Una visión cualitativa de cómo analizar los factores que afectan a los desplazamientos químicos medidos por medio de la espectroscopía de RMN.^a

R. H. Contreras*, T. Llorente, G. Pagola, G. Bustamante, E. E. Pasqualini y J. I. Melo

Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Univ. de Buenos Aires, (C1428EHA)
CABA

Email: contrera@df.uba.ar

Recibido: 27/11/08. Aceptado: 11/12/08

Resumen

En este artículo se intenta mostrar cómo un conocimiento detallado del origen electrónico de los parámetros que se miden por medio de la espectroscopía de RMN puede ampliar en forma notable la utilidad de esa técnica para estudiar una amplia gama de problemas moleculares que pueden ser de mucho interés en diversas ramas de las ciencias. Los ejemplos que se muestran se refieren a los desplazamientos químicos, y se busca describirlos a través de nociones básicas evitando los aspectos formales que podrían cambiar el foco de la atención. Se resalta que, si bien los ejemplos dados se refieren a los desplazamientos químicos medidos en fase isótropa, la misma metodología se puede extender sin mayores dificultades a las constantes de acoplamiento indirecto de espín-espín. Algo análogo cabe decirse para cualquiera de esos parámetros medidos en fase anisótropa.

Qualitative approach for analyzing factors influencing NMR chemical shifts

Abstract

If a detailed knowledge of factors affecting high resolution NMR parameters is achieved, then the scope of this spectroscopy to study different types of molecular problems that are of interest to various scientific branches can be enhanced notably. In this work few simple examples of how chemical shifts can be employed to deepen the understanding of subtle aspects of the electronic molecular structure are discussed. The applied approach is based on sound theoretical grounds, and it is described avoiding formal aspects to take into account that they could be too involved for a substantial part of the *Química Viva* readership. It is highlighted that, although the discussed examples refer to isotropic chemical shifts, this approach can easily be extended to anisotropic aspects of chemical shifts as well as to the analysis of indirect spin-spin coupling constants.

^a. Este artículo se obtuvo como parte de los trabajos prácticos correspondientes al curso para graduados titulado "Física Molecular: Estructura electrónica molecular y los parámetros de RMN de alta resolución", que RHC dictara en el Departamento de Física de la FCEN-UBA durante el segundo cuatrimestre de 2008.

Introducción.

El fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear, RMN,[1] se detectó por primera vez hace algo más de 60 años[2]. En una etapa muy temprana el análisis y la lectura de los espectros de RMN de soluciones químicas puras permitieron construir un código adecuado para la identificación de diversos grupos funcionales.[3] Desde entonces se ha mejorado esta técnica en forma prodigiosa y en la actualidad se la puede aplicar para estudiar una amplia gama de problemas moleculares. Se pueden citar entre otros, la deducción de la estructura de proteínas y nucleósidos [4,5,6,7], la deducción de vías de transferencia de carga dentro de una molécula[8], análisis de las interacciones tanto intra- como intermolecular para varios casos,[9] etc.

Junto con los progresos que se ven diariamente en la descripción de diversas vías metabólicas y de transducción de señales, existe un progreso equivalente en cuanto a elucidación de las estructuras moleculares y de sus propiedades observables. En Química Biológica, hoy en día, se estudia de manera indirecta la interacción intermolecular con sofisticadas técnicas afines. Es quizás una profundización en el conocimiento de la estructura electrónica molecular lo que aclare las posibles interacciones tanto dentro de una molécula como con las que la rodean. A partir de una base física para conocer la estructura electrónica de una molécula, los investigadores en disciplinas tales como la Química Biológica, la Biología Celular y otras afines, podrían desplegar su creatividad para resolver problemas en un nivel más profundo. Quizás este breve artículo muestre en forma somera cómo la RMN junto con ciertas ideas físicas pueden contribuir a la comprensión de detalles sutiles de la estructura electrónica molecular y pueda ser el punto de partida para estimular nuevos estudios que lleven a una comprensión complementaria y más amplia que la actual en los temas mencionados arriba.

