

La tabla periódica y la resonancia magnética nuclear

Fernando López Ortiz

Resumen: Prácticamente todos los elementos de la tabla periódica tienen al menos un isótopo natural activo en RMN. Aunque todos se rigen por los mismos fundamentos, la accesibilidad de la información de RMN está condicionada por las propiedades de cada núcleo. En este artículo se analizan esos condicionantes como punto de partida para mostrar la amplitud de aplicaciones asociadas al recorrido multinuclear de esta técnica espectroscópica a través de la tabla periódica sobre la base de una selección de ejemplos representativos en disolución.

Palabras clave: Tabla periódica, RMN, multinuclear, detección inversa, cuadrupolar.

Abstract: Almost all the elements in the periodic table have at least one natural isotope active in NMR. Although the same principles apply to all of them, accessing to the NMR information greatly depends on the properties of each nucleus. This article describes these issues as the starting point to show the breath of applications derived from the multinuclear approach of this spectroscopic technique across the periodic table based on representative selected examples in solution.

Keywords: Periodic table, NMR, multinuclear, inverse detection, quadrupolar.

INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética nuclear (RMN) se encuentra vinculada a la tabla periódica desde los orígenes de la técnica.^[1] Para un gran número de elementos, sus átomos existen en forma de diferentes isótopos que contienen el mismo número de protones pero difieren en el número de neutrones. Esta característica es, a su vez, la esencia de la espectroscopía de RMN. Como su nombre indica, esta técnica espectroscópica se basa en la observación de núcleos. Unos núcleos con la particularidad de que su número cuántico de espín I sea distinto de cero. Las buenas noticias son que prácticamente todos los elementos de la tabla periódica tienen algún isótopo activo en RMN ($I \neq 0$), y en ocasiones más de uno (Figura 1). La evolución de la instrumentación y los progresos metodológicos han convertido en rutina la medida de espectros de RMN de heteronúcleos, lo que en sus inicios era poco menos que una

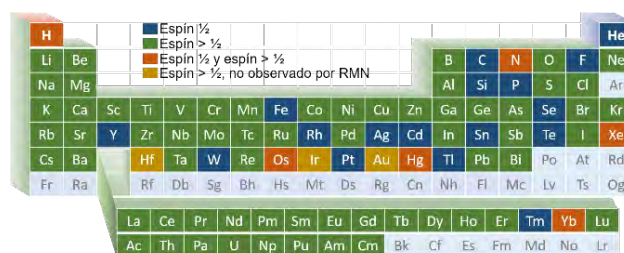
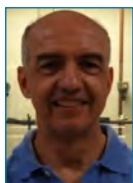


Figura 1. Tabla periódica de núcleos activos en RMN

heroicidad como se refleja en las primeras monografías sobre el tema.^[2,3]

Una coletilla aparentemente inherente a todo artículo que describe algún aspecto relacionado con la espectroscopía de RMN hace mención a que es “...la técnica más potente de elucidación estructural”.

Dicho queda. Combinando esta premisa con la tabla periódica, se podría concluir que cuantos más núcleos se investiguen de un compuesto mediante RMN, más detalles sobre su estructura y reactividad se podrán obtener. Una aproximación más realista consiste en evaluar qué núcleos de las moléculas en estudio pueden proporcionar la información de RMN que se precise para resolver el problema de la manera más eficaz, teniendo en cuenta la dificultad de medida de los espectros de RMN de los núcleos objeto de interés. Este es el planteamiento de la resonancia magnética multinuclear. Este artículo preten-



F. López Ortiz

Universidad de Almería
Centro de Investigación CIAIMBITAL
Departamento de Química y Física
Carretera de Sacramento, s/n, 04120 Almería
C-e: florenz@ual.es

Recibido: 18/08/2019. Aceptado: 14/10/2019.

de mostrar que el enfoque de la RMN en disolución a través de la tabla periódica se encuentra integrado en el trabajo estándar sobre esta espectroscopía. La perspectiva multinuclear de la resonancia magnética es igualmente aplicable al estado sólido. Sin embargo, la técnica presenta unas características propias cuyo desarrollo excede el alcance de este artículo.^[4,5]

ASPECTOS BÁSICOS

Bajo la influencia de un campo magnético los núcleos con $I \neq 0$ originan $2I + 1$ niveles energéticos correspondientes a las distintas orientaciones del espín nuclear en dicho campo. Esta es la clave de toda espectroscopía. Si existen niveles de diferente energía E será posible efectuar transiciones entre ellos utilizando una radiación electromagnética de frecuencia ν adecuada, conforme establece la ecuación de Planck $\Delta E = h\nu$. En el caso de la RMN esas transiciones se originan utilizando ondas de radio con frecuencias del orden de los MHz, las menos energéticas del espectro electromagnético. (Figura 2b).

La condición de resonancia se cumple cuando $\nu = (\gamma/2\pi)B_0$, siendo γ la constante giromagnética, una magnitud característica de cada núcleo con unidades de $\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$ en el Sistema Internacional, y B_0 la inducción magnética expresada en unidades de Teslas (T), que indica la potencia del campo magnético externo empleado.

El hecho de utilizar radiofrecuencias para inducir las transiciones entre niveles de energía indica que las diferencias de energía son muy pequeñas. Las diferencias de poblaciones serán minúsculas y, por tanto, la intensidad de señal que se obtiene con cada excitación será asimismo muy pequeña. Una secuela adicional es que generalmente se precisa un tiempo relativamente elevado (asociado al tiempo de relajación longitudinal T_1) para que se restauren las poblaciones originales. En consecuencia, para obtener espectros de RMN con una relación señal/ruido

(S/N) aceptable habitualmente se precisa acumular varias excitaciones (n scans; la relación S/N aumenta en función de \sqrt{n}) intercalando un tiempo adecuado entre ellas (t_r en Figura 2a). Es decir, la espectroscopía de RMN es una técnica poco sensible y lenta en comparación con la infrarroja y la ultravioleta.

Desde el punto de vista de la RMN la clasificación de los núcleos de la tabla periódica, en comparación con la de los elementos, es mucho más sencilla. No responde a una periodicidad de sus propiedades si no a la magnitud de I . Todo se reduce a dos grupos de núcleos: los de $I = 1/2$ y los de $I > 1/2$, siendo I un número entero (1, 3, 4, 5, 6, 7) o semientero ($3/2, 5/2, 7/2, 9/2$). Los núcleos de $I = 1/2$ poseen una simetría esférica que los convierte en prototípicos de espectros de RMN de alta resolución. En ausencia de efectos dinámicos o de relajación inusualmente rápida (tiempo de relajación transversal T_2 corto), proporcionan señales estrechas (Figura 2). En cambio, en los núcleos de $I > 1/2$ la distribución de carga no es simétrica originándose así un momento cuadrupolar eléctrico nuclear Q , razón por la cual estos núcleos se denominan cuadrupolares. Por convenio, valores positivos o negativos de Q se asignan a esferoides prolato y oblato, respectivamente (Figura 2c). La característica primordial de los núcleos cuadrupolares es la rápida relajación que experimentan.^[6] Este mecanismo de relajación cuadrupolar es extremadamente eficaz y de ello se derivan señales cuya anchura (medida a media altura, $W_{1/2}$) varía entre unos pocos Hz y varios KHz (Figura 2c).

