

Resonancia magnética nuclear de compuestos paramagnéticos

*Irma Idalia Rangel Salas y Armando Ariza Castolo**

Summary

With this paper we would like to take out the myths that there are around NMR of the paramagnetic compounds. We show the fascinating studies that were made since the early observation with the nuclear magnetic resonance spectroscopy of one paramagnetic substance (McConnell, 1957) until the recent application in the image magnetic resonance. An overview of the most important concepts is given in a second part of this article.

Resumen

Con este artículo se desea eliminar algunos de los mitos que hay en torno a los compuestos paramagnéticos y se muestran los fascinantes estudios que se han realizado desde la primera observación de una sustancia paramagnética con la resonancia magnética nuclear (McConnell, 1957), hasta sus aplicaciones recientes en la obtención de imágenes por resonancia magnética. Un repaso de los más importantes conceptos se encuentra en el anexo de las páginas 238-240.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el método espectroscópico más útil con el que cuenta el químico. Sin embargo, aun cuando se ha demostrado que es una herramienta con la cual se puede analizar cualquier sustancia en estado líquido, sólido o gaseoso, y que sus aplicaciones actualmente pueden abarcar desde la mineralogía hasta la medicina (Ariza-Castolo, 1995; Ernst, 1992), su uso se ha restringido tradicionalmente al estudio de compuestos diamagnéticos, siendo más extendido en compuestos orgánicos.

El estudio de compuestos paramagnéticos por medio de la RMN ha tenido un gran número de fascinantes aplicaciones. Sin embargo, su uso se ha limitado a emplearlos como auxiliares para la deter-

minación de pureza enantiomérica (Parker, 1991) o como reactivos de relajación (Levy, 1975), habiendo sido muy poco estudiadas sus propiedades magnéticas y estructurales por esta espectroscopía.

El origen del problema del estudio de los compuestos paramagnéticos radica en que frecuentemente es difícil encontrar condiciones adecuadas para su observación de manera directa, debido a dos causas fundamentales:

1) Estos compuestos tienen como principal mecanismo de relajación una contribución espín-electrónica, la cual es la contribución más eficiente y que da lugar a tiempos de relajación muy cortos que, por consiguiente, implican señales anchas.

2) Los electrones no apareados crean un desplazamiento isotrópico importante, debido al acoplamiento espín-nuclear con el espín-electrónico, que da como resultado que las señales de los espectros tengan desplazamientos totalmente inusuales.

Principios teóricos

A continuación se describen sólo algunos de los fundamentos de resonancia magnética que son necesarios para comprender en toda su magnitud los problemas de la observación de compuestos paramagnéticos y cómo se pueden resolver, así como algunos conceptos que serán utilizados durante el presente artículo. Una descripción formal fue realizada por Webb (1975).

Todas las partículas elementales tienen un momento angular de espín característico. A este momento angular se encuentra asociado un momento magnético, el cual se orienta en un campo magnético; dichas orientaciones tendrán diferentes energías. A esto se le ha denominado efecto *Zeeman* (Carlington, 1967), (figura 1).

Dependiendo de la forma en la cual se aparean los neutrones y protones en un núcleo será el valor del espín nuclear (I) el cual puede tener valores de $I = 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, 2, \dots$ hasta 6 (Mason, 1987).

El momento magnético electrónico es aproximadamente mil veces mayor que el del protón, lo que hace que la observación de resonancia paramagnética electrónica (llamada algunas veces resonancia

* Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Departamento de Química, Apartado Postal 14-740, 07000 México D. F.
e-mail: aariza@mvax1.red.cinvestav.mx

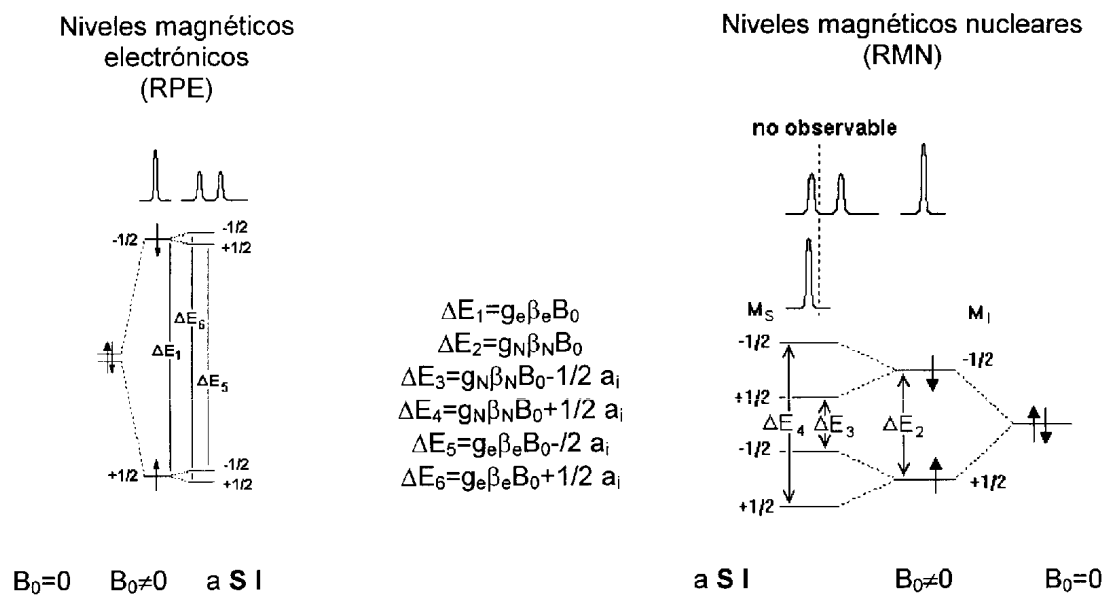


Figura 1. Niveles de Zeeman para la interacción entre un protón y un electrón en un campo magnético (Keller, 1970).

espín electrónica, RPE) sea más fácil de detectar a una frecuencia mayor (usualmente en microondas, mientras que la RMN se realiza en radiofrecuencia) y que los efectos provocados por la interacción entre el espín nuclear y el espín electrónico sean notablemente más grandes que los detectados entre dos espines nucleares (Keller, 1970).