En este artículo se muestran los lineamientos básicos de un procedimiento cualitativo que permite comprender cómo afectan ciertas interacciones tanto intra- como intermoleculares a los desplazamientos químicos. Ese método se basa en emplear expresiones rigurosas en forma aproximada que se obtienen a partir de la teoría del propagador de polarización.[10] Para mostrar su utilidad, potencialidad y sencillez se lo emplea para analizar el efecto de sustituyente sobre el apantallamiento magnético en unas pocas moléculas pequeñas. También se analiza la validez general de un concepto que suele expresarse frecuentemente tanto en algunos tratados como en artículos científicos que consiste en la afirmación “las interacciones de transferencia de carga sobre el desplazamiento químico presentan un efecto ya sea *apantallante* (*desapantallante*) del núcleo en cuestión cuando esas interacciones *arrian* (*retiran*) carga electrónica del entorno átomo”.^b Para darle mayor claridad al método, esta descripción se complementa con algunos cálculos basados en la teoría de la funcional de la densidad, “DFT” (*Density Functional Theory*),[11,12] que indican cómo puede lograrse una idea cualitativa acerca de los efectos que producen ciertas interacciones intramoleculares sobre el desplazamiento químico. Para evitar que algunos de los lectores de Química Viva encuentren este tipo de análisis excesivamente matemático, se reducen al

^b Esa afirmación es equivalente a decir que producen desplazamientos hacia mayor o menor campo magnético, o hacia menor o mayor frecuencia, respectivamente.

máximo sus aspectos formales y se mencionan referencias bibliográficas adecuadas en tal forma que los interesados puedan apreciar cabalmente la rigurosidad del mismo consultando fuentes originales. Además, por brevedad y facilidad de su comprensión, en este artículo ese análisis se restringe tan sólo a los núcleos de ^{15}N y de ^{17}O en unos pocos compuestos muy simples.

Es importante recordar unos pocos datos fundamentales antes de entrar en consideraciones más específicas:

Los únicos núcleos donde puede detectarse el fenómeno de la RMN son aquellos que presentan un momento magnético nuclear, y por ende, un espín nuclear caracterizado por el número cuántico I distinto de cero.[13] No obstante, desde el punto de vista práctico no todos los núcleos magnéticos son igualmente útiles como sondas en estudios moleculares.[14] Para un mismo campo magnetostático externo (provisto por el espectrómetro) la sensibilidad de un isótopo para su observación por RMN depende fundamentalmente de su abundancia natural y de la magnitud de su factor magnetogírico. Actualmente la primera se puede mejorar enriqueciendo la muestra en un determinado isótopo, aunque en general se trata de un procedimiento muy costoso. La segunda se puede mejorar empleando espectrómetros con campos magnéticos más intensos. También existen métodos de transferencia de polarización que pueden mejorar la sensibilidad en distintos casos particulares.[15] Además de las cuestiones mencionadas cabe destacarse que no suele ser fácil detectar núcleos que tengan un momento cuadrupolar eléctrico distinto de cero pues tal circunstancia hace que sus estados de espín nuclear presenten un tiempo de relajación muy corto.^c Los núcleos con una cantidad par tanto de protones como de neutrones (llamados “núcleos *par-par*”) tienen $I = 0$. Tal es el caso, por ejemplo, del isótopo 12 del carbono, ^{12}C , o de los isótopos 16 y 18 del oxígeno, ^{16}O y ^{18}O . Dentro de sus respectivas especies los isótopos ^{12}C y ^{16}O son, por mucho, los de mayor abundancia natural.[15] A primera vista tal circunstancia puede parecer un inconveniente para estudiar compuestos orgánicos; sin embargo tal hecho lleva a que los espectros de dichos compuestos se vean notablemente simplificados y pueda, por tanto, extraerse una notable cantidad de información acerca de sus estructuras electrónicas moleculares. Otro aspecto sumamente importante en la aplicación práctica de esta espectroscopía lo constituye el hecho que los núcleos que tienen $I > 1/2$, presentan un momento cuadrupolar eléctrico, Q , distinto de cero, tal es el caso del ^{17}O (*vide supra*).

