

un dominio  $D$ , conocido su valor  $f$  sobre  $\partial D$ , que verifique:

$$\frac{1}{2} \sum_{i=1}^d \sum_{j=1}^d a_{i,j}(x) \frac{\partial^2 u(x)}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^d b_i \frac{\partial u(x)}{\partial x_i} = -g(x) \quad \text{con } a = \sigma \sigma^T. \quad (23)$$

De hecho, si  $\tau$  es el primer instante en que  $Y_t$  sale de  $D$ , la función:

$$u(x) = E^x \left[ f(Y_\tau) + \int_0^\tau g(Y_t) dt \right] \quad (24)$$

es solución de la ecuación (23) y coincide con  $f$  sobre  $\partial D$  si todos los puntos de  $\partial D$  son "regulares" para  $Y_t$ .

## REFERENCIAS

1. Chung, K.L. (1982): *Lectures from Markov Processes to Brownian Motion*. Springer-Verlag.
2. Freedman, D. (1983): *Brownian Motion and Diffusions*. Springer-Verlag.
3. Karatzas, I. & Shreve, S.E. (1991): *Brownian Motion and Stochastic Calculus*. Springer-Verlag.
4. Oksendall, B.K. (1998): *Stochastic differential equations*. Springer-Verlag.
5. Port, S. C. & Stone, C.J. (1978): *Brownian Motion and Classical Potential Theory*. Academic Press.

Ricardo Vélez Ibarrola

Dpto. de Estadística, Investigación Operativa  
y Cálculo Numérico

## Química

### Introducción y aplicaciones de la RMN en Estado Sólido de alta resolución

#### INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se ha convertido en la herramienta indispensable para el análisis químico, la determinación estructural y el estudio dinámico de sistemas tanto orgánicos, inorgánicos como biológicos. Aunque la mayoría de los experimentos de RMN son realizados sobre muestras en disolución, la RMN en estado sólido (RMNes), ha ido emergiendo y hoy en día es una de las técnicas más poderosas para el estudio de la estructura molecular y de la dinámica en sólidos, hecho que se ve reflejado en el aumento espectacular de publicaciones científicas que contienen la palabra clave "solid state NMR".

En primer lugar, es necesario considerar cómo y por qué la RMN de muestras sólidas difiere de la RMN en disolución, tanto en la forma de las señales obtenidas en el espectro como a nivel del diseño de

los espectrómetros. En estado sólido el desplazamiento magnético que experimenta un espín nuclear en una molécula varía con la orientación de la misma respecto al campo magnético externo aplicado (anisotropía del desplazamiento químico, ADQ), así pues, la forma de la línea en el espectro es el resultado de una distribución estadística de todas las posibles orientaciones de los cristales, originando una señal muy ancha

(Figura 1). Sin embargo, en disolución, el rápido movimiento molecular promedia la dependencia de la orientación a un valor isotrópico obteniéndose espectros de alta resolución.

Otra fuente de ensanchamiento de la señal es la existencia, en estado sólido, de interacciones anisotrópicas dipolo-dipolo (DD), tanto homo- como heteronucleares, que de nuevo, en disolución son promediadas a cero. Por otro lado, para núcleos con espín  $> 1/2$  las interacciones cuadrupolares son la principal fuente de ensanchamiento.

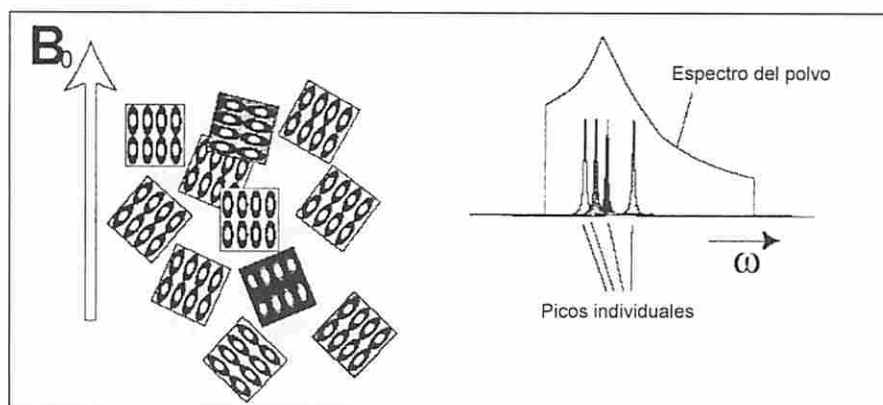
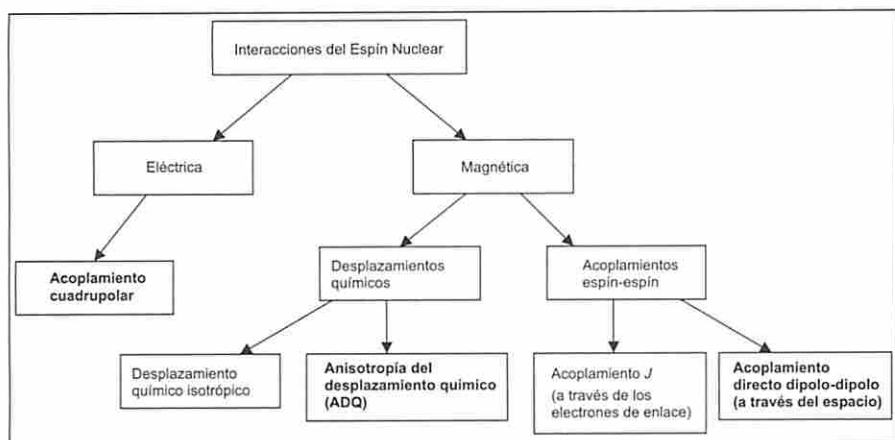


Figura 1. Posibles orientaciones de una muestra policristalina respecto al campo magnético externo  $B_0$  y espectro de RMN del polvo en el que se observa la superposición de las líneas de los distintos monocristales.



Esquema 1. Tipos de interacciones del espín nuclear, resaltando en **negrita** aquellas que son fuente de ensanchamiento de la señal en RMNs.

Aunque las diversas interacciones anisotrópicas antes mencionadas tienen la desventaja de dificultar la resolución del espectro dando anchu-

sarrollo de técnicas y experimentos ingeniosos que eliminen o minimicen las interacciones anisotrópicas para obtener espectros de alta reso-

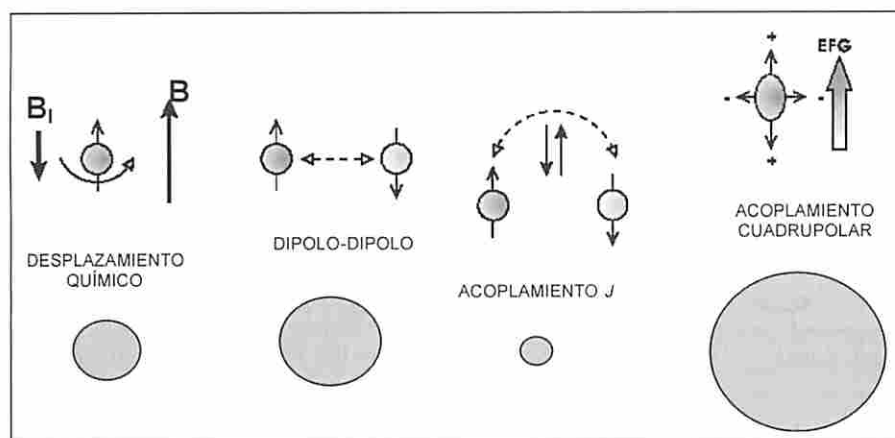


Figura 2. Magnitudes relativas de las interacciones que tienen lugar en RMNs.

ras de línea del orden de kHz, contienen una información tanto estructural como dinámica muy valiosa. Específicamente, la anisotropía del desplazamiento químico ADQ (en inglés: Chemical Shift Anisotropy, CSA) y las interacciones cuadrupolares proporcionan datos sobre la estructura electrónica y de enlace, mientras que los acoplamientos dipolares son el acceso directo a las distancias internucleares. Además, estos tres tipos de interacciones son unas sondas formidables de la dinámica molecular. En la Figura 2 se muestran las magnitudes relativas de las interacciones que tienen lugar en RMN.

Así pues, el avance de la RMN en estado sólido ha pasado y, en la actualidad sigue pasando, por el de-

lución semejantes a los de disolución (RMNs de Alta Resolución) y por la investigación de métodos que

combinen la alta resolución con la retención de la información estructural y dinámica inherente a las interacciones anisotrópicas; estos son los denominados métodos de recoplamiento (REDOR, RR, CODEX, RFDR, 2D SQ/DQ...) de los que no vamos a tratar en este artículo.

