



RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (NMR)

Larraona Puy, M. Manjavacas Arévalo, A.

Resumen : ¿Qué es la NMR?

La NMR (del inglés *Nuclear Magnetic Resonance*) es una técnica experimental asociada al momento angular intrínseco de espín y a las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos.

Cuando situamos un núcleo en un campo magnético tiene lugar una interacción entre el momento magnético del núcleo y el campo, resultando en un desdoblamiento energético (es el llamado *efecto Zeeman*). Mediante la absorción y emisión de fotones electromagnéticos con la frecuencia adecuada pueden producirse transiciones entre esos nuevos estados energéticos.

Los momentos magnéticos de los núcleos no solo interaccionan con el campo magnético aplicado sino también con los momentos magnéticos de los otros núcleos magnéticos y con los electrones.

En consecuencia, el espectro NMR refleja el entorno magnético de los núcleos, revelando la estructura del material al que pertenecen.

1) La física de la RMN

1.a) Estudio para un único átomo

Considera un núcleo que se encuentra en un estado $|m_I\rangle$ bajo la acción de un campo magnético estático \mathbf{B} , tal que \mathbf{B} esté orientado a lo largo de uno de los ejes cartesianos, sea, por ejemplo, el eje z. La interacción de dicho núcleo con el campo puede describirse en términos del hamiltoniano \hat{H}_{int} de la forma:

$$\hat{H}_{\text{int}} |m_I\rangle = -\gamma B_z \hat{I}_z |m_I\rangle = -\gamma B_z m_I \quad [1]$$

donde \hat{I}_z es la tercera componente del operador de espín y γ es la constante giromagnética, un valor específico de cada núcleo¹.

En este artículo trabajaremos bajo la hipótesis de núcleos con espín $1/2$. En consecuencia, la interacción descrita por [1] desdoblará los estados en dos, separados por una energía

$$\Delta E_{\text{splitting}} = h \nu_L \quad [2]$$

donde h es la constante de Planck y ν_L es la frecuencia de Larmor o de resonancia,

$$\nu_L = \frac{\gamma}{2\pi} B_z \quad [3]$$

¹ Para el proton, la constante giromagnética vale $\gamma_H = 26.75 \times 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$



Si ahora aplicamos un pulso electromagnético de radiofrecuencia a la frecuencia de resonancia, polarizado en una dirección perpendicular al plano de \mathbf{B} , se inducirán transiciones por la absorción de fotones entre los niveles desdoblados. Una serie de desexcitaciones fotónicas seguirá a dichas absorciones, generando el espectro NMR.

1.2) Estudio para un conjunto de átomos

Los sistemas reales están formados por un gran número de núcleos. Por ello, trabajaremos con el momento magnético total \mathbf{M} , que resulta de la suma de todos los momentos magnéticos individuales de cada núcleo.

Consideremos una muestra situada en una región en ausencia de campo magnético externo. Los espines nucleares estarán uniformemente distribuidos, es decir, los niveles de espín $1/2$ y $-1/2$ estarán igualmente ocupados, siendo la magnetización resultante igual a cero ($\mathbf{M}=0$).

Si ahora introducimos la muestra en un campo magnético estatico \mathbf{B}_z , la magnetización longitudinal \mathbf{M} (en el eje z) crecerá progresivamente desde cero hasta un valor máximo M_0 . En ese momento el sistema habrá alcanzado el equilibrio térmico y la ocupación de los niveles vendrá gobernada por la estadística de Boltzman: el estado de espín $1/2$ (es decir, aquel orientado como el campo \mathbf{B}_z) estará más poblado que el estado de espín $-1/2$, por lo que aparecerá una magnetización \mathbf{M} que precesiona sobre el eje z a la frecuencia de Larmor ν_L .