A cada porción de la muestra se puede asignar una magnetización macroscópica que resulta de la suma de los efectos magnéticos de los electrones y de los núcleos. Ahora bien, la señal electrónica que se detecta para observar un espectro de RMN, proviene de los cambios que se producen en esa magnetización macroscópica como consecuencia de las transiciones inducidas por el campo (de radiofrecuencias) provisto por el espectrómetro entre los estados de espín nuclear. Se suele designar a esa componente de la magnetización macroscópica como la “magnetización macroscópica nuclear” en contraposición con la magnetización macroscópica que producen los espines electrónicos no apareados. Es de notar que la última, cuando está presente, es mucho más intensa que la primera, por lo que la

^c Salvo si el gradiente del campo eléctrico creado por los electrones en la posición del núcleo es cero.

RMN no es práctica para el estudio de la estructuras electrónicas de radicales libres porque la presencia de espines no apareados genera una magnetización que perturba la observación proveniente de los núcleos. Por ese motivo, aunque a veces no se lo mencione en forma explícita, en general los compuestos cuyos espectros se estudian por RMN de alta resolución tienen todos los electrones apareados, es decir, el estado electrónico fundamental de la molécula tiene una configuración de “capa cerrada”.^d

El estudio del tensor del apantallamiento magnético nuclear, S.

Breves consideraciones generales sobre S.

Una magnitud física ampliamente conocida y utilizada en diversos estudios relacionados con la RMN, es el apantallamiento magnético nuclear de un determinado átomo.[16] Se trata de una magnitud de carácter tensorial de segundo rango, S. Como este tipo de magnitudes físicas puede resultar poco conocida para algunos lectores de Química Viva, se considera oportuno incluir algunos comentarios breves sobre sus características. Una magnitud de ese tipo siempre se puede representar por una matriz de 3x3^e. La suma de los elementos que pertenecen a la diagonal principal se conoce como su “traza”, la que es invariante ante rotaciones. Un tensor de segundo rango siempre se puede descomponer en una parte simétrica y otra antisimétrica. En el caso del apantallamiento magnético nuclear la primera parte es la que define al desplazamiento químico; la segunda, contribuye al tiempo de relajación de los estados nucleares que definen el espectro de RMN. Por tal razón en este artículo sólo se tiene en cuenta la parte simétrica del tensor S aunque no se lo mencione en forma explícita.^f Si las mediciones se realizan en fase isotrópica, entonces tan sólo es dable observar el promedio de su traza y constituye la constante de apantallamiento magnético nuclear, σ . Esa cantidad está estrechamente relacionada con el desplazamiento químico, que corresponde al apantallamiento relativo respecto de el de un compuesto de referencia,[17] es decir,

$$\text{Desplazamiento químico} \quad \delta = \sigma_{\text{Ref}} - \sigma \quad (1)$$

que, al igual que el tensor S, suele expresarse en “partes por millón”, ppm?

El tensor S es una propiedad asociada a cada núcleo perteneciente a una molécula y al diagonalizarlo, se determinan tres direcciones mutuamente perpendiculares entre sí, conocidas como las “direcciones principales” de ese tensor y los tres elementos que lo componen se conocen como sus

^d Lo que también suele expresarse diciendo que el estado electrónico molecular fundamental corresponde a una configuración singulete.

^e El razonamiento inverso dado por la expresión: “Toda matriz de 3x3 representa a un dado tensor” no es válido..

^f Todo tensor simétrico con elementos reales, es diagonalizable y sus autovalores son reales.

“valores principales”.^{g,h} Debe quedar claro que las orientaciones de los ejes principales de cada tensor dependen de los elementos de simetría local del átomo en cuestión y no de los elementos de simetría de la molécula. Por otra parte, se ha calculado que, para un núcleo particular, las direcciones principales se afectan poco ante el cambio de un sustituyente.[18] Esto quiere decir que, para un análisis cualitativo de los factores que afectan a S , en ambos compuestos (sustituido y sin sustituir) se pueden considerar que los ejes principales difieren al máximo en unos pocos grados.ⁱ

El tensor de apantallamiento magnético nuclear consta de una parte diamagnética, positiva y por consiguiente apantallante, y de una parte paramagnética, negativa desapantallante,^j $S = S^d + S^p$. Es común ver que se acepta en la bibliografía[19,14,20,21] que el efecto de sustituyente sólo afecta al tensor paramagnético. Si bien es cierto que el mayor efecto lo sufre la parte paramagnética, esa afirmación no siempre es del todo correcta.