Aunque los fundamentos de la espectroscopía de RMN son comunes a todos los núcleos, existen diferencias muy significativas entre ellos en cuanto a la facilidad para obtener sus espectros y la información que contienen. Solo un número muy reducido de núcleos forma parte de los estudios habituales de RMN: ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P .^[2] Esta situación trasciende a los demás núcleos activos en RMN hasta el punto de referirse a ellos como poco comunes, exóticos, de γ baja, cenicienta o, de manera genérica, *los otros*.

Es sencillo reconocer el carácter paradigmático de los núcleos ^1H y ^{13}C . Carbono e hidrógeno constituyen, respectivamente, el esqueleto y la periferia de la estructura molecular de los compuestos orgánicos y sus parientes de coordinación y organometálicos. Aportan, por tanto, la mayor información sobre la arquitectura molecular. Este criterio de relevancia estructural explica la inclusión del resto de núcleos antes citados entre los privilegiados por la atención que reciben y pone de manifiesto también algunas ausencias significativas, como ^{10}B y ^{14}N , y no se incluye al ^{17}O , a pesar de que el oxígeno es uno de los heteroátomos más comunes en los compuestos y ligandos orgánicos.

La intensidad de la señal de RMN de un núcleo se asocia a su receptividad $D = (\gamma^3 x I(I + 1))$, donde x representa la abundancia natural expresada como la fracción molar en %.^[7] En el artículo se examinará la espectroscopía de RMN de núcleos en abundancia natural. Desde un punto de vista práctico, resulta más útil emplear receptividades relativas respecto a un núcleo conocido como el ^{13}C (D^c). Receptividades mayores ($D^c > 1$) o menores ($D^c < 1$) que la

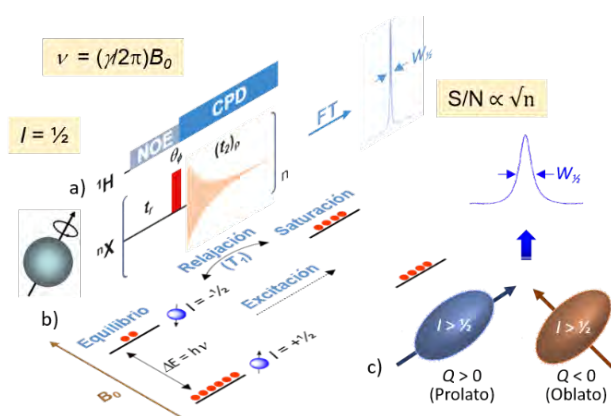


Figura 2. Representación de un experimento de RMN para heteronúcleos de $I = 1/2$ mediante una secuencia de pulsos (a) y diagrama de poblaciones (b). (c) Representación de núcleos cuadrupolares. t_r = tiempo de recuperación; θ_r = pulso de duración θ ; t_a = tiempo de adquisición; ϕ y ρ fases de pulso y receptor, respectivamente; NOE = efecto Overhauser nuclear; CPD = composite pulse decoupling; FT = transformación de Fourier

del ^{13}C indican que la medida de los espectros de RMN de esos núcleos requerirá, respectivamente, menos tiempo o más tiempo que la del correspondiente espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (entre llaves se indica el núcleo desacoplado). Para los núcleos cuadrupolares es preciso, además, tener en cuenta el factor de anchura de la señal propio de su rápida relajación, que se comentará más adelante.

Si un elemento contiene más de un isótopo activo en RMN, ¿cuál se mide? La respuesta es sencilla. Se prefiere el que presenta una mayor receptividad y origina las señales más estrechas. Es decir, el de $I = \frac{1}{2}$ frente al cuadrupolar (por ejemplo, ^{15}N frente a ^{14}N), o el de menor momento cuadrupolar Q si ambos son de $I > \frac{1}{2}$. Este es el caso, por ejemplo, de ^{10}B ($Q = 8.459 \text{ fm}^2$) y ^{11}B ($Q = 4.059 \text{ fm}^2$). La Figura 3 pone de manifiesto la mayor resolución que se consigue en el espectro de RMN- $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ de difenilmetilfosfino borano **1** respecto al de $^{10}\text{B}\{^1\text{H}\}$, además la receptividad del ^{11}B es 33.5 veces superior a la del ^{10}B .

Una vez analizada la viabilidad de la medida de RMN de un núcleo, en un espectrómetro moderno se encuentran disponibles los archivos de parámetros apropiados que permiten proceder con el experimento. Sin embargo, muchos núcleos presentan un intervalo de desplazamientos químicos tan amplio que no se puede registrar completo en un solo experimento. A ello se añade la necesidad de definir una referencia adecuada para describir los desplazamientos químicos.

Afortunadamente, ambos problemas se solucionan utilizando la escala unificada de frecuencias Ξ (xi mayúscula en griego), que proporciona la frecuencia absoluta de un núcleo del compuesto de referencia en un campo magnético en el que la señal del protón del tetrametilsilano disuelto en CDCl_3 es exactamente 100 MHz (Figura 4).^[7] Debido a su significado, Ξ se expresa como un porcentaje, $\Xi / \% = 100(\nu_{\text{X}}^{\text{obs}} / \nu_{\text{TMS}}^{\text{obs}})$, donde $\nu_{\text{TMS}}^{\text{obs}}$ es la frecuencia medida para el ^1H del TMS. De esta manera es posible calcular la frecuencia absoluta de cualquier núcleo en cualquier campo magnético y comparar los desplazamientos químicos cuando se han utilizado referencias diferentes, algo muy aconsejable cuando las referencias descritas incluyen compuestos altamente venenosos (por ejemplo, HgMe_2 , PbMe_4 , OsO_4 , etc.).

