7. Bases de RMN

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) permite el estudio de la estructura molecular a través de un fenómeno que ocurre por la interacción de radiación electromagnética en el orden de las radiofrecuencias con los núcleos de ciertos átomos inmersos en un campo magnético estático externo.

7.1 Modelo de Larmor

La materia está hecha de átomos conformados por un núcleo y electrones. Para la descripción del fenómeno de resonancia magnética nuclear, nos centraremos en el núcleo del átomo. Cada núcleo atómico está caracterizado por su masa, carga eléctrica, su interacción con campos magnéticos externos y su espín.

Las dos últimas características cobran importancia en el estudio del fenómeno que da pie a la resonancia magnética nuclear.

El momento magnético, $\vec{\mu}$, de un núcleo se deriva de su espín nuclear, \vec{l} . El espín nuclear no es producido en realidad por una rotación del núcleo, sino que es una propiedad intrínseca de la partícula misma. Sin embargo, el espín se puede tratar como una forma de momento angular. De este modo, el momento magnético de un núcleo es:

$$\vec{u} = \gamma \vec{I}$$
 Ec. 1

El factor γ se conoce como constante giromagnética y es particular para cada núcleo.

En la presencia de un campo magnético externo, \vec{B} , el momento magnético experimenta un movimiento rotacional conocido como "precesión". Este movimiento es conocido de manera macroscópica cuando se coloca un trompo rotando sobre el piso: debido a la acción del campo gravitacional, el trompo comienza a realizar otro movimiento de rotación alrededor de un eje vertical al piso. De la misma manera, el momento magnético rota (precesa) alrededor del eje marcado por la dirección del campo magnético. En la Figura 1 se muestran de manera esquemática los movimientos de precesión descritos.



Figura 1. Movimientos de precesión de un momento angular nuclear alrededor de un campo magnético y de un un trompo girando en el campo gravitatorio. Imagen tomada de la Referencia 2.

Una animación de la precesión del espín nuclear se puede encontrar aquí: https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/nmr/nmr2.htm

La frecuencia de precesión del momento angular es conocida como la frecuencia de Larmor, ω_L [rad/s], y es directamente proporcional a la intensidad del campo magnético externo:

$$\omega_L = \gamma B$$
 Ec. 3

La frecuencia de Larmor en Hz se calcula como:

$$v_L = \frac{\gamma}{2\pi} B$$
 Ec. 4

En la siguiente tabla se presentan los valores de la constante giromagnética de algunos núcleos:

Núcleo	Abundancia natural [%]	Ι	$\gamma/2\pi$ [MHz/T]
$^{1}\mathrm{H}$	99.98	1/2	42.58
² H	0.015	1	6.53
⁷ Li	92.6	3/2	16.5
¹³ C	1.11	1/2	10.71
^{14}N	99.6	1	3.1
¹⁵ N	0.36	1/2	-4.3
³¹ P	100	1/2	17.23

Usando la Ec. 4, y los datos de la tabla anterior, para un protón (núcleo de 1 H) en un campo de 9.4 T, la frecuencia de Larmor es de 400 MHz.

Los núcleos con espín I=0, tales como ¹²C y ¹⁶O, no son activos en la espectroscopía RMN.

7.2 Resonancia y apantallamiento

De acuerdo a la mecánica cuántica, un núcleo con espín *I* tiene 2I+1 posibles orientaciones y números cuánticos magnéticos *m* que van desde -*I* hasta +*I* en incrementos de 1.Así, para un núcleo con *I*=1/2 se tienen dos posibles números cuánticos magnéticos: *m*=-1/2 y *m*=+1/2.

Como consecuencia de lo anterior, existen dos niveles de energía para núcleos con espín I=1/2 inmersos en un campo magnético (Figura 2). La diferencia de energía entre dichos niveles resulta estar relacionada con su frecuencia de Larmor:

$$\Delta E = h\nu = h\frac{\gamma}{2\pi}B \qquad \text{Ec. 5}$$



Figura 2. Niveles de energía para un núcleo con espín I=1/2, en presencia y en ausencia de un campo magnético externo.

