

00550



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**“EXPERIMENTO DE CORRELACIÓN HETERONUCLEAR
A LARGA DISTANCIA EN RMN”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

ELIZABETH HERNÁNDEZ MARÍN



DIRECTOR DE TESIS: JOSÉ FEDERICO DEL RÍO PORTILLA
MÉXICO, D.F.

2004

Jurado asignado

Presidente	M. en C. Atilano Gutiérrez Carrillo
Vocal	Dr. Carlos Martín Cerda García-Rojas
Secretario	Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo
Primer Suplente	M. en C. Jorge Cárdenas Pérez
Segundo Suplente	Dr. René Miranda Ruvalcaba

Lugar donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Bioquímica 1 y Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear,
Instituto de Química, UNAM

Tutor

Sustentante

Dr. Federico del Río Portilla

Elizabeth Hernández Marín

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

En especial: Facultad de Química, Instituto de Química,
Centro de Enseñanza de Lenguas Extranjeras,
Centro Cultural Universitario
y otras instalaciones de Ciudad Universitaria
que me han acogido desde la licenciatura.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Por la beca-crédito para estudios de maestría.
Por la beca para tesis de maestría otorgada a través del proyecto 38616-E.

A los contribuyentes

(en toda la extensión de la palabra)
que han hecho posibles los dos agradecimientos anteriores.

A los miembros del jurado

Por el tiempo dedicado a la revisión de la tesis.
Por sus sugerencias y señalamientos.

A Marco A. Vera y Oscar Yáñez

Por su tiempo, ayuda y consejo
durante las primeras pruebas de la secuencia.

A Federico del Río

Por invitarme, en la licenciatura, a formar parte de tu grupo.
Por aceptar que continuara en él.
Por el apoyo, los recursos, las ideas.
Por todas las oportunidades de aprendizaje ...

A los compañeros

de Bioquímica 1;
de clases; de cine; de siempre;
de familia.
Por todo.

"I'm gonna try with a little help from my friends"

Índice general

Resumen	vi
1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Marco teórico	4
3.1. Experimentos de RMN	4
3.1.1. Espectros de RMN 1D y 2D	5
3.1.2. Relación señal-ruido	6
3.1.3. Selección de las señales deseadas	7
3.2. Bases de la descripción cuántica de la RMN	7
3.2.1. Hamiltoniano de un núcleo aislado en un campo magnético constante	7
3.2.2. Representación matricial de los operadores de momento angular de espín- $\frac{1}{2}$.	8
3.2.3. Ecuación de Liouville-von Neumann	9
3.2.4. Construcción de un operador de densidad para RMN	11
3.3. Formalismo de producto de operadores. Caso espín- $\frac{1}{2}$	15
3.3.1. Operadores base del formalismo y su nomenclatura	15
3.3.2. Operadores de los procesos de un experimento de RMN	16
3.3.3. Aplicación del formalismo	18
3.3.4. Ejemplos de análisis de bloques de secuencias de pulsos	22
4. Resultados y discusión	28
4.1. Estudio teórico de la secuencia propuesta	28
4.1.1. Secuencia COHLD- β sin pulsos de gradiente	28

4.1.2. Secuencia COHLD- β con pulsos de gradiente	31
4.2. Descripción del experimento gs-HMBC	34
4.3. Procesamiento de los espectros	35
4.4. Espectros obtenidos	36
4.4.1. Experimento gs-HMBC	36
4.4.2. Experimento COHLD- β	39
4.5. Análisis de los espectros	44
4.5.1. Correlaciones a uno y a n enlaces	44
4.5.2. Eliminación de las señales de ^1H unido a ^{12}C	46
4.5.3. Sensibilidad relativa de los experimentos	49
5. Conclusiones	51
A. Herramientas básicas	52
A.1. Matrices	52
A.2. Mecánica cuántica	53
B. Conmutadores de los operadores	55
Glosario	57
Referencias	60

Resumen

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear se ha constituido en una técnica ampliamente utilizada en el ámbito químico. La interpretación de los datos proporcionados por los diferentes espectros de RMN proporciona información estructural de un compuesto.

Un experimento de RMN de pulsos consiste en la cuidadosa combinación de tiempos de espera y aplicación de pulsos de radiofrecuencia, con el fin de obtener un espectro que contenga la información específica deseada. Existen experimentos homonucleares y heteronucleares que ofrecen la posibilidad de conocer a los núcleos que se relacionan a través del enlace, llamados experimentos de correlación.

El análisis de las secuencias de pulsos se puede llevar a cabo con el modelo clásico vectorial, que resulta limitado para varios casos y con el modelo cuántico del operador de densidad, que es más general. El formalismo de producto de operadores, basado en el modelo cuántico, ofrece una alternativa más práctica de análisis.

En este trabajo se presenta un nuevo experimento de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C a larga distancia, nombrado COHLD- β . La propuesta se basó en un análisis hecho con el formalismo de producto de operadores. Las pruebas de la secuencia de pulsos se hicieron con muestras de estricnina y mentol.

Los espectros del experimento propuesto, en una versión que emplea gradientes de pulso, correlacionan efectivamente a los núcleos de carbono e hidrógeno unidos a 2 o más enlaces. Adicionalmente, se presentan señales de correlación a un enlace.

. 1

Introducción

Los inicios de la Resonancia Magnética Nuclear pueden ubicarse con los siguientes hechos: Después de la Segunda Guerra Mundial dos grupos (E. M. Purcell, H. C. Torrey y R. V. Pound en Harvard [1] y F. Bloch, W. W. Hansen y M. Packard en Stanford [2]) desarrollaron independientemente métodos de Resonancia Magnética Nuclear para líquidos, sólidos y gases densos. En 1949 el desplazamiento químico fue observado por Bloembergen [3], Knight [4], Dickinson [5], Proctor y Yu [6], entre otros. Posteriormente, entre 1951 y 1952, Gutowsky, McCall, Slichter y McNeil [7] y Hahn y D. E. Maxwell [8] encontraron un desplazamiento proporcional al producto escalar de los momentos magnéticos de dos núcleos que no podían asociar a ninguna interacción conocida anteriormente; Ramsey y Purcell indicaron que podía ser atribuida a un acoplamiento espín-espín entre el núcleo y los electrones [9]. A la constante de proporcionalidad se le llama constante de acoplamiento.

El desplazamiento químico y el acoplamiento escalar son las principales fuentes de información que proporciona un espectro de RMN para la elucidación de la estructura de un compuesto. En moléculas sencillas es suficiente, en general, con experimentos unidimensionales de protón (^1H) y carbono-13 (^{13}C). En el caso de estructuras más complejas (por ejemplo productos naturales y péptidos de bajo peso molecular) se requieren espectros homonucleares y heteronucleares bidimensionales y en ocasiones, n-dimensionales ($n=3,4$).

En 1976 se publicó el primer experimento de dos dimensiones y de correlación homonuclear vía acoplamientos espín-espín, COSY, que hacía uso del método de Transformada de Fourier [10]. Posteriormente, se presentó un método para correlacionar los desplazamientos químicos del protón y del carbono-13 basado también en el acoplamiento espín-espín [11]. Para 1988 habían sido ya publicadas alrededor de 500 diversas secuencias de pulsos de experimentos de RMN [12], de las cuales sólo una pequeña fracción se ha convertido en experimentos de uso generalizado.

La selección de cualquier experimento de RMN dependerá principalmente del equipo con que se cuenta, del tipo de información que se requiera y de la cantidad de muestra. En el caso de los experimentos bidimensionales, se pueden distinguir dos tipos de experimentos: de detección directa y de detección indirecta. En los primeros la magnetización registrada pertenece al núcleo poco sensible (regularmente carbono-13) y en los otros, se detecta la magnetización de los núcleos de hidrógeno.

Respecto al tipo de información que proporcionan los espectros, se pueden distinguir los experimentos de correlación (homonucleares y heteronucleares) a través del acoplamiento y los de

correlación a través del espacio. Los experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear a través del acoplamiento se dividen en experimentos de correlación a un enlace de distancia y de correlación a larga distancia, a 2 o más enlaces. Algunos de los experimentos de uso generalizado que correlacionan núcleos de ^1H y de ^{13}C a través del enlace, empleados como método para la determinación de estructuras moleculares son:

- Correlación a un enlace de distancia:
 - HETCOR[13] y FLOCK[14] – detección directa –
 - HMQC[15] y HSQC[16] – detección indirecta –
- Correlación a larga distancia:
 - HETCOR-LR[17] y COLOC[18] – detección directa –
 - HMBC[19] – detección indirecta –

La modificación, de algunos de los experimentos mencionados y la creación *ex profeso* de otros, permite determinar el valor de las constantes de acoplamiento heteronucleares a larga distancia $^nJ_{CH}$ [20]. Esto es importante ya que la información proporcionada por dichas constantes permite la elucidación de estructuras [21], la resolución de varios problemas complejos de estereoquímica (como se menciona en [20]) y también aumenta la cantidad de datos empleados en los cálculos de dinámica molecular para la determinación de estructuras tridimensionales.

. 2

Objetivos

Por la aplicación directa y extendida en el trabajo químico que tiene la técnica de Resonancia Magnética Nuclear, es adecuado considerar que el aprendizaje de la modificación y/o creación de experimentos (secuencias de pulsos) debe ser considerada como uno de los elementos principales que conforman las actividades realizadas en el área de RMN.

En virtud de lo anterior y de que los experimentos de correlación de largo alcance son fundamentales para la obtención de estructuras por RMN, los OBJETIVOS del trabajo desarrollado son:

- Proponer una secuencia de pulsos bidimensional de correlación heteronuclear de detección indirecta apoyada en el uso del formalismo de producto de operadores que proporcione información sobre los núcleos de ^1H y ^{13}C acoplados a larga distancia.
- Implementar dicho experimento en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear.
- Comparar los resultados obtenidos con un experimento de uso generalizado.

. 3

Marco teórico

3.1. Experimentos de RMN [22]

En la espectroscopia de RMN las transiciones entre los niveles de energía ocurren al irradiar el núcleo con ondas electromagnéticas de frecuencia apropiada.

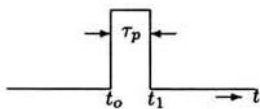


Figura 3.1: Representación de un pulso de radiofrecuencia.

En el método de pulsos, todos los núcleos de una molécula son excitados simultáneamente por un pulso de radiofrecuencia (rf) creado por un generador que opera a una frecuencia fija ν_1 , la cual está asociada a un campo magnético \vec{B}_1 . Sin embargo, si el generador se enciende por un periodo corto τ_p del orden de microsegundos, se obtiene un pulso que contiene una banda simétrica continua de frecuencias alrededor de ν_1 . La manera de representar un pulso se encuentra en la figura 3.1. Como se

desea que todos los nucleos sean irradiados igualmente, se emplean pulsos cortos de gran potencia para asegurar que la amplitud de las componentes de frecuencia sean similares a lo largo de toda la ventana espectral.