Cuando un espín electrónico se encuentra apareado con un espín nuclear, ello provoca que los niveles electrónicos y nucleares se desdoblen. A cada orientación se le atribuye un nivel diferente de energía (figura 1) (Keller, 1970).

El intervalo de desplazamiento químico de los compuestos paramagnéticos es notablemente mayor que el observado en sustancias diamagnéticas, detectándose en RMN sólo una señal de las dos esperadas, correspondiente al promedio de orientaciones con respecto al campo magnético; a esto se le llama **desplazamiento isotrópico** (δ_{iso}) (Keller, 1970; Drago, 1974).

El desplazamiento isotrópico se debe a dos tipos diferentes de interacciones. La primera se denomina desplazamiento *escalar* o por *contacto hiperfino de Fermi* (δ_c), que es proporcional a la densidad de espines electrónicos desapareados que es transmitida a través de los enlaces. La segunda se llama interacción *dipolar* electrón-nuclear o por *pseudocontacto* (δ_p). Esta última depende del acoplamiento espacial entre el

núcleo y el electrón en el ion metálico y de la geometría del complejo, por lo que es más importante cuando existe anisotropía magnética (Drago, 1974 y 1977).

En general, aun cuando el desplazamiento isotrópico depende de la suma algebraica (como se muestra en la ecuación) de los dos desplazamientos, se han podido diseñar compuestos con un mecanismo dominante.

$$\delta_{iso} = \delta_c + \delta_p$$

El desplazamiento isotrópico es extremadamente sensible a la variación de la temperatura, por lo que se pueden usar estos compuestos como termómetros en los aparatos de RMN (Grey, 1993).

Como resultado de la eficiente relajación provocada por el intercambio electrónico, sólo se detecta el promedio de los niveles y no dos señales anchas con una separación entre los dos picos dada por la constante de acoplamiento hiperfino A_h , la cual tiene un valor típico de 10^{-3} cm^{-1} que correspondería a 30 MHz. Lo anterior se puede entender considerando que el tiempo de vida (τ) es muy pequeño cuando se tiene un tiempo de relajación corto originado por una contribución electrónica. Tomando en cuenta el principio de incertidumbre y considerando que el valor de ΔE es muy grande (Keller, 1970; Drago 1974),

$$\tau\Delta E \sim h$$

siendo h la constante de Planck.

En resumen, cuando se tienen tiempos de relajación grandes —como los observados en los compuestos diamagnéticos—, se obtienen señales finas y, en las sustancias paramagnéticas —que tienen una relajación muy eficiente—, se observan señales anchas.

Aplicaciones

La resonancia magnética nuclear de compuestos paramagnéticos es interesante por la información estructural y la determinación de las propiedades magnéticas, así como por el uso de estos compuestos para el análisis de la estructura estática y dinámica de compuestos diamagnéticos. Recientemente, se han usado para la obtención de imágenes por resonancia magnética con una mejor definición.

En esta parte, queremos mostrar cómo las sustancias paramagnéticas se han aprovechado en todas las áreas de la resonancia magnética nuclear y cómo se están rompiendo las fronteras en la detección y en sus aplicaciones.

Determinación de susceptibilidad magnética

Por sus propiedades magnéticas, los compuestos químicos se pueden clasificar en *diamagnéticos* y *paramagnéticos*. Cuando una sustancia tiene todos sus electrones apareados, se genera un campo magnético inducido debido a la circulación de los electrones en sentido opuesto al campo magnético aplicado, por lo que todos los núcleos de compuestos *diamagnéticos* se observan en una frecuencia diferente dependiendo de su ambiente químico. Cuando hay electrones desapareados en el sistema, como en las moléculas *paramagnéticas*, el ambiente magnético observado está relacionado con el número y arreglo orbital de los electrones (Drago, 1977).

La determinación de la susceptibilidad magnética de los compuestos de metales de transición, se ha realizado usando el método de Gouy y otros relacionados. Aunque la instrumentación no es muy cara, sí es muy especializada. Por contraste, el método de RMN de Evans (Evans, 1959) para solutos paramagnéticos en disolventes diamagnéticos, y más recientemente la determinación del momento magnético en muestras sólidas (Furuhashi, 1991), constituyen una alternativa realmente atractiva porque aun cuando se requiere el uso de un equipo muy caro, éste se usa ampliamente en otras aplicaciones.

Ambos métodos se basan en la diferencia de

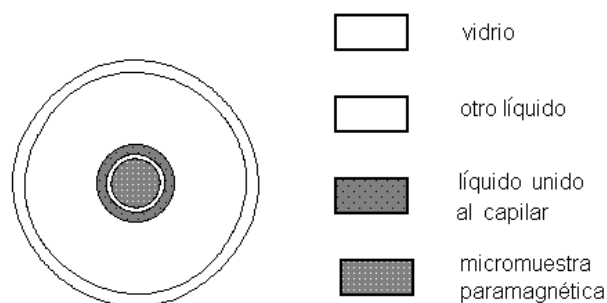


Figura 2. Sección del tubo de RMN con el capilar conteniendo el material paramagnético (Furuhashi, 1991).

frecuencias ($\Delta\nu$) de disolventes provocada por el material paramagnético. El método de Evans ha sido algunas veces mal interpretado y se han discutido recientemente sus limitaciones (Grant, 1993).

Para la determinación de la susceptibilidad magnética en micromuestras sólidas (Furuhashi, 1991), se utiliza un tubo capilar coaxial dentro del cual se encuentra la muestra paramagnética, en un disolvente diamagnético con una sustancia estándar como el tetrametilsilano. Aparecen en este caso señales pequeñas a baja frecuencia al lado de los picos principales, las que pueden ser asignadas a los protones de la capa de la solución que se encuentran en la superficie externa alrededor del tubo capilar coaxial (figuras 2 y 3).