En un experimento de RMN las transiciones entre los niveles energéticos son inducidas al irradiar los núcleos con radiación electrómagnética de frecuencia v_1 de forma que:

$$h\nu_1 = \Delta E = h \frac{\gamma}{2\pi} B = h\nu_L$$
 Ec. 6

Es decir, que $v_1 = v_L$ que puede considerarse como una condición de resonancia, dado que para que ocurra la transición energética, la frecuencia de la radiación electromagnética externa es igual a la frecuencia de Larmor.

Continuando con el ejemplo de un protón inmerso en un campo de 9.4 T, si se quisiera inducir una transición del nivel marcado como m = +1/2 al nivel m = -1/2, dicho protón debería irradiarse con radiación electromagnética de 400 MHz. Notar que este valor corresponde a la región de las radiofrecuencias en el espectro electromagnético. Se debe notar que en una molécula, los núcleos no se encuentran aislados y cada uno de ellos tiene, de hecho, su propia frecuencia de resonancia. Es decir, cada núcleo tiene una frecuencia de Larmor particular. Si nos centramos en núcleos de ¹H, es evidente que todos tienen la misma constante giromagnética, por lo que para cambiar la frecuencia de Larmor, necesariamente debe variar la intensidad del campo magnético *B*. Por lo que es más conveniente hablar de un campo magnético efectivo B_{ef} :

$$B_{ef} = B - B' = B - \sigma B = (1 - \sigma)B$$
 Ec. 7

Es decir, el campo magnético efectivo que experimenta un núcleo en una molécula es menor al campo magnético externo, a través de un parámetro adimensional σ llamado 'constante de apantallamiento'. Esta relación se puede explicar al considerar a los electrones que rodean a los núcleos que crean su propio campo electromagnético que se opone al campo magnético externo. La consecuencia de este apantallamiento se verá más adelante al tratar los corrimientos químicos y la formación del espectro RMN.

7.3 Mecanismos de relajamiento

Desde un punto de vista macroscópico y descriptivo, se habla de la magnetización nuclear (M_0) que resulta de la suma vectorial de todos los momentos magnéticos del conjunto de

núcleos similares en una muestra que resulta del pequeño exceso de población en el nivel de energía m = +1/2, como se muestra en la Figura 3.



```
Figura 3. Magnetización neta M<sub>0</sub>. Figura tomada de <u>https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/nmr/nmr2.htm</u>
```

Ya se ha mencionado que para inducir la transición de un nivel energético a otro, es necesario irradiar la muestra con radiación electromagnética de frecuencia v_1 . Si esto ocurre de tal forma que su componente de campo magnético B_1 es ortogonal al campo magnético externo, esto trae una consecuencia cuando se trabaja desde el punto de vista de la magnetización neta: se induce también una rotación de M_o alrededor del eje del campo magnético B_1 , tal como se muestra en la Figura 4, donde se muestra un caso particular donde la rotación fue de 90°.



Figura 4. Rotación del vector de magnetización M_o como efecto de la aplicación de una radiación electromagnética. Ejemplo de una rotación de 90°.

Bajo el modelo vectorial, una vez que se ha dejado de aplicar el campo B_1 , el vector de magnetización volverá a su posición original de equilibrio. Esto ocurre a través de dos procesos conocidos como relajación longitudinal y relajación transversal. La *relajación longitudinal*, o relajación espín-red, tiene su origen en interacciones entre los núcleos y el ambiente. El término 'longitudinal' se refiere a que la magnetización se va recuperando en la misma dirección que el campo magnético externo. Este proceso está caracterizado por una constante de tiempo T₁.

La *relajación transversal*, o relajación espín-espín, está caracterizada por la constante de tiempo T_2 . El término 'transversal' se refiere a la magnetización perpendicular al campo magnético externo. Desde el punto de vista vectorial, la magnetización transversal precesa en un plano perpendicular al eje del campo magnético externo con una frecuencia igual a la frecuencia de Larmor.

En la Figura 5 se representan los dos procesos de relajación. Se puede intuir que mientras que la magnetización total precesa, la magnetización en el eje z va aumentando y la magnetización a lo largo de los ejes x y y va disminuyendo.