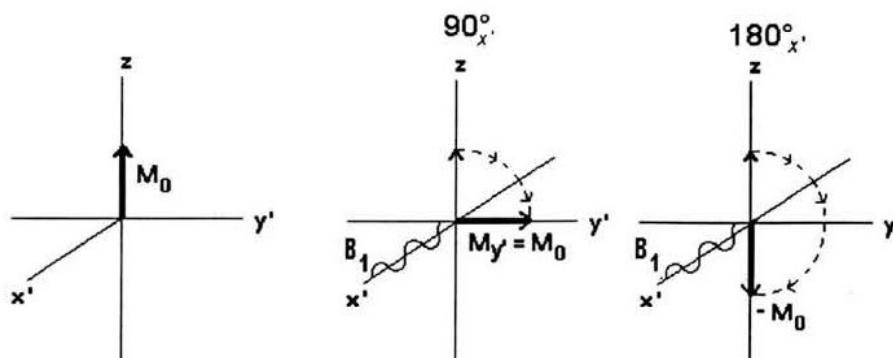


Figura 3.2: Efecto de pulsos de radiofrecuencia según el modelo vectorial clásico

La mayoría de los experimentos de pulsos son una combinación de pulsos de 90° , 180° y tiempos de espera. Si la dirección del campo \vec{B}_1 coincide con la de algún eje coordenado ν , se tienen pulsos

de 90° y 180° . En la figura 3.2 se muestra el efecto que tiene un pulso de 90°_x y 180°_x , según el modelo vectorial clásico, sobre la magnetización en equilibrio M_o , inicialmente sobre el eje z .

3.1.1. Espectros de RMN 1D y 2D

En los experimentos unidimensionales se aplica un pulso de 90° , por lo que el vector de magnetización \vec{M}_o cambia su posición. Al finalizar el pulso, \vec{M}_o al igual que los espines individuales, precesa alrededor del eje z con una frecuencia determinada por la naturaleza del núcleo y sus interacciones con el medio. El sistema regresa al equilibrio a través de procesos de relajación. Por ello la componente longitudinal M_z aumenta, mientras las componentes transversales M_x y M_y decaen hasta cero. Se puede detectar el decaimiento de las componentes transversales para obtener un FID o un espectro en el dominio del tiempo. Si se aplica una Transformada de Fourier al FID, se obtiene un espectro en el dominio de las frecuencias, que son convertidas a unidades *ppm*. La apariencia de un FID y su transformada se muestran en la figura 3.3.

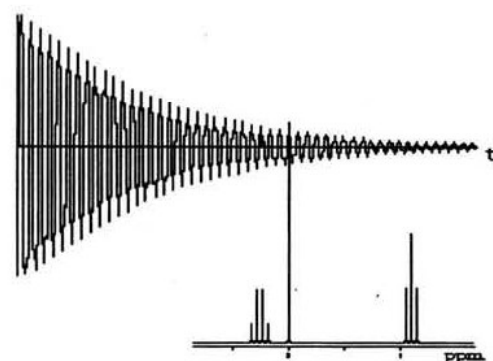


Figura 3.3: Representación de un FID (izquierda) y un espectro monodimensional (derecha). Tomada

de <http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/>

La esencia de la RMN bidimensional (RMN-2D) es trazar los efectos de interacciones específicas del sistema de espín bajo estudio. El esquema general incluye 4 intervalos de tiempo: *preparación*, donde el estado de equilibrio es perturbado por uno o varios pulsos de radiofrecuencia; *evolución*, en el cual los espines son influenciados por distintas interacciones en función de t_1 ; *mezclado (opcional)*, su duración está determinada por la eficiencia de los procesos de transferencia de polarización o coherencia y consiste de una serie de pulsos y tiempos de espera; *detección*, la señal modulada en amplitud como función de t_1 , es registrada como función de t_2 . Si el experimento se repite para varios valores de t_1 se obtiene una señal $S(t_1, t_2)$ que es función de dos variables de tiempo. Una transformada de Fourier bidimensional da como resultado un espectro de dos dimensiones en el dominio de las frecuencias [23].

Una de las categorías en las que se clasifica a los experimentos de RMN-2D es la de los *experimentos de correlación*, donde las diferentes correlaciones o interacciones entre los espines son mostradas en los espectros resultantes. El experimento clásico de correlación homonuclear se conoce como COSY. La secuencia de pulsos de este experimento da lugar a un grupo de señales que aparecen en las coordenadas de los desplazamientos químicos de un par de núcleos acoplados escalarmente [24]. Como ejemplo de experimento de correlación heteronuclear está el experimento HETCOR, cuyas señales correlacionan protones y núcleos de ^{13}C acoplados a un enlace de distancia. En la figura 3.4 se presenta el espectro HETCOR de una muestra de 2-hexanona ($\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$).

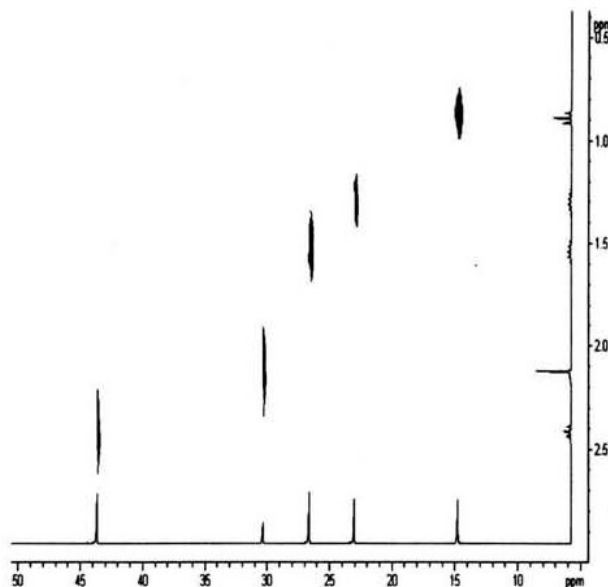


Figura 3.4: Espectro HETCOR de la 2-hexanona. Las señales correlacionan ^1H y ^{13}C acoplados a un enlace de distancia. http://science.widener.edu/svb/nmr/known_.gif.html

3.1.2. Relación señal-ruido

La diferencia de energía entre los niveles energéticos generados al colocar un núcleo dentro de un campo magnético constante y homogéneo es de tal magnitud que el exceso de población en el nivel de menor energía es muy bajo (para un campo de 7.05 T, correspondiente a una frecuencia de resonancia de 300 MHz para un protón aislado, el exceso es de 2.5×10^{-5} [22]). Por ello, la intensidad de un solo FID es, en general, tan débil que después de la Transformada de Fourier (TF) las señales de resonancia son muy pequeñas comparadas con el ruido electrónico generado por el espectrómetro. Una forma de mejorar la relación entre la intensidad de la señal y del ruido (S:N) más allá de las limitaciones naturales del espectrómetro es obtener y acumular más de un FID y posteriormente transformar dicha acumulación. Como las señales de RMN ocurren siempre a la misma frecuencia, su intensidad aumenta con cada FID; por otro lado el ruido es generado aleatoriamente cada vez, por lo que su intensidad aumenta mucho más lentamente. De hecho, luego de n FIDs acumulados, la señal se incrementa n veces y la amplitud del ruido aumenta por un factor de \sqrt{n} [25]. Entonces, la relación señal-ruido tiene la siguiente dependencia directa:

$$S : N \propto \sqrt{n} \quad (3.1)$$

Se debe señalar que la acumulación correcta de muchos FIDs requiere un campo magnético muy estable y preciso y también demanda una gran capacidad de almacenaje de datos.

3.1.3. Selección de las señales deseadas [26]

Una secuencia de pulsos afecta a los espines del sistema en estudio de tal manera que es posible que el resultado final contenga información extra, en detrimento de la interpretación correcta del espectro. Existen dos maneras de obtener únicamente las señales requeridas:

1. *Ciclación de fases.* Este método consiste en la repetición de la secuencia de pulsos cierto número de veces. Por cada repetición las fases de los pulsos de radiofrecuencia son variadas para asegurar que la combinación de cada uno de los FIDs obtenidos cancele las señales no deseadas y sume las deseadas.
2. *Pulsos de gradientes de campo.* Estos pulsos, que llamaremos simplemente “gradientes”, son periodos cortos durante los cuales el campo magnético se hace deliberadamente inhomogéneo. Durante un pulso de gradiente la coherencia (magnetización transversal) se defasa y aparentemente se pierde. Sin embargo, la aplicación de un gradiente subsecuente puede reenfoque algunas coherencias. Así, a través de una elección correcta de gradientes es posible seleccionar a las señales deseadas.

3.2. Bases de la descripción cuántica de la RMN

En el modelo vectorial un sistema de espín puede ser tratado como un vector (por ejemplo, la magnetización nuclear con componentes M_x, M_y y M_z) cuya evolución es descrita correctamente a través de la mecánica clásica. Sin embargo, cuando el estado del sistema no puede ser descrito con las tres componentes vectoriales (por ejemplo, un doblete en antifase), el modelo vectorial falla en predecir su evolución [27]. De ahí la necesidad de buscar otro modelo. El método del operador de densidad (basado en resultados de la mecánica cuántica) es la alternativa.

En esta sección se presenta información para establecer una manera de obtener el operador de densidad. Posteriormente, con los resultados, se tratará la aplicación de un pulso de radiofrecuencia. Algunos de los conceptos y operaciones básicas que se usarán a lo largo de esta sección están contenidas en el Apéndice A.

3.2.1. Hamiltoniano de un núcleo aislado en un campo magnético constante

El electromagnetismo establece que al colocar un dipolo magnético con momento magnético $\vec{\mu}$ dentro de un campo magnético homogéneo \vec{B}_0 , el dipolo tiende a alinearse con el campo, lo que involucra un proceso energético[28]:

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0$$

Particularmente, cuando el campo de intensidad B_o se encuentra únicamente sobre el eje z la energía es:

$$E = -\mu_z B_o \quad (3.2)$$

El espín es una propiedad inherente de las partículas subatómicas y es representada correctamente por el momento angular. En un análisis semi-cuántico, el momento magnético es proporcional al momento angular (\vec{I}) de tal forma que [29]:

$$\mu_z = \gamma I_z \quad (3.3)$$

donde γ es una constante característica de cada partícula. El momento angular está cuantizado de acuerdo a la expresión [30]

$$I_z = m_j \hbar \quad m_j = -I, -I + 1, \dots, I$$

donde I es el número cuántico de espín. La combinación de la expresión anterior y la ecuación 3.3 resulta en una expresión cuantizada de la energía:

$$E = m_j \hbar \gamma B_o$$

Las transiciones permitidas son entre niveles con $\Delta m_j = \pm 1$ (regla de selección). Entonces

$$\Delta E = \hbar \gamma B_o = h\nu$$

$$h\nu = h \frac{\omega}{2\pi} = \hbar \omega = \hbar \gamma B_o$$

$$\therefore \omega = \gamma B_o \quad (3.4)$$

Combinando las ecuaciones 3.2, 3.3 y 3.4, la energía de una partícula con un momento angular inherente dentro de un campo magnético alineado con el eje z es

$$E = \omega I_z \quad (3.5)$$

Se puede transformar la expresión clásica (3.5) para obtener un Hamiltoniano que corresponda al movimiento de precesión descrito anteriormente, realizando las siguientes sustituciones: $I_z \rightarrow \hbar \hat{I}_z$ y $E \rightarrow \hat{H}$:

$$\hat{H} = \hbar \omega \hat{I}_z \quad (3.6)$$

3.2.2. Representación matricial de los operadores de momento angular de espín- $\frac{1}{2}$ [31]

Se ha mencionado que el campo magnético externo interactúa con los momentos magnéticos de una partícula subatómica. A partir de este momento se restringirá el análisis a los núcleos con número cuántico de espín $I = \frac{1}{2}$ ya que los núcleos más empleados en los experimentos de RMN

cumplen con esta condición. En estos núcleos se generan dos niveles de energía, representados por las funciones ortonormales $|\alpha\rangle$ y $|\beta\rangle$ que forman el conjunto base para describir cualquier estado del sistema.