Si en esta situación aplicamos un pulso de radiofrecuencia de duración t a la frecuencia de resonancia ν_L , la muestra estará afectada por la acción de un campo magnético dependiente del tiempo $\mathbf{B}_1(t)$. Aparecerá un momento o torque que rotará \mathbf{M} un ángulo θ .

$$\theta = \gamma |B_1| t \quad [4]$$

Las transiciones entre los dos niveles de diferente espín harán que aumente el número de estados con espín $-1/2$ y disminuya el número de estados con espín $1/2$. En consecuencia, disminuye la magnetización longitudinal. Es más, los espines nucleares empiezan a precesionar en fase, incrementando la magnetización transversal x-y.

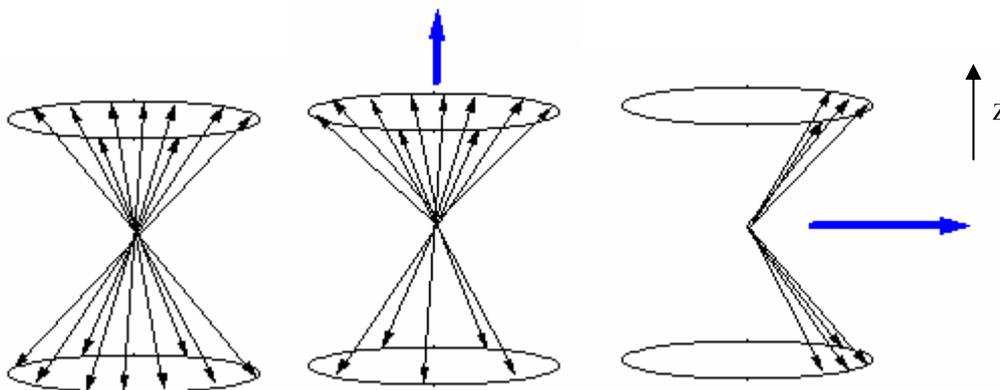


FIG. 1. Dinámica magnética de los espines nucleares en tres casos: en ausencia de campo magnético estatico (izquierda), con un campo magnético estatico \mathbf{B} (medio) y con un campo



magnético externo que es la suma de un campo estático y otro oscilante. Las flechas azules indican la dirección de la magnetización total \mathbf{M} .

Una vez que apagamos el pulso de radiofrecuencia la muestra necesita un tiempo para alcanzar el equilibrio térmico mediante dos procesos de relajación. En primer lugar, los espines se desfazan mientras precesionan hasta que la distribución es uniforme. Por consiguiente, la magnetización transversal decrece progresivamente hasta cero. La constante de tiempo que regula este proceso es el llamado tiempo de relajación transversal T_2 .

En segundo lugar, la desexcitación de un gran número de estados de espín $\frac{1}{2}$ lleva a disminución de la magnetización longitudinal hasta el valor de equilibrio térmico M_0 . La constante de tiempo que regula este proceso es el tiempo de relajación longitudinal T_1 .

La ecuación que describe la evolución en el tiempo de la magnetización total \mathbf{M} es conocida como la *Ecuación de Bloch*:

Ecuación de Bloch

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} - \frac{1}{T_1} (M_z - M_0) \hat{k} - \frac{1}{T_2} (M_x \hat{i} + M_y \hat{j}) \quad [5]$$

Solución de la ecuación de Bloch

$$\vec{M} = (M_x, M_y, M_z) = \begin{cases} M_x = M_0 \sin(\theta) \sin(2\pi \nu_L t) \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \\ M_y = M_0 \sin(\theta) \cos(2\pi \nu_L t) \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \\ M_z = M_0 \left[1 - [1 - \cos(\theta)] \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right] \end{cases} \quad [6]$$

2) El espectrómetro pulsado

Los componentes de un espectrómetro NMR son:

- a) **Oscilador de radiofrecuencia:** genera una onda de frecuencia oscilante y valor próximo a ν_L .
- b) **Puerta pulsada:** corta la señal oscilante generando un pulso de duración t_w .
- c) **Amplificador:** para aumentar la señal.
- d) **Interruptor o duplexer:** deja pasar primero la señal pulsada que viene del amplificador (intensa) y luego la señal NMR proveniente de la muestra (débil).
- e) **Bobinas:** bobina de excitación, en el eje x, en la que la señal pulsada genera el campo electromagnético oscilante necesario para activar el experimento, y bobina de detección, en el eje y, en la que la señal NMR es inducida por un campo generado en los procesos de relajación del espín nuclear. Además, presenta un circuito LC para ajustar la frecuencia oscilante de la bobina de excitación a la señal eléctrica externa.

f) **Detector QPS (Quadrature Phase Sensitive):** La señal NMR $f(t)$ medida es proporcional a la componente M_y de la magnetización.



$$f(t) \propto M_y = M_0 \sin(\theta) \cos(2\pi \nu_L t) \exp\left(-t/T_2\right) \quad [7]$$

Esta señal oscila demasiado rápido para los detectores ADC corrientes (*Analogic to Digital Converters*) por lo que usamos otra técnica para comparar la señal NMR con la señal original.

$$f(t) \propto \cos(2\pi \nu_0 t) \times \sin(\theta) \cos(2\pi \nu_L t) \exp\left(-t/T_2\right) \quad [8]$$

$$= \sin(\theta) [\cos(2\pi \{\nu_L + \nu_0\} t) \cos(2\pi \{\nu_L - \nu_0\} t)] \exp\left(-t/T_2\right)$$

Si aplicamos un filtro pasa baja, obtenemos la señal FID o de *Free Induction Decay*:

$$f(t) \propto \sin(\theta) \cos(\delta t) \exp\left(-t/T_2\right) \quad \delta = 2\pi(\nu_L - \nu_0) \quad [9]$$

g) Convertidor: transforma la señal analógica en digital, y la envía al ordenador, que hace la transformada de Fourier de la señal para obtener el espectro de NMR.

$$F(\nu) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \exp(2\pi i \nu t) \quad [10]$$