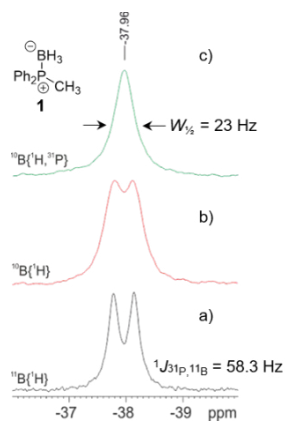


Figura 3. Espectros de RMN- $^{10/11}\text{B}$ de difenilmetilfosfino borano medidos en diferentes condiciones de desacoplamiento: a) $^{10}\text{B}\{^1\text{H}\}$ (160.46 MHz), b) $^{10}\text{B}\{^1\text{H}\}$ (70.28 MHz), c) $^{10}\text{B}\{^1\text{H},^{31}\text{P}\}$

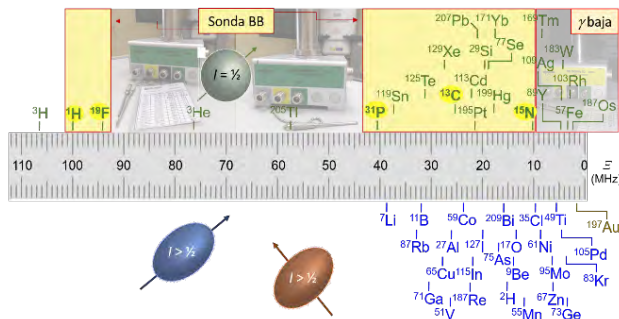


Figura 4. Frecuencias absolutas Ξ para los núcleos de $I = \frac{1}{2}$ y para una selección de núcleos de $I > \frac{1}{2}$

Como se ha indicado, en términos de estructura ^1H y ^{13}C son los núcleos de referencia. En cambio, el comportamiento químico de los compuestos lo determinan en gran medida los heteroátomos que contienen. Esta afirmación cobra especial sentido para los iones metálicos de los compuestos organometálicos y de coordinación. Su caracterización por RMN es una contribución medular en estudios de reactividad, mecanismos de reacción, procesos biológicos, contaminación ambiental, etc. A continuación se incluye una selección de estudios de RMN que ilustran estos aspectos, poniendo de manifiesto la importancia de la aproximación multinuclear en el marco de la tabla periódica. La descripción se hará atendiendo a las dos tipologías de núcleos en función de su espín nuclear. Existe una extensa bibliografía tanto en monografías como en artículos de revisión en la que es posible encontrar información de RMN detallada para todo tipo de núcleos.^[8,9]

RMN DE NÚCLEOS POCO COMUNES DE $I = \frac{1}{2}$

Los núcleos de espín $\frac{1}{2}$ representan aproximadamente el 25% de la tabla periódica. En las sondas multinucleares estándar, el canal de banda ancha cubre los intervalos de frecuencias entre los núcleos de ^{31}P - ^{15}N o ^{31}P - ^{109}Ag . En estas últimas, para campos magnéticos de una magnitud $\leq 9.4 \text{ T}$ (^1H , 400 MHz) aun es posible sintonizar los núcleos de menor frecuencia, excepto el ^{187}Os . Algunas propiedades relevantes para una selección de núcleos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades de una selección de núcleos de espín $\frac{1}{2}$.^[7]

Núcleo	$\chi / \%$ [a]	$\Xi / \%$	D^c [b]	Referencia
^1H	99.985	100.000000	5870	SiMe_4
^{89}Y	100	4.900198	0.700	$\text{Y}(\text{NO}_3)_3$
^{103}Rh	100	3.186447	0.186	$\text{Rh}(\text{acac})_3$
^{119}Sn	8.59	37.290632	26.6	SnMe_4
^{183}W	14.31	4.166387	6.31×10^{-2}	Na_2WO_4
^{187}Os	1.96	2.282331	1.43×10^{-3}	OsO_4
^{195}Pt	33.832	21.496784	20.7	Na_2PtCl_6

[a] Abundancia natural [b] Receptividad relativa

Desde el punto de vista de la receptividad, el ^{89}Y ($D^C=0.7$) define el límite para la observación directa mediante experimentos análogos a los de la medida de espectros de RMN- ^{13}C . Eso supone que la caracterización de ^{57}Fe , ^{103}Rh , ^{109}Ag , ^{183}W y ^{187}Os en tiempos razonablemente cortos se efectúa empleando métodos de detección indirecta, habitualmente ^1H o ^{31}P . Para los núcleos de menor γ se requiere utilizar sondas específicamente diseñadas para trabajar en el intervalo de frecuencias más bajas.

Los núcleos poco convencionales, en particular los metales de transición, presentan intervalos de desplazamientos químicos muy amplios ($\approx 1.000 - 20.000$ ppm) y pequeños cambios en su entorno se reflejan en diferencias de δ fácilmente detectables.^[10] Entre ellos, ^{195}Pt ^[11] y ^{119}Sn ^[12] son dos de los más estudiados por la facilidad de medida y por sus aplicaciones en química (catálisis, mecanismos de reacción, determinación de excesos enantioméricos, etc.) y, en el caso del platino, en farmacología con el fin de evaluar posibles alternativas al anticancerígeno *cis*-platino. El modo de acción de este fármaco se sitúa a nivel del ADN. La espectroscopía de RMN- ^{195}Pt proporciona una forma sencilla de establecer la capacidad de coordinación de análogos del *cis*-platino observando los cambios de $\delta(^{195}\text{Pt})$ que se producen como consecuencia de la unión a un sustrato. Así, el ^{195}Pt del complejo **2** aparece a $\delta(^{195}\text{Pt})$ -2338 ppm y la señal se desplaza a $\delta(^{195}\text{Pt})$ -2467 ppm después de 24 h de tratamiento con guanosina (Gua) (Figura 5a).^[13] La detección de una sola señal de ^{195}Pt en el complejo **3** indica que los dos centros metálicos se han unido al nucleósido. Una vez suministrado un fármaco de platino es posible incluso efectuar su seguimiento *in vivo* mediante esta técnica espectroscópica.^[14] Un aspecto importante en la RMN de los núcleos poco convencionales es su relajación, en particular para los metales de transición. El mecanismo de relajación dominante suele ser el de anisotropía del desplazamiento químico (CSA), que depende de la magnitud del campo magnético empleado, $R_{1,2} \propto B_0^2$. Para campos superiores a 11.74 T (^1H , 500 MHz) la relajación puede ser tan rápida que las señales lleguen a desaparecer. Esto es lo que ocurre

con los satélites de ^{195}Pt en las señales de RMN- ^1H de los grupos metilo del DMSO del complejo **4** (Figura 5b, solo se muestra el más desapantallado).^[15] A 250 MHz (5.87 T) las señales son anchas, pero se llega a distinguir el acoplamiento $^3J(^{195}\text{Pt},^1\text{H})$. En cambio, a 600 MHz (14.09 T), las señales de los satélites no se detectan debido a la rápida relajación.