Algunas propiedades de los operadores de momento magnético de espín son las siguientes:

$$\hat{I}_z|\alpha\rangle = \frac{1}{2}\hbar|\alpha\rangle \quad \hat{I}_z|\beta\rangle = -\frac{1}{2}\hbar|\beta\rangle$$

$$\hat{I}_x|\alpha\rangle = \frac{1}{2}\hbar|\beta\rangle \quad \hat{I}_y|\alpha\rangle = \frac{1}{2}i\hbar|\beta\rangle$$

$$\hat{I}_x|\beta\rangle = \frac{1}{2}\hbar|\alpha\rangle \quad \hat{I}_y|\beta\rangle = -\frac{1}{2}i\hbar|\alpha\rangle$$

Como la mecánica cuántica puede trabajarse desde un punto de vista matricial, los elementos de la matriz de un operador \hat{A} se calculan de la siguiente manera:

$$A_{ij} = \langle i|\hat{A}|j\rangle \quad (3.7)$$

Con lo anterior, se puede calcular la matriz del operador \hat{I}_z :

$$\mathbf{I}_z = \begin{pmatrix} \langle\alpha|\hat{I}_z|\alpha\rangle & \langle\alpha|\hat{I}_z|\beta\rangle \\ \langle\beta|\hat{I}_z|\alpha\rangle & \langle\beta|\hat{I}_z|\beta\rangle \end{pmatrix} = \hbar \begin{pmatrix} \frac{1}{2}\langle\alpha|\alpha\rangle & -\frac{1}{2}\langle\alpha|\beta\rangle \\ \frac{1}{2}\langle\beta|\alpha\rangle & -\frac{1}{2}\langle\beta|\beta\rangle \end{pmatrix}$$

Si se considera que se trabaja con unidades tales que $\hbar = 1$

$$\mathbf{I}_z = \begin{pmatrix} \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & -\frac{1}{2} \end{pmatrix}$$

Repitiendo el cálculo para los operadores \hat{I}_x e \hat{I}_y :

$$\mathbf{I}_x = \begin{pmatrix} \langle\alpha|\hat{I}_x|\alpha\rangle & \langle\alpha|\hat{I}_x|\beta\rangle \\ \langle\beta|\hat{I}_x|\alpha\rangle & \langle\beta|\hat{I}_x|\beta\rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{2}\langle\alpha|\beta\rangle & \frac{1}{2}\langle\alpha|\alpha\rangle \\ \frac{1}{2}\langle\beta|\beta\rangle & -\frac{1}{2}\langle\beta|\alpha\rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 0 \end{pmatrix}$$

$$\mathbf{I}_y = \begin{pmatrix} \langle\alpha|\hat{I}_y|\alpha\rangle & \langle\alpha|\hat{I}_y|\beta\rangle \\ \langle\beta|\hat{I}_y|\alpha\rangle & \langle\beta|\hat{I}_y|\beta\rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} i\frac{1}{2}\langle\alpha|\beta\rangle & -i\frac{1}{2}\langle\alpha|\alpha\rangle \\ i\frac{1}{2}\langle\beta|\beta\rangle & -i\frac{1}{2}\langle\beta|\alpha\rangle \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & -\frac{1}{2}i \\ \frac{1}{2}i & 0 \end{pmatrix}$$

3.2.3. Ecuación de Liouville-von Neumann[32]

Existen diversas representaciones de la mecánica cuántica, las más comunes son la de Schrödinger y la de Heisenberg. En la primera, la variación temporal de un sistema está contenida en las funciones de onda ($\Psi(t)$) y los operadores son independientes del tiempo; en la segunda, las funciones de onda

son independientes del tiempo y los operadores contienen la dependencia temporal ($\hat{A}(t)$). Se debe cumplir que los valores esperados en cualquiera de las representaciones sean los mismos, por lo que

$$\langle \Psi(t) | \hat{A} | \Psi(t) \rangle = \langle \Psi | \hat{A}(t) | \Psi \rangle \quad (3.8)$$

El lado izquierdo emplea la representación de Schrödinger y el derecho la de Heisenberg.

Por otro lado, la ecuación dependiente del tiempo de Schrödinger que relaciona la función de onda dependiente del tiempo con el hamiltoniano, puede ser resuelta directamente:

$$\begin{aligned} \frac{d\Psi}{dt} &= -\frac{i}{\hbar} \hat{H} \Psi \\ \ln \frac{\Psi(t)}{\Psi(0)} &= -\frac{i}{\hbar} \hat{H} t \\ \Psi(t) &= e^{-\frac{i}{\hbar} \hat{H} t} \Psi(0) = \hat{U}(t) \Psi(0) \end{aligned}$$

Con la ecuación 3.8 y el resultado anterior se obtiene la expresión de $\hat{A}(t)$ ¹

$$\begin{aligned} \langle \Psi(t) | \hat{A} | \Psi(t) \rangle &= \langle \hat{U}(t) \Psi | \hat{A} \hat{U}(t) | \Psi \rangle \\ &= \langle \Psi | \hat{U}^\dagger(t) \hat{A} \hat{U}(t) | \Psi \rangle \end{aligned}$$

Por lo que

$$\hat{A}(t) = \hat{U}^\dagger(t) \hat{A} \hat{U}(t) = e^{\frac{i}{\hbar} \hat{H} t} \hat{A} e^{-\frac{i}{\hbar} \hat{H} t} \quad (3.9)$$

Derivando la expresión anterior ² en función de t :

$$\begin{aligned} i\hbar \frac{d\hat{A}(t)}{dt} &= i\hbar \left[\frac{d\hat{U}^\dagger(t)}{dt} \hat{A} \hat{U}(t) + \hat{U}^\dagger(t) \hat{A} \frac{d\hat{U}(t)}{dt} \right] \\ &= i\hbar \left[\frac{i}{\hbar} \hat{H} \hat{U}^\dagger(t) \hat{A} \hat{U}(t) - \frac{i}{\hbar} \hat{U}^\dagger(t) \hat{A} \hat{U}(t) \hat{H} \right] = -\hat{H} \hat{A}(t) + \hat{A}(t) \hat{H} \\ &= [\hat{A}(t), \hat{H}] \end{aligned}$$

Es decir que $\hat{A}(t)$ tal como está expresado en la ecuación 3.9 es solución de la ecuación diferencial

$$i\hbar \frac{d\hat{A}(t)}{dt} = [\hat{A}(t), \hat{H}]$$

¹Se emplea la siguiente propiedad:

$$\langle \phi | \hat{A} \psi \rangle = \langle \hat{A}^\dagger \phi | \psi \rangle$$

²La derivada de la exponencial de un operador es

$$\begin{aligned} \frac{d e^{i\hat{A}t}}{dt} &= i\hat{A} e^{i\hat{A}t} \\ \text{si } \hat{B} &= e^{i\hat{A}t}, \text{ entonces } \frac{d\hat{B}}{dt} = i\hat{A}\hat{B} \end{aligned}$$

Si ahora se define que $\hat{A}(t) = e^{-\frac{i}{\hbar}\hat{H}t}\hat{A}e^{\frac{i}{\hbar}\hat{H}t}$ y se realiza el mismo procedimiento, se puede demostrar que dicha función es solución de

$$i\hbar\frac{d\hat{A}(t)}{dt} = [\hat{H}, \hat{A}(t)] \quad (3.10)$$

Hasta aquí, se ha encontrado un operador que tiene la característica de ser solución a cierta ecuación diferencial. Pero esa ecuación tiene la forma de la ecuación de Liouville-von Neumann (LN), el equivalente cuántico de la de Liouville, que es una ecuación fundamental de la mecánica clásica estadística. Lo anterior es importante porque a nivel macroscópico, las predicciones que se hagan sobre el conjunto de núcleos deben basarse en la mecánica estadística. La ecuación de Liouville-von Neumann es:

$$i\hbar\frac{\partial\hat{\rho}}{\partial t} = [\hat{H}, \hat{\rho}] \quad (3.11)$$

$\hat{\rho}$ se conoce como *operador de densidad*. Al comparar las ecuaciones 3.10 y 3.11 es posible proponer la siguiente forma del operador de densidad:

$$\hat{\rho}(t) = e^{-\frac{i}{\hbar}\hat{H}t}\hat{\rho}(0)e^{\frac{i}{\hbar}\hat{H}t} \quad (3.12)$$

3.2.4. Construcción de un operador de densidad para RMN

En el caso de la RMN es de interés el conocer el valor promedio de la magnetización cuyo operador cuántico asociado es \hat{I}_ν , es decir, queremos calcular $\langle I_\nu \rangle$. En este momento, ya se conocen las matrices \mathbf{I}_ν y faltaría por construir la matriz ρ del operador de densidad para poder aplicar la ecuación A.4 que dice que $\langle I_\nu \rangle$ se obtiene al calcular la traza del producto matricial $\rho\mathbf{I}_\nu$.

Ampliando el resultado de la ecuación 3.6, el hamiltoniano tendría la forma general

$$\hat{H} = \hbar\omega\hat{B} \quad (3.13)$$

donde \hat{B} será un operador adecuado al proceso analizado. Con esta nueva forma del operador de energía, la ecuación 3.12 se reescribe como:

$$\hat{\rho}(t) = e^{-i\omega\hat{B}t}\hat{A}e^{i\omega\hat{B}t} \quad (3.14)$$

El resultado de derivar 3.14 respecto al tiempo es:

$$\begin{aligned} 1 \quad \frac{d\hat{\rho}(t)}{dt} &= i\omega e^{-i\omega\hat{B}t}\hat{A}\hat{B}e^{i\omega\hat{B}t} + (-i\omega)e^{-i\omega\hat{B}t}\hat{B}\hat{A}e^{i\omega\hat{B}t} \\ 2 &= i\omega \left(e^{-i\omega\hat{B}t}\hat{A}\hat{B}e^{i\omega\hat{B}t} - e^{-i\omega\hat{B}t}\hat{B}\hat{A}e^{i\omega\hat{B}t} \right) \\ 3 &= i\omega \left[e^{-i\omega\hat{B}t}(\hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A})e^{i\omega\hat{B}t} \right] \\ 4 &= i\omega \left[e^{-i\omega\hat{B}t}(i\hat{C})e^{i\omega\hat{B}t} \right] \\ 5 &= -\omega \left[e^{-i\omega\hat{B}t}\hat{C}e^{i\omega\hat{B}t} \right] \end{aligned}$$

donde la operación de la línea 4 se justifica definiendo que los operadores involucrados tienen las siguientes propiedades de conmutación:

$$\begin{aligned} [\hat{A}, \hat{B}] &= i\hat{C} \\ [\hat{B}, \hat{C}] &= i\hat{A} \end{aligned}$$

que son de hecho verificables para los operadores de momento angular.