Es importante hacer una distinción entre núcleos con espín nuclear 1/2 (tales como <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>31</sup>P, <sup>29</sup>Si) para los cuales las interacciones anisotrópicas más importantes son las del desplazamiento químico y las dipolo-dipolo, y núcleos con espín nuclear > 1/2 (<sup>2</sup>H, <sup>17</sup>O, <sup>23</sup>Na, <sup>27</sup>Al, entre otros) que, por tener una distribución de carga no esférica, sus espectros van a estar dominados por la interacción del momento cuadrupolar con el gradiente de campo eléctrico de la molécula.

### Anisotropía del desplazamiento químico (ADQ)

Si se registra un espectro de RMN de un monocristal, el desplazamiento químico de la señal observada varía según se gire el cristal en relación al campo magnético B<sub>0</sub>. Por tanto, en el caso de una muestra policristalina todas las posibles orientaciones están presentes y el espectro contiene la superposición de las líneas de todos los monocristales; la zona de frecuencias así obtenida es la denominada ADQ.

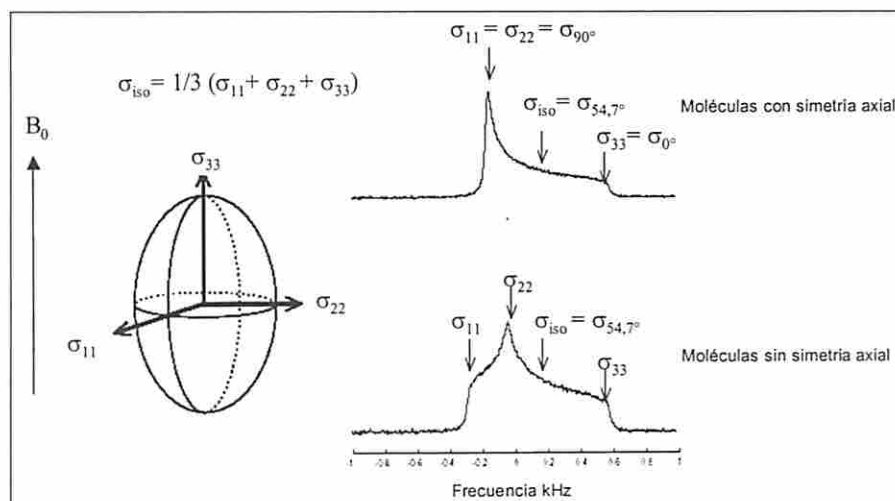


Figura 3. Espectros calculados de RMN de sólidos que muestran el ensanchamiento debido a la ADQ (sin considerar la interacción dipolar).

El Hamiltoniano que describe la ADQ viene dado por la ecuación (1), donde  $\hbar$  es la constante de Planck,  $\gamma_i$  es la constante giromagnética de los núcleos observados,  $\sigma$  el tensor del desplazamiento químico e  $I_{zi}$  el momento angular del núcleo  $i$  en la orientación paralela a  $B_0$ :

$$H_{ADQ} = \sum_i \hbar \gamma_i B_0 \sigma I_{zi} \quad (1)$$

El desplazamiento químico observado puede ser aproximado por el escalar representado en la ecuación 2, donde  $\sigma_{iso}$  es el promedio de los elementos diagonales del tensor,  $\sigma_{ii}$  corresponde a los desplazamientos químicos donde uno de los ejes principales de la molécula  $i$  es paralelo a  $B_0$  y  $\theta$  es al ángulo formado por el eje  $i$  y  $B_0$  (Figura 3):

$$\sigma \rightarrow \sigma = \sigma_{iso} + \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 (3 \cos^2 \theta - 1) \sigma_{ii} \quad (2)$$

**Interacción dipolar**

La interacción dipolar o dipolo-dipolo (DD) resulta de la interacción de un espín nuclear con el campo magnético generado por otro espín nuclear, y viceversa, en otras palabras, se trata de un acoplamiento directo, a través del espacio, entre los momentos magnéticos de dos núcleos; su magnitud, por tanto, depende de la constante giromagnética de los núcleos implicados, de la distancia internuclear así como de la orientación respecto al campo magnético exterior (Figura 4). En una muestra en polvo cada espín nuclear está acoplado dipolarmente con el

resto de espines, por lo que el ensanchamiento de la señal que se observa en el espectro es bastante considerable; para núcleos con  $I=1/2$  esta interacción es la causa principal de la anchura de línea.

Al contrario que el tensor de la ADQ, el tensor de acoplamiento dipolar tiene simetría axial y no tiene traza, lo que significa que la interacción desaparece totalmente por movimiento isotrópico como en disolución. De nuevo la forma de la señal viene determinada, en una muestra policristalina, por todas las posibles orientaciones del vector internuclear, lo que lleva estadísticamente a la forma del espectro mostrado en la Figura 5, calculado por primera vez por Pake y por ello referido como "doble de Pake".

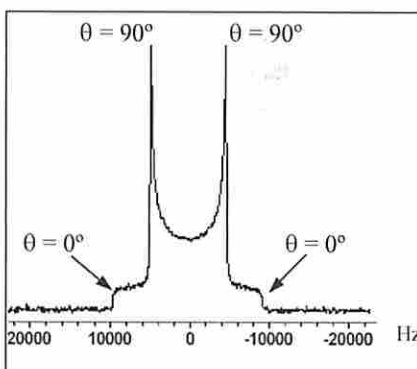


Figura 5. Espectro simulado que refleja el ensanchamiento anisotrópico debido al acoplamiento dipolar entre dos espines aislados (Doble de Pake).

**RMN EN ESTADO SÓLIDO DE ALTA RESOLUCIÓN. ESPECTROSCOPIA CP/MAS**

La obtención de espectros de RMNes de alta resolución de núcleos de espín 1/2 de baja abundancia natural, se consigue con la combinación de tres técnicas: giro de la

muestra alrededor del ángulo mágico (Magic Angle Spinning, MAS); polarización cruzada (Cross Polarization, CP); y desacoplamiento de protones de alta potencia (High Power Decoupling,  $\{^1H\}$ ).

**Giro alrededor del ángulo mágico (MAS)**

Como ya se ha comentado, las interacciones anisotrópicas son las responsables de la gran anchura de línea que se obtiene en los espectros de RMNes. Tanto la ADQ, como la interacción dipolar y la cuadrupolar de primer orden, tienen básicamente una misma dependencia con la orientación del vector internuclear respecto a  $B_0$  y sus ecuaciones contienen el término  $(3 \cos^2 \theta - 1)$ .

El giro de la muestra alrededor del ángulo mágico introduce un movimiento artificial e implica hacer girar la muestra rápidamente sobre un eje inclinado  $54,74^\circ$  respecto al campo magnético externo,  $B_0$  (Figura 6). De esta forma, el factor  $(3 \cos^2 \theta - 1)$  se vuelve cero, eliminando las interacciones anisotrópicas y dando paso a la obtención del desplazamiento químico isotrópico.

Es importante tener en cuenta que la velocidad de giro alrededor del ángulo mágico debe ser mayor o igual a la magnitud de la interacción anisotrópica que se quiere promediar a cero. En los experimentos con MAS las muestras son finamente pulverizadas y compactadas dentro de un rotor hecho con óxido de zirconio ( $ZrO_2$ ) o nitruro de silicio

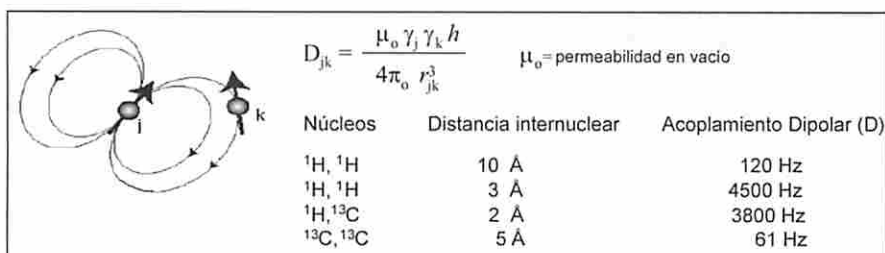


Figura 4. Constante de acoplamiento dipolar  $D_{jk}$  entre dos núcleos.

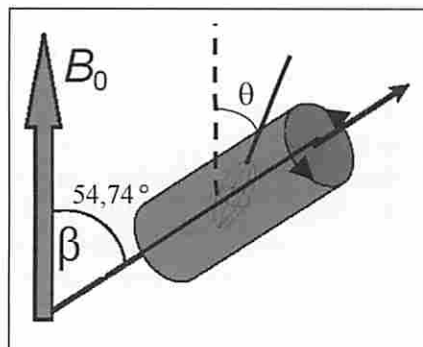


Figura 6. Representación del giro del rotor alrededor del ángulo mágico (MAS).