La parte paramagnética del tensor S expresado en términos del propagador de polarización

En esta subsección se presenta en forma breve cuáles son los fundamentos del método de análisis cualitativo que permite comprender algunos de los factores que afectan a la parte paramagnética del tensor de apantallamiento magnético nuclear, S^p , debido a la presencia de un sustituyente. La constante de apantallamiento magnético nuclear del núcleo M se puede expresar (al igual que el tensor) como suma de su parte diamagnética y de su parte paramagnética:

$$S_M = S_M^d + S_M^p \quad (2)$$

Cuando se emplea el formalismo del propagador de polarización y se usa la aproximación RPA (Random Phase Approximation)[10], la parte paramagnética de la ec.(2) se puede escribir de acuerdo con la ecuación (3) [22]

$$S_M^p = K \sum_{a=1}^3 \sum_{ia,jb} \left\{ U_{ia,a}^p \left({}^1A + {}^1B \right)_{ia,jb}^{-1} U_{jb,Ma}^p + U_{ia,Ma}^p \left({}^1A + {}^1B \right)_{ia,jb}^{-1} U_{jb,a}^p \right\} \quad (3)$$

^g Las direcciones principales también se conocen como “eigenvectors” o “autovectores”, mientras que los valores principales también se conocen como “eigenvalues” o “autovalores”

^h ¿Cómo se puede describir en forma sencilla la diagonalización de un tensor simétrico de segundo rango? Basta pensar en una magnitud vectorial como la velocidad, la fuerza, etc. Ese vector se puede expresar mediante tres componentes en un sistema de ejes coordenados. Si se quisiera “diagonalizar” un vector, bastaría con tomar la dirección del vector para definir uno de esos ejes, entonces basta con saber su módulo para describirlo. Podría decirse “el vector se ha diagonalizado”. El módulo es para un vector lo que la traza es para un tensor de segundo rango.

ⁱ No obstante, debería tenerse mucha prudencia antes de generalizar esta afirmación.

^j Esta expresión debe tomarse con cuidado cuando el átomo cuyo apantallamiento nuclear se estudia es de H.

donde K es una constante que no se describe en forma detallada pues la ec. (3) sólo se usa en este artículo como base para una descripción cualitativa, la cual es independiente de esa constante.

A continuación se presenta una descripción sintética de los distintos términos que aparecen en la ec. (3). Debe notarse que dentro de la llave se presentan los términos diagonales del tensor paramagnético caracterizados por $\alpha\alpha$ que corresponden a las coordenadas cartesianas XX, YY, ZZ. El primer símbolo de suma (desde $\alpha = 1$ hasta $\alpha = 3$) corresponde a la traza del tensor de apantallamiento paramagnético. La segunda suma se realiza sobre duplas de orbitales moleculares, OM, conformadas por uno ocupado y uno vacante i,a y j,b , respectivamente. Esas duplas corresponden a lo que en la teoría de perturbaciones se denominan “excitaciones virtuales”.

$({}^1A + {}^1B)_{ia,jb}^{-1}$ son los elementos de la matriz correspondiente a la inversa de la matriz del propagador de polarización singulete, ${}^1W_{ia,jb}$. Las matrices singuletes 1A y 1B se pueden escribir como:

$${}^1A_{ia,jb} = (\mathbf{e}_a - \mathbf{e}_i) \mathbf{d}_{ab} \mathbf{d}_{ij} + 2\langle aj|ib \rangle - \langle aj|bi \rangle \quad (4)$$

$${}^1B_{ia,jb} = \langle ab|ji \rangle - 2\langle ab|ij \rangle \quad (5)$$

donde

$$\langle aj|ib \rangle = \int d^3r_1 d^3r_2 a^*(1) j^*(2) \frac{1}{r_{12}} b(1) i(2)$$

son integrales moleculares bielectrónicas.