Calculando la segunda derivada de 3.14:

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \hat{\rho}(t)}{dt^2} &= \omega \left[i\omega e^{-i\omega \hat{B}t} \hat{C} \hat{B} e^{i\omega \hat{B}t} + (-i\omega) e^{-i\omega \hat{B}t} \hat{C} \hat{B} e^{i\omega \hat{B}t} \right] \\ &= -i\omega^2 \left[e^{-i\omega \hat{B}t} \hat{C} \hat{B} e^{i\omega \hat{B}t} - e^{-i\omega \hat{B}t} \hat{B} \hat{C} e^{i\omega \hat{B}t} \right] \\ &= -i\omega^2 \left[e^{-i\omega \hat{B}t} (\hat{C} \hat{B} - \hat{B} \hat{C}) e^{i\omega \hat{B}t} \right] \\ &= -i\omega^2 \left[e^{-i\omega \hat{B}t} (-i\hat{A}) e^{i\omega \hat{B}t} \right] \\ &= -\omega^2 \left[e^{-i\omega \hat{B}t} \hat{A} e^{i\omega \hat{B}t} \right] \end{aligned}$$

Es decir, que

$$\frac{d^2 \hat{\rho}(t)}{dt^2} = -\omega^2 \hat{\rho}(t)$$

La solución de esta ecuación diferencial de segundo grado es:

$$\hat{\rho}(t) = k_1 \cos \omega t + k_2 \sin \omega t \quad (3.15)$$

Finalmente, para conocer los valores de las constantes k_1 y k_2 se requiere una expresión particular del operador de densidad. k_1 se encuentra definiendo que:

$$\hat{\rho}(0) = \hat{A}$$

y calculando $\hat{\rho}(0)$ en la ecuación 3.15, entonces:

$$\hat{\rho}(0) = k_1 = \hat{A}$$

Para k_2 , primero se evalúa la ecuación de LN en $t=0$:

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{\rho}(t)}{dt} &= -\frac{i}{\hbar} [\hat{H}, \hat{\rho}(t)] \\ \frac{d\hat{\rho}(0)}{dt} &= -i\omega [\hat{B}, \hat{A}] \end{aligned}$$

luego se deriva 3.15 respecto a t : $\frac{d\hat{\rho}(t)}{dt} = -\omega k_1 \sin \omega t + \omega k_2 \cos \omega t$, se evalúa en 0 y se igualan las expresiones adecuadas:

$$-i\omega [\hat{B}, \hat{A}] = \omega k_2$$

$$k_2 = -i[\hat{B}, \hat{A}]$$

Reuniendo los valores de las constantes en 3.15 se tiene finalmente una expresión para el operador de densidad en función de operadores cuyas matrices ya son conocidas (las de momento angular):

$$\hat{\rho}(t) = \hat{A} \cos \omega t - i[\hat{B}, \hat{A}] \sin \omega t \quad (3.16)$$

Efecto de un pulso de radiofrecuencia[34]

La interacción campo magnético-espín da lugar a un movimiento de precesión; entonces, si se aplica un campo magnético en un eje distinto al z (es decir, se aplica un pulso de rf), se logrará que el vector de magnetización rote alrededor del nuevo campo. En este caso el operador \hat{B} en 3.13 será \hat{I}_x o \hat{I}_y . Por ejemplo, para analizar el efecto de un pulso de rf sobre el eje x a una magnetización de equilibrio M_o sobre el eje z , se realizan las siguientes identificaciones:

$$\hat{A} = \hat{I}_z \quad \hat{B} = \hat{I}_x$$

Para distinguir que se está analizando un pulso de radiofrecuencia se usará el símbolo ω_1 para la frecuencia del campo magnético del pulso aplicado. El valor de $i[\hat{B}, \hat{A}]$ se puede obtener consultando la tabla B.1 del Apéndice B.

$$i[\hat{B}, \hat{A}] = i[\hat{I}_x, \hat{I}_z] = -i^2 \hat{I}_y = \hat{I}_y$$

Sustituyendo este resultado en la ecuación 3.16, se tiene la expresión del operador de densidad que describe la aplicación de un pulso sobre el eje x a una magnetización inicialmente sobre el eje z :

$$\hat{\rho}(t) = \hat{I}_z \cos(\omega_1 t) - \hat{I}_y \sin(\omega_1 t) \quad (3.17)$$

Los valores esperados del momento angular, de acuerdo a la ecuación A.4 son:

$$\begin{aligned} \langle \hat{I}_x \rangle &= Tr(\rho \mathbf{I}_x) = Tr(\mathbf{I}_z \mathbf{I}_x) \cos(\omega_1 t) - Tr(\mathbf{I}_y \mathbf{I}_x) \sin(\omega_1 t) \\ &= Tr \left[\begin{pmatrix} \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & -\frac{1}{2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 0 \end{pmatrix} \right] \cos(\omega_1 t) - Tr \left[\begin{pmatrix} 0 & -\frac{1}{2}i \\ \frac{1}{2}i & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{2} \\ \frac{1}{2} & 0 \end{pmatrix} \right] \sin(\omega_1 t) \\ &= Tr \left(\begin{pmatrix} 0 & \frac{1}{4} \\ -\frac{1}{4} & 0 \end{pmatrix} \right) \cos(\omega_1 t) - Tr \left(\begin{pmatrix} -\frac{1}{4}i & 0 \\ 0 & \frac{1}{4}i \end{pmatrix} \right) \sin(\omega_1 t) = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \langle \hat{I}_y \rangle &= Tr(\mathbf{I}_z \mathbf{I}_y) \cos(\omega_1 t) - Tr(\mathbf{I}_y \mathbf{I}_y) \sin(\omega_1 t) \\ &= Tr \left(\begin{pmatrix} 0 & -\frac{1}{4}i \\ -\frac{1}{4}i & 0 \end{pmatrix} \right) \cos(\omega_1 t) - Tr \left(\begin{pmatrix} \frac{1}{4} & 0 \\ 0 & \frac{1}{4} \end{pmatrix} \right) \sin(\omega_1 t) = -\frac{1}{2} \sin(\omega_1 t) \end{aligned}$$

$$\langle \hat{I}_z \rangle = Tr(\mathbf{I}_z \mathbf{I}_z) \cos(\omega_1 t) - Tr(\mathbf{I}_y \mathbf{I}_z) \sin(\omega_1 t)$$

$$= \text{Tr} \begin{pmatrix} \frac{1}{4} & 0 \\ 0 & \frac{1}{4} \end{pmatrix} \cos(\omega_1 t) - \text{Tr} \begin{pmatrix} 0 & -\frac{1}{4}i \\ -\frac{1}{4}i & 0 \end{pmatrix} \sin(\omega_1 t) = \frac{1}{2} \cos(\omega_1 t)$$

Escribiendo únicamente los resultados de los cálculos anteriores:

$$\begin{aligned} \langle \hat{I}_x \rangle &= 0 \\ \langle \hat{I}_y \rangle &= -\frac{1}{2} \sin(\omega_1 t) \\ \langle \hat{I}_z \rangle &= \frac{1}{2} \cos(\omega_1 t) \end{aligned}$$

La aplicación de un pulso de 90° ($\omega_1 t = 90^\circ$) es común en los experimentos de RMN y da los siguientes valores promedio:

$$\begin{aligned} \langle \hat{I}_x \rangle &= 0 \\ \langle \hat{I}_y \rangle &= -\frac{1}{2} \sin 90^\circ = -\frac{1}{2} \\ \langle \hat{I}_z \rangle &= \frac{1}{2} \cos 90^\circ = 0 \end{aligned}$$

que pueden relacionarse con lo que predice el modelo vectorial: luego de aplicar un pulso de 90°_x a una magnetización M_0 que se encuentra sobre el eje z , la magnetización se encontrará completamente sobre el eje y (figura 3.5).

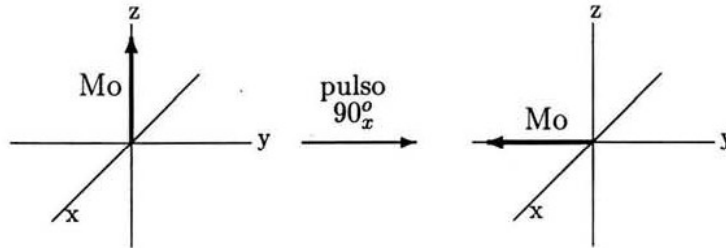


Figura 3.5: Efecto sobre la magnetización en equilibrio M_0 de un pulso de 90° aplicado en el eje x de acuerdo al modelo vectorial.

Resumiendo, para describir un experimento de RMN desde el punto de vista cuántico es necesario construir el operador de densidad del proceso que se estudia. Primero se debe determinar el hamiltoniano del proceso, que si puede ser escrito en términos de momentos angulares, permite usar la forma general de construcción del operador de densidad de la ecuación 3.16. Después se calcula el valor promedio de cada componente de momento angular de acuerdo a la ecuación A.4 para definir el estado final del sistema.

Regresando al ejemplo del pulso aplicado, si se susituye directamente en la ecuación 3.17 que $\omega_1 t = 90^\circ$:

$$\hat{\rho}(t) = \hat{I}_z \cos(90^\circ) - \hat{I}_y \sin(90^\circ) = -\hat{I}_y$$

y se compara con los resultados obtenidos en el cálculo de $\langle \hat{I}_x \rangle$, $\langle \hat{I}_y \rangle$ e $\langle \hat{I}_z \rangle$ puede decirse que el operador de densidad indica cuáles serán los operadores que describan el estado final del sistema.

En el caso estudiado, el operador de densidad indica que únicamente quedará magnetización sobre el eje y . Si bien, el operador de densidad no dice nada respecto a la magnetización sobre x , se puede verificar que para las matrices de momento angular de espín- $\frac{1}{2}$, $Tr(\mathbf{I}_i \mathbf{I}_j) = 0$ cuando $i \neq j$. Por lo anterior, los operadores de momento magnético que no formen parte de la expresión del operador de densidad, automáticamente promediarán cero.

Aunque aquí no se analizarán más casos, se puede afirmar que es posible hacer una muy buena descripción cualitativa de cualquier proceso básico de RMN conociendo únicamente la forma de su operador de densidad [33]. El formalismo de producto de operadores muestra una manera sistemática de analizar un experimento de RMN. En dicho formalismo se van construyendo de una manera casi intuitiva, los operadores de densidad de cada proceso estudiado.