Figura 5. Relajación de la magnetización. Imagen tomada de <u>http://chem.ch.huji.ac.il/nmr/techniques/1d/pulseq.htm</u>

Una animación de los procesos de relajación se puede encontrar aquí: <u>https://youtu.be/1AREiJV8dis</u>

7.4 Ecuaciones de Bloch

Ya se ha mencionado que los procesos de relajación longitudinal y transversal están caracterizados por las constantes de tiempo T_1 y T_2 , respectivamente.

En el año 1946 Felix Bloch publicó un análisis matemático que incluye una serie de ecuaciones que explican el origen y propiedades de una señal de RMN empleando el modelo vectorial.¹

Para la relajación longitudinal, la expresión para determinar la rapidez con la que cambia la la magnetización longitudinal, M_z , es:

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_o}{T_1} \qquad \text{Ec. 8}$$

Cuya solución tiene la forma

¹ https://mri-q.com/bloch-equations.html

$$M_z = M_o - (M_z(0) - M_o)e^{-t/T_1}$$
 Ec. 9

Donde $M_z(0)$ es la magnetización longitudinal en t = 0. Para el ejemplo que se manejó en la Figura 4, donde la aplicación de la radiación externa se detuvo cuando la magnetización neta se encontraba a lo largo del y, $M_z(0) = 0$. Es decir, la Ec. 9 se reduce a:

$$M_z = M_o(1 - e^{-t/T_1})$$
 Ec. 10

Las ecuaciones de Bloch para la relajación transversal que involucra las dos componentes de magnetización transversal M_x y M_y son:

$$\frac{dM_x}{dt} = \omega M_y - \frac{M_x}{T_2}$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\omega M_x - \frac{M_y}{T_2}$$

Ec. 11

donde ω es la frecuencia de Larmor. La solución de dichas ecuaciones diferenciales es:

$$M_x = e^{-\frac{t}{T_2}} \left[M_x(0) \cos \omega t + M_y(0) \sin \omega t \right]$$

$$M_y = e^{-\frac{t}{T_2}} \left[M_y(0) \cos \omega t - M_x(0) \sin \omega t \right]$$

Ec. 12

Para el ejemplo de la Figura 4, $M_x(0) = 0$ y $M_y(0) = M_o$. Por lo tanto:

$$M_x = e^{-t/T_2} [M_o \, \operatorname{sen} \omega t]$$

$$M_y = e^{-t/T_2} [M_o \, \cos \omega t]$$
Ec. 13

Las gráficas de las ecuaciones 10 y 13 se presentan en la Figura 6.



Figura 6. Intensidad de M_x , M_y y M_z durante los procesos de relajación longitudinal y transversal.

Al colocar un detector en alguno de los ejes perpendiculares, se puede detectar indirectamente el decaimiento de la magnetización para obtener la señal de RMN o FID (acrónimo de Free Induction Decay).

En el caso de una molécula, no solamente se genera una sola señal con una sola frecuencia, sino que se obtendrá la superposición de todos los núcleos con su propia frecuencia de Larmor determinada por el campo magnético efectivo B_{ef} (Ec. 7). Se debe entonces aplicar una Transformada de Fourier para poder obtener todas las frecuencias de contenida en la señal FID (ver Figura 7).



Figura 7. A la izquierda se presentan las señales FID de diferentes moléculas y a la derecha los correspondientes espectros de RMN. Imagen tomada de <u>https://www.uwyo.edu/chemistry/instrumentation/nmr/introduction.html</u>

7.5 Corrimientos químicos y la formación del espectro RMN

Existe una gran diversidad de equipos de RMN que generalmente son denominados por una frecuencia. Por ejemplo, en el Instituto de Química de la UNAM cuentan con equipos de 300 MHz, 400 MHz, 500 MHz y 700 MHz (Figura 8).²

² <u>https://iquimica.unam.mx/servicios-iq/laboratorios-universitarios, https://www.iquimica.unam.mx/servicios-iq/laboratorios-certificados/laboratorio-de-rmn</u>



Figura 8. Imagen del Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear. https://iquimica.unam.mx/servicios-iq/laboratorios-universitarios