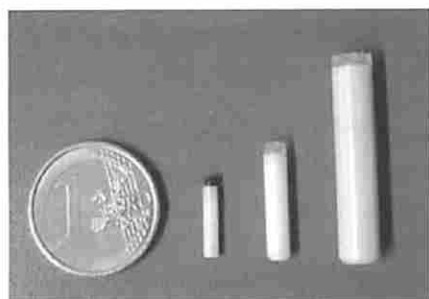


Figura 7. Rotores de 2,5 mm, 4 mm y 7 mm para RMN de sólidos.

(Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>); la velocidad que se puede alcanzar depende del tamaño del rotor, los más habituales son de 7, 4 y 2,5 mm de diámetro interno, siendo con estos últimos con los que se puede obtener las velocidades más altas, de hasta 35 kHz (Figura 7).

Cuando la frecuencia de giro de la muestra es inferior a la ADQ, aparece un conjunto de bandas laterales (sidebands) localizadas en  $\pm n v_{rot}$  ( $n = 1,2,3...$ ) con respecto a la línea central, que corresponde al desplazamiento químico isotrópico. La distribución de las intensidades de estas bandas refleja la forma del espectro estático y puede ser utiliza-

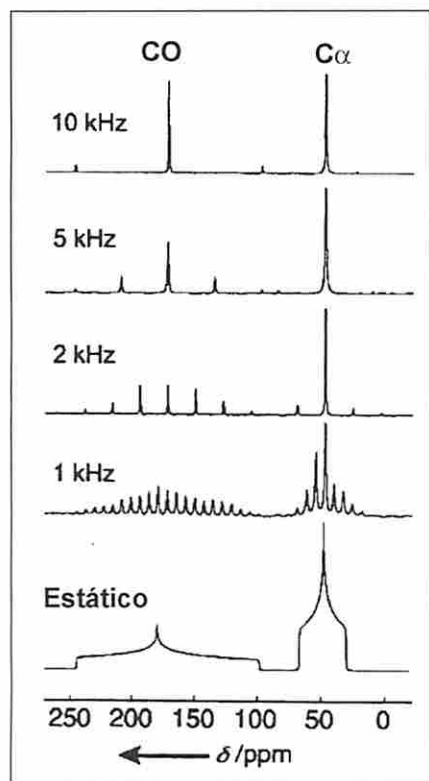


Figura 8. Espectros de <sup>13</sup>C RMN (125 MHz) en estado sólido de una muestra de glicina (marcada en un 10% en <sup>13</sup>C) a diferentes velocidades de giro.

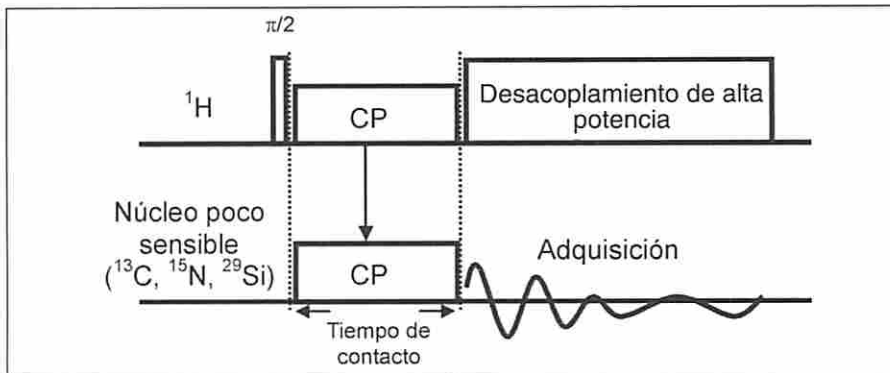


Figura 9. Secuencia de pulsos de la técnica CP con desacoplamiento de protón.

da para determinar el tensor del desplazamiento químico; a medida que aumenta la  $v_{rot}$  la intensidad de las bandas disminuye y se transfiere a la línea central (Figura 8).

**Polarización cruzada y desacoplamiento de protones de alta potencia.**  
**{<sup>1</sup>H} RMN CP MAS**

Muchos núcleos de espín 1/2 que son interesantes para el químico se caracterizan por su baja abundancia

natural, sus pequeñas constantes giromagnéticas y sus tiempos de relajación muy largos, lo que hace que la sensibilidad del experimento de RMNes sea muy baja. La técnica de la polarización cruzada es una de las más importantes en la RMN en estado sólido. Consiste, en aumentar la sensibilidad del experimento, transfiriendo la polarización de núcleos abundantes con constantes giromagnéticas altas (como el <sup>1</sup>H o el <sup>19</sup>F) a núcleos isotópicamente escasos como el <sup>13</sup>C, el <sup>15</sup>N o el <sup>29</sup>Si. La transferencia de magnetización re-

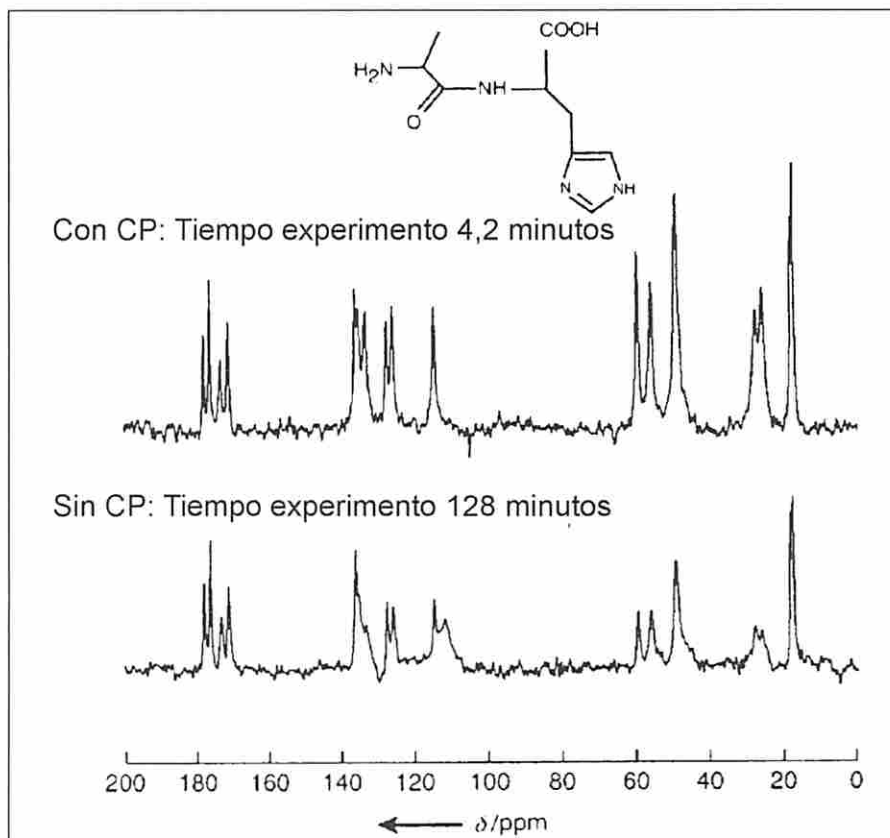


Figura 10. Espectros de <sup>13</sup>C RMN (125 MHz) del dipéptido Alanina-histidina con y sin polarización cruzada, ambos con MAS a 12 kHz.

quiere que el núcleo poco sensible esté acoplado dipolarmente con los núcleos de protón y, sorprendentemente, la CP tiene lugar mientras la muestra gira rápidamente alrededor del ángulo mágico, de ahí el acrónimo CP MAS.

En la Figura 9 se muestra la secuencia de pulsos de la técnica CP; durante un tiempo corto (tiempo de contacto) que es del orden de milisegundos, ambos tipos de espines tienen idéntica frecuencia de Larmor y puede darse la transferencia de magnetización. Posteriormente, durante la adquisición de la FID los protones son desacoplados para eliminar el ensanchamiento de la señal debido a los acoplamientos dipolares heteronucleares que impliquen protones. En la Figura 10 se observa como disminuye sustancialmente el tiempo de adquisición de un experimento cuando se emplea la polarización cruzada.