3.3. Formalismo de producto de operadores. Caso espín- $\frac{1}{2}$

Un experimento de RMN queda definido por la secuencia de pulsos que lo integra, donde se especifica cada uno de los pulsos aplicados y la duración de los tiempos de espera; su análisis nos permite conocer qué tipo de información se obtendrá en el espectro correspondiente. Como ya se ha mencionado, el análisis puede llevarse a cabo a través de dos caminos: el modelo vectorial y la teoría del operador de densidad.

El modelo vectorial tiene la ventaja de generar representaciones gráficas en un sistema coordinado del comportamiento de la magnetización (representado por vectores) luego de cada pulso y durante los tiempos de espera. En algunos libros como el Friebolin [22] y el Sanders [35], se analizan varias secuencias bajo este modelo. Los experimentos donde el modelo vectorial resulta limitado son analizados con el modelo cuántico, aunque la consecuencia directa es la pérdida de la intuición física siempre presente en el modelo vectorial.

En 1983 Sørensen *et. al.* presentaron el formalismo de producto de operadores para la descripción de experimentos de RMN, “basado en la teoría del operador de densidad, pero que mantiene los conceptos intuitivos de los modelos vectoriales clásicos o semiclásicos. El formalismo emplea sistemáticamente productos de operadores para representar el estado del sistema de espín” [36].

3.3.1. Operadores base del formalismo y su nomenclatura

El operador de densidad puede ser expresado como una combinación lineal de operadores base \hat{B}_s , tal como en la ecuación A.1 para el caso de la función Ψ . La complejidad de los cálculos depende de la elección del conjunto de operadores $\{\hat{B}_s\}$. Para conservar la idea física y por conveniencia de cálculo, Sørensen propuso expresar cada operador del conjunto base en términos del producto de operadores de momento angular.

El conjunto completo para un sistema de N núcleos de espín- $\frac{1}{2}$ consiste de 4^N productos. Como ejemplo, a continuación se muestran los 16 operadores base para un sistema de 2 espines, de acuerdo a la notación de Sørensen:

Operadores base para un sistema de dos espines

$$I_{1z}, I_{2z}, 2I_{1z}I_{2z}$$

$$I_{1x}, I_{1y}, I_{2x}, I_{2y}, 2I_{1z}I_{2y}, 2I_{1z}I_{2x}, 2I_{1y}I_{2z}, 2I_{1x}I_{2z}$$

$$I_{1x}I_{2x}, 2I_{1x}I_{2y}, 2I_{1y}I_{2x}, 2I_{1y}I_{2z}$$

$$\frac{1}{2}E$$

E es el operador identidad, las dos primeras líneas son de operadores denominados *cuántico simples* y la tercera contiene operadores *cuántico múltiples*. La nomenclatura propuesta está en función de la relevancia de cada operador en el espectro observado:

I_{kz} , magnetización longitudinal del espín k

I_{kx} , magnetización en fase sobre el eje x del espín k

I_{ky} , magnetización en fase sobre el eje y del espín k

$2I_{kx}I_{\ell z}$, magnetización en antifase sobre el eje x del espín k , o más específicamente, magnetización- x del espín k en antifase con respecto al espín ℓ

$2I_{ky}I_{\ell z}$, magnetización en antifase sobre el eje y del espín k , o magnetización- y del espín k en antifase con respecto al espín ℓ

$2I_{kx}I_{\ell x}, 2I_{ky}I_{\ell y}, 2I_{kx}I_{\ell y}, 2I_{ky}I_{\ell x}$, coherencia doble de los espines k y ℓ

$2I_{kz}I_{\ell z}$, coherencia longitudinal de orden dos de los espines k y ℓ

Como se mencionó en la sección 2.1.1, la magnetización observable es la transversal, M_x y M_y . En los sistemas con núcleos de espín- $\frac{1}{2}$ los operadores del tipo I_{kx} e I_{ky} dan lugar a magnetización observable. Los productos como $2I_{kx}I_{\ell z}$ o $2I_{ky}I_{\ell z}$ no son observables en sentido estricto, pero en el curso de la detección dichos operadores evolucionan a operadores observables.

Existe una relación directa entre la apariencia del espectro y los operadores presentes al final del análisis que pueden generar magnetización observable. En la figura 3.6 se muestran algunos ejemplos de dicha relación.

3.3.2. Operadores de los procesos de un experimento de RMN

Ya se han presentado los operadores base del formalismo y la apariencia en el espectro de algunos de los operadores observables. El siguiente paso es definir la forma en la que se irán obteniendo los operadores a lo largo del análisis de un experimento. Para ello, es conveniente definir qué operadores representarán los procesos señalados en cada secuencia de pulsos.

En un experimento de RMN se pueden distinguir tres procesos principales (y sus operadores correspondientes):

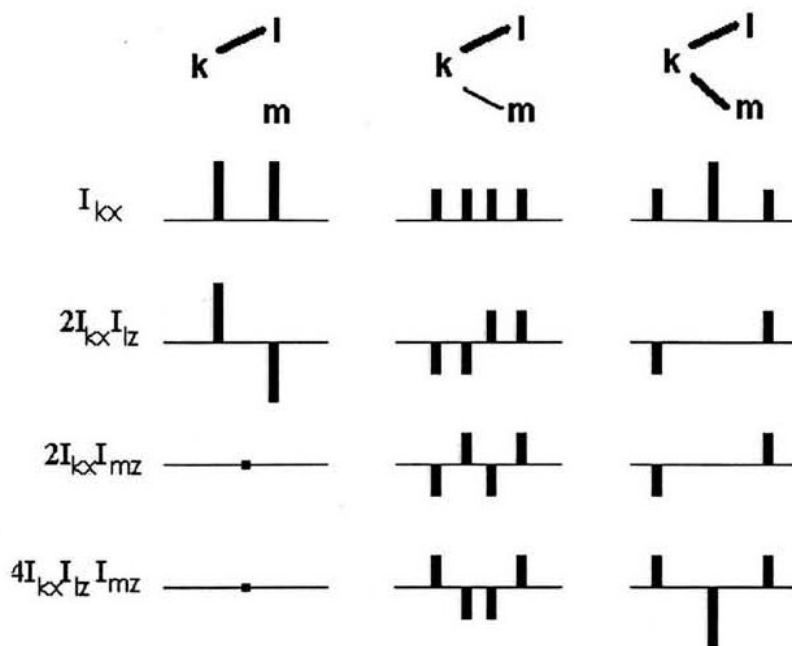


Figura 3.6: Representación de los espectros obtenidos luego de aplicar la transformada de Fourier al FID inducido por algunos de los operadores eventualmente observables en un sistema de tres espines k, l, m [36]. Las líneas que unen cada letra en la parte superior de la figura representan acoplamiento, el grueso de cada línea es directamente proporcional a la magnitud de la constante de acoplamiento.

- Aplicación de un pulso de rf sobre el núcleo k con un ángulo de rotación β y sobre el eje ν (eje de rotación).

$$\hat{H} = (\beta)\hat{I}_{k\nu}$$

$$\nu = x, y, \text{ o } z$$

- Evolución respecto al desplazamiento químico del núcleo I_k

$$\hat{H} = (\Omega_k\tau)\hat{I}_{kz}$$

Ω_k frecuencia asociada con el desplazamiento químico de I_k

- Evolución respecto al acoplamiento entre los núcleos I_k e I_l

$$\hat{H} = (\pi J\tau)2\hat{I}_{kz}\hat{I}_{lz}$$

J es la constante de acoplamiento escalar

Los dos últimos procesos constituyen el periodo de precesión libre de duración τ .

3.3.3. Aplicación del formalismo

Ahora ya se tienen los elementos necesarios para comenzar a aplicar el formalismo. Primero, para simplificar la simbología empleada, en lo sucesivo se usará la notación de Freeman [37] para un sistema de dos espines IS acoplados, de acuerdo a las siguientes equivalencias:

$$I_{1\nu} \equiv I_\nu \quad I_{2\nu} \equiv S_\nu \\ \nu = x, y \text{ ó } z$$

Existen dos maneras de trazar en papel el desarrollo de una secuencia de pulsos a través del formalismo de producto de operadores:

1. La forma lineal:

$$\hat{A} \xrightarrow{\hat{B}(bt)} \hat{A} \cos(bt) + \hat{C} \sin(bt)$$

que evidencia de manera más clara su relación con la expresión del operador de la ecuación 3.16 si se identifica $\hat{C} = -i[\hat{B}, \hat{A}]$; y

2. la forma de árbol:

$$\hat{B}(bt) \quad \begin{array}{c} \hat{A} \\ \swarrow \quad \searrow \\ \cos(bt) \hat{A} \quad \hat{C} \sin(bt) \end{array}$$

La pérdida de la intuitividad física es evitada por Sørensen con el uso de diagramas de rotación (que concuerdan con los resultados del cálculo de $-i[\hat{B}, \hat{A}]$) para determinar el efecto de los pulsos de rf, de los desplazamientos químicos y de los acoplamientos escalares sobre los operadores que representan magnetización en fase y en antifase presentados en la figura 3.7.

En la notación empleada, \hat{A} es el operador que representa el estado del sistema al iniciar el análisis, $(bt)\hat{B}$ está asociado con el proceso que se está analizando y \hat{C} es el resultado de calcular $-i[\hat{B}, \hat{A}]$ o de consultar los diagramas de rotación cuando sea posible. En el apéndice B se presenta la tabla de todos los conmutadores $[\hat{B}, \hat{A}]$ de un sistema de dos espines.

Por considerarla más útil, en este documento se empleará la representación de árbol. Se define que el operador de la rama izquierda (que siempre es el mismo operador inicial) va multiplicado por la función coseno y el operador de la rama derecha (siempre \hat{C}), por la función seno. De esta forma se evita escribir explícitamente ambas funciones sobre las ramas del árbol.