Por otra parte,

$$U_{ia,a}^p = \langle i | \left(\vec{R} \times \vec{\nabla} \right)_a | a \rangle \quad (6)$$

$$U_{jb,Ma}^p = \langle i | \left(\frac{\vec{R}_M \times \vec{\nabla}}{R_M^3} \right)_a | a \rangle \quad (7)$$

se conocen como los “perturbadores paramagnéticos”, es decir, los elementos de matriz del hamiltoniano paramagnético entre un OM ocupado, i , y uno vacante, a . Debe notarse que $\vec{R}$ es el radio vector posición desde el centro de coordenadas hasta el electrón sobre cuyas coordenadas se realiza la integral. En cambio, $\vec{R}_M$ es el radio vector de ese electrón pero medido desde la posición del núcleo M.

Es importante resaltar que la ecuación (3) es invariante ante transformaciones unitarias aplicadas a los OMs. Por consiguiente, se puede suponer que en las ecuaciones (3) a (7) los OMs están

localizados, OML, donde se emplearon procesos de localización independientes tanto para los ocupados como para los vacantes. Esta observación sugiere introducir algunas aproximaciones algo drásticas pero correctas.^k Debe recordarse que las expresiones (3) a (7) tan sólo se emplearán en forma cualitativa para tomar una visión conceptual acerca de cómo analizar algunos factores que pueden alterar a la parte paramagnética del tensor de apantallamiento magnético nuclear. Recuérdese que uno de los objetivos que se tiene en mente es comprender cómo actúa el efecto de sustituyente sobre los desplazamientos químicos $\delta(^{15}\text{N})$ y $\delta(^{17}\text{O})$ ^l en compuestos muy sencillos, especialmente en lo que respecta a las interacciones que implican transferencia de carga. (Los interesados en conocer aspectos de estos tipos de desplazamiento químico pueden consultar, p. ej., las referencias [23,24]) En este punto debe recordarse que en la actualidad el método más comúnmente aplicado para el estudio de interacciones de transferencia de carga, es el de "orbitales naturales de enlace", NBO, que introdujeron hace ya más de dos décadas Weinhold y sus colaboradores.[25] Por lo tanto, surge en forma directa suponer lo siguiente: los OMLs en que se piensa que están escritas las ecuaciones (3) a (7), frente a interacciones de transferencia de carga se comportan cualitativamente como los NBOs de Weinhold *et al.* Más abajo se discute en forma más rigurosa la validez de esta suposición.

Antes de analizar con más detalle las ecs. (3) a (7) deben hacerse algunas observaciones respecto a la primera de ellas: los efectos de sustituyente (o los efectos de cualquier interacción) pueden manifestarse a través de modificaciones ya sea en el propagador de polarización singulete o en los perturbadores. No obstante, debe recalarse que algunas interacciones pueden afectar ambos tipos de términos.

Se definen como los términos "diagonales del propagador" aquéllos en los que se cumple que $i = j$ y $a = b$, es decir, a aquéllos en que las dos "transiciones virtuales" son las mismas.^m Debe resaltarse que los términos "diagonales" del propagador son más importantes que los no diagonales, pero para tener una participación importante en el tensor paramagnético, los respectivos "perturbadores" que intervienen en el mismo término, no deben ser "muy pequeños".ⁿ Luego, es importante tener una idea de cuándo un "perturbador" lleva a una contribución significativa. Antes de discutir este punto con cierto detalle, debe mencionarse que las matrices ${}^1\mathbf{A}$ y ${}^1\mathbf{B}$ aparecen sumadas y que sólo los términos diagonales de esa suma contienen la diferencia de las energías orbitales $\Delta = \varepsilon_a - \varepsilon_i$ que, de ahora en adelante, se denomina "gap vacante-ocupado", o simplemente "gap". Para esos términos se pueden desprestigiar las integrales bielectrónicas en comparación con ese "gap". Luego, en forma cualitativa se puede decir que los elementos diagonales de $\mathbf{W}$ son, en forma aproximada, inversamente proporcionales al "gap". Aceptando las aproximaciones mencionadas arriba acerca del comportamiento de los OMLs, es

^k Se destaca que los OML que produce el método NBO permite asociar a cada OML con funciones químicas tales como enlaces, pares no enlazantes, antienlaces y orbitales de "core" (capas internas),

^l Si bien en este trabajo sólo se mencionan los corrimientos químicos de esos dos núcleos, estas ideas se pueden aplicar a cualquier otro que sea activo en RMN.