En la detección directa de ^{119}Sn también ha de tenerse una precaución asociada a su relajación. A ésta contribuye significativamente el mecanismo dipolo-dipolo y, por tanto, se genera NOE. Pero es un NOE negativo ($\gamma < 0$), con un valor máximo de -141%. En situaciones en las que el NOE real se aproxime a -100% se producirá una cancelación de la señal.^[16] Por este motivo, resulta más conveniente utilizar técnicas de transferencia de población (INEPT, DEPT) para observar ^{119}Sn , o mejor aun detectarlo indirectamente a través de experimentos de correlación con ^1H , ^{19}F o ^{31}P .^[17] Además de la ganancia de sensibilidad que proporcionan estos métodos, facilitan la conexión del núcleo metálico con el resto de la molécula, como se muestra en el bisestannano **6** (Figura 6). El compuesto **6** se preparó por intercambio Li/Sn(IV) como un equivalente del precursor dilitiado **5** estable al aire.^[18] La identificación de los grupos SnMe_3 en posiciones C_{orto} y C_α respecto al fósforo se establece fácilmente mediante las correlaciones observadas en el espectro $^1\text{H},^{119}\text{Sn}$ HMQC con protones aromáticos y alifáticos, respectivamente.

La espectroscopía de RMN- ^{89}Y es una forma sencilla de determinar su esfera de coordinación frente a ligandos organofosforados, observando la multiplicidad de las señales.

Con un valor de D^C de 0.7, cabría esperar que la medida de este núcleo fuese equiparable a la de ^{13}C . Sin embargo sus tiempos de relajación T_1 son muy largos y la duración de los experimentos se sitúa en 1-2 días. Un "truco" para reducir estos tiempos consiste en dopar la muestra con una sustancia paramagnética como el radical TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-*N*-oxilo).^[19] Un efecto análogo se puede conseguir sin contaminar la muestra, utilizando métodos de transferencia de polarización. El espectro

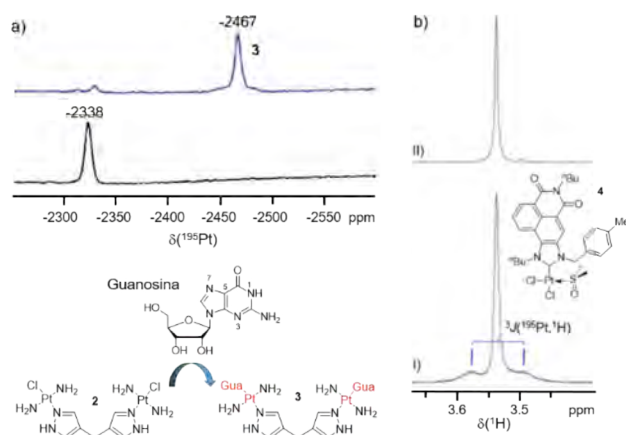


Figura 5. a) Espectros de RMN- ^{195}Pt (85 MHz) de los complejos **2** y **3** en $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 90:10. b) Expansiones de los espectros de RMN- ^1H del complejo **4** en CDCl_3 , mostrando una señal de los grupos metilo del DMSO medidos a 250 MHz (I) y 600 MHz (II)

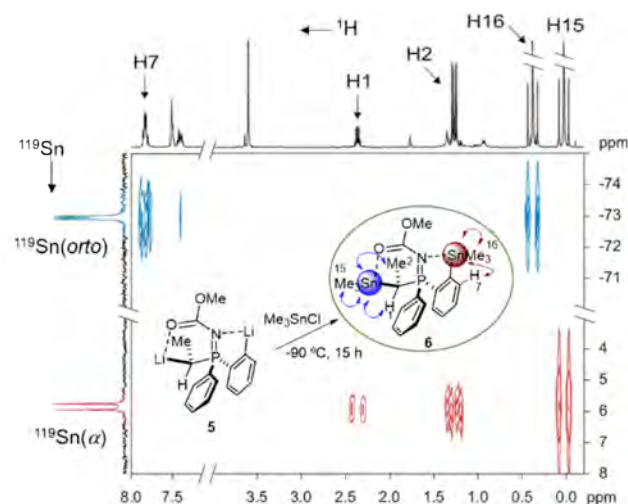


Figura 6. Espectro de correlación $^1\text{H},^{119}\text{Sn}$ HMQC (500 MHz) del bisestannano **6** en $\text{THF}-d_4$

^{89}Y , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ DEPT medido al complejo **8** formado en la reacción del ligando **7** con 0.5 equivalentes de $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en acetonitrilo durante 5 minutos muestra un septuplete a $\delta(^{89}\text{Y})$ -23.7 ppm, $^3J(^{89}\text{Y}, ^{31}\text{P}) = 5.6$ Hz (Figura 7a), lo que establece inequívocamente la unión del metal a dos ligandos **7**.^[20] En estos experimentos el tiempo de recuperación (t_r) lo determina el núcleo más sensible, el ^{31}P en este caso, cuya relajación notablemente más rápida que la del ^{89}Y permitió reducir la duración de la medida a 14 h.

Los métodos de hiperpolarización proporcionan aumentos de intensidad de señal mucho mayores.^[21] Para ^{89}Y se han descrito incrementos de intensidad de 65.000 mediante polarización nuclear dinámica (DNP).^[22] La lenta relajación de este núcleo se convierte en una ventaja cuando se combina con la técnica de DNP por su aplicación en RMN *in vivo* y resonancia magnética (nuclear) de imagen (MRI). El alto valor de T_1 del ^{89}Y se traduce en una vida media larga del estado hiperpolarizado, favoreciendo así la observación de procesos biológicos de larga duración.

El ^{187}Os es el núcleo de $I = 1/2$ de menor receptividad ($D^c = 1.43 \times 10^{-3}$) de la tabla periódica. Su frecuencia de resonancia es tan baja (Tabla 1) que para su medida ha de emplearse una sonda específica. La yuxtaposición de ambos factores permite comprender que hasta la segunda mitad de los años 80 el único dato de RMN- ^{187}Os descrito fuese el de una muestra pura de 15 mL de OsO_4 fundido a 50 °C.^[23] Con el advenimiento de los métodos de detección indirecta, la medida de ^{187}Os mediante correlaciones bidimensional (2D) a través de ^1H o ^{31}P pasó a ser un experimento *overnight* aplicable a muestras diluidas en tubos de 5 mm.^[24] El primer estudio sistemático de este núcleo sobre complejos neutros $[\text{Os}(\eta^5\text{-Cp})(\text{L})_2(\text{R})]$ y catiónicos $[\text{Os}(\eta^5\text{-Cp})(\eta^2\text{-CH}_2=\text{CH}_2)(\text{L})_2(\text{R})]^+$ demostró la viabilidad del acceso a los datos de $\delta(^{187}\text{Os})$, $^nJ(^{187}\text{Os}, ^n\text{X})$ y $T_1(^{187}\text{Os})$ a partir de correlaciones 2D ^1H , ^{187}Os -HMQC y ^{31}P , $^{187}\text{Os}\{^1\text{H}\}$ -HMQC.^[25] Un ejemplo de la aplicación de esta metodología se recoge en la Figura 7b. El espectro ^{31}P , $^{187}\text{Os}\{^1\text{H}_{\text{Ar}}\}$ HMQC del complejo **10** medido con desacoplamiento selectivo de los protones de los ligandos Ph_3P revela la existencia de un acoplamiento pasivo con