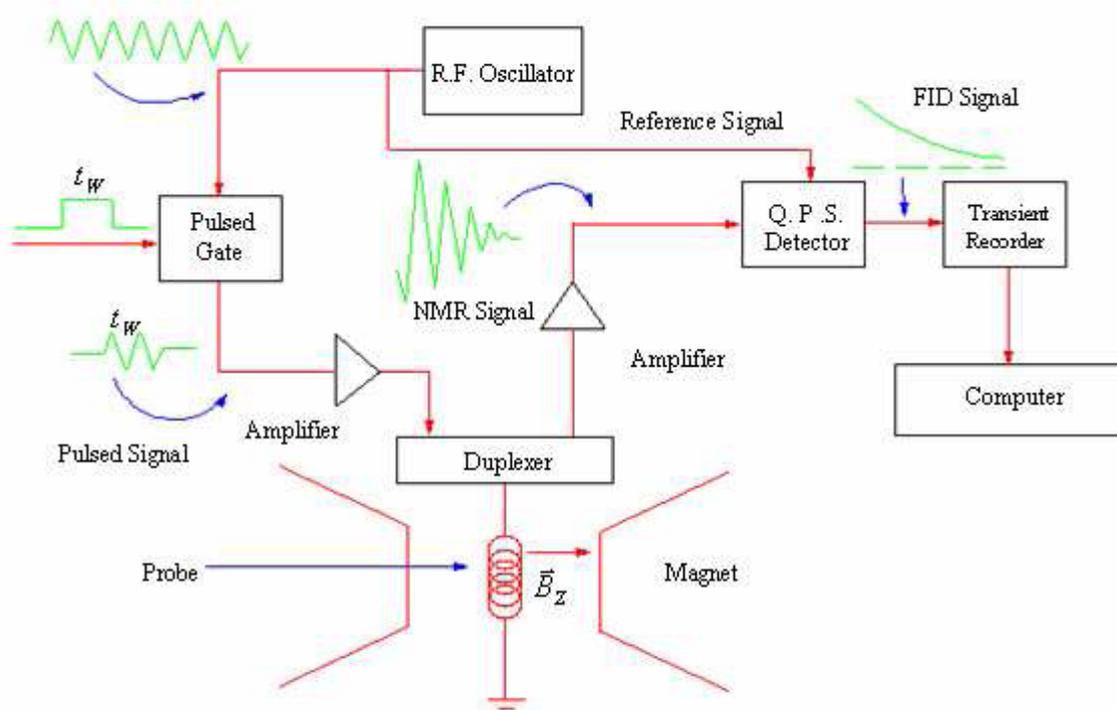


FIG. 2. Componentes de un espectrómetro NMR.

3) TIEMPOS DE RELAJACIÓN.

Como ya se dijo anteriormente los tiempos de relajación T_1 y T_2 nos van a proporcionar una valiosa información sobre la muestra, debido a que están asociados a procesos relacionados tanto con la interacción entre los espines nucleares y sus entornos moleculares (T_1) como con interacciones entre los propios espines nucleares (T_2).

Tiempo de relajación longitudinal T_1 (~s)



Este tiempo está asociado a la relajación longitudinal por la que la colectividad de espines nucleares recupera el equilibrio térmico mediante transiciones entre los estados de espín $-\frac{1}{2}$ (mayor energía) y $+\frac{1}{2}$ (menor energía), recuperando la magnetización longitudinal (en el eje z). El equilibrio térmico se alcanza tras intercambios de energía asociados a dichas transiciones. Este fenómeno es debido al acoplamiento entre los espines nucleares y sus entornos moleculares y se denomina relajación espín-red.

Para medir este tiempo se usan secuencias multipulso, es decir se generan varios pulsos de radiofrecuencias separados por intervalos de tiempo determinados. Estas secuencias multipulso, permiten revelar diferentes características de las muestras y son la base de la espectroscopía NMR moderna.

En este caso se pueden usar dos secuencias diferentes:

a) Técnica de recuperación de saturación:

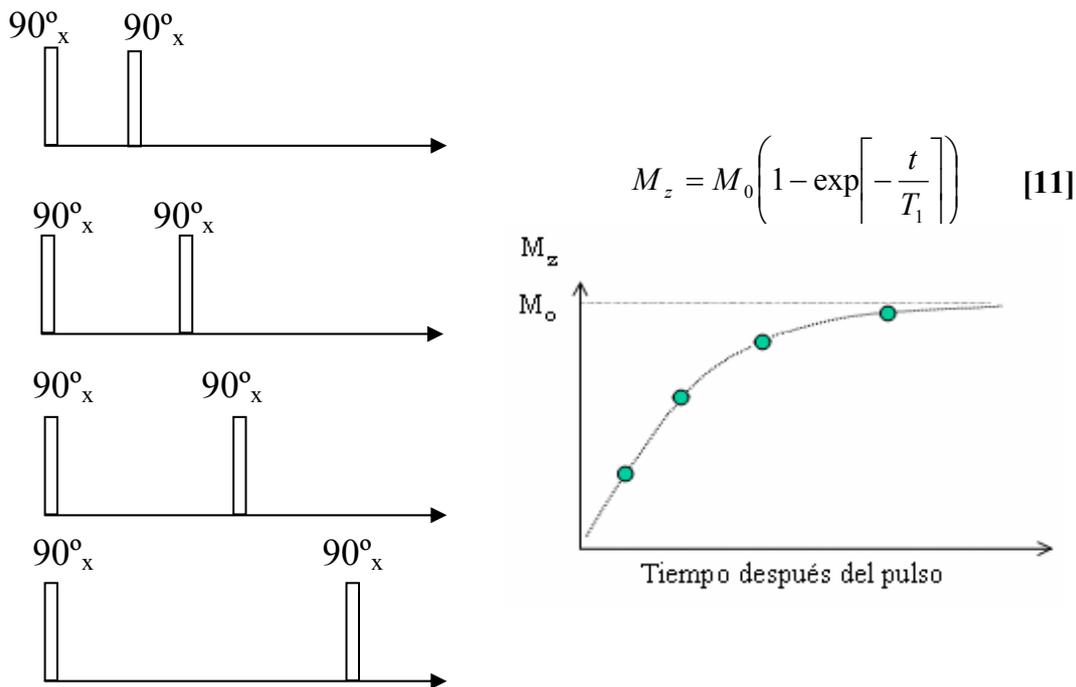


FIG. 3. Técnica de recuperación de saturación.

Como vemos en la FIG.3, se usan secuencias de dos pulsos de 90° separados por un tiempo t determinado. El primer pulso tumba la magnetización al plano xy, es decir anula M_z , luego se deja que la magnetización se recupere durante un tiempo t y finalmente se vuelve a tumbar al plano xy para poder medirla (recordar que el espectrómetro mide la componente x). Variando el tiempo t se obtienen puntos que se ajustan a una exponencial decreciente, obteniendo T_1 como parámetro del ajuste.

b) Técnica de recuperación de inversión: Tiene el mismo fundamento que el método anterior, solo que en este caso el primer pulso de las secuencias es de 180° (i.e. invierte el sentido de la magnetización) y por tanto la curva resultante es:

$$M_z = M_0 \left(1 - 2 \exp\left[-\frac{t}{T_1}\right] \right) \quad [12]$$

Tiempo de relajación transversal T_2 (~ms)



Este tiempo está asociado a la relajación transversal, mediante la cual los espines nucleares dejan de precesionar perdiendo, de este modo, la magnetización transversal (en el plano xy). Este desfase es producido por tres fenómenos:

- Interacciones entre espines: es la causa fundamental, debida a la interacción directa entre pares de espines por ello se denomina relajación espín-espín.
- Desplazamiento químico: núcleos con diferente desplazamiento químico precesan a diferentes frecuencias.
- Inhomogeneidades en el campo magnético externo: núcleos bajo diferentes valores del campo magnético externo precesan a diferentes frecuencias.

El primero da lugar al tiempo de relajación transversal T_2 mientras que los otros originan otro tiempo de relajación marginal T_2' . Tenemos entonces un tiempo de relajación efectivo:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad [13]$$

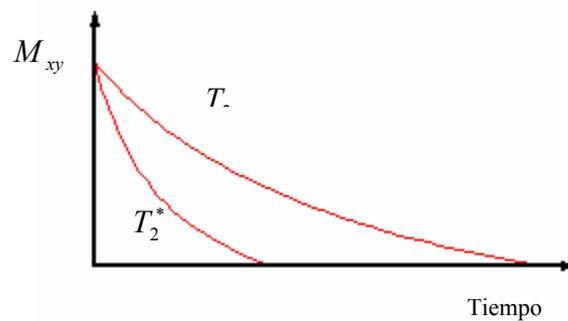


FIG. 4. Tiempo de relajación transversal.

Existe una diferencia fundamental en estos procesos, mientras que el proceso de relajación originado por el primer fenómeno es irreversible, el originado por los dos últimos fenómenos, puede ser anulado mediante una refocalización.

Por tanto para medir T_2 se usan un procedimientos experimentales que eliminan la contribución marginal, un ejemplo de ello son los multipulsos de eco de espín los cuales refocalizan el desfase debido a los dos últimos fenómenos permitiendo la medida del efecto debido al primero.