En los casos en que $[\hat{B}, \hat{A}] = 0$ o $\sin(bt) = 0$ el árbol deberá tener sólo una rama:

$$(bt)\hat{B} \quad \begin{array}{c} \hat{A} \\ | \\ \hat{A} \end{array}$$

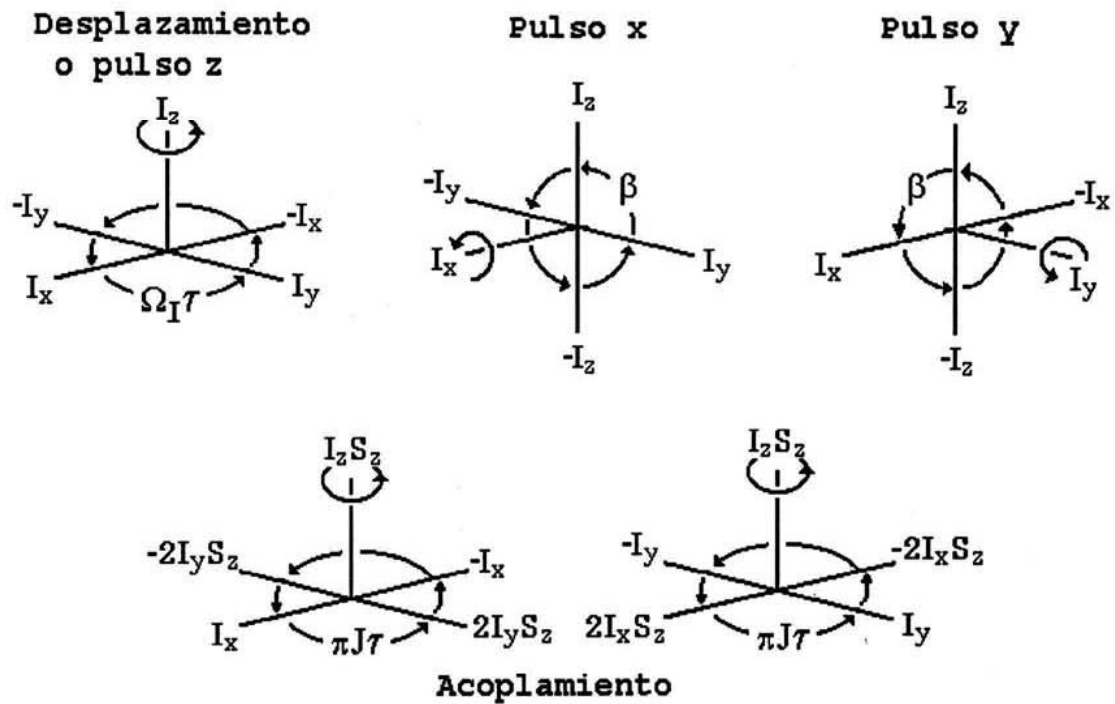


Figura 3.7: Diagramas de rotación para determinar el efecto del desplazamiento químico, pulsos de rf y acoplamiento químico. El sentido de la rotación está indicado para ángulos positivos.

Existe otra forma de obtener un árbol de una sola rama, cuando $\cos(bt) = 0$. La representación de este árbol es:

$$(bt)\hat{B} \begin{array}{c} \hat{A} \\ | \\ \hat{C} \end{array}$$

En las siguientes tres subsecciones se mostrará la forma de analizar, con el formalismo de producto de operadores, los procesos de aplicación de pulsos y de evolución (precesión libre) respecto al acoplamiento y al desplazamiento.

Pulsos de radiofrecuencia

Según el modelo vectorial, la aplicación de un pulso de rf tiene como resultado que el vector de magnetización rote alrededor del eje de aplicación del pulso (figura 3.2). Es posible reproducir este resultado a través del producto de operadores (porque ya fue comprobado con la teoría del operador de densidad. Ver sección 3.2.4).

Cuando $[\hat{B}, \hat{C}] \neq 0$, el árbol de un pulso de 90° sobre el espín I es el siguiente³:

$$(90^\circ)\hat{I}_y \quad \begin{array}{c} \hat{A} \\ | \\ \hat{C} \end{array}$$

y el de un pulso de 180° es:

$$(180^\circ)\hat{I}_y \quad \begin{array}{c} \hat{A} \\ | \\ -\hat{A} \end{array}$$

En los casos de pulsos diferentes de 90° y 180° , se debe sustituir el valor de (bt) por el ángulo del pulso aplicado y el árbol tendrá dos ramas.

Así, el efecto de un pulso de 90° aplicado sobre el eje x a la magnetización en equilibrio es:

$$(90^\circ)\hat{I}_x \quad \begin{array}{c} \hat{I}_z \\ | \\ -\hat{I}_y \end{array}$$

$(90^\circ)\hat{I}_x$ indica el proceso estudiado (aplicación del pulso sobre el núcleo I en el eje x); \hat{I}_z es el operador inicial, asociado con la magnetización de equilibrio M_0 ; $-\hat{I}_y$ se puede determinar ya sea consultado la figura 3.7 o la tabla B.1. De esta última, el cálculo es el siguiente: $\hat{C} = -i[\hat{B}, \hat{A}] = -i[\hat{I}_z, \hat{I}_x] = -i(-i)\hat{I}_y = -\hat{I}_y$. La interpretación del árbol es que al terminar de aplicar el pulso, la magnetización se encontrará totalmente sobre el eje $-y$, tal como el modelo vectorial lo predice.

Evolución respecto al desplazamiento químico

Para analizar la evolución respecto al desplazamiento químico del núcleo I , se debe recordar el hamiltoniano asociado, $(bt)\hat{B} = (\Omega_I t)\hat{I}_z$. De esta manera, el árbol que se obtiene es:

$$(\Omega_I t)\hat{I}_z \quad \begin{array}{c} \hat{A} \\ / \quad \backslash \\ \hat{A} \quad \hat{C} \end{array}$$

que se lee como $\hat{A} \cos(\Omega_I t) + \hat{C} \sin(\Omega_I t)$.

³El hecho de que $[\hat{I}_i, \hat{S}_j] = 0$ y $[\hat{S}_j, \hat{I}_i] = 0$ puede interpretarse como el efecto nulo en I de los pulsos aplicados sobre S y viceversa.

Ahora, si la magnetización se encuentra inicialmente sobre el eje y y se le permite precesar libremente, el análisis por producto de operadores de la evolución respecto al desplazamiento químico es:

$$(\Omega t) \hat{I}_z \quad \begin{array}{c} \hat{I}_y \\ \swarrow \quad \searrow \\ \hat{I}_y \quad -\hat{I}_x \end{array}$$

Cuando se define que la magnetización inicial es la de equilibrio \hat{I}_z , el resultado es:

$$(\Omega t) \hat{I}_z \quad \begin{array}{c} \hat{I}_z \\ | \\ \hat{I}_z \end{array}$$

porque $[\hat{I}_z, \hat{I}_z] = 0$

Evolución respecto al acoplamiento

Recordando lo establecido en la sección 3.3.2, cuando se quiere analizar el efecto del acoplamiento $(bt)\hat{B} = (\pi Jt)\hat{I}_z\hat{S}_z$ donde I y S son los núcleos acoplados. Entonces, el árbol es:

$$(\pi Jt)\hat{I}_z\hat{S}_z \quad \begin{array}{c} \hat{A} \\ \swarrow \quad \searrow \\ \hat{A} \quad \hat{C} \end{array}$$

que con las condiciones iniciales $\hat{A} = \hat{I}_y$, se convierte en:

$$(\pi Jt)\hat{I}_z\hat{S}_z \quad \begin{array}{c} \hat{I}_y \\ \swarrow \quad \searrow \\ \hat{I}_y \quad -\hat{I}_x\hat{S}_z \end{array}$$

Al establecer como condición inicial un operador de coherencia múltiple como $\hat{I}_x\hat{S}_y$, su evolución respecto al acoplamiento durante el tiempo t es:

$$(\pi Jt)\hat{I}_z\hat{S}_z \quad \begin{array}{c} \hat{I}_x\hat{S}_y \\ | \\ \hat{I}_x\hat{S}_y \end{array}$$

ya que según la tabla del apéndice B $[\hat{I}_z\hat{S}_z, \hat{I}_x\hat{S}_y] = 0$. Por lo general, ninguno de los operadores de coherencia múltiple evolucionan respecto al acoplamiento.

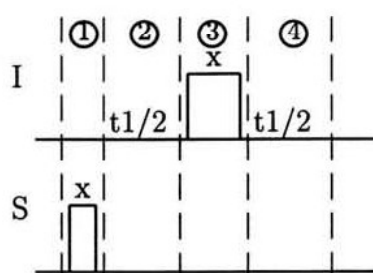
3.3.4. Ejemplos de análisis de bloques de secuencias de pulsos

Con los casos estudiados anteriormente, ya es posible comenzar el análisis de secuencias de pulsos. Aquí se analizarán dos bloques elementales de varios experimentos bidimensionales: un eco de espín y el pulso BIRD.

En la representación de las secuencias de pulsos, se emplean rectángulos para denotar la aplicación de los pulsos, su fase se indica en la parte superior de cada rectángulo. Generalmente, entre pulso y pulso, se especifica la duración de los períodos de precesión libre. En todas las secuencias de pulsos que aparezcan en este documento, los rectángulos delgados representan pulsos de 90° y los más anchos, pulsos de 180° .

Eco de espín

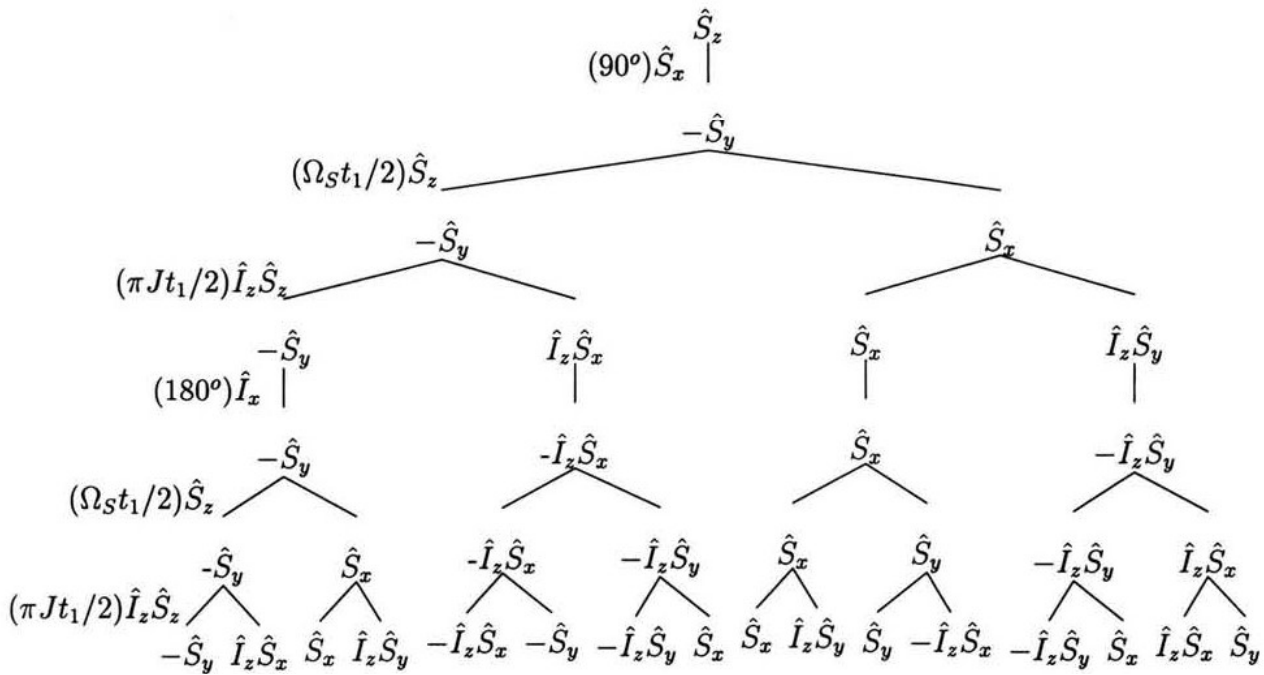
La representación de la secuencia de pulsos es:



Se considera un sistema de dos núcleos acoplados con una constante J . La secuencia puede ser dividida en cuatro secciones:

1. Pulso de 90°_x sobre S
2. Periodo de precesión libre de duración $t_1/2$ que contiene:
 - Evolución respecto al desplazamiento de carbono (se ha generado magnetización transversal de carbono).
 - Evolución respecto al acoplamiento
3. Pulso de 180°_x sobre I
4. Otro periodo de precesión libre de la misma duración que el anterior, con
 - Evolución respecto al desplazamiento de carbono
 - Evolución respecto al acoplamiento

Como el pulso sobre los núcleos S no tiene ningún efecto sobre los núcleos I, el análisis comienza con el operador \hat{S}_z . Posteriormente, en cada una de las ramas que se van generando, se aplica sucesivamente cada proceso. El diagrama de árbol de este eco de espín es:



Al final se encuentran 4 operadores diferentes distribuidos en todo el árbol. Agrupando cada uno de ellos con sus respectivos productos de funciones seno y coseno (según sea la rama de donde se originen) y factorizando, se obtiene para el operador \hat{S}_y :

$$\hat{S}_y [-\cos^2(\pi J \frac{t_1}{2}) \cos^2(\Omega_S \frac{t_1}{2}) - \sin^2(\pi J \frac{t_1}{2}) \cos^2(\Omega_S \frac{t_1}{2}) + \cos^2(\pi J \frac{t_1}{2}) \sin^2(\Omega_S \frac{t_1}{2}) + \sin^2(\pi J \frac{t_1}{2}) \sin^2(\Omega_S \frac{t_1}{2})]$$

Para simplificar la escritura del resultado se hacen las identificaciones $a = (\pi J \frac{t_1}{2})$ y $b = (\Omega_S \frac{t_1}{2})$, de esta manera la expresión anterior se convierte en:

$$\hat{S}_y [-\cos^2 a \cos^2 b - \sin^2 a \cos^2 b + \cos^2 a \sin^2 b + \sin^2 a \sin^2 b]$$

y realizando las mismas operaciones para los 3 operadores restantes:

$$\hat{I}_z \hat{S}_x [\sin a \cos^2 b \cos a - \cos a \cos^2 b \sin a - \sin a \sin^2 b \cos a + \cos a \sin^2 b \sin a]$$

$$\hat{S}_x [\cos^2 a \sin b \cos b + \sin^2 a \sin b \cos b + \cos^2 a \cos b \sin b + \sin^2 a \cos b \sin b]$$

$$\hat{I}_z \hat{S}_y [\sin a \sin b \cos a \sin b - \cos a \sin b \sin a \cos b + \sin a \cos b \cos a \sin b - \cos a \cos b \sin a \sin b]$$

La inspección cuidadosa de los términos que multiplican a $\hat{I}_z \hat{S}_x$ y $\hat{I}_z \hat{S}_y$ indican que estos se cancelan y únicamente permanecen los otros dos operadores que aún pueden ser simplificados a través de una serie de factorizaciones y empleando algunas identidades trigonométricas ⁴:

⁴ $\cos(x \pm y) = \cos x \cos y \mp \sin x \sin y$
 $\sin(x \pm y) = \cos x \sin y \pm \sin x \cos y$

$$\begin{aligned}
& \hat{S}_y[-\cos^2 b(\cos^2 a + \sin^2 a) + \sin^2 b(\cos^2 a + \sin^2 a)] \\
&= \hat{S}_y[-\cos^2 b + \sin^2 b] \\
&= -\hat{S}_y[\cos^2 b - \sin^2 b] \\
&= -\hat{S}_y[\cos(2b)] \\
&= -\hat{S}_y[\cos(\Omega_S t_1)]
\end{aligned} \tag{3.18}$$

y

$$\begin{aligned}
& \hat{S}_x[2 \sin b \cos b(\cos^2 a + \sin^2 a)] \\
&= \hat{S}_x[2 \sin b \cos b] \\
&= \hat{S}_x[\sin(2b)] \\
&= \hat{S}_x[\sin(\Omega_S t_1)]
\end{aligned} \tag{3.19}$$

De los resultados anteriores se concluye que el eco de espín estudiado provoca que la magnetización transversal evolucione únicamente respecto a su desplazamiento químico un tiempo equivalente a t_1 :

$$\begin{array}{c}
\hat{S}_z \\
| \\
(90^\circ)\hat{S}_x \\
\wedge \\
\text{Eco de espín } (\Omega_S t_1)\hat{S}_z \quad -\hat{S}_y \\
\searrow \quad \swarrow \\
-\hat{S}_y \quad \hat{S}_x
\end{array}$$

El análisis en papel de una secuencia de pulsos con producto de operadores puede llegar a ser una tarea complicada. Sin embargo, Güntert *et. al.* crearon una implementación del formalismo de producto de operadores en núcleos de spin- $\frac{1}{2}$ para *Mathematica* (Wolfram Research, Inc.⁵) llamado POMA el cual provee “resultados analíticos para la evolución temporal de sistemas acoplados débilmente bajo la influencia de precesión libre, pulsos selectivos y no selectivos y ciclación de fase” [38].

El eco de espín queda programado⁶ en POMA de la siguiente manera:

```

spin[1,z]//
pulse[90,{x},{1}]//
delay[t1/2,{{1,2}}]//
pulse[180,{x},{2}]//
delay[t1/2,{{1,2}}]

```

Los números se refieren a cada uno de los núcleos del sistema, en este caso 1 es carbono y 2 es hidrógeno. La instrucción `delay` incluye evolución respecto al desplazamiento y al acoplamiento $\{1,2\}$. El resultado arrojado por el programa es:

⁵<http://www.wolfram.com>

⁶Se empleó la versión 3.0 de *Mathematica*

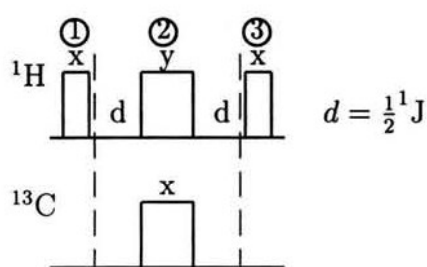
$$\{\sin[t_1(\omega_1)](I_{1x}) - \cos[t_1(\omega_1)](I_{1y})\}$$

que son los mismos que los de las ecuaciones 3.18 y 3.19

Pulso BIRD

Esta secuencia permite discriminar a los protones unidos a un núcleo magnético de los protones unidos a núcleos no magnéticos [39] y se presentó como parte de una secuencia de pulsos más grande que da como resultado un espectro totalmente desacoplado [40].

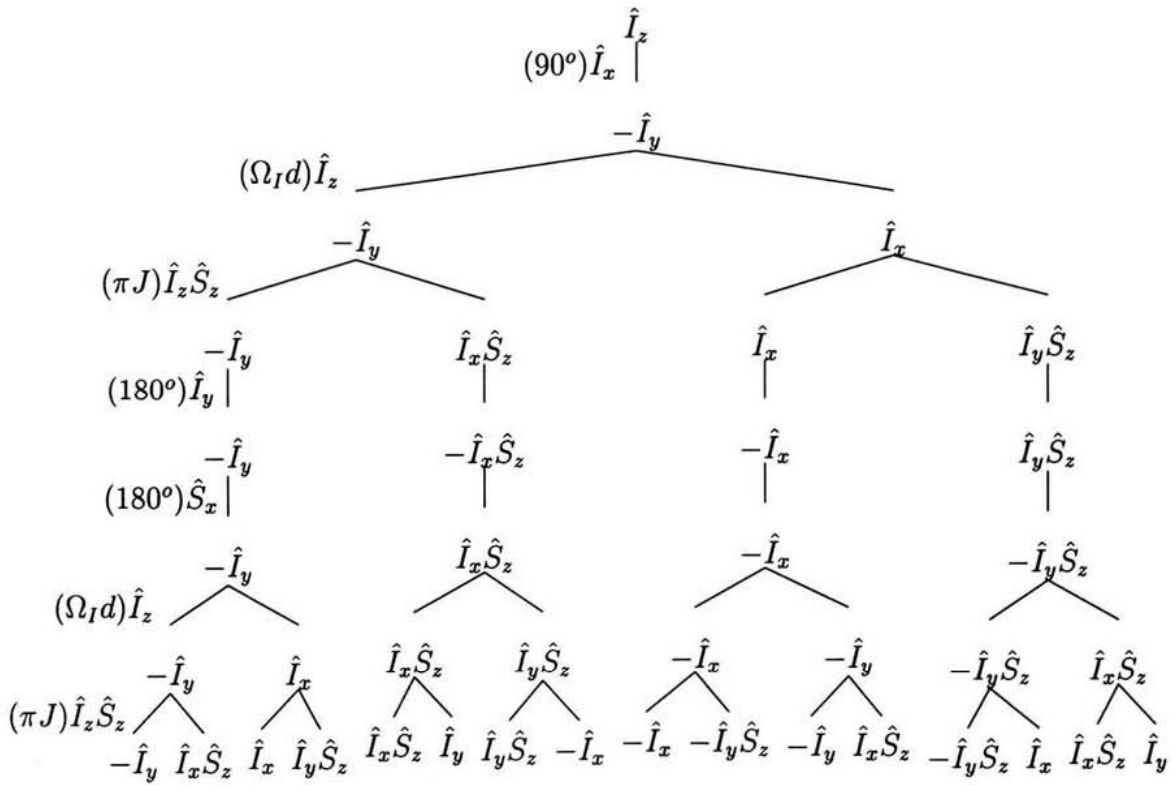
La secuencia del pulso BIRD es la siguiente:



Para su análisis, esta secuencia se dividirá en tres bloques:

1. Pulso de 90°_x sobre protón.
2. Eco de espín que como se verá, reenfoca desplazamiento químico. Este eco es espín está conformado por:
 - Evolución respecto al desplazamiento de protón y al acoplamiento durante el tiempo d .
 - Pulsos simultáneos de 180°_x sobre protón y carbono-13.
 - Evolución respecto al desplazamiento de protón y al acoplamiento durante otro tiempo d .
3. Pulso de 90°_x sobre ^1H .