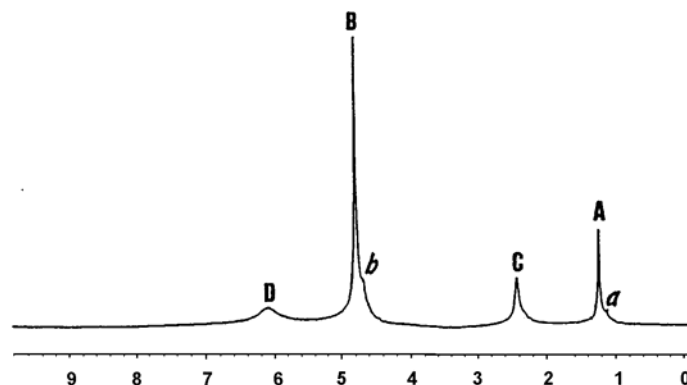


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H obtenido a 270 MHz con un capilar coaxial con sulfato de cobre (II) ($2.0 \times 10^{-4} \text{ mol l}^{-1}$). Las señales marcadas como A y a corresponden a alcohol terbutílico fuera y en la superficie del capilar, respectivamente; B al HDO fuera del capilar; b al HDO rodeando la superficie del capilar; C al alcohol terbutílico dentro del capilar, y D al HDO en el capilar (Furuhashi, 1991).

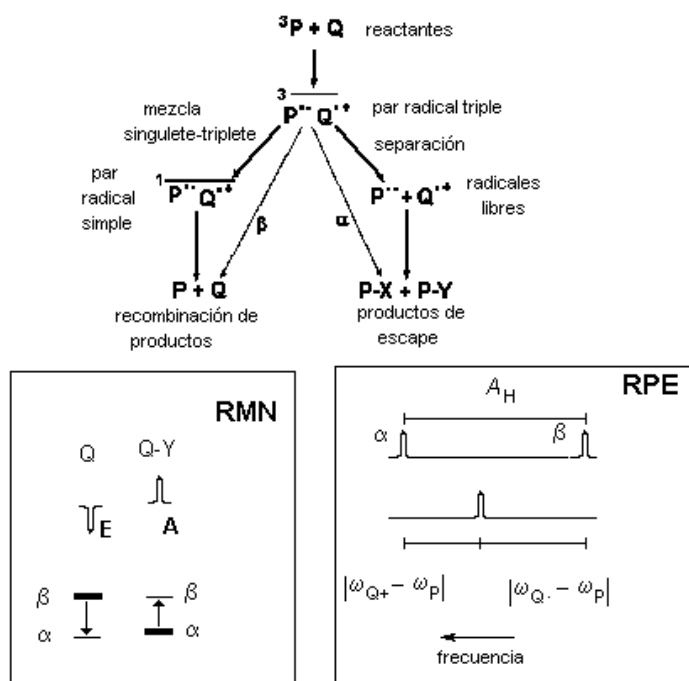


Figura 4. Generación de CIDNP por mecanismos del par radical, muestra esquemáticamente el espectro de RMN del producto de la reacción Q y Q-Y, y el espectro RPE del radical libre P[•] y Q[•] (Hore y Broadhurst, 1993).

Observación de compuestos de coordinación con metales paramagnéticos

La formación de compuestos de coordinación paramagnéticos puede ser estudiada por medio de los desplazamientos y ensanchamiento de las líneas observadas en el espectro de RMN de las moléculas del ligante. Si la velocidad de intercambio entre las moléculas libres y acomplejadas del ligante no es tan rápida, puede ser posible observar un espectro separado para los ligantes que se encuentran en la primera esfera de coordinación del ion metálico. En este caso, la evaluación de la áreas relativas de las señales de los ligantes coordinados y no coordinados nos lleva a estimaciones aproximadas de los números de coordinación y del fenómeno de solvatación.

La presencia de enlaces covalentes entre un metal y sus ligantes provee un patrón para la deslocalización de los electrones no apareados a través de la molécula. El análisis de los desplazamientos de contacto en el espectro de RMN del núcleo de los ligantes puede revelar el modo de deslocalización del espín. Sin embargo, la identificación de cualquiera de estos mecanismos de deslocalización del espín no necesariamente implica un modo similar del

enlace metal-ligante.

Se ha observado que en compuestos en estado basal triplemente degenerado (T), es decir aquellos que tienen un tiempo de vida de espín del electrón pequeño, dan señales finas en RMN y anchas en resonancia espín electrónica (Keller, 1970).

El ancho de la señal se debe a que el electrón cambia de estado de espín con el tiempo. Es decir, si la dirección de su espín se invierte rápidamente en comparación con el tiempo de correlación de partículas en disolución, el acoplamiento espín nuclear con el enrejado será casi completamente eliminado y el tiempo de relajación espín enrejado nuclear será grande, por lo que el ancho de la señal disminuirá. Los espectros de RPE no se observarán en tales casos.

Cuando tenemos un tiempo relativamente grande de relajación del espín electrónico $\sim 10^{-9}$ se observan señales finas en el espectro de RPE y muy anchas en RMN. Para hacer más eficiente la relajación se usan como disolventes radicales orgánicos como el DBNO. Y, por otro lado, si el tiempo de relajación es extremadamente corto $\sim 10^{-11}$, se podrán observar espectros en RMN (normalmente como líneas finas).

Polarización nuclear dinámica inducida químicamente (CIDNP)

Los espines nucleares pueden alterar el producto de las reacciones de radicales libres, lo cual puede ser detectado por RMN. El resultado de una magnetización nuclear en un estado de desequilibrio en los productos de reacción es fácilmente observable en forma de intensidades anómalas de RMN de los núcleos involucrados (figura 4).

Este tópico ha sido sistemáticamente analizado (Hore, 1993) y en la actualidad constituye una herramienta poderosa para investigar mecanismos de reacción, la estructura de proteínas, la interacción entre proteínas y cofactores, inhibidores, ácidos nucleicos, así como cambios conformacionales y la desnaturalización.