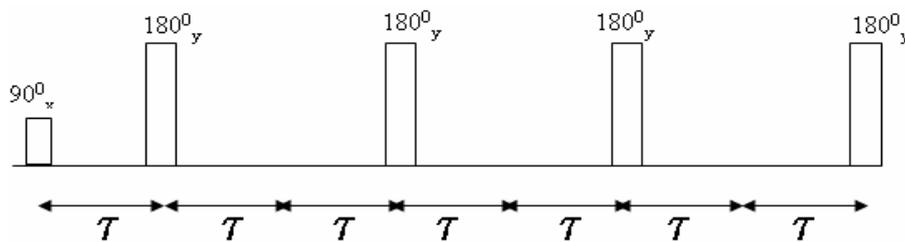


FIG. 5. Secuencia de multipulsos para producir el eco de espín.

La FIG. 5 muestra una secuencia para producir el eco de espín, consistente en un primer pulso de 90° en x seguido de un tiempo τ , posteriormente se aplican conjuntos formados por pulsos de 180° en y (también se pueden usar pulsos de 180° en x con el mismo resultado), seguidos de intervalos de tiempo 2τ .

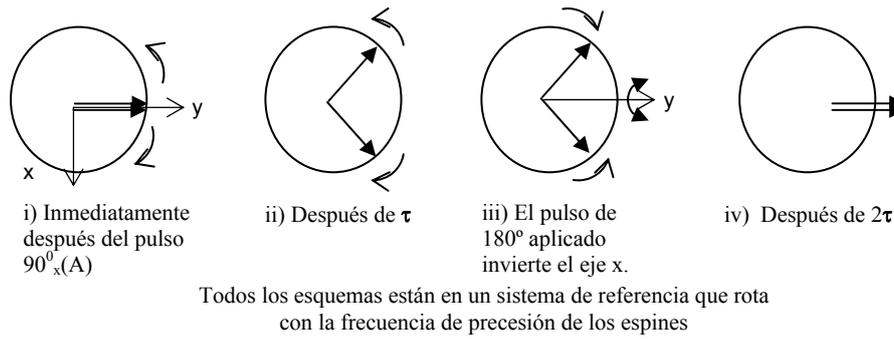


FIG. 6. Esquema de la reacción de la muestra al aplicar la técnica de multipulsos para producir el eco de spin.

Inmediatamente después del primer pulso de 90° en x la magnetización transversal alcanza su valor máximo, y comienza el proceso de relajación, en el que los espines nucleares comienzan a desfasarse. En la FIG.6 se han representado las componentes de la magnetización afectadas por los fenómenos marginales, las cuales precesionan con frecuencias diferentes a la de resonancia.

Teniendo en cuenta que en los esquemas se ha usado un sistema de referencia que rota con la frecuencia de precesión de los espines, en este caso tenemos que una componente rota con una frecuencia más alta y la otra con una más baja que la de resonancia. El pulso de 180° en el eje y (o su alternativo en el eje x) invierte estas componentes con respecto al eje x (en el otro caso respecto al eje y) produciendo, tras un tiempo τ su refocalización.

Por tanto si medimos la magnetización transversal en el tiempo 2τ , podremos averiguar lo que ha disminuido debido a la relajación espín-espín (puntos azules de la siguiente imagen). Repitiendo este proceso podremos obtener el valor de T_2 , ajustando a la curva correspondiente.

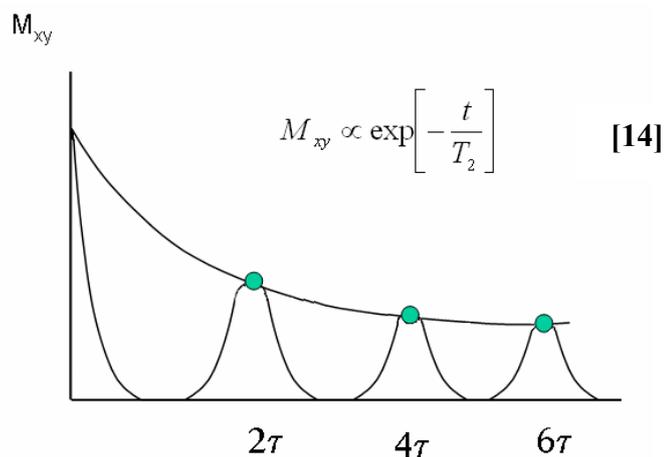


FIG. 7. Técnica para medir el tiempo de relajación transversal T_2 .