### RMNes DE ESPINES ABUNDANTES. ESPECTROSCOPIA DE $^1\text{H}$

El estudio por RMN en estado sólido de núcleos abundantes ( $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$ ) se ha visto dificultado por la gran constante giromagnética y la alta abundancia natural de estos espines. Estas propiedades, que les hacen atractivos en RMN en disolución, son inconvenientes en la espectroscopía en estado sólido: la existencia de un número elevado de protones en los sólidos orgánicos origina una gran red de acoplamiento dipolar entre ellos, obteniéndose espectros con sólo una señal cuya anchura puede llegar a ser del orden de 50 kHz. Por tanto, con la técnica MAS no se puede eliminar del todo este acoplamiento dipolar. Pero existe otra manera de eliminarlo que consiste en utilizar técnicas de multipulso específicas: se manipulan los espines mediante irradiaciones, de manera que se obtiene el mismo resultado que si se girara a altas velocidades de MAS. Entre estas técnicas se encuentran la CT-CRAMPS, WAHUA, MREV-8. Por último,

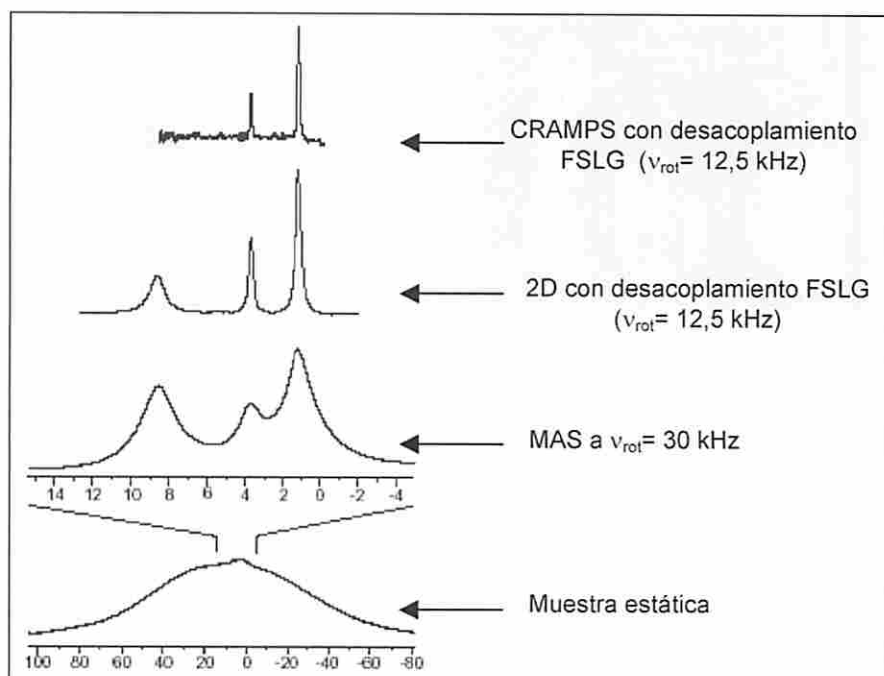


Figura 11. Espectros de RMNes de  $^1\text{H}$  (500 MHz) de una muestra en polvo de la L-alanina obtenidos con distintas técnicas.

también se utiliza la espectroscopía bidimensional para obtener espectros de protón de alta resolución: en éstos se emplean secuencias de desacoplamiento de protón específicas como la Lee-Golburg (LG, FSLG). En la Figura 11 se muestra la comparación de espectros de  $^1\text{H}$  con diferentes técnicas.

### RMNes DE NÚCLEOS CUADRUPOLES

Hasta el momento se ha hecho referencia a la espectroscopía de RMN en estado sólido de núcleos con espín  $1/2$  tales como el  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{29}\text{Si}$ ,  $^{31}\text{P}$ , cuya carga positiva se encuentra distribuida de forma esférica. Pero si se observa la tabla periódica, alrededor de un 70% de los

núcleos activos en RMN tienen espín  $>1/2$ ; son los denominados núcleos cuadrupolares, en los que la distribución de la carga nuclear es asimétrica, lo que hace que posean un momento eléctrico cuadrupolar,  $eQ$ , que interacciona con los gradientes de campo eléctrico internos (EFG) (Figura 12). Por tanto, los núcleos cuadrupolares además de presentar las interacciones anisotrópicas típicas de los núcleos con espín  $1/2$  (ADQ y DD), muestran una interacción cuadrupolar que, como se indicó en la Figura 2, es de magnitud mucho mayor y domina la apariencia del espectro de RMNes.

Debido a su abundancia, los núcleos cuadrupolares se encuentran en un gran número de sistemas moleculares, desde los materiales po-

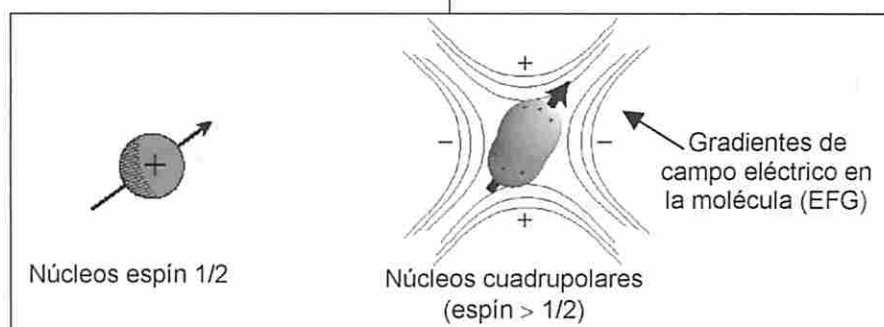


Figura 12. Representación de la distribución de la carga nuclear en núcleos con espín  $1/2$  y cuadrupolares.

rosos, cerámicas y cristales hasta superconductores y sistemas biológicos como los ácidos nucleicos y las proteínas. Se pueden clasificar en aquellos que poseen espín entero:  $I=1$  ( $^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}$ ) y los que tienen espín semientero:  $I=3/2$  ( $^{23}\text{Na}$ ,  $^{87}\text{Rb}$ ,  $^{11}\text{B}$ );  $I=5/2$  ( $^{17}\text{O}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{95}\text{Mo}$ );  $I=7/2$  ( $^{59}\text{Co}$ ,  $^{43}\text{Ca}$ ,  $^{95}\text{Mo}$ ) entre otros.

La interacción cuadrupolar, a diferencia de las otras interacciones anisotrópicas, puede describirse como la suma de interacciones de primer y segundo orden y afectan de distinta manera según el espín del núcleo cuadrupolar sea entero ( $n$ ) o semientero ( $n/2$ ); en los primeros, el ensanchamiento de las señales se debe a la interacción cuadrupolar de primer orden y generalmente aplicando la técnica MAS se puede eliminar, obteniéndose espectros resueltos; sin embargo, los núcleos de espín semientero son afectados por las interacciones de segundo orden que sólo pueden ser minimizadas usando campos magnéticos altos. Así pues, el estudio por RMNes de estos núcleos demandaba una investigación metodológica que permitiera obtener espectros de alta resolución.

Inicialmente se investigó con métodos mecánicos. Surgieron dos experimentos ingeniosos a finales de los años ochenta, doble rotación (double rotation, DOR) y ángulo de giro dinámico (dynamic angle spinning, DAS); el primero, implica la utilización de un rotor dentro de otro girando sobre dos ejes diferentes y el segundo, el cambio del ángulo de giro a lo largo de la secuencia de pulsos; por ello, los dos métodos necesitan de sondas específicas. Pero afortunadamente, en 1995 los estudios fueron enfocados hacia la obtención *virtual* de campos magnéticos altos, dando lugar a un experimento que combina la creación de coherencias múltiples (triples o quintuples) con la técnica MAS. Es el conocido como MQMAS (multiple quantum magic angle spinning), experimento bidimensional (2D) del que se obtienen las señales isotrópicas en una de sus dimensiones.

## APLICACIONES

Como ya se ha mencionado en la introducción, la RMNes es una técnica extremadamente útil para el estudio de una gran variedad de materiales, se utiliza en complejos orgánicos e inorgánicos, zeolitas, sólidos mesoporosos, aluminosilicatos, fosfatos, moléculas biológicas, cementos, maderas, cerámicas, metales semiconductores, polímeros, resinas, y un largo etc.

En principio, las muestras para RMN no necesitan ser monocristalinas; se pueden utilizar policristales, maclas e incluso compuestos de apariencia amorfa, lo cual permite obtener información en casos donde la difracción de Rayos X es inoperante.

El número de aplicaciones es enorme y se han seleccionado algunas de ellas para ilustrar las posibilidades de esta técnica.

**Enlace de hidrógeno.** Entender la naturaleza de los contactos intermoleculares en productos naturales y sintéticos es un problema importante y un reto para la química estructural. Por medio de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en estado sólido es posible obtener una información muy precisa. La determinación de las distancias que implican átomos de hidrógeno puede abordarse por difracción de neutrones. Pero dado

lo costoso y delicado (en términos de calidad y tamaño de los monocristales) de esta técnica, la RMNes constituye un método altamente satisfactorio.

Mediante la utilización de experimentos de RMN de correlación bidimensional es posible observar constantes de acoplamiento ( $J$ ) a través de enlace de hidrógeno incluso aunque este acoplamiento sea pequeño. En la Figura 13 se muestran los resultados obtenidos en un sólido bajo condiciones de ángulo máximo.