Reactivos de relajación

Los aditivos de relajación paramagnéticos, tales como el *tris*(acetilacetato) de cromo, disminuyen el tiempo de relajación espín enrejado. Esos reactivos han sido extensamente aplicados al estudio de núcleos con una constante giromagnética pequeña y/o negativa, así como baja abundancia isotópica natural, como son ¹³C, ¹⁵N, ²⁹Si, entre otros núcleos raros (Levy, 1975).

Las sustancias paramagnéticas hacen que el principal contribuyente a la relajación sea el espín-electrónico, que es el mecanismo más eficiente; sin embargo, no elimina completamente otras contribuciones, como la dipolar. Ésta fue demostrada recientemente usando espectros NOESY en metaloproteínas paramagnéticas, por medio de los cuales se pueden establecer las conectividades dipolares que envuelven las señales que sufren un aumento por efecto nuclear Overhauser de la señal irradiada (Bertini, 1994).

Este hecho ha permitido que se puedan emplear la mayoría de las técnicas de RMN en la asignación de moléculas paramagnéticas (Brownlee, 1993; Qin, 1993; Bertini, 1994; Sadek, 1995; Duben, 1993). Para el uso óptimo, ha sido necesario realizar modificaciones en algunas secuencias de pulsos (Sette, 1994).

Recientemente se han desarrollado programas de computadora que proveen una descripción del sistema espín electrónico que es prácticamente completo y adecuado para la mayoría de los casos experimentales (Bertini, 1995).

Reactivos de desplazamiento

El uso más extenso de los compuestos paramagnéticos —en particular de los derivados de lantánidos—, es como *reactivos de desplazamiento*. Estas sustancias producen grandes desplazamientos isotrópicos en una variedad de grupos funcionales que incluye alcoholes, aminas, cetonas, aldehídos, sulfóxidos y ésteres, entre otros (Parker, 1991).

Inicialmente fueron utilizados para simplificar espectros de segundo orden (cuando la magnitud de la constante de acoplamiento es similar a la diferencia de desplazamientos químicos entre los núcleos, ($\Delta\delta \approx J$) (Ramey, 1975). Sin embargo, con el uso de campos magnéticos más grandes y con el desarrollo de nuevos métodos para analizar los diferentes sistemas de acoplamiento, este uso ha disminuido considerablemente.

Estos compuestos muestran una interacción de tipo dipolar (por pseudocontacto) con las sustancias orgánicas y dependen de la susceptibilidad magnética anisotrópica para sistemas de simetría axial. Bajo estas condiciones, los desplazamientos relativos pueden interpretarse por factores geométricos (figura.5) (Webb, 1975); ello hace que posible, en principio, elaborar un mapa de proyección —es decir, una descripción visual— que permite valorar el desplazamiento y, por lo tanto, elucidar la estructura tridimensional de las sustancias (figura 6) (Webb, 1975).

Obviamente, para poder analizar la geometría

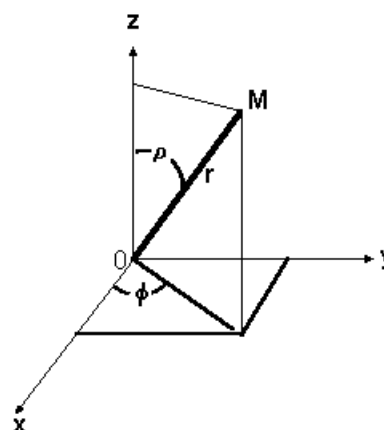


Figura 5. Definición de ángulos y de la distancia r (Webb, 1975).

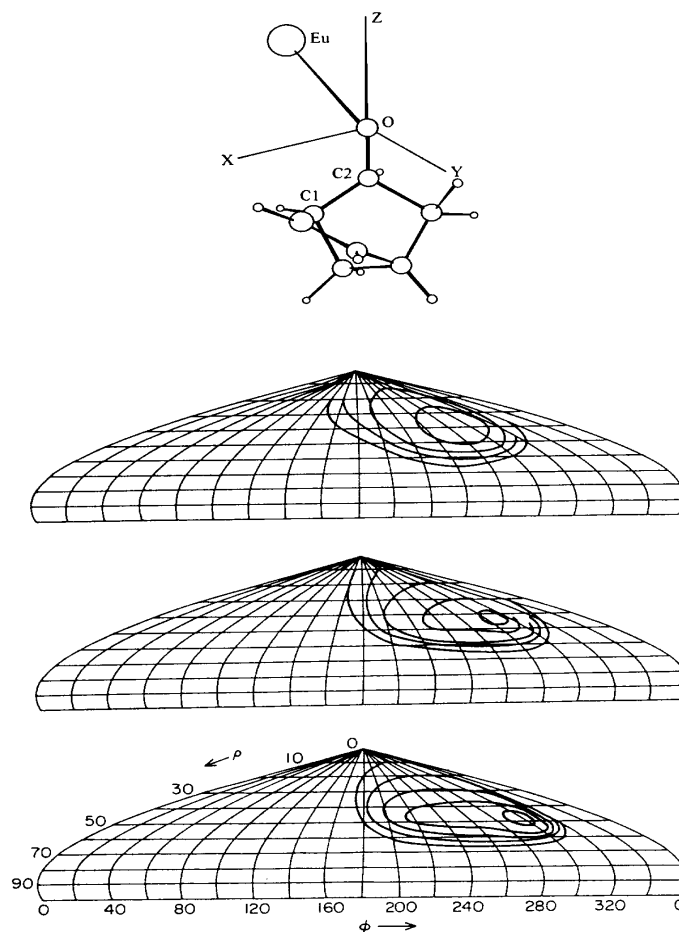


Figura 6. Gráficas del derivado de europio(III)-oxígeno considerando distancias de 2.9, 3.1 y 3.3 Å respectivamente (Webb, 1975).

