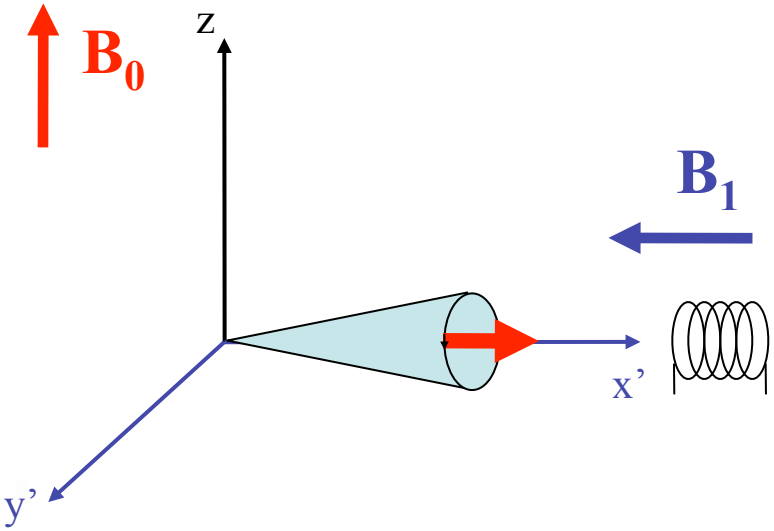
($\gamma_{13C} = 67{,}2640\ 10^6$ rad T^{-1} s^{-1})