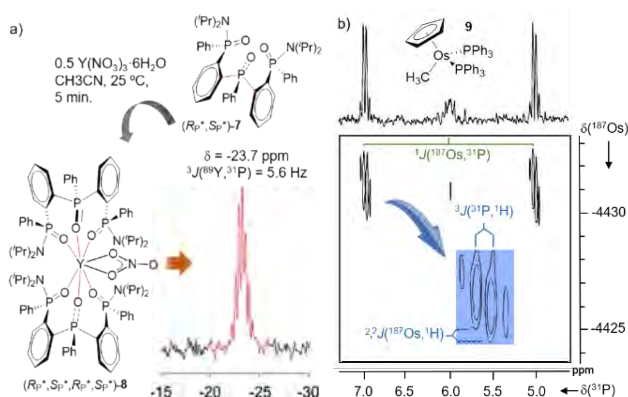


Figura 7. a) Espectro ^{89}Y , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ DEPT (24.507 MHz) de una disolución 0.1 M en CD_3CN del complejo **8** (10240 scans, 14 h). b) Espectro de ^{31}P , $^{187}\text{Os}\{^1\text{H}_{\text{Ar}}\}$ HMQC (161.98 MHz) del complejo **9** en $\text{THF}-d_6$.

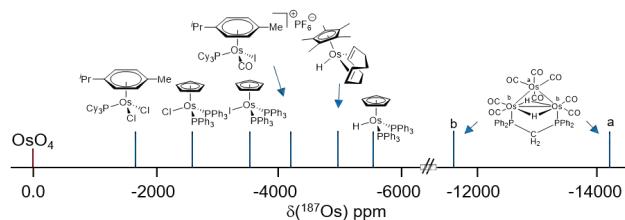


Figura 8. Escala de $\delta(^{187}\text{Os})$ incluyendo ejemplos representativos de complejos caracterizados en disolución

los protones del grupo metilo que modula los picos de correlación tanto en F1 como en F2 a través de $^2J(^{187}\text{Os}, ^1\text{H})$ y $^3J(^{31}\text{P}, ^1\text{H})$, respectivamente, demostrándose así por primera vez la existencia de acoplamiento $^2J(^{187}\text{Os}, ^1\text{H})$.^[25] La pendiente negativa de los picos de cruce indica, además, que los signos relativos de ambas constantes de acoplamiento son distintos. La serie de compuestos analizados abarcó un intervalo de $\delta(^{187}\text{Os})$ de -2.500 a -5.500 ppm, correlacionándose las variaciones producidas por los ligandos con la combinación de efectos sobre la densidad de carga y sobre la diferencia de energía entre orbitales moleculares ocupados y vacantes. Estudios posteriores han ampliado notablemente los límites de la escala de $\delta(^{187}\text{Os})$, desde -1.700 hasta -14.200 ppm (Figura 8).^[26] No obstante, el ^{187}Os continúa siendo uno de los núcleos menos investigados debido a las dificultades experimentales que conlleva su medida.

El ^{183}W es otro de los núcleos de $I = 1/2$ que se sitúa en la zona de frecuencias de resonancia más bajas (Figura 4) y, por tanto, presenta una receptividad muy pequeña (Tabla 1). A pesar de esta desventaja, la detección directa de este núcleo en espectros de RMN- ^{183}W es una herramienta de gran utilidad en estudios estructurales de polioxowolfratos.^[27] Su abundancia natural del 14.31% hace asequibles incluso experimentos de correlación 2D ^{183}W , ^{183}W INADEQUATE en los que la comunicación entre núcleos se establece a través de acoplamiento $^2J(^{183}\text{W}, ^{183}\text{W})$. En ambos casos, son medidas de larga duración en las que se emplean muestras concentradas y tubos de RMN de 10 mm de diámetro.

Nuevamente, la detección indirecta resulta mucho más ventajosa, cuando es posible su aplicación, como en el estudio del mecanismo de formación de las dihidroazepinas **12** por reacción de 4-amino-1-azabutadienos **10** con alquilcarbenos de wolframio **11** en THF a baja temperatura (Figura 9).^[28] La regio y estereoquímica del producto obtenido son inconsistentes con la participación de un mecanismo tándem de ciclopropanación-reagrupamiento de Cope. El seguimiento de la reacción mediante resonancia magnética multinuclear reveló la participación secuencial en la transformación de 4 compuestos intermedios **A**, **B**, **C** y **D**. Los tres primeros retienen el metal unido a la estructura indicando que se trata de un proceso iónico. La posición de coordinación del metal al esqueleto orgánico se estableció mediante correlaciones 2D ^1H , ^{183}W HMQC (Figura 9). La fortaleza de esta metodología queda reflejada en el hecho de que los espectros se midieron sin dificultad en

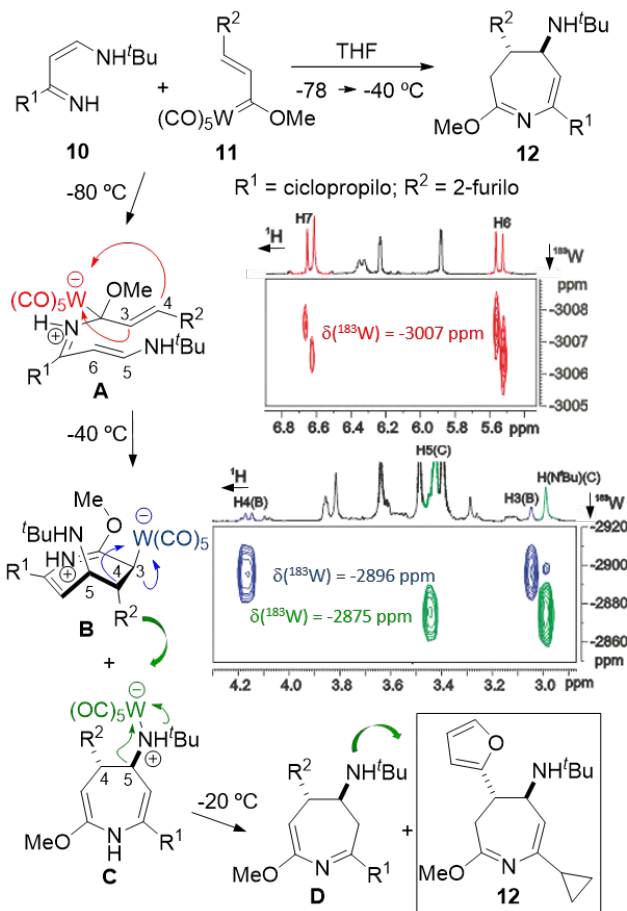


Figura 9. Mecanismo de reacción de la formación de 4,5-dihidro-3H-azepina 12 e identificación de especies intermedias de reacción mediante espectros ^1H , ^{183}W HMQC (400 MHz) en $\text{THF}-d_6$ y CD_2Cl_2

una sonda en la que el ^{183}W se situaba fuera de sus especificaciones, lo que determinó que la duración de los pulsos de 90° de ^{183}W fuese anormalmente largo (≥ 50 ms).