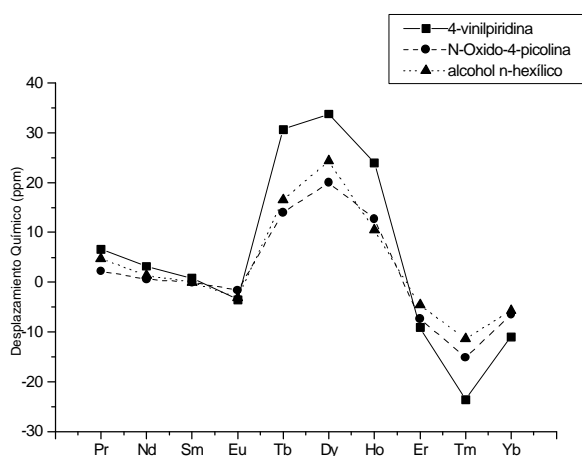


Figura 7. Desplazamientos isotrópicos observados para diferentes compuestos en presencia de un derivado lantánido (Horrocks, 1971).

de una sustancia es necesario considerar la flexibilidad de la conformación de las moléculas en presencia de un reactivo de desplazamiento lantánido. Cuando se utilizan compuestos quirales, se crea una interacción diasterotópica entre el compuesto orgánico y el reactivo de desplazamiento, por lo que con este método se pueden diferenciar enantiómeros, determinar su pureza y asignar la estereoquímica de cada uno de ellos (Parker, 1991).

Para seleccionar adecuadamente el lantánido es necesario tomar en cuenta el desplazamiento isotrópico (figura 7) y el ancho de la señal que producen (figura 8) (Horrocks, 1971), observándose que cuando se tienen campos magnéticos más grandes el ancho de la señal aumenta.

Los reactivos de desplazamiento que se han encontrado con mejores características son los de

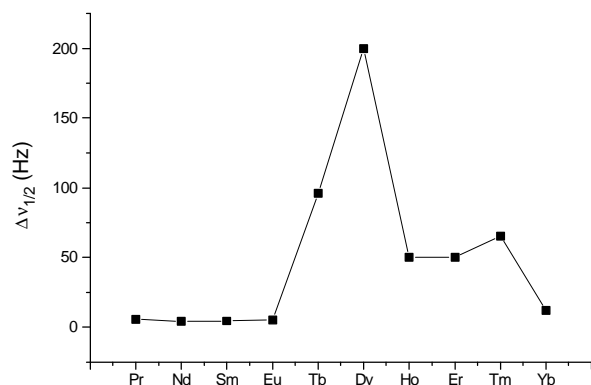


Figura 8. Ancho de la señal a la mitad de la altura ($\Delta\nu_{1/2}$) para 4-vinilpiridina frente a derivados lantánidos (Horrocks, 1971).

europio, praseodimio e yterbio, y han sido aplicados para la observación de ^1H principalmente; existen algunos reportes para su uso en la detección de ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P (Parker, 1991) en disolventes poco polares —como hexano y tetracloruro de carbono—, así como en disolventes más polares —como el cloroformo, acetonitrilo e incluso agua— (Parker, 1991). Recientemente, se ha descrito su uso a diferentes valores de pH (figura 9) (Hazama, 1996).

En resonancia magnética nuclear dinámica se han utilizado reactivos de desplazamiento lantánidos para disminuir la velocidad con la que ocurre un intercambio químico, o bien, cuando el análisis de la forma de la señal resulta complicado por tener diferencias muy pequeñas entre los sitios que presentan el proceso dinámico y no se puede tener certeza de la diferencia en el desplazamiento químico (Oki, 1985).

Se ha demostrado que al agregar estos reactivos, la velocidad con la que ocurre el intercambio se altera; existen algunas alternativas para poder extrapolar los resultados obtenidos con sistemas libres (Tanny, 1973).

Se podría esperar que los complejos paramagnéticos de iones metálicos actínidos, tuvieran un comportamiento similar a los lantánidos, es decir, estuvieran asociados con una anisotropía magnética e interacciones por pseudocontacto. Sin embargo, el término dipolar no parece ser dominante en los espectros de RMN y estos compuestos tienen una significativa contribución de contacto (Webb, 1975).

Obtención de imágenes por resonancia magnética

El uso más reciente de los compuestos paramagnéticos se ha dado para mejorar el contraste en imágenes obtenidas por resonancia magnética nuclear.

Para obtener una imagen se hacen estudios de medición de la relajación, por medio de la cual se valoran la constante de relajación magnética y la densidad del espín nuclear. El núcleo más estudiado por esta técnica es el ^1H , dado que en los tejidos vivos se tienen diferentes tipos de hidrógenos lábiles que se encuentran en equilibrio con el agua, lo que hace que tengan diferente velocidad de relajación dependiendo del tipo de tejido y, por lo tanto, puedan generar imágenes (Koenig, 1990).

En un organismo existen, mayormente, sustancias diamagnéticas; sin embargo, hay trazas de material paramagnético que desarrollan una función biológica importante, como el hierro, el cual se encuentra en la hemoglobina, es transportado por la

transferrina y almacenado en la proteína denominada ferritina; son las imágenes por resonancia magnética las que pueden dar evidencia de su origen. También es posible determinar moléculas de agua que se encuentran dentro de la esfera de coordinación y se puede tener evidencia del equilibrio entre el agua intercelular con la intracelular.

En la actualidad existe gran interés en desarrollar compuestos que puedan ser suministrados a seres vivos para obtener imágenes con mejor contraste (Bertini, 1993).

Conclusiones

Por medio de este artículo hemos tratado de mostrar una parte del amplio panorama que ofrece el estudio de los compuestos paramagnéticos usando la resonancia magnética nuclear.

También pretendimos eliminar algunos mitos creados en torno a la imposibilidad de obtener información valiosa de dichos compuestos usando esta técnica espectroscópica.

Por último, dejamos el reto de realizar estudios de sustancias paramagnéticas por RMN y de lograr un adecuado análisis de estas observaciones.