El experimento utilizado, un 2D  $^{15}\text{N}$ - $^{15}\text{N}$  INADEQUATE en estado sólido, es bastante sofisticado y ha permitido a los autores obtener, por primera vez, un espectro donde es posible observar un par de picos, debido a dos nitrógenos que no están unidos de forma covalente y se atribuye a la presencia de una constante de acoplamiento a través de enlace de hidrógeno.[1]

**Polimorfismo y tautomería.** El conocimiento de estos aspectos en investigación es muy útil y tiene un gran número de aplicaciones industriales y comerciales (fármacos, industria alimentaria, materiales poliméricos, etc.). Es posible determinar la existencia de polimorfos y tautómeros y su caracterización por medio de RMNes de alta resolución. Sin embargo, es muy importante te-

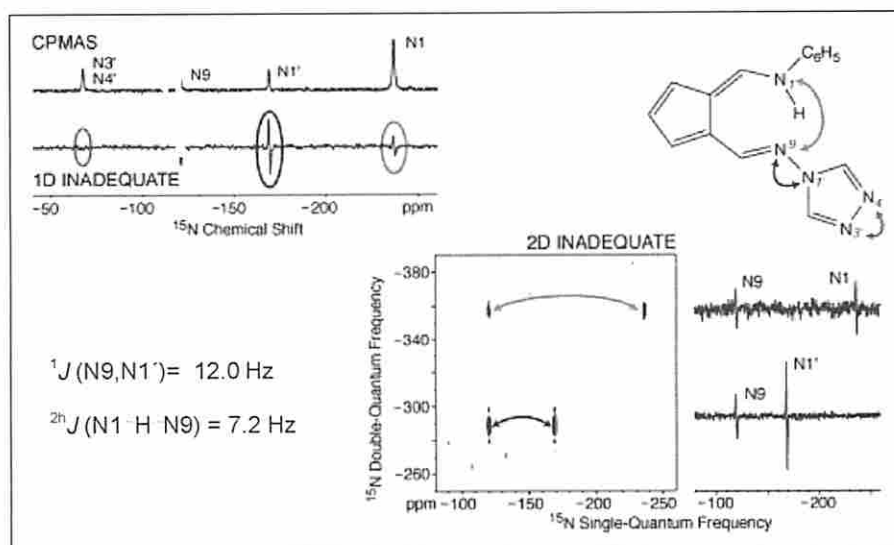
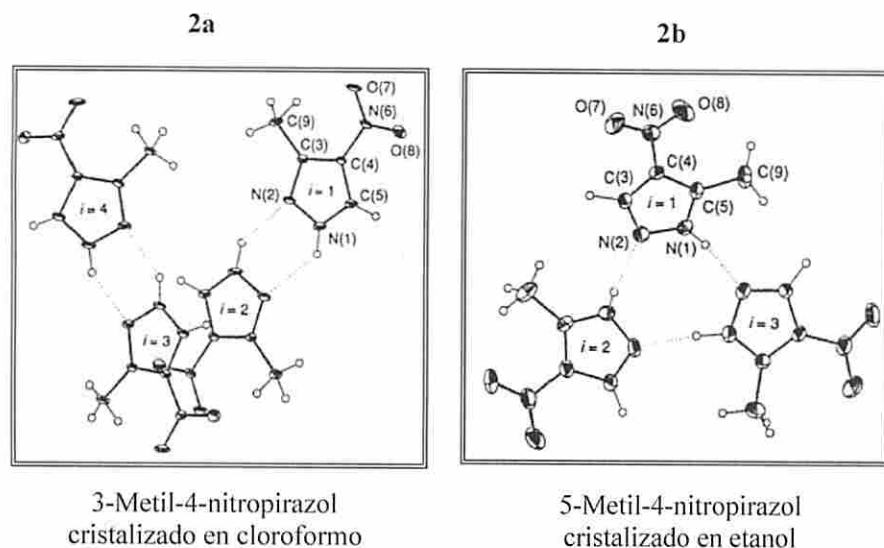


Figura 13. Espectros de RMN de  $^{15}\text{N}$  en estado sólido de una muestra marcada de N-fenil-N'-(1,3,4-triazol)-6-aminopentafulveno-1-aldimina- $^{15}\text{N}_5$ (I).



3-Metil-4-nitropirazol  
cristalizado en cloroformo

5-Metil-4-nitropirazol  
cristalizado en etanol

Figura 14. Fenómeno inusual de desmotropía. El 3(5)-metil-4-nitropirazol (2) cristaliza en dos formas tautómeras diferentes.

ner en cuenta que dado que polimorfos cristalinos conducen a espectros diferentes, los espectros obtenidos de compuestos de estructura no bien definida pueden ser delicados de interpretar.

Un ejemplo de polimorfismo, estudiado simultáneamente por cristalografía y por RMNes, es el que presenta el 3(5)-metil-4-nitropirazol (2); se trata de un ejemplo de "polimorfismo tautomérico" conocido también con el nombre de desmotropía (Figura 14).

Es posible obtener ambos tautómeros variando las condiciones de cristalización y mediante RMN CP-

MAS de  $^{13}\text{C}$  se observa que los espectros de ambos son claramente diferentes y además pueden ser identificados, por ejemplo, por sus señales metilo: **2a**: 3-metilo a 12.9 ppm y **2b**: 5-metilo a 11.2 ppm. El 3-metil-4-nitropirazol (**2a**) es estable indefinidamente y el 5-metil-4-nitropirazol (**2b**) se transforma al aire en el tautómero **2a**. La transformación tarda 6 días y mediante RMNes de  $^{13}\text{C}$ , se pueden observar ambos tautómeros en los tiempos intermedios.[2]

Otro interesante problema en estado sólido es el que presentan las esponjas protónicas, que son una se-

rie de compuestos orgánicos que tienen una gran basicidad termodinámica y cinética. Su representante más característico es el 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (**3**), conocido por sus iniciales DMAN. La utilización de la RMNes de  $^{13}\text{C}$  y de  $^{15}\text{N}$ , para abordar el estudio de las sales de DMAN, ha permitido obtener una valiosa información acerca del enlace de hidrógeno intramolecular. Así mismo, en una de las sales del DMAN, concretamente el picrato, esta técnica permitió observar, de una manera rápida, la existencia de polimorfismo. Dependiendo del disolvente utilizado para obtener la sal se obtienen dos espectros de RMN diferentes (Figura 15). [3]

**Compuestos de inclusión.** El conocimiento de las estructuras e interacciones moleculares al nivel supramolecular es muy relevante y mediante la aplicación de técnicas de RMN es posible obtener una información muy útil.

Un ejemplo de la aplicación de esta técnica es el estudio de la tautomería de la forma enol de la acetilacetona dentro de una cavidad que se ilustra en la Figura 16.

El anfitrión está formado por 5,5-difenilhidantoina (DPH) y 9-etiladenina (EtAd) que cuando se cristaliza en acetilacetona (AcAc)

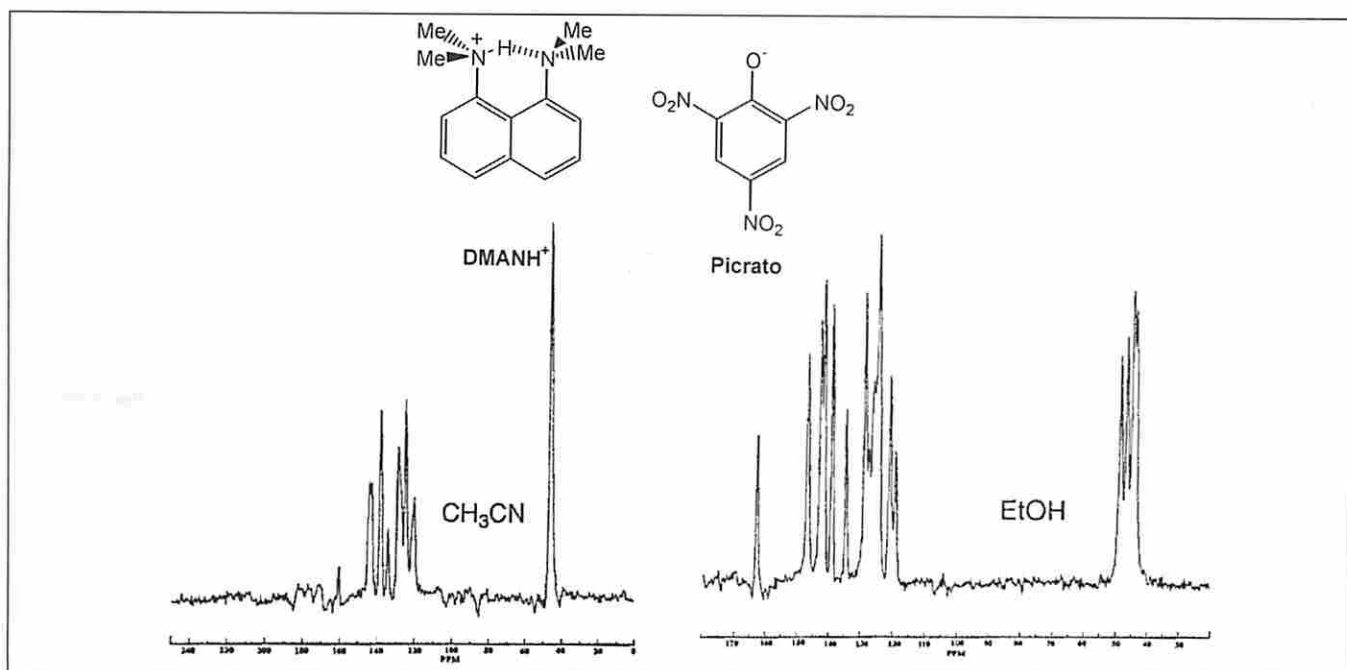


Figura 15. Espectros de  $^{13}\text{C}$  CPMAS RMN (100 MHz) de los dos picratos de DMAN.