RMN DE NÚCLEOS POCO COMUNES DE $I > 1/2$

Como se ha mencionado anteriormente, los núcleos cuadrupolares representan aproximadamente el 75% de los activos en RMN y sus señales suelen ser anchas debido a la rápida relajación inducida por el mecanismo cuadrupolar. Las señales anchas introducen problemas tales como imprecisión en δ , solapamientos, baja resolución que impide observar acoplamientos con otros núcleos y dificultada de detección hasta el punto de llegar a ser indetectable. Esa anchura ($W_{1/2}$) depende del denominado factor de anchura $\ell = Q^2(2I+3)/[I^2(2I-1)]$, del gradiente de campo eléctrico q_{zz}^2 y del tiempo de correlación τ_c . En la práctica, puede ocurrir que un núcleo de baja receptividad resulte más favorable para las medidas de RMN por la menor anchura de sus señales respecto a otro de mayor D^C .^[29] La dependencia de $W_{1/2}$ de q_{zz}^2 determina que para situaciones de elevada simetría (entornos de geometría cúbica, tetraédrica u octaédrica)

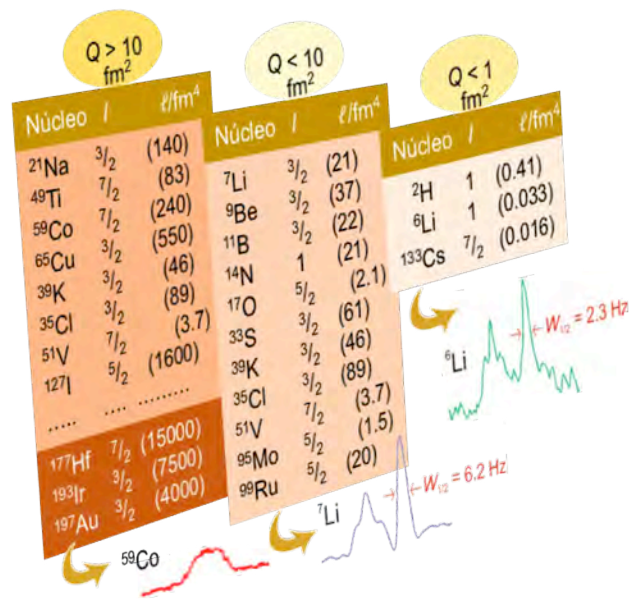


Figura 10. Espín nuclear, factor de anchura ℓ y momento cuadrupolar relativo Q (en valor absoluto) de una selección de núcleos de $I > 1/2$

se obtengan señales estrechas. Lo mismo sucede si τ_c disminuye, empleando disolventes de menor viscosidad o aumentando la temperatura.

De manera simplificada, los núcleos de $I > 1/2$ se pueden clasificar en tres grupos por su facilidad de medida directa basada en la magnitud de Q (Figura 10).^[7] Para valores de $Q < 1$ se comportan como si fuesen núcleos de $I = 1/2$ obteniéndose espectros de alta resolución, incluida la observación de $^nJ(^m\text{X}, ^y\text{Y})$ (véase espectro de RMN- ^6Li) y NOE. Es decir, parte de la relajación transcurre por el mecanismo dipo-dipolo. Cuando $Q < 10$ el ensanchamiento de las señales puede ser notable ($W_{1/2} \approx 5$ Hz a >100 Hz) resultando difícil observar acoplamientos excepto en entornos de elevada simetría (véase espectro de RMN- ^7Li). Para la mayoría de los núcleos cuadrupolares $Q > 10$. Originan señales muy anchas o indetectables (y ensanchando las de los vecinos) a menos que la geometría entorno al núcleo sea tetraédrica u octaédrica (véase espectro de RMN- ^{59}Co). ^{177}Hf , ^{193}Ir y ^{197}Au aglutinan todas las propiedades desfavorables para su detección por RMN, hasta el punto de que aun no se ha conseguido observar sus respectivos espectros. Para la mayoría de lantánidos y los actínidos el RMN tampoco es la herramienta apropiada de investigación debido a que los complejos que forman son paramagnéticos.

La detección núcleos de $I > 1/2$ puede verse dificultada, además, por factores externos. Los materiales de los tubos de RMN y las sondas de medida pueden introducir señales adicionales en espectros de ^{11}B , ^{23}Na , ^{29}Si e incluso ^{63}Cu . Asimismo, la rápida repetición de pulsos típica de estos experimentos genera una onda acústica en las partes metálicas de la sonda (ruido acústico), que se suma a las señales del espectro, especialmente en la región de bajas frecuencias. Estos problemas son fácilmente identificables y el del

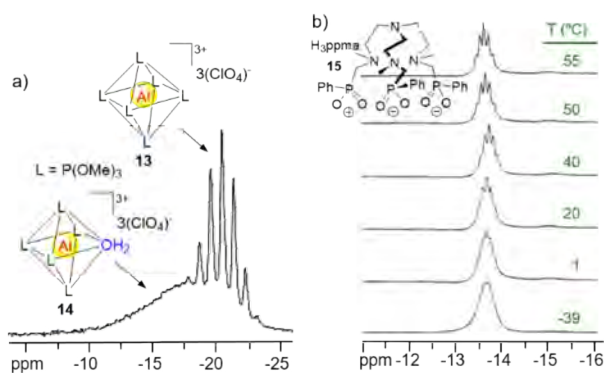


Figura 11. a) Espectro de RMN- ^{27}Al (22.63 MHz) de una mezcla de $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3$ y $\text{P}(\text{OMe})_3$ en nitrometano acuoso a 25 °C. b) Espectro de RMN- ^{27}Al (78.2 MHz) de $[\text{Al}(\text{H}_3\text{ppma})_2](\text{NO}_3)_3$ **16** en CD_3OD

ruido acústico se puede corregir mediante secuencias de pulsos adecuadas.