Referencias

- Ariza-Castolo, A., "El eco de Hahn en la resonancia magnética nuclear", *Avance y Perspectiva*, **14**, 237-343, 1995.
- Bertini, I., Briganti, F., Xia, Z. y Luchinat, C., "Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion Studies of hexaquo Mn (II) ions in Water-Glycerol Mixtures", *J. Magn. Reson.*, Ser. A., **101**, 198-201, 1993.
- Bertini, I., Dikiy, A., Luchinat, C. Piccioli, M. y Tarchi, D., "NOE-NOESY, a further tool in NMR of paramagnetic metalloproteins", *J. Magn. Reson.*, Ser. B., **103**, 278-283, 1994.
- Bertini, I., Galas, O., Luchinat, C., Parigi, G., "A computer program for the calculation of paramagnetic enhancements of nuclear relaxation rates in slowly rotating systems", *J. Magn. Reson.*, Ser. A. **113**, 151-153, 1995.
- Bertini, I., Jonsson, B. H., Luchinat, C., Pierattelli, R. y Vila, A. J., "Strategies of signal assignments in paramagnetic metalloproteins. An NMR investigation of the thiocyanate adduct of the cobalt (II)-substituted human carbonic anhydrase II", *J. Magn. Reson.*, Ser. B, **104**, 230-239, 1994.
- Bertini, I., Luchinat, C., Macinai, R., Piccioli, M., Scozzafava, A. y Vrezzoli, M. S., "Paramagnetic metal centers in proteins investigated through heterocorrected NMR spectroscopy", *J. Magn. Reson.*, Ser. B, **104**, 95-98, 1994.
- Brownlee, R. T. C., Scrofani, S. D. B. y Wedd, A. G., "TOCSY assignment of broad resonance in paramagnetic proteins", *J. Magn. Reson.*, Ser. B, **101**, 309-314, 1993.
- Carlington, A. y McLachlan, A. C., "Introduction to magnetic resonance", *Science-paperbacks*, 1967.
- Drago, R. S. "Physical methods in chemistry", *W. B. Saunders Company*, 1977.
- Drago, R. S., Zink, J. I., Richman, R. M. y Perry, W. D., "Theory

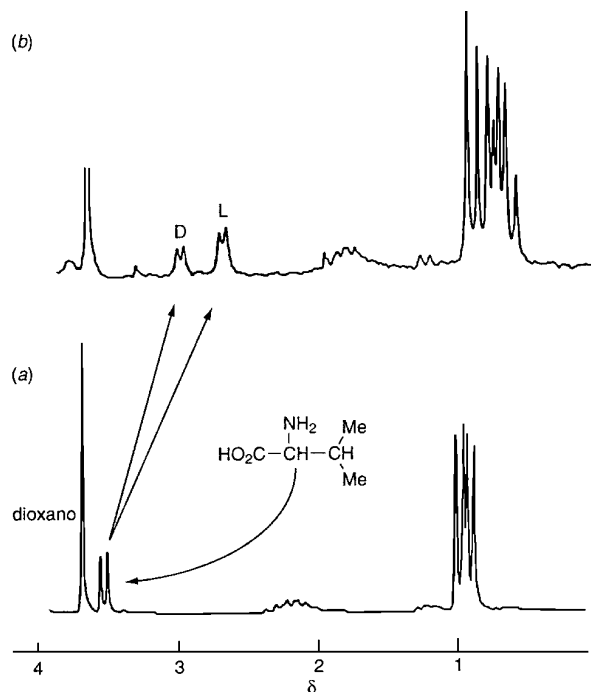


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H obtenido a 90 MHz de valina en D_2O . a) a un pH de 6.9 y b) a un pH de 7.5 en presencia de un reactivo de desplazamiento de Europio (III) (Hazama, *et al.*, 1996).

of isotropic shifts in the NMR of paramagnetic materials" (Parte I), *J. Chem. Educ.*, **51**, 371-376, 1974.

- Drago, R. S., Zink, J. I., Richman, R. M. y Perry, W. D., "Theory of isotropic shifts in the NMR of paramagnetic materials" (parte II), *J. Chem. Educ.*, **51**, 464-467, 1974.
- Duben, A. J. y Huton, W. C., "Rotating-frame proton cross relaxation in the presence of paramagnetic metal ions", *J. Magn. Reson.*, Ser. A, **101**, 295-298, 1993.
- Ernst, R. R., "Why just NMR?", *Isr. J. Chem.*, **32**, 135-136, 1992.
- Evans, D. F., "The determination of the paramagnetic susceptibility of substances in solution by nuclear magnetic resonance", *J. Chem. Soc.*, 2003-2005, 1959.
- Furuhashi, A., Ono, I. y Yamasaki, A., "Magnetic moment determination of micro-sized solid samples by proton magnetic resonance spectroscopy", *Magn. Reson. Chem.*, **29**, 1175-1180, 1991.
- Grant, D. H., "Paramagnetic susceptibility by NMR", *J. Chem. Educ.*, **72**, 39-40, 1993.
- Grey, C. P., Cheetham, A. K., Dobson, C. M., "Temperature-dependent solid-state ^{119}Sn MAS NMR of $\text{Nd}^{2+}\text{Sn}^{2+}\text{O}^{7-}$ and $\text{Y}^{1.8}\text{Sm}^{0.2}\text{Sn}^{2+}\text{O}^{7-}$. Three sensitive chemical-shift termometers", *J. Magn. Reson.*, Ser. A., **101**, 299-306, 1993.
- Hazama, R., Umakoshi, K., Kabuto, C. Kabuto, K. y Sasaki, Y., "A europium(III)-N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmethyl)-(R)-propylenediamine complex as a new chiral lanthanide NMR shift reagent for aqueous neutral solution", *Chem. Commun.*, 15-16, 1996.
- Hore, P. J. y Broadhurst, R. W., "Photo-CIDNP of biopolymers",