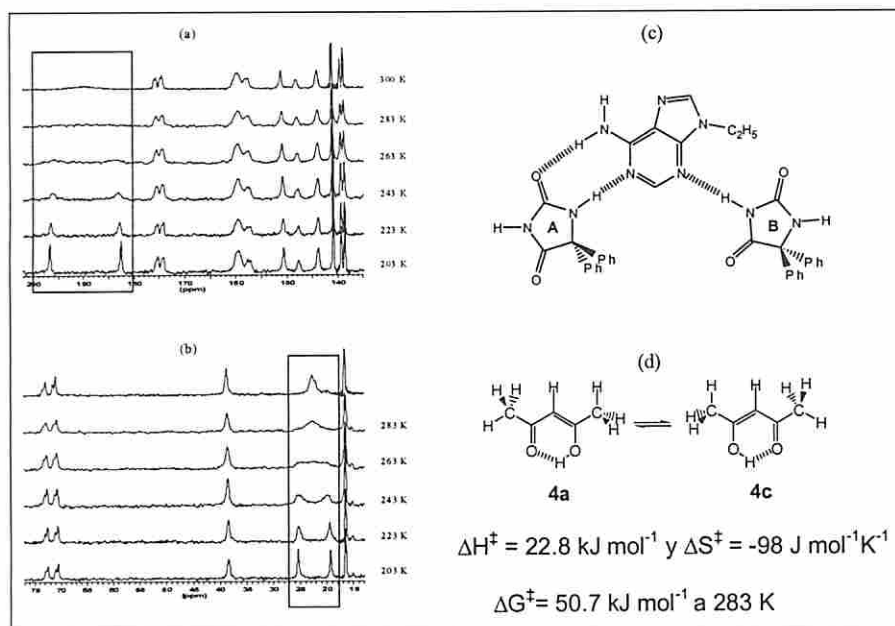


Figura 16. (a y b) Regiones ampliadas de los espectros de  $^{13}\text{C}$  CPMAS VT RMN a 100,73 MHz del complejo (c) Enlaces de hidrógeno intermoleculares en el complejo y (d) Formas degeneradas del enol de la acetilacetona y parámetros cinéticos medidos experimentalmente.

conduce a un complejo 2:1:1. El análisis de los espectros obtenidos permite observar que la acetilacetona adopta la forma enol con un enlace de hidrógeno intramolecular asimétrico y no participa en ningún otro enlace de hidrógeno con las moléculas del anfitrión. A 300 K, la AcAc existe como una mezcla promedio de **4a** y **4c** mientras que a 203 K el equilibrio se encuentra congelado y se observan dos señales finas para los grupos CO (Figura 16a) y para los grupos metilo (Figura 16b). El estudio realizado me-

dante RMN de  $^{13}\text{C}$  CPMAS a temperatura variable, también ha permitido determinar los parámetros cinéticos del proceso. [4]

En la Figura 17 se muestra el estudio realizado con otro compuesto de inclusión, el [*p*-*terc*-butilcalix[4]areno- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno] (**5**). El resultado más sorprendente de este trabajo es que han observado en el espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura 17a) señales mucho más estrechas a las que se esperarían para carbonos-13 acoplados dipolarmente con 3 átomos de fluor. Esto indica una reor-

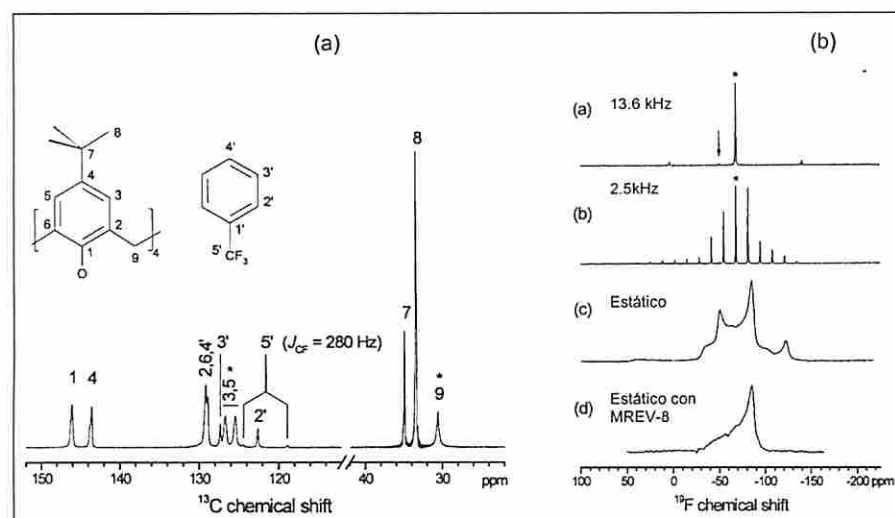


Figura 17. (a) Espectro parcial de  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  CPMAS RMN a 50,33 MHz del compuesto de inclusión, mostrando las asignaciones del anfitrión y del huésped y (b) Espectros de  $^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$  RMN a 188,30 MHz en las condiciones indicadas.

denación rápida del grupo  $\text{CF}_3$  y también el aislamiento de las moléculas de trifluorotolueno (huésped) dentro del anfitrión, hasta tal punto que, es posible medir el acoplamiento escalar entre el flúor y el carbono de 280 Hz, valor similar al encontrado en solución.[5]

También han abordado la realización de los espectros de  $^{19}\text{F}$ , utilizando una sonda de doble resonancia H-F.

- Mediante la simulación de los espectros obtenidos experimentalmente (Figura 17b) calculan las distancias internucleares F-F del grupo  $\text{CF}_3$  del huésped.
- El estudio llevado a cabo con este compuesto ha permitido observar que la anchura de la banda centrada a  $-68$  ppm aumenta cuando el ángulo mágico difiere de  $54,74^\circ$  (Figura 18) lo que ha llevado a los autores a proponer a este complejo, como muestra estándar para fijar el ángulo mágico en sondas con ambos canales, protón y flúor.

Como conclusión final al estudio realizado sugieren una nueva metodología para obtener espectros de alta resolución de núcleos con alta abundancia natural (como  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$ )

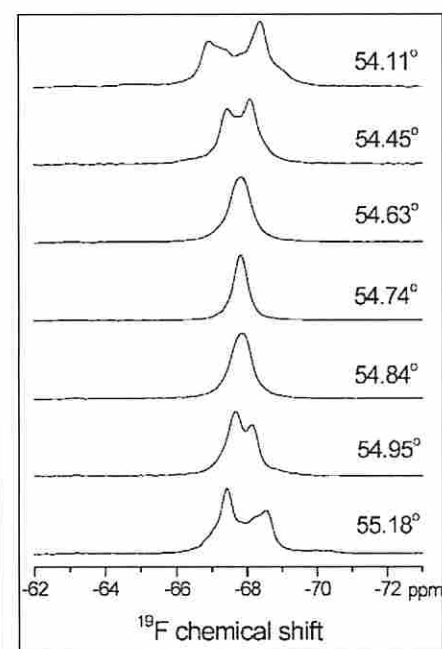


Figura 18. Parte ampliada del espectro de  $^{19}\text{F}$ - $\{^1\text{H}\}$ -CPMAS RMN a 188,30 MHz en función del ángulo mágico.



sin tener que recurrir a técnicas de desacoplamiento de multipulsos o a velocidades de giro de la muestra ultrarrápida. La idea consiste en colocar las moléculas que se vayan a estudiar en anfitriones disponibles (zeolitas, anfitriones orgánicos) que tengan un tamaño adecuado para que se encuentren aisladas y puedan girar libremente.

**RMNes de  $^{17}\text{O}$  para el estudio de las biomoléculas.** Aunque el  $^{17}\text{O}$  es todavía un núcleo relativamente exótico para la RMNes, su ubicuidad e importancia en un gran número de procesos fisiológicos ha empujado a los investigadores a realizar grandes esfuerzos para explotar esta técnica.[6]

En todas las macromoléculas, incluyendo péptidos, proteínas, ADN y ARN, y los carbohidratos, el oxígeno tiene un papel principal en la conformación molecular observada. Así pues, cualquier avance técnico que permita mejorar la calidad de

los espectros obtenidos es de gran utilidad.