El impacto de la simetría y el tiempo de correlación en los espectros de núcleos de $I > \frac{1}{2}$ se ilustra en la Figura 11. El espectro de RMN- ^{27}Al ($Q = 14.66 \text{ fm}^2$, $\ell = 69$) de una muestra de $\text{Al}(\text{ClO}_4)_3$ en presencia de $\text{P}(\text{OMe})_3$ en nitrometano acuoso permite identificar las especies presentes en disolución. A temperatura ambiente, el espectro contiene un septuplete bien resuelto para el Al^{3+} hexacoordinado a $\text{P}(\text{OMe})_3$ **13** y un singlete muy ancho para el pentacoordinado **14**. El ensanchamiento refleja la pérdida de simetría por desplazamiento de un ligando fosforado por H_2O (Figura 11a).^[30]

El efecto contrario se produce cuando se aumenta la temperatura de medida. En los estudios de complejación de $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ con el compuesto **15** (H_3ppma) se identificó el producto obtenido a través de los espectros de RMN- ^{27}Al medidos en el intervalo de temperaturas de -39 °C a 55 °C (Figura 11b).^[31] A 55 °C la señal del ^{27}Al se resuelve en un septuplete indicativo de la formación del complejo $[\text{Al}(\text{H}_3\text{ppma})_2](\text{NO}_3)_3$ **16** de geometría octaédrica. El aumento de temperatura reduce τ_c y con ello se ralentiza la relajación favoreciendo la resolución del acoplamiento $^2J(^{31}\text{P}, ^{27}\text{Al}) = 6.7 \text{ Hz}$.

La Figura 11a ilustra adicionalmente la sensibilidad de $\delta(^{27}\text{Al})$ a pequeños cambios en la esfera de coordinación del metal. Este hecho, común a la mayoría de los núcleos, es la base de las aplicaciones de la RMN en química (correlaciones $\delta(\text{M})$ -estructura-reactividad)^[32,33] y biología (diferencias de δ inter e intracelular, interacciones con receptores, etc.), entre otras.^[34] Un caso paradigmático es el ^{59}Co . Aunque se ubica en el grupo de los núcleos problemáticos (Figura 10), su elevada receptividad ($D^c = 1.640$) facilita notablemente su detección. El intervalo de $\delta(^{59}\text{Co})$ abarca 18.000 ppm. Un estudio pionero en este campo dio origen a la correlación $\delta(^{59}\text{Co})$ -reactividad encontrada en la síntesis de piridinas sustituidas a partir de alquinos y nitrilos catalizada por complejos de $[\text{Co}(\text{R-Cp})(\text{COD})]$ (COD = 1,5-ciclooctadieno).^[35] Se observó que la reactividad aumentaba con el incremento de la capacidad aceptora de R y la disminución del apantallamiento del ^{59}Co conforme a

la ecuación: $T(\text{K}) = 427.4 - 0.28 \times \delta_{\text{rel}}(^{59}\text{Co})$. Esta correlación empírica y otras análogas sirven para evaluar el potencial catalítico de otros complejos de cobalto simplemente a partir de la magnitud de $\delta(^{59}\text{Co})$.

La rápida relajación es un obstáculo generalmente insalvable para emplear métodos de correlación con núcleos de $I > \frac{1}{2}$. Puede llevar a la desaparición de las señales durante los periodos de tiempo incluidos en las secuencias de pulsos, que han de ajustarse empíricamente. Los dos isótopos de litio, ^6Li , ^7Li , son la excepción a esta norma sobre los que se han aplicado los métodos 2D con más extensión.^[17] El ^6Li es el núcleo de menor momento cuadrupolar de la tabla periódica. Sus señales son estrechas incluso a muy baja temperatura y hasta un 40% de su relajación puede provenir del mecanismo dipolo-dipolo, indispensable para observar NOE. Pero su receptividad es unas 400 veces menor que la del ^7Li debido a su baja abundancia natural y menor γ ($\gamma(^7\text{Li})/\gamma(^6\text{Li}) = 2.64$), por lo que sus espectros de correlación se miden sobre muestras enriquecidas en ^6Li . A pesar del factor de anchura desfavorable del ^7Li , prácticamente las mismas secuencias de pulsos son aplicables a ambos isótopos. Engloban correlaciones basadas en J , homonucleares (COSY, TOCSY, INADEQUATE) y heteronucleares ($^6\text{Li}/^7\text{Li}$ - ^1H), $^1\text{X} = ^{13}\text{C}$, ^{15}N , ^{31}P), intercambio (EXSY), relajación dipolo-dipolo (^1H , ^6Li / ^7Li HOESY) y difusión (^6Li / ^7Li DOSY), amén de otros experimentos de alcance más específico.

Las correlaciones heteronucleares son particularmente útiles para conectar el litio con su entorno más próximo. Dos ejemplos representativos se muestran en la Figura 12. En el compuesto **17**, la posición del litio queda determinada por los NOEs observados entre el ^7Li y los protones del grupo CH_2O del THF y H_9 , junto con el desdoblamiento de su señal por acoplamiento con el ^{31}P (Figura 12a).^[36] Asimismo, en el espectro $^7\text{Li}/^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ HMQC de **18** se identifican fácilmente las correlaciones $^7\text{Li}/^{31}\text{P}$ para cada agregado presente en disolución, corroborando la existencia de un equilibrio entre el monómero **18** y los dímeros **19** y **20** (Figura 12b).^[37] Otras aplicaciones puntuales de experimentos 2D con núcleos cuadrupolares incluyen ^{11}B COSY,

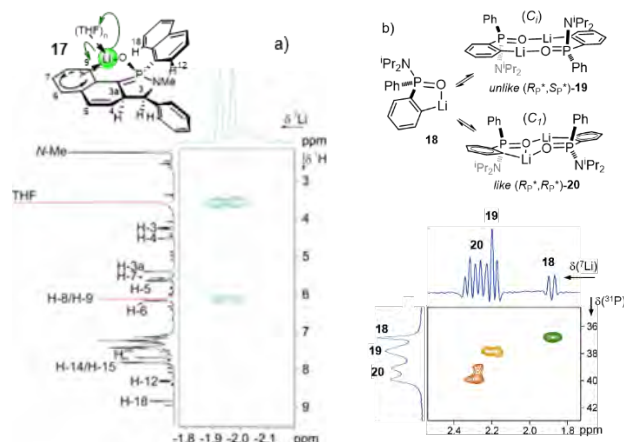


Figura 12. a) Espectro $^7\text{Li}/^1\text{H}$ HOESY (194.34 MHz) del compuesto desaromatizado **17** en THF-d_6 a -30 °C, $\tau_m = 200 \text{ ms}$. b) Espectro $^7\text{Li}/^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ HMQC (194.34 MHz) de **18** en THF-d_6 a -100 °C

^nX EXSY ($^n\text{X} = {}^{23}\text{Na}$, ${}^{27}\text{Al}$, ${}^{51}\text{V}$, ${}^{59}\text{Co}$, ${}^{133}\text{Cs}$), ${}^{31}\text{P}$ $^n\text{X}\{^1\text{H}\}$ ($^n\text{X} = {}^{17}\text{O}$, ${}^{51}\text{V}$, ${}^{61}\text{N}$) y ${}^{51}\text{V}$, ${}^{17}\text{O}$ FUCOUP.^[38] La viabilidad de las correlaciones a través de NOE heteronuclear ${}^1\text{H}$, ^nX HOESY se ha demostrado para ${}^{133}\text{Cs}$ ^[39] ($Q < 1$, Figura 10) y recientemente para ${}^{27}\text{Al}$. Este último caso representa el primer ejemplo de detección de NOE en un núcleo cuadrupolar de $Q > 10$.^[40] La muestra consistió en una disolución de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ en un medio fisiológico a pH 3. La correlación ${}^1\text{H}$, ${}^{27}\text{Al}$ observada refleja la geometría octaédrica del catión $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$.