Esas frecuencias se refieren a las frecuencias de Larmor de un protón (núcleo de ¹H) aislado. Es decir, cada equipo de RMN tiene campos magnéticos de diferente intensidad. Por ello, resultaría inconveniente presentar los espectros de RMN como función de la frecuencia. De ahí que, para que una misma molécula estudiada por diferentes equipos arroje siempre señales en la misma posición de un espectro se emplea el llamado desplazamiento químico, δ [ppm], que tiene la forma:

$$\delta_A = \frac{v_A - v_{ref}}{v_{ref}} \cdot 10^6 \text{ ppm} \qquad \text{Ec. 14}$$

donde v_A es la frecuencia de Larmor del núcleo *A* de la molécula y v_{ref} es la frecuencia de Larmor de una referencia. En general, el compuesto de referencia es el tetrametilsilano (TMS), de tal manera que $\delta_{TMS} = 0$.

Ya se ha comentado que los electrones crean un campo electromagnético que se opone al campo magnético externo. Por lo que se puede decir que los electrones 'protegen' a los núcleos. Entonces, grupos electroatractores unidos a un sistema C-H van a 'desproteger' al núcleo de ¹H por lo que la constante de apantallamiento σ tiene un valor más pequeño con respecto a la del TMS (donde los núcleos de ¹H están muy protegidos por la densidad electrónica circundante a dichos núcleos). En términos de las constantes de apantallamiento se tiene que:

$$\delta_{A} = \frac{\upsilon_{A} - \upsilon_{ref}}{\upsilon_{ref}} \cdot 10^{6} = \frac{\frac{\gamma B}{2\pi} (1 - \sigma_{A}) - \frac{\gamma B}{2\pi} (1 - \sigma_{ref})}{\frac{\gamma B}{2\pi} (1 - \sigma_{ref})} \cdot 10^{6}$$
$$\delta_{A} = \frac{\sigma_{ref} - \sigma_{A}}{1 - \sigma_{ref}} \cdot 10^{6} \approx \sigma_{ref} - \sigma_{A} \quad \text{Ec. 15}$$

donde se ha usado $\sigma_{ref} \ll 1$.

La conclusión de la Ec. 15 es que mientras, menor sea el apantallamiento (grupos más electroatractores o electronegativos) el desplazamiento químico de los núcleos unidos a dichos grupos será mayor. En la Figura 9 se presentan los desplazamientos químicos de algunos núcleos de ¹H. Notar que el desplazamiento químico aumenta de derecha a izquierda y que la constante de apantallamiento aumenta en sentido contrario.

Como la resonancia magnética de protón (¹H RMN) es más utilizada, en la figura 10 se presenta una tabla con los valores más comunes de desplazamientos químicos por grupo funcional. También es común realizar espectros de ¹³C RMN, pero cabe recordar que el isótopo de Carbono-13 tiene una abundancia natural de 1.11%, mientras que los núcleos de ¹²C no son activos en RMN porque su espín es *I*=0.



Figura 9. Ejemplos de desplazamientos químicos de algunos núcleos de ¹H.



Figura 10. Algunos intervalos de desplazamientos químicos en ¹H RMN de acuerdo al grupo funcional. Esta imagen y la de la figura 9 fueron tomadas de <u>https://www2.chemistry.msu.edu/faculty/reusch/VirtTxtJml/Spectrpy/nmr/nmr1.htm</u>

Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, UNAM

Finalmente, se analizará un ejemplo de espectro de ¹H RMN de una molécula sencilla: acetato de etilo. Debido al ambiente químico que los rodea, se pueden distinguir tres tipos de núcleos de ¹H diferentes, marcados con colores diferentes: $CH_3COOCH_2CH_3$. Es decir, se esperan tres señales en el espectro de RMN. Con base en la tabla de la Figura 10, una señal estaría alrededor de 4 ppm (-COOCH₂-), otra alrededor de 1 ppm (-CH₃), y una más alrededor de 3 ppm (CH₃CO-). En la Figura 11 se presenta el espectro de protón RMN correspondiente.



Figura 11. Espectro de RMN de protón del acetato de etilo.