- Progress in NMR Spectrosc.*, **25**, 345-402, 1993.
- Horrocks, Jr W. De W. y Sipe, J. P. III, "Lanthanide shift reagents. A survey", *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6800-6804, 1971.
- Keller, H. J. y Schwarzhans, K. E., "Magnetic Resonance of paramagnetic complexes", *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **9**, 196-205, 1970.
- Koenig, S. H. y Brown III, R. D., "Field-cycling relaxometry of protein solutions and tissue implications for MRI", *Progress in NMR spectrosc.*, **22**, 487-567, 1990.
- Levy, G. C. y U. Edlund, "Quantitative carbon-13 Fourier transform nuclear magnetic resonance. Limitations of spin relaxation reagents", *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4482-4485, 1975.
- Mason, J., "Multinuclear NMR", Plenum Press, 1987.
- McConnell y Holm, *J. Chem. Phys.*, **27**, 314, 1957
- Oki, M., "Applications of dynamic NMR spectroscopy to organic chemistry", VCH Publishers Inc., 1985.
- Parker, D., "NMR determination of enantiomeric purity", *Chem. Rev.*, **91**, 1441-1457, 1991.
- Qin, J., Delaglio, F., La Mar, G. N. y Bax, A., "Distinguishing the effects of cross correlation and J coupling in COSY spectra of paramagnetic proteins", *J. Magn. Reson.*, Ser. B, **102**, 332-336, 1993.
- Ramey, K. C. y Lini, D. C., "General review of nuclear magnetic resonance", *Ann. Report in NMR Spectrosc.*, **6A**, 147-248, 1975.
- Sadek, M. y Brownlee, R. T. C., "Study of ^{15}N -labeled paramagnetic compounds by ^{15}N -detected NMR experiments", *J. Magn. Reson.*, Ser. B, **109**, 70-75, 1995.
- Sette, M., Desideri, A., Rotilio, G. y Paci, M., "Selective-excitation pulse sequences improve detection of cross peaks in two dimensional NMR of highly paramagnetic metalloproteins", *J. Magn. Reson.*, Ser. B, **105**, 91-97, 1994.
- Tanny, S. R., Pickering, M. y Springer, C. S. Jr., "Increasing the time resolution of dynamic nuclear magnetic resonance spectroscopy through the use of lanthanide shift reagents", *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 6227-6232, 1973.
- Webb, G. A., "Nuclear magnetic resonance spectroscopy of paramagnetic species", *Ann. Report in NMR Spectrosc.*, **6A**, 1-145, 1975.

ANEXO

Conceptos básicos

Resonancia magnética

Los fundamentos de la resonancia magnética son comunes para la resonancia magnética nuclear (RMN) y para la resonancia paramagnética electrónica (RPE); la diferencia se encuentra en la magnitud y el signo de la interacción magnética involucrada (Carlington, 1967).

Todos los núcleos con un número de masa impar o con una carga nuclear impar poseen la propiedad de espín. El vector del momento angular del espín es una propiedad mecánica producida por la circulación de las cargas (figura 1). La dirección de este vector de momento angular está dada por la regla de la mano derecha (Drago, 1992).

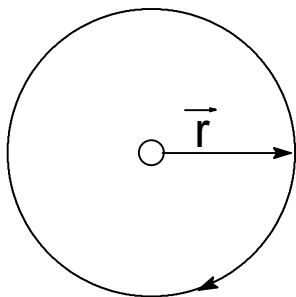


Figura 1. Circulación de las cargas que produce un momento angular planar.

La descripción del momento angular del espín nuclear es un problema complicado, ya que se debe tratar de manera tridimensional; por ello es conveniente definir el momento angular nuclear total (P), el cual está asociado con el operador del momento angular adimensional (I) de la manera siguiente (Friebolin, 1991):

$$P = I\hbar$$

donde:

$$I = \sqrt{I(I+1)}$$

I es el número cuántico del momento angular, por lo general llamado simplemente espín nuclear;

$$\hbar = \frac{h}{2\pi}, \text{ siendo } h \text{ la constante de Planck.}$$

El momento angular P está asociado con el momento magnético μ ; ambos vectores tienen la misma dirección y son proporcionales uno con el otro:

$$\mu = \gamma P = g\beta P$$

El factor de proporcionalidad γ es una constante para cada isótopo de cada elemento y es llamada relación giromagnética. Alternativamente, el momento magnético

puede ser expresado en términos de una constante adimensional llamada factor g (en el caso de la RMN se denomina factor nuclear g_N) y el magnetón β (para la RMN se utiliza el magnetón nuclear β_N) el cual es igual a $\beta_N = e\hbar/2Mc$, siendo e y M la carga y masa respectivamente y c la velocidad de la luz. Para la RPE se utilizan g y el magnetón de Bohr (β). Por lo tanto, si un núcleo tiene un espín nuclear $I = 0$ no tendrá momento magnético (Drago, 1992 y Mason, 1987).

Para la mayoría de los núcleos μ y γ son paralelos; sin embargo, para algunos núcleos (como ^{15}N o ^{29}Si) y para el electrón son antiparalelos.

Tratamiento cuántico

Si un núcleo con un momento angular P y un momento μ se encuentra en un campo magnético estático B_0 , el momento angular tomará una orientación para su componente P_z a lo largo de la dirección del campo de la manera siguiente (Friebolin, 1991):

$$P_z = m \hbar$$

donde, m es el número cuántico magnético o direccional y puede tomar valores de $I, I-1, \dots, -I$.

Así, el componente del momento magnético en la dirección z del campo será:

$$\mu_z = m \gamma \hbar$$

En mecánica clásica los dipolos se representan prescandando alrededor del eje z , el cual es la dirección del campo magnético (figura 2).

La energía de un dipolo magnético en un campo magnético es

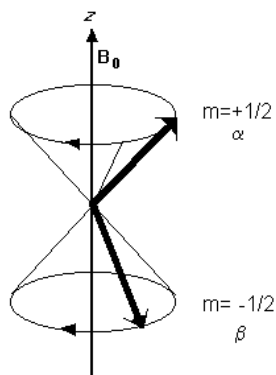


Figura 2. Precesión del dipolo nuclear con un espín $I = 1/2$, alrededor de un doble cono.