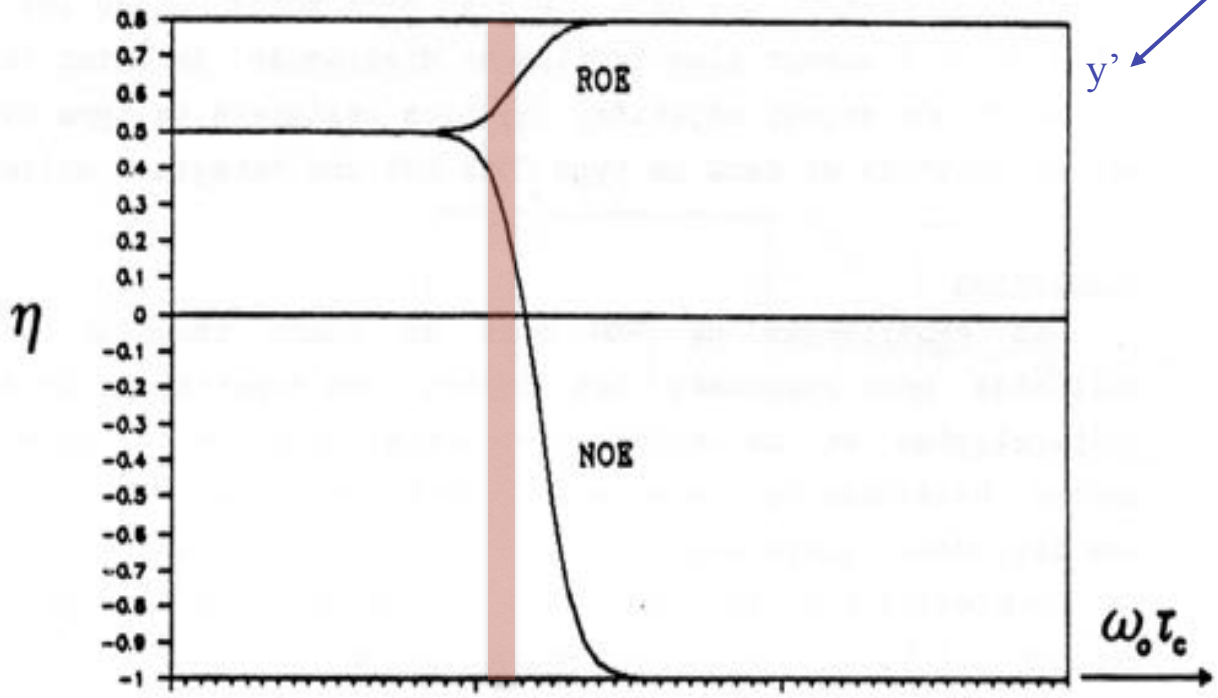
Relation Mouvement / Signe du nOe



Effet ROE

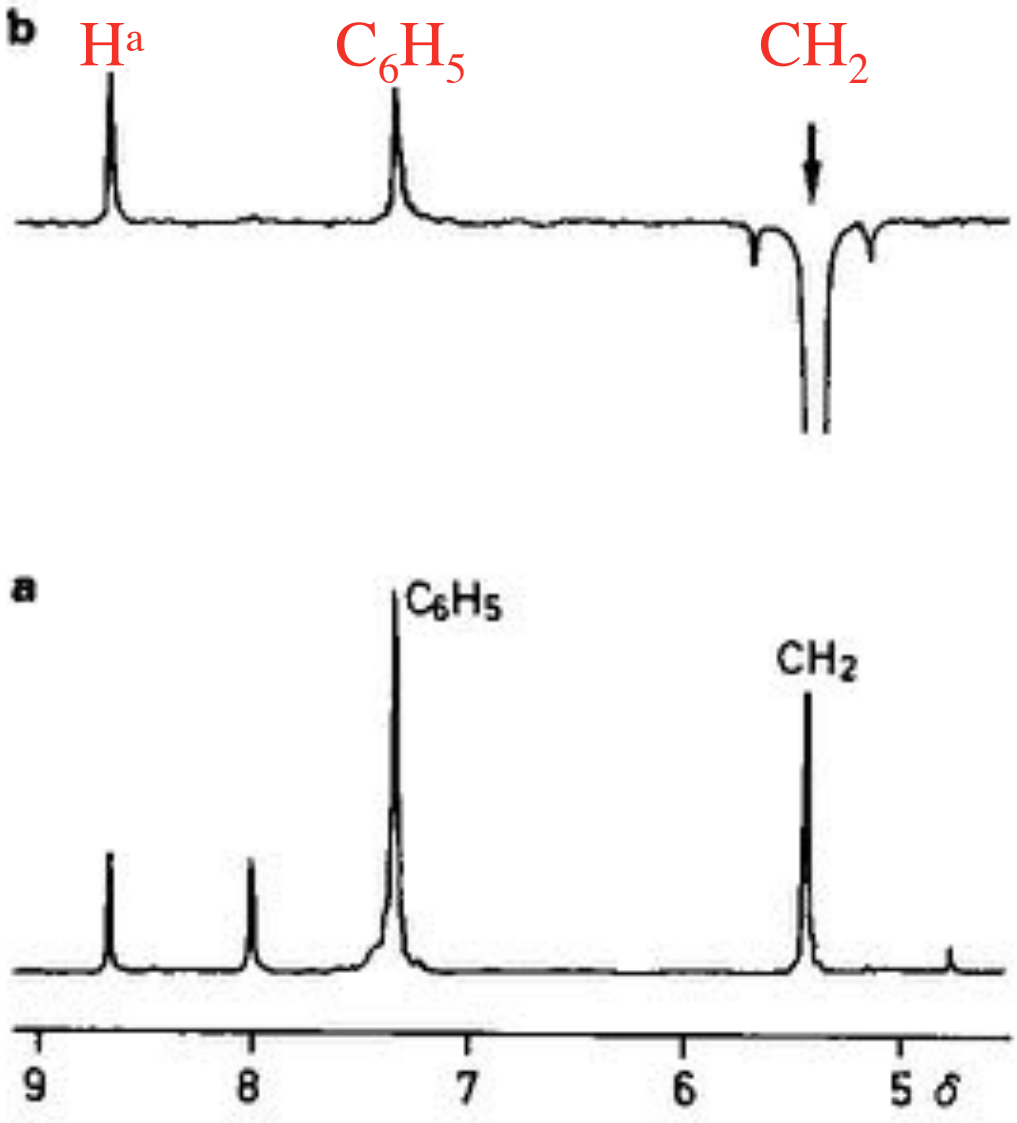
(*Rotating frame Overhauser Effect*)



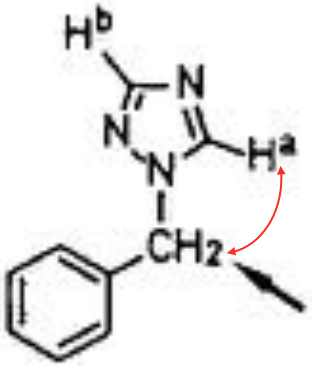


NOE et attribution spectrale.

Si l'on considère que le mécanisme prépondérant pour la relaxation est le mécanisme dipolaire, l'amplitude de l'effet NOE sera également dépendante de la distance entre les 2 spins.