CONCLUSIONES

La espectroscopía de RMN es aplicable a la mayor parte de los elementos de la tabla periódica. La tecnología y metodología disponibles hacen de la medida de espectros de RMN en disolución de núcleos poco comunes una rutina análoga a la de los núcleos convencionales. Sólo en casos excepcionales se precisa un equipamiento especial. La asociación entre RMN y tabla periódica convierte a esta técnica espectroscópica en un apoyo fundamental a la investigación en química, física, biología, medicina, etc.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos los colaboradores presentes y pasados del grupo de investigación que han contribuido con su esfuerzo y dedicación a hacer realidad la aplicación de la resonancia magnética multinuclear en el sentido más amplio que ofrece la tabla periódica.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] E. D. Becker, C. L. Fisk, C. L. Khetrpal, "The Development of NMR" en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, D. M. Grant, R. K. Harris, Eds., Wiley, Chichester, 1996, vol. 1. pp. 1-158.
- [2] R. K. Harris, B. E. Mann, *NMR and the Periodic Table*, Academic Press, New York, 1978.
- [3] P. Laszlo, Ed., *NMR of Newly Accessible Nuclei: Chemical and Biochemical Applications*, Academic Press, New York, 1983, vol. 1 y vol. 2.
- [4] K. J. D. MacKenzie, *Solid State Ionics*, **2004**, *172*, 383-388.
- [5] D. Grekov, T. Vancompernelle, M. Taoufik, L. Delevoye, R. M. Gauvin, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 2572-2590.
- [6] H. Günther, *NMR Spectroscopy. Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry, Third Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, 2013.
- [7] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 1795-1818.
- [8] C. Brevard, P. Granger, *Handbook of High Resolution Multinuclear NMR*, John Wiley, New York, 1981.
- [9] <http://www.wiredchemist.com/nmr/bibliography>
- [10] P. S. Pregosin, Ed., *Transition Metal Nuclear Magnetic Resonance*, Elsevier, Amsterdam, 1991.
- [11] M. A. Fedotov, *J. Struct. Chem.*, **2016**, *57*, 563-613.
- [12] B. Wrackmeyer, "Germanium, Tin, and Lead NMR" en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, R. K. Harris, R. E. Wasylshen, Eds., Wiley, Chichester, 2012, Vol. 3. pp. 1761-1771.
- [13] N. J. Wheate, B. J. Evison, A. J. Herlt, D. R. Phillips, J. G. Collins, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2003**, 3486-3492.
- [14] M. Becker, R. E. Port, H.-J. Zabel, W. J. Zeller, P. Bachert, *J. Magn. Reson.*, **1998**, *133*, 115-122.
- [15] M. Dangalov, P. Petrov, N. G. Vassilev, *Bulg. Chem. Commun.*, **2017**, *49B*, 42-49.
- [16] B. Wrackmeyer, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, **1985**, *16*, 73-186.
- [17] J. A. Iggo, J. Liu, G. Overend, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, **2008**, *63*, 179-262.
- [18] J. García-López, I. Fernández, M. Serrano-Ruiz, F. López-Ortiz, *Chem. Commun.*, **2007**, 4674-4676.
- [19] L. Deakin, W. Levason, M. C. Popham, G. Reid, M. Webster, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 2439-2447.
- [20] C. Popovici, I. Fernández, P. Oña-Burgos, L. Rocas, S. García-Granda, F. López-Ortiz, *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 6691-6703.
- [21] P. Miéville, S. Jannin, L. Helm, G. Bodenhausen, *Chimia*, **2011**, *65*, 260-263.
- [22] L. Lumata, A. K. Jindal, M. E. Merritt, C. R. Malloy, A. D. Sherry, Z. Kovacs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 8673-8680.
- [23] J. Kaufmann, A. Schwenk, *Phys. Lett.*, **1967**, *24A*, 115-116.
- [24] R. Benn, E. Jousen, H. Lehmkuhl, F. López-Ortiz, A. Ruffińska, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8754-8756.
- [25] R. Benn, H. Brenneke, E. Jousen, H. Lehmkuhl, F. López-Ortiz, *Organometallics*, **1990**, *9*, 756-761.
- [26] M. J. Stchedroff, V. Moberg, E. Rodríguez, A. E. Aliev, J. Böttcher, J. W. Steed, E. Nordlander, M. Monari, A. J. Deeming, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, *359*, 926-937, y referencias allí citadas.
- [27] Y.-G. Chen, J. Gong, L.-Y. Qu, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 245-260.
- [28] J. Barluenga, M. Tomás, A. Ballesteros, J. Santamaría, R. J. Carbajo, F. López-Ortiz, S. García-Granda, P. Perierra, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 88-97.
- [29] R. Benn, A. Ruffińska, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 861-881.
- [30] J.-J. Delpuech, M. R. Khaddar, A. A. Peguy, P. R. Rubini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3373-3379.
- [31] M. P. Lowe, S. J. Rettig, C. Orvig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10446-10456.
- [32] W. von Philipsborn, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 95-105.
- [33] B. Gierczyk, "Application of transition metals NMR in supramolecular chemistry" en *From Molecules to Functional Architecture Supramolecular Interactions*, V. I. Rybachenko, Ed., East Publisher House, Donetsk, Ucrania, 2012, pp 269-392.
- [34] L. Ronconi, P. J. Sadler, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 2239-2277.
- [35] H. Bönemann, W. Brijoux, R. Brinkmann, W. Meurers, R. Mynott, W. von Philipsborn, T. Egoal, *J. Organomet. Chem.*, **1984**, *272*, 231-249.
- [36] G. Ruiz-Gómez, tesis doctoral, Almería, 2006.
- [37] I. Fernández, P. Oña-Burgos, J. M. Oliva, F. López-Ortiz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 5193-5204.
- [38] J. A. Iggo, K. V. Luzyanin "Multi-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy" en *Modern NMR Techniques for Synthetic Chemistry*, J. Fisher, Ed., CRC Press, Boca Ratón, USA, 2015, Cap. 5, pp 178-224, y referencias allí citadas.
- [39] W. Bauer, L. Lochmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7482-7489.
- [40] S. Berger, J. Nolde, T. Yüksel, W. Tremel, M. Mondeshki, *Molecules*, **2018**, *23*, 808/1-808/16.