Ya se destacó anteriormente, como base de los métodos de medición de los tiempos de relajación, el papel fundamental que juegan las secuencias multipulsos en la espectroscopia NMR moderna.



4) Interacciones y espectro NMR

Dependiendo de la naturaleza de la muestra encontramos dos tipos de espectro NMR, cuyas formas vendrán determinadas por las interacciones magnéticas dominantes actuando sobre la muestra. Las principales interacciones son:

- 1) **El desplazamiento químico:** interacción entre los espines nucleares y su entorno dentro de la muestra.

Al aplicar un campo magnético externo \mathbf{B} sobre un núcleo, los electrones asociados al núcleo precesionan alrededor de \mathbf{B} .

Aparece un campo magnético inducido \mathbf{B}_{ind} por el movimiento de esos electrones. El valor de B_{ind} dependerá del entorno molecular, por lo que el campo magnético efectivo actuando sobre los espines depende de dicho entorno.

$$\vec{B}_{eff} = \vec{B} - \vec{B}_{ind} \quad [15]$$

La frecuencia de Larmor ν_L es proporcional al campo efectivo B_{eff} por lo que será diferente para cada parte de la molécula.

En consecuencia, en el espectro NMR de una molécula, cada grupo de líneas alrededor de una frecuencia específica ν_L corresponderá a una parte diferente de dicha molécula.

- 2) **El acoplamiento J:** interacción dipolar indirecta entre los espines de dos núcleos vecinos a través de sus electrones. El efecto de este acoplamiento sobre el espectro NMR es el desdoblamiento de las líneas que corresponden a una determinada ν_L en dos o más.

- 3) **La interacción dipolo-dipolo:** interacción directa entre los momentos magnéticos de espín de dos núcleos vecinos. Tiene sentido para moléculas bien localizadas como en el caso de los sólidos.

A continuación estudiaremos el espectro NMR de líquidos y sólidos, teniendo en cuenta las interacciones dominantes en cada caso.



ESPECTRO NMR		
	LIQUIDOS	SOLIDOS
InteracciONes dominantes	Desplazamiento químico y acoplamiento J	Desplazamiento químico e interacción dipolo-dipolo
Hamiltoniano	Para dos protons no equivalentes 1 y 2: $\hat{H}_{liquido} = -\eta\gamma B_{ef1} \hat{I}_z^1 - \eta\gamma B_{ef2} \hat{I}_z^2 + hJ\hat{I}^1\hat{I}^2$	Para un sistema de dos espines: $\hat{H}_{sólido} = -h\gamma(B_{eff1} \hat{I}_z^1 + B_{eff2} \hat{I}_z^2) + \hat{H}_{dd}$ $\hat{H}_{dd} = \gamma_1\gamma_2\eta^2 \left[\frac{\overline{\rho}}{r^3} \hat{I}^1\hat{I}^2 - 3 \frac{\overline{\rho}}{r^5} \hat{I}^1\hat{r}\hat{I}^2 \right] \frac{\mu_0}{4\pi}$
Ejemplos	Ethanol $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 	Espectro NMR de ^1H del $\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. El $\text{CaSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ es un sistema de 2 espines rotando con una inclinacion variable.

TABLA 1. Comparación entre el espectro NMR de sólidos y líquidos.

3) Aplicaciones

QUÍMICA	<u>Análisis estructural</u> : detalles estructurales, composición y enlaces químicos.	Empleado en la química de los productos naturales y para la síntesis de productos orgánicos.
	<u>Estudio de procesos dinámicos</u> : (en soluciones, sólidos o líquidos)	Medida de coeficientes de difusión. Estudios en el equilibrio. Reacciones cinéticas.
BIOLOGÍA	<u>Estudios estructurales tridimensionales</u> de macromoléculas y estructuras complejas.	Proteínas. ADN. Polisacáridos.