En la Figura 19 se puede ver el espectro 2D  $^{17}\text{O}$  MQMAS de una muestra enriquecida (40 %) de clorhidrato del ácido glutámico; la alta resolución espectral observada en la proyección  $F_1$  del espectro 2D (parte lateral de la Figura 19b) permite extraer una información precisa, y muy valiosa, de los distintos átomos de oxígeno.[7]

Aunque en el ejemplo anterior se realiza el estudio sobre una molécula orgánica de pequeño tamaño, la sensibilidad observada en este tipo de experimentos sugiere que la RMN de  $^{17}\text{O}$  de alta resolución puede llegar a ser una técnica práctica para estudiar sistemas tanto orgánicos como biológicos.

**RMN de  $^{29}\text{Si}$  y  $^{27}\text{Al}$  para el estudio de materiales de construcción de monumentos históricos.** La multidisciplinariedad de esta técnica se ilustra con este ejemplo en donde

departamentos de química y arquitectura de la Universidad de Guanajuato (Méjico) han llevado a cabo un programa de investigación cooperativa con objeto de contribuir a la preservación de monumentos. En cualquier edificio, los materiales de construcción están sometidos a diferentes grados de erosión, dependiendo del lugar ocupado por el material, su calidad, edad, etc. La utilización de la RMNes multinuclear para realizar el análisis directo de las piedras a varios niveles de descomposición es de gran valor y permite hacer un diagnóstico sobre el proceso de restauración más conveniente.[8]

**Determinación estructural en proteínas.** Para el estudio de proteínas poco solubles, o que se agregan o se disocian en disolución y para proteínas enlazadas a membranas, la utilización de esta técnica permite resolver las estructuras tridimensionales, investigar sobre aspectos de dinámica conformacional y enlace con los ligandos, así como obtener parámetros espectroscópicos de gran utilidad, no disponibles por otros métodos. [9]

Para estos estudios, es necesario trabajar con proteínas uniformemente marcadas y en la Figura 20 se muestra un espectro que permite apreciar el avance de esta técnica.

**Permite distinguir entre enantiómeros y racematos.** Cuando los desplazamientos químicos isotrópicos de estos compuestos son diferentes,

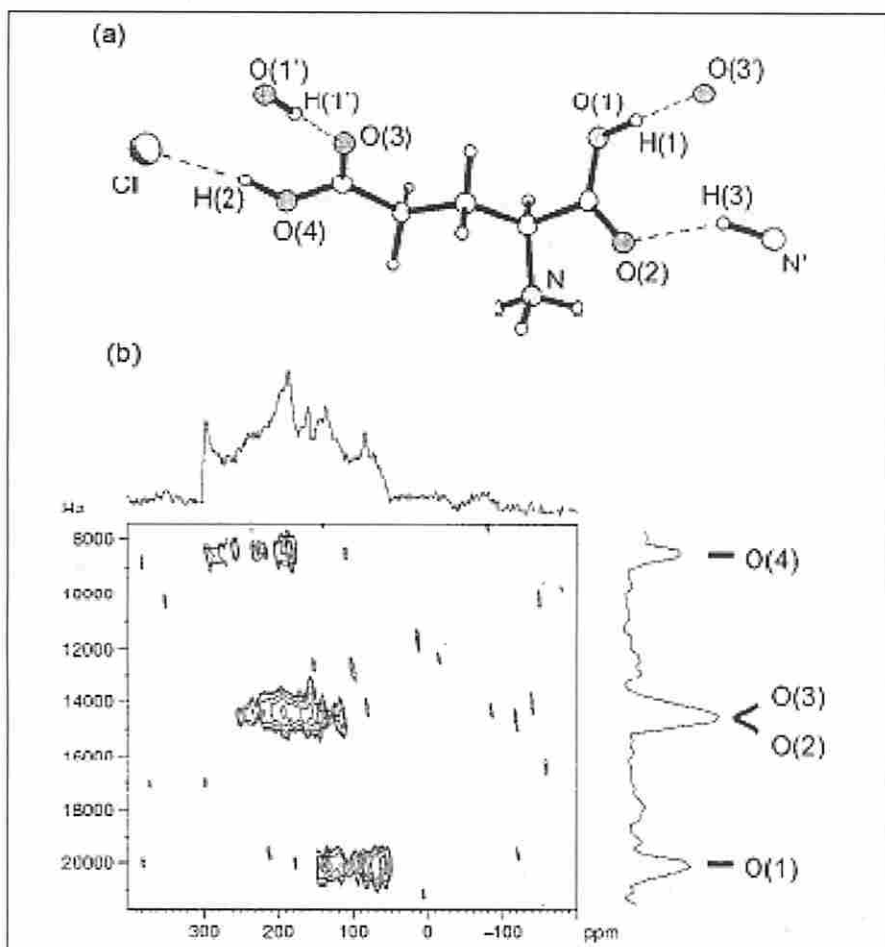


Figura 19. (a) Estructura molecular del ácido glutámico.HCl y (b) Espectro de  $^{17}\text{O}$  MQMAS de  $[\text{O}_4]$ -D,L-ácido glutámico HCl.

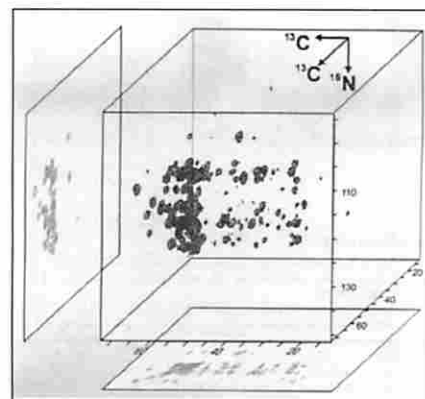


Figura 20. Espectro de correlación 3D N,C,C obtenido para 8 mg de una proteína uniformemente marcada- $[\text{N}^{15}, \text{C}^{13}]$ .

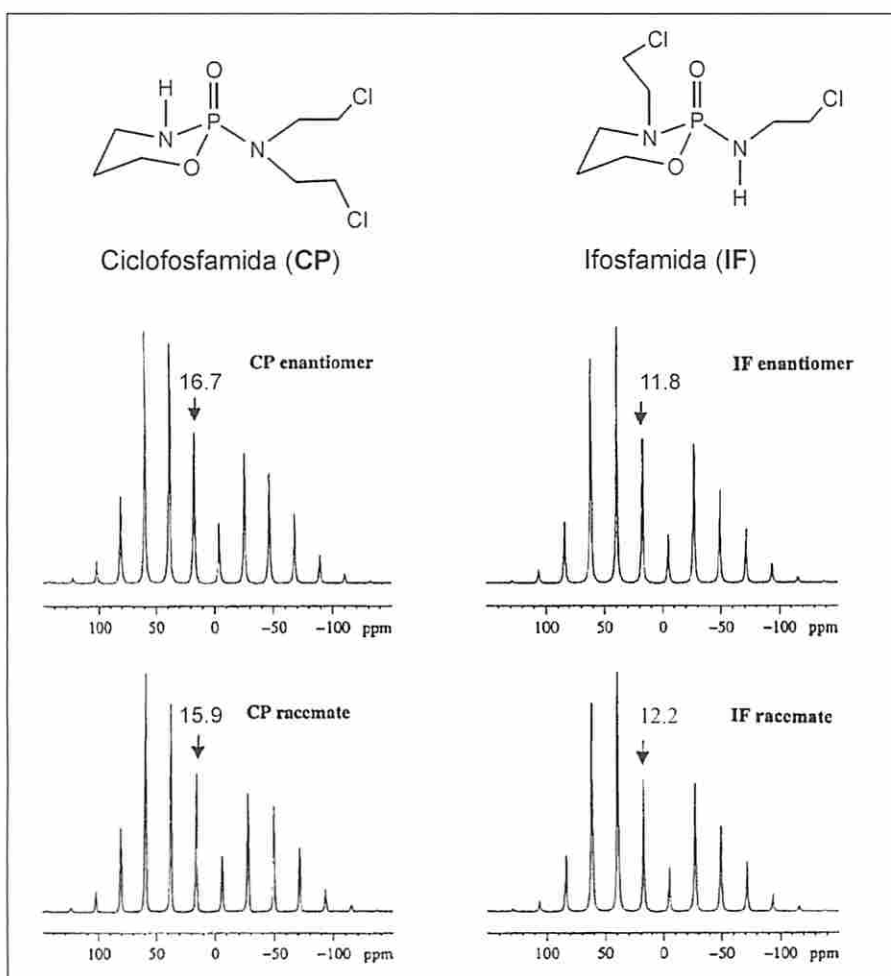


Figura 21. Espectros de  $^{31}\text{P}$  CPMAS RMN de análogos de oxazafosforinano. La flecha indica el desplazamiento isotrópico. Los espectros fueron registrados utilizando un tiempo de contacto de 1 ms, 120 scans y  $\nu_{rot} = 2,7$  kHz.

es sencillo, mediante RMN en estado sólido, distinguirlos y determinar el exceso enantiomérico por medio de las intensidades relativas de las señales de RMN. Pero, a veces ocurre que los enantiómeros y los racematos tienen el mismo desplazamiento químico isotrópico, también en este caso hay experimentos de RMNes que hacen posible diferenciarlos y determinar la pureza enantiomérica. [10]

En la Figura 21 se muestran los espectros de  $^{31}\text{P}$  CPMAS RMN realizados sobre derivados quirales de oxazafosforinano, compuestos muy utilizados en oncología clínica como mezclas racémicas.