Examinando el espectro de la Figura 11, se comprueba que hay tres señales a \sim 3.9, 1.83 y 1.05 ppm, tal y como se predijo. Adicionalmente, se puede observar que las señales generan cierta estructura. Por ejemplo, la señal correspondiente a los protones (núcleos de ¹H) del grupo ester (-COOCH₂-) que aparece a 3.9 ppm está conformada por 4 picos (llamado cuadruplete) con una intensidad 1:2:2:1. Los protones del grupo metilo (CH₃CO-) sí se presenta como un solo pico (singulete), y la señal a 1.83 ppm que corresponde a los protones del metilo alifático (-CH₃) son tres picos con intensidad 1:2:1 (triplete). Esta estructura fina se debe al acoplamiento espín-espín, también conocido como acoplamiento escalar o acoplamiento-J. Este desdoblamiento de señales en *multipletes*, se origina cuando los espines magnéticos de dos tipos diferentes de protones interaccionan.³

En una primera aproximación, se obtendrá una relación para determinar el número de señales de cada multipletes que nos permitirá determinar el número de núcleos de ¹H 'vecinos' a 3 enlaces de distancia (i.e. en carbonos adyacentes). Por ejemplo, los tres

³ https://www.uv.es/jcastell/Espectroscopia.pdf

protones del CH₃CO- no tienen ningún protón vecino en carbonos adyacentes. y la señal es un singulete. Los protones del grupo metilo alifático (-CH₃) tienen 2 protones vecinos (los del ester) y su señal es un triplete. Se puede predecir entonces que el cuadruplete a 3.9 ppm se origina porque los protones del grupo (-COOCH₂-) tienen 3 vecinos a tres enlaces de distancia. Lo cual es cierto, porque esos vecinos son los del metilo alifático. Es decir, para *n* protones vecinos a 3 enlaces de distancia, la señal se desdoblará en *n*+1 señales. En la Figura 12 se presentan las estructuras más comunes de los multipletes que aparecen en los espectros de ¹H RMN. Más detalles respecto al acoplamiento espín-espín se puede encontrar aquí: <u>https://es.khanacademy.org/science/organic-chemistry/spectroscopy-jay/proton-nmr/v/coupling-constant</u>



Figura 12. Multipletes comunes en espectros de RMN de protón. La imagen completa está en https://www.compoundchem.com/2015/02/24/proton-nmr/

Aunque sólo se ha tocado la superficie de la espectroscopía de RMN, se debe recalcar que es una herramienta muy poderosa en el análisis de estructuras moleculares. Sobre todo cuando se explotan técnicas en 2D y de correlación a larga distancia, etre otras.

Referencias.

Gran parte del contenido de este documento se basa en:

- 1. Levitt, M. H., Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance, 2nd Ed. Wiley- Blackwell (2008). pág. 26-36.
- Prasad, P. V., Storey, P., Magnetic Resonance Imaging. En Walker, J. M., Rapley, R., (Ed.) Molecular Biomethods Handbook. 2a ed. Humana Press (2008). pág. 949 – 956.

Recursos adicionales (lista no exhaustiva):

https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmri.20120 https://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/inside.htm https://www.youtube.com/watch?v=6aWBZtypU7w&list=PL23477A8FD874A872 https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Map%3A_Organic_Chemistry _(Wade)/12%3A_Nuclear_Magnetic_Resonance_Spectroscopy/12.03%3A_Chemical_Shif ts_and_Shielding

Ejercicios.

- La compañía Bruker ha instalado un equipo de RMN de 1.2 GHz (que es la frecuencia de Larmor de un núcleo aislado de ¹H) en un centro de investigación de la Universidad de Florencia. El equipo tiene un costo de 17.8 millones de dólares. Determine la intensidad del campo magnético externoque se debe producir para el funcionamiento del equipo.
- El espectro de RMN de protón del benceno consiste en una sola señal a 7.339 ppm porque los núcleos de los seis hidrógenos de la molécula son equivalentes. Determine la frecuencia de resonancia correspondiente de esos protones. Considere que la frecuencia del TMS es de 200 MHz.
- A continuación se presenta el espectro de resonancia magnética de protón del ibuprofeno. De acuerdo al ambiente electrónico que los rodea, se pueden distinguir siete tipos de hidrógenos, de los cuales cuatro ya han sido asignados en el espectro.
 (a) Asigne las tres señales que faltan (alrededor de 11, 3.5 y 0.8 ppm) de acuerdo a si pertenecen a los hidrógenos A, E ó G. Justifique su respuesta.