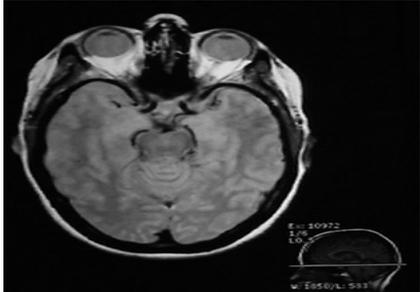
FARMACIA	Diseño de drogas	
GEOLOGÍA	<u>Estudios estructurales de nuevos materiales y minerales</u>	
INDUSTRIA	<p><u>Industria petrolífera:</u> determinación del contenido en petróleo, viscosidad y porosidad de una roca. También para el contenido en hidrógeno del carbón.</p> <p><u>Industria cosmética:</u> contenido en aceite de las emulsiones, líquidos, polvos y pigmentos.</p> <p><u>Industria alimentaria:</u> contenido en aceites y grasas.</p> <p><u>Industria química:</u> viscosidad de líquidos, tasas de difusión molecular, contenido en H de sólidos y líquidos.</p> <p><u>Industria de los polímeros:</u> Contenido en plásticos, goma, fluorina o hidrógeno de los polímeros. Distribuciones de poros. Medidas de difusión.</p> <p><u>Industria médica:</u> parámetros de relajación y medidas de difusión en muestras in-vitro, Imagen por Resonancia Magnética (MRI).</p> <p><u>Industria agrícola:</u> análisis de la composición de fertilizantes y del contenido en aceites de sólidos y semillas.</p> <p><u>Industria farmacéutica:</u> peso de los recubrimientos, contenido de aceite de las cápsulas y tabletas. Composición de los medicamentos.</p>	
MEDICINA	<p><u>Imagen por Resonancia Magnética (MRI)</u> La MRI usa la NMR basada en la detección de protones. Forma imágenes de la concentración de protones. Muchos de esos protones se encuentran en forma de moléculas de agua, por lo que la MRI se usa especialmente para formar imágenes de tejidos blandos como el cerebro o los ojos.</p> 	<p>Podemos hacer una imagen de una sección transversal de tejido utilizando un gradiente de campo magnético bien calibrado. Como la frecuencia de la señal generada por los protones es proporcional al campo magnético, podemos saber la posición en el tejido de cada línea del espectro correspondiente a una determinada frecuencia. Así podemos conocer la densidad de protones para cada posición dentro del tejido y realizar la correspondiente imagen.</p>

TABLA 2. Resumen de algunas de las aplicaciones importantes de la NMR.

4) Referencias

- [1] Apuntes de la asignatura: Nuclear Magnetic Resonance (F33SQ6), impartido por la Dra Sue Francis en 'The University of Nottingham', 2006. <http://www.nottingham.ac.uk/~ppzstf/mrcourse/index.htm>
- [2] Lambert, J.B.; Mazzola, E.P.: *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*; Pearson Prentice Hall, New Jersey, 1999.
- [3] MH Levitt, *Spin dynamics*, Wiley 2001.
- [4] Hore, P.J., *Nuclear Magnetic Resonance*, Oxford University Press.
- [5] NMR spectrums data base: www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/cre_index.cgi
- [6] NMR web: www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/inside
- [7] Web sobre aplicaciones: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/nuclear/mri.html#c1>
- [8] Web sobre aplicaciones: <http://www.pctnmr.com/Applications.htm>
- [9] Web en italiano con buenas imágenes de NMR-espectros: www2.fci.unibo.it/~montevec/cnmr.htm
- [10] Web en alemán con buenas animaciones: www.chemgapedia.de/.../nmr_grundlagen.vlu.html