Si se tiene en cuenta que, aproximadamente el 85% de los productos farmacéuticos en el mercado existen en forma sólida y la importancia de la estereoisomería, para la correcta administración de los fár-

macos, no es sorprendente el hecho de que las autoridades reguladoras de este sector industrial, estén ahora recomendado el uso de esta técnica. [11]

Concluyendo, en la actualidad es posible abordar mediante la RMN en estado sólido la mayoría de los núcleos activos en RMN ya que se dispone de altos campos magnéticos, ha habido grandes innovaciones en las secuencias de pulsos, existe un gran número de experimentos que permiten la resolución de muchos aspectos estructurales, se han logrado mejoras en la electrónica, ordenadores, etc. Hay algunos problemas que no son abordables por cristalografía y en los que la utilización de esta espectroscopía es irremplazable; su popularidad es ahora un hecho incuestionable y todavía veremos muchas más aplicaciones fascinantes en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

### A) Libros y artículos recomendados

- David D. Laws, Hans-Marcus L. Bitter, Alexej Jerschow. *Review: Solid-State NMR Spectroscopic Methods in Chemistry*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3096-3129.
- Steven P. Brown and Lyndon Emsley. *Solid-State NMR*. Handbook of Spectroscopy, Vo-Dinh and Gauglitz (eds), Wiley (2003).
- D.L. Bryce, G. M. Bernard, M. Gee, M.D. Lumsden, K. Eichele, R.E. Wasylishen. *Review: Practical Aspects of Modern Routine Solid-State Multinuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: One-Dimensional Experiments*. *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.* **2001**, 46, 46-82.
- Amir Goldbourt, Perunthiruthy K. Madhu. *Invited Review: Multiple-Quantum Magic-Angle Spinning: High-Resolution Solid State NMR Spectroscopy of Half-Integer Quadrupolar Nuclei*. *Monatshefte für Chemie* **2002**, 133, 1497-1534.
- Marek J. Potrzebowski. *Microreview: What High-Resolution Solid-State NMR Spectroscopy Can Offer to Organic Chemists*. *Eur. J.Org. Chem.* **2003**, 1367-1376.
- Pellegrino Conte, Riccardo Spaccini, Alessandro Piccolo. *State of the art CPMAS  $^{13}\text{C}$ -NMR spectroscopy Applied to Natural Organic Matter*. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **2004**, 44, 215-223.

### B) Referencias citadas

- [1] Steven P. Brown, Marta Pérez-Torralba, Dionisia Sanz, Rosa María Claramunt y Lyndon Emsley. *The Direct Detection of a Hydrogen Bond in the Solid State by NMR through the Observation of a Hydrogen-Bond Mediated  $^{15}\text{N}$ - $^{15}\text{N}$  J Coupling*. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1152-1153.
- [2] Concepción Foces-Foces, Antonio L. Llamas-Saiz, Rosa M. Claramunt, Concepción López y José Elguero. *Structure of 3(5)-Methyl-4-NitroPyrazole in the solid state*,

- Tautomerism, Crystallography and the problem of Desmotropy*. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1994**, 1143-1145.
- [3] Concepción López, Rosa M. Claramunt, Antonio L. Llamas-Saiz, Concepción Foces-Foces, José Elguero, Isabel Sobrados, Francisco Aguilar-Parrilla y Hans-Heinrich Limbach. *X-Ray Diffraction and Solid State NMR Studies of 1,8-bis(dimethylamino)naphthalene and its Complexes with picric and hexafluorophosphoric acids*. New J. Chem. **1996**, 20, 523-536.
- [4] Rosa María Claramunt, Concepción López, Susanne Lott, M. Dolores Santa María, Ibon Alkorta y José Elguero. *Solid State NMR Study of the Tautomerism of Acetylacetone included in a host matrix*. Helv. Chim. Acta **2005**, 88, 1931-1942.
- [5] Eric B. Brouwer, Robin Challoner y Robin K. Harris. *Carbon-13 and Fluorine-19 NMR Spectroscopy of the Supramolecular Solid p-tert-Butylcalix[4]aren••trifluorotoluene*. Solid State Nucl. Magn. Reson. **2000**, 18, 37-52.
- [6] V. Lemaître, M. E. Smith y A. Watts. *A Review of Oxygen-17 Solid-State NMR of Organic Material-Towards Biological Applications*. Solid State Nucl. Magn. Reson. **2004**, 26, 215-235.
- [7] Gang Wu y Shuan Dong. *Two-Dimensional <sup>17</sup>O Multiple Quantum Magic-Angle Spinning NMR of Organic Solids*. J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 9119-9125.
- [8] Jorge Cervantes, Guillermo Mendoza-Díaz, Dolores E. Alvarez-Gasca y Antonio Martínez-Richa. *Application of <sup>29</sup>Si and <sup>27</sup>Al magic angle spinning nuclear magnetic resonance to studies of the building materials of historical monuments*. Solid State Nucl. Magn. Reson. **1999**, 13, 263-269.
- [9] Ann E. McDermott. *Structural and Dynamic Studies of Proteins by solid-state NMR Spectroscopy: rapid movement forward*. Curr. Opin. Struct. Biol. **2004**, 14, 554-561.
- [10] Marek J. Potrzebowski, Elzbieta Tadeusiak, Konrad Misiura, Włodzimierz Ciesielski, Grzegorz Bujacz y Piotr Tekely. *A New Method for Distinguishing between Enantiomers and Racemates and Assignment of Enantiomeric Purity by Means of Solid-state NMR. Examples from Oxazaphosphorinanes*. Chem. Eur. J. **2002**, 8, 5007-5011.
- [11] Patrick A. Tishmack, David E. Bugay y Stephen R. Byrn. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy-Pharmaceutical Applications*. J. Pharm. Sci. **2003**, 92, 577-610.

Concepción López García  
y M.<sup>a</sup> Dolores Santa María Gutiérrez  
Dpto. de Química Orgánica  
y Bio-Orgánica

## NOVEDADES CIENTÍFICAS

### Novedades científicas en Física en el año 2004

#### ASTROFÍSICA Y COSMOLOGÍA

- La idea de que la expansión del espacio-tiempo a partir del *Big Bang* no es decelerada, sino que va ganando velocidad, ha recibido un nuevo apoyo experimental gracias a las observaciones de supernovas hechas por el telescopio espacial *Hubble* (HST). Evidencias previas de la expansión acelerada del Universo consistían en estudios del oscurecimiento de supernovas remotas y representaban el principal motivo de replanteamiento para algunos científicos que pensaban que la gravedad mutua entre galaxias ralentizaría o incluso invertiría la expansión cósmica. Las nuevas observaciones del HST están en línea con la hipótesis de una expansión acelera-

da que emplea el misterioso mecanismo referido comúnmente como "energía oscura". La energía oscura es una forma hipotética de energía que permea todo el espacio y que produce una presión negativa, resultando en una fuerza gravitacional repulsiva. Esto explicaría un *Universo* en expansión acelerada, así como daría cuenta de una significativa fracción de su masa. Dos posibles formas de la energía oscura son la *constante cosmológica* y la *quintaesencia*, la primera estática y la segunda dinámica. Para distinguir entre ambas se necesitan mediciones muy precisas de cómo varía la velocidad de expansión con el tiempo. La energía del Universo estaría repartida en forma de materia oscura y materia luminosa, un 29%, y un 71% como energía oscura.

- Nuestro Universo tiene una escala topológica de al menos 24 Gigaparsecs (unos 78.000 millones de años-luz) de acuerdo con un análisis de los datos recogidos por la sonda *Wilkinson Microwave Anisotropy Probe* (WMAP). Debido a efectos del espacio-tiempo que recuerdan a los observados en una "sala de espejos", el Universo podría ser finito en tamaño pero provocarnos la sensación ilusoria de que es infinito. Por ejemplo, el Cosmos podría estar "embaldosado" con alguna forma que se repite y alrededor de la cual los rayos de luz podrían envolverse entre ellos mismos de forma continua (algo así como en un videojuego en el que algo podría desaparecer del lado izquierdo de la pantalla y reaparecer sobre el lado derecho). En un nuevo estudio, los investigadores buscaron indicios de esta luz "envolvente" en forma de pa-