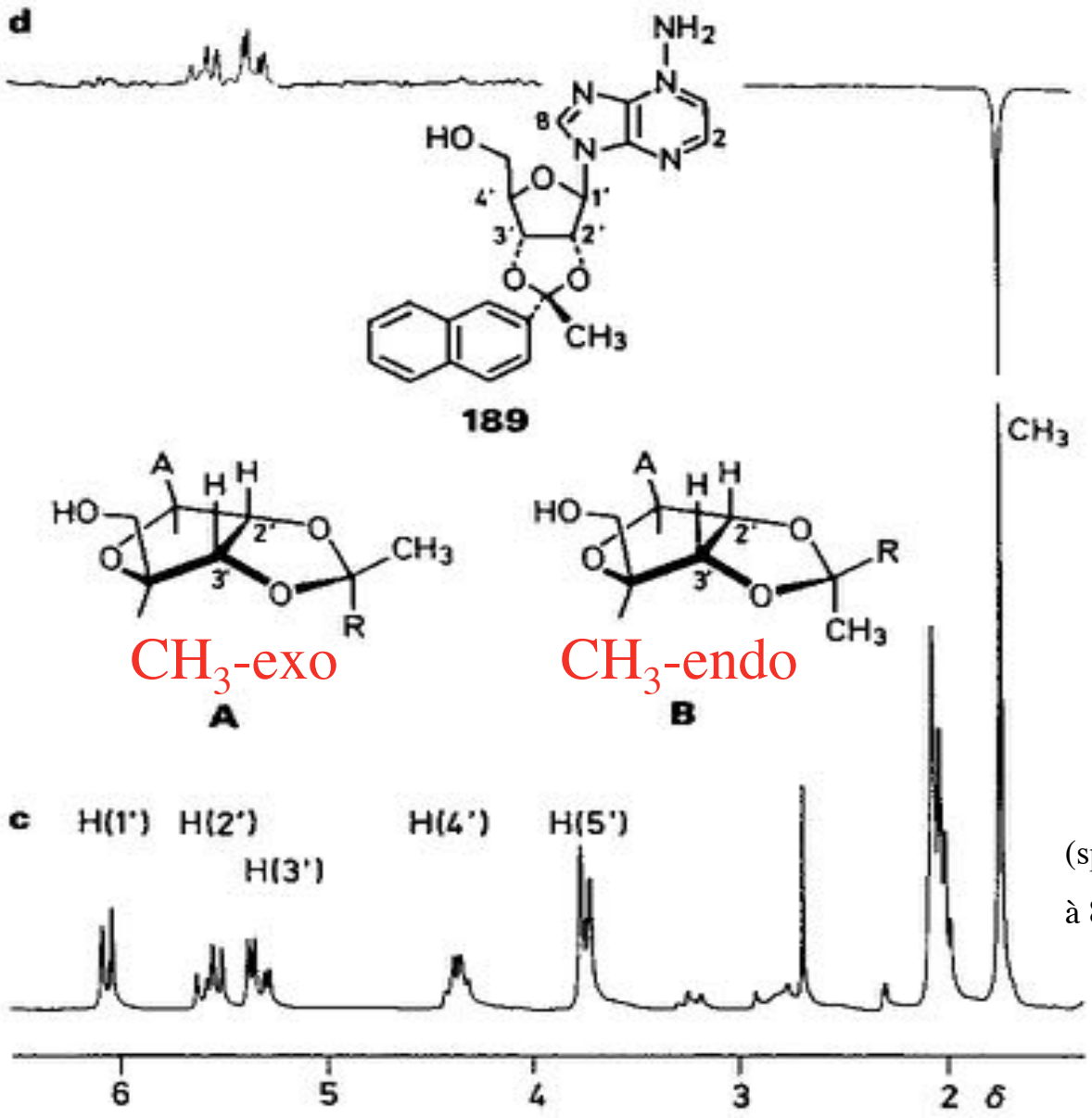


$$\eta \propto \frac{1}{r_{IS}^6}$$



1-benzyl-1,2,4 triazole

NOE et étude conformationnelle



(spectre RMN proton à 80 MHz)

Couplages Scalaires	Couplages dipolaires
Indépendants de B_0	Indépendants de B_0
A travers les liaisons	A travers l'espace
Amplitude ≤ 200 Hz	Amplitude ≤ 100 kHz
Isotrope	Anisotrope$(3\cos^2\theta-1)$
dépend des valeurs d'angles dièdres	dépend de $1/r^3$
Entraîne des dédoublements de raies	dédoublements si restriction des mouvements.
ne contribue pas à la relaxation	source importante de relaxation si mouvements.