^m Se recomienda no confundir los "términos diagonales" de ${}^1\mathbf{W}$ con los elementos diagonales del tensor de apantallamiento magnético nuclear.

ⁿ Sin lugar a dudas, "muy pequeños" es una expresión muy difusa. Aquí se la usa en este sentido: cuanto mayor es sea el perturbador, más cuidado hay que tener al analizar el término de ${}^1\mathbf{W}$.

fácil comprender cómo afectan las interacciones de transferencia de carga a los términos diagonales del propagador. Efectivamente, toda interacción que transfiere carga del orbital ocupado, i lo “empuja” hacia energías más profundas, con lo cual el “gap” se hace más grande y el término diagonal de $\mathbf{W}$ se hace más pequeño. Algo similar cabe decirse acerca de interacciones que arriman carga al OML vacante a : una interacción de transferencia de carga lo “empuja hacia arriba”, es decir, también produce una disminución del término diagonal de $\mathbf{W}$. [26] Nótese que esto equivale a decir que tanto las interacciones que arriman o que alejan carga de las vecindades del núcleo cuyo tensor de apantallamiento magnético se está estudiando, pueden llevar a un efecto ya sea de apantallado o de desapantallado, dependiendo del caso particular que se trate, es decir, de cómo esas interacciones afectan a dicho “gap”.

Con respecto a los “perturbadores” de la ec. (6) pueden formularse las siguientes apreciaciones: debe recordarse que la expresión dentro del paréntesis corresponde al “operador rotación de 90° ” alrededor del eje α . Por consiguiente, ese perturbador corresponde a la integral de solapamiento entre un OML ocupado rotado 90° alrededor del eje α y un OML vacante. Es decir, en muchas circunstancias es sumamente sencillo apreciar cuándo un perturbador es suficientemente grande como para que el término diagonal respectivo de la ec. (3) tenga un valor significativo.

Con respecto al perturbador de la ec. (7) debe observarse que, si en el mismo se toma como centro de coordenadas el núcleo M , entonces en el numerador aparece el mismo operador rotación que el considerado en la ecuación (6) y caben comentarios análogos acerca de cuándo ese perturbador tiene un valor significativo.^o Por otra parte, en el denominador aparece el módulo al cubo de la distancia electrón-núcleo. Por consiguiente, si los electrones del OML sufren una interacción repulsiva (ejemplo: compresión estérica) entonces en promedio los electrones están más cerca del núcleo, con lo que el denominador del término paramagnético se hace más pequeño, y el término paramagnético se agranda, produciendo un desapantallado en el núcleo en cuestión. En un trabajo anterior se ha demostrado experimentalmente ese efecto que se produce por la proximidad de un grupo metilo sobre un átomo de flúor; [27] también se conocen efectos similares para el oxígeno. [28]

Algunas consideraciones acerca del cálculo teórico del tensor de apantallamiento magnético nuclear.

Tal como surge de la ec.(2), el tensor S puede descomponerse en una parte diamagnética y una paramagnética. Por otra parte se conocen muy bien los problemas asociados a la elección de la medida electromagnética (“gauge”) para describir tanto el campo magnetostático del espectrómetro como el de los núcleos magnéticos presentes en la molécula. Una de las formas frecuentes de superar este problema es emplear en el cálculo de χ una base de orbitales GIAO (* DXJH -Included Atomic Orbitals). [29] Un costo importante que debe pagarse por esta ventaja, es que con ese método no se

^o Debe observarse que al tomar el origen de coordenadas en el núcleo, se está menospreciando el problema de la dependencia de los resultados con la medida electromagnética que se emplea para describir tanto el campo magnético del espectrómetro como del producido por los núcleos magnéticos. No obstante, no debe olvidarse que este análisis es solamente cualitativo.