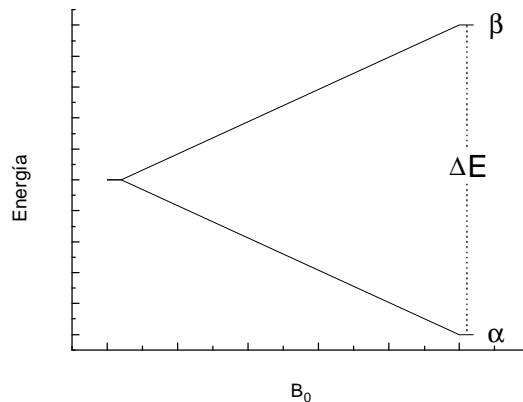


Figura 3. Niveles de energía para un espín nuclear $I = 1/2$ en un campo magnético (B_0).

$$E = -\mu_z B_0$$

Para un núcleo existen $2I + 1$ orientaciones posibles, por lo que también tiene $2I + 1$ estados de energía, los cuales son llamados niveles de Zeeman (figura 3):

$$E = -m \gamma \hbar B_0$$

Para los núcleos con $I = 1/2$, así como para los electrones se tendrán dos valores de energía. En el caso de los electrones, el estado de mínima energía sucede cuando $m = -1/2$ β y es opuesto al de los núcleos por poseer una carga opuesta (Carlinton, 1967).

La diferencia entre los dos niveles de energía adyacentes será:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \nu_0$$

El fenómeno de la resonancia se consigue cuando se da un pulso de radiofrecuencia con suficiente energía para pasar de un nivel a otro y esto ocurre con la frecuencia de Larmor ($\omega_0 = \nu_0 / 2\pi$).

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Después de que se ha llevado a cabo el fenómeno de la resonancia, es preciso liberar la energía y regresar a su estado basal, lo que se consigue por medio de la *relajación*, para ello existen dos mecanismos principales (Breitmaier, 1975):

1. La relajación longitudinal o también llamada *relajación espín-enrejado*, que transmite su magnetización al entorno.

2. La relajación transversal o relajación espín-espín que se transmite, como su nombre lo indica, de un espín a otro. Esta relajación se ha relacionado directamente con el ancho de la señal a la mitad de la altura.

Existen seis contribuciones a los mecanismos de relajación (espín-electrónica, espín-cuadrupolar, dipolo-dipolo, espín-enrejado, acoplamiento-escalar y por desplazamiento químico anisotrópico); de ellas, la más efectiva de todas resulta la relajación espín-electrónica, la cual es originada por sustancias paramagnéticas.

Si un espín nuclear relaja muy rápido originará señales anchas, mientras que si lo hace lentamente se observarán espectros con muy buena resolución.

Cuando un espín interacciona con otro se produce un desdoblamiento proporcional al momento magnético y a la densidad electrónica que existe entre ambos (Ramsey, 1953; Pople, 1964; Raynes, 1992; Mason, 1987), por lo que en el espectro se observan señales múltiples. La diferencia en frecuencia (Hz) entre una señal y otra en los espectros de primer orden es la constante de acoplamiento indirecta (J) (figura 4).

La energía asociada a esta interacción está dada por la ecuación

$$E = h \cdot (J_{AX} + D_{AX}) \cdot I_A \cdot I_X$$

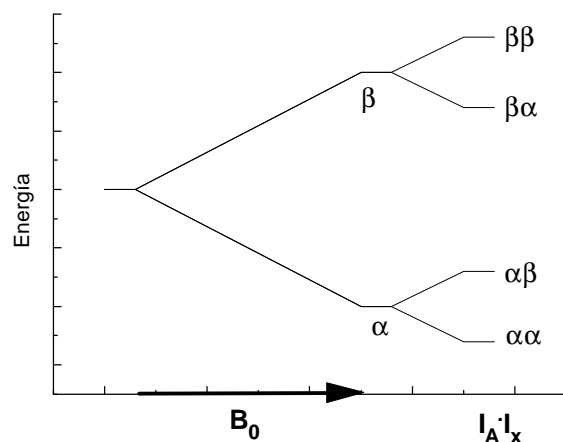


Figura 4. Diagrama de niveles de energía para un sistema acoplado entre los espines AX.

J_{AX} es la constante de acoplamiento indirecta –también denominada espín-espín– y D_{AX} la constante de acoplamiento directa o dipolar; como en los medios isotrópicos ésta última tiene un valor de cero, generalmente es ignorada.

Tipos de ambientes magnéticos

Cuando todos los electrones apareados se encuentran en campo magnético generan una corriente diamagnética (opuesta al campo magnético); este efecto es muy débil y es el responsable de que cada núcleo tenga un campo magnético efectivo (B_{ef}) (Mason, 1987, Friebolin, 1991, Drago, 1992).

$$B_{ef} = (1 - \sigma) B_0$$

donde σ es el tensor de desplazamiento químico.

Por ello, cada núcleo –dependiendo de su ambiente químico– tendrá un B_{ef} diferente, por lo que se observará a una frecuencia diferente.

Una sustancia que tiene un electrón desapareado genera un efecto paramagnético cuando se introduce en un campo magnético; este efecto es más de cien veces mayor que el generado por los compuestos diamagnéticos y de sentido opuesto.

Si existe un alineamiento del espín de la interacción dipolo-dipolo de momentos en átomos adyacentes ($\uparrow\uparrow$) se origina un efecto ferromagnético y si hay apareamiento del espín ($\uparrow\downarrow$) da lugar a un ambiente antiferromagnético (Drago, 1992).

Referencias

- Breitmaier, E., Spohn, K.-H. y Berger, S. “ ^{13}C spin-lattice relaxation times and the mobility of organic molecules in solution”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **14**, 144-159, 1975.
- Carlington, A. y McLachlan, A. C., *Introduction to magnetic resonance*, Science-Paperbacks, 1967.
- Drago, R. S., *Physical methods for chemists*, Saunders Coll. Publishing, 2a edición, 1992.
- Friebolin, H., *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*, VCH Publishers, 1991.
- Mason, J., *Multinuclear NMR*, Plenum Press, 1987.
- Pople, A. y Santry, D. P., “Molecular orbital theory of nuclear spin coupling constants”, *Mol. Phys.*, **8**, 1-18, 1964.
- Ramsey, N. F., “Electron coupled interactions between nuclear spins in molecules”, *Phys. Rev.*, **91**, 303-307, 1953.
- Raynes, W. T., “A proposal concerning the units of the reduced nuclear spin-spin coupling constant”, *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 686, 1992.