Se comenzará el análisis considerando como condición inicial la magnetización de equilibrio representada por \hat{I}_z . El árbol generado hasta el final de la parte 2 de esta secuencia es:



Se obtienen 16 términos con 4 operadores diferentes que pueden ser agrupados como sigue:

$$\hat{I}_y[-\cos^2 \pi dJ \cos^2 d\Omega_I + \sin^2 \pi dJ \cos^2 d\Omega_I - \cos^2 \pi dJ \sin^2 d\Omega_I + \sin^2 \pi dJ \sin^2 d\Omega_I];$$

$$\hat{I}_x \hat{S}_z[\sin \pi dJ \cos^2 d\Omega_I \cos \pi dJ + \cos \pi dJ \cos^2 d\Omega_I \sin \pi dJ \\ + \sin \pi dJ \sin^2 d\Omega_I \cos \pi dJ + \cos \pi dJ \sin^2 d\Omega_I \sin \pi dJ];$$

$$\hat{I}_x[\cos^2 \pi dJ \sin d\Omega_I \cos d\Omega_I - \sin^2 \pi dJ \sin d\Omega_I \cos d\Omega_I \\ - \cos^2 \pi dJ \cos d\Omega_I \sin d\Omega_I + \sin^2 \pi dJ \cos d\Omega_I \sin d\Omega_I] y$$

$$\hat{I}_y \hat{S}_z[\sin \pi dJ \sin d\Omega_I \cos \pi dJ \sin d\Omega_I + \cos \pi dJ \sin d\Omega_I \sin \pi dJ \cos d\Omega_I \\ - \sin \pi dJ \cos d\Omega_I \cos \pi dJ \sin d\Omega_I - \cos \pi dJ \cos d\Omega_I \sin \pi dJ \sin d\Omega_I]$$

Las expresiones de los operadores \hat{I}_x e $\hat{I}_y \hat{S}_z$ se cancelan, mientras que las de los operadores restantes pueden simplificarse:

$$\hat{I}_y[\sin^2 \pi dJ(\cos^2 d\Omega_I + \sin^2 d\Omega_I) - \cos^2 \pi dJ(\cos^2 d\Omega_I + \sin^2 d\Omega_I)] \\ = \hat{I}_y[\sin^2 \pi dJ - \cos^2 \pi dJ] \\ = -\hat{I}_y[\cos^2 \pi dJ - \sin^2 \pi dJ] \\ = -\hat{I}_y[\cos(2\pi dJ)]$$

y

$$\begin{aligned}
& \hat{I}_x \hat{S}_z [2 \operatorname{sen} \pi dJ \cos \pi dJ (\cos^2 d\Omega_I + \operatorname{sen}^2 d\Omega_I)] \\
& = \hat{I}_x \hat{S}_z [2 \operatorname{sen} \pi dJ \cos \pi dJ] \\
& = \hat{I}_x \hat{S}_z [\operatorname{sen} (2\pi dJ)]
\end{aligned}$$

Como puede verse, al final del bloque 2, se obtienen dos operadores modulados únicamente por una función de $2\pi dJ$. Es decir que ese bloque “elimina” la evolución respecto al desplazamiento, o sea, lo reenfoca. Para terminar con el análisis del BIRD falta aplicar el último pulso de 90° sobre protón a los operadores resultantes:

$$\begin{array}{cc}
-\hat{I}_y[\cos 2\pi dJ] & \hat{I}_x \hat{S}_z[\operatorname{sen} 2\pi dJ] \\
(90^\circ) \hat{I}_x \quad \Big| & \quad \Big| \\
-\hat{I}_z & \hat{I}_x \hat{S}_z
\end{array}$$

Entonces el resultado final del pulso BIRD son los dos operadores:

$$-\hat{I}_z[\cos 2\pi dJ] \quad \text{y} \quad \hat{I}_x \hat{S}_z[\operatorname{sen} 2\pi dJ] \quad (3.20)$$

Las expresiones anteriores también son obtenidas a través de POMA. Se debe tomar en cuenta que el tiempo de evolución $d = \frac{1}{2J}$ es constante y que $2\pi dJ = \pi$. En el caso de protones unidos a ^{13}C las expresiones de la ecuación 3.20 se reducen a:

$$\begin{aligned}
-\hat{I}_z[\cos \pi] &= \hat{I}_z \\
\hat{I}_x \hat{S}_z[\operatorname{sen} \pi] &= 0
\end{aligned} \quad (3.21)$$

Si se toma en cuenta el caso de los protones unidos a ^{12}C sucede que $J = 0$ y por lo tanto $2\pi dJ = 0$, lo que trae como consecuencia que:

$$\begin{aligned}
-\hat{I}_z[\cos 0] &= -\hat{I}_z \\
\hat{I}_x \hat{S}_z[\operatorname{sen} 0] &= 0
\end{aligned} \quad (3.22)$$

De esta manera, las expresiones 3.21 y 3.22 indican que se ha podido discriminar entre los protones unidos a carbono-13 y los que lo están a carbono-12 al mandar al eje $-z$ estos últimos y dejar sobre el eje z a los primeros. El análisis vectorial [35] da el mismo resultado, aunque con la posibilidad de ser representado gráficamente.

* * * * *

Se han presentado dos ejemplos de la aplicación del producto de operadores para el análisis de secuencias de pulsos, los libros de Wimperis [34], Becker [39] y Van de ven [41], entre otros, hacen uso intensivo del formalismo para analizar las secuencias presentadas en ellos.

La secuencia propuesta en este trabajo fue analizada con el formalismo del producto de operadores a través del programa POMA.

. 4

Resultados y discusión

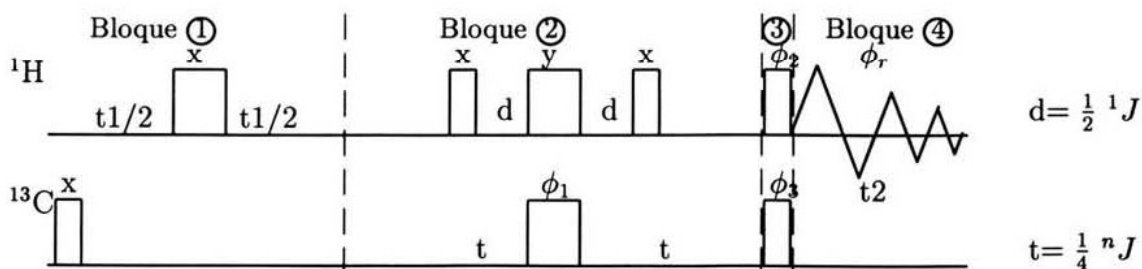
Existen *por lo menos* dos experimentos unidimensionales para medir constantes de acoplamiento ^{13}C - ^1H a larga distancia que emplean pulsos selectivos de carbono [42, 43], con buenos resultados. Conocidos estos resultados y la importancia de la determinación de las constantes de acoplamiento ^1H - ^{13}C se pensó extender esa secuencia unidimensional (selectiva) a una bidimensional para tener en un solo experimento todas las correlaciones heteronucleares a larga distancia de una molécula.

4.1. Estudio teórico de la secuencia propuesta

El experimento propuesto fue nombrado **COHLD- β** , por ser el acrónimo de Correlación Heteronuclear a Larga Distancia. En este experimento se ha colocado primero al tiempo de evolución en t_1 donde se obtienen los desplazamientos químicos de los núcleos que no serán detectados directamente, es decir, los de carbono. Posteriormente, en el tiempo de mezclado se busca que la magnetización evolucione para generar operadores con información del acoplamiento; en este bloque se deben elegir los tiempos de espera adecuados para seleccionar a los operadores derivados de interacciones a larga distancia. Finalmente, como se propone un experimento de detección indirecta, se debe asegurar que la magnetización detectada se la de protón.

4.1.1. Secuencia COHLD- β sin pulsos de gradiente

La secuencia de pulsos del experimento bidimensional propuesto es:



Si al inicio del bloque 2 se agregara un pulso selectivo de carbono y se eliminara el bloque 1, se tendría, en esencia, el experimento unidimensional de pulsos selectivos[42, 43].

Para facilitar el análisis, en la secuencia bidimensional se pueden distinguir cuatro bloques (dos de ellos que ya han sido estudiados en el capítulo anterior, sección 3.3.4):

1. **Eco de espín** (evolución respecto al desplazamiento de carbono-13). Como se estableció en el capítulo anterior, al final de este periodo se tendrá únicamente magnetización transversal de ^{13}C modulada en $t1$:

$$\hat{S}_z \xrightarrow{\text{bloque 1}} -\hat{S}_y \cos(\Omega_S t1) + \hat{S}_x \sin(\Omega_S t1)$$

2. **Evolución.** La magnetización transversal evoluciona por un periodo t , luego del cual se aplica un pulso BIRD para eliminar evolución respecto al desplazamiento químico de carbono durante todo este periodo, así como las señales de acoplamiento a un enlace de distancia, mientras que los acoplamientos a larga distancia continúan evolucionando por otro periodo t [42]. Los valores de las constantes de acoplamiento ^1H - ^{13}C a un enlace varían entre 125-250 Hz, mientras que los de las constantes a 2 y 3 enlaces lo hacen en el intervalo de -10 a 20 Hz [22]; esto trae como consecuencia que $t \gg d$. Para simplificar, se analizarán por separado los casos de núcleos de carbono e hidrógeno acoplados a uno y a n enlaces de distancia.

El bloque 2 se programó en POMA con el operador inicial $-\hat{S}_y$ y con las fases del paso 1 indicado en la tabla 4.1. Los operadores obtenidos con estas condiciones son:

$$\begin{aligned} \cos^2[2d\pi J] \cos^2[\pi t J] - \sin^2[\pi t J] & \cdot \hat{S}_y \\ - \cos[\pi t J] \sin[2d\pi J] \sin[t(wS)] & \cdot \hat{I}_z \hat{S}_x \\ + \frac{1}{2} (\sin[2\pi t J] + \cos[2d\pi J] \sin[2\pi t J]) & \cdot \hat{I}_z \hat{S}_x \\ + \cos[\pi t J] \cos[t1(w2)] \sin[2d\pi J] & \cdot \hat{I}_z \hat{S}_z \end{aligned}$$

que es el resultado para núcleos acoplados a un enlace. En el análisis del caso de núcleos acoplados a larga distancia se puede despreciar el tiempo d y entonces considerar que se aplican tres pulsos consecutivos de 90_x° - 180_y° - 90_x° sobre protón. El resultado de POMA es ¹:

$$\begin{aligned} \cos[2\pi t J n] & \cdot \hat{S}_y \\ - \sin[2\pi t J n] & \cdot \hat{I}_z \hat{S}_x \end{aligned}$$

3. **Transferencia de polarización.** Como el experimento es de detección indirecta, se requiere que exista magnetización transversal en protón. Con los pulsos simultáneos de 90° se transfiere la magnetización transversal de carbono a protón. En el caso del operador $\hat{I}_z \hat{S}_x$ ²:

$$\hat{I}_z \hat{S}_x \xrightarrow{90^\circ \hat{I}_x 90^\circ \hat{S}_y} \hat{I}_y \hat{S}_z \quad (4.1)$$

¹Para distinguir los resultados se escribió Jn en lugar de J

²Notar que este operador aparece en los dos casos de acoplamiento analizados

Pero también ocurren los cambios:

$$\hat{I}_y \hat{S}_x \xrightarrow{90^\circ \hat{I}_x 90^\circ \hat{S}_{-y}} \hat{I}_z \hat{S}_z$$

$$\hat{I}_x \hat{S}_x \xrightarrow{90^\circ \hat{I}_x 90^\circ \hat{S}_{-y}} \hat{I}_x \hat{S}_z$$

Mientras que el operador $\hat{I}_z \hat{S}_z$ no es observable, el operador $\hat{I}_x \hat{S}_z$ contiene magnetización transversal en protón y dado que proviene del caso de núcleos acoplados a un enlace, es necesario eliminarlo a través de la ciclación de fases.

4. **Detección.** Una vez realizada la transferencia de polarización se registra la respuesta de la magnetización durante t_2 .

Ciclación de fases

Tabla 4.1: Ciclación de fases de la propuesta

paso	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_r	paso	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_r
1	x	x	-y	x	9	x	-x	y	x
2	y	x	-y	-x	10	y	-x	y	-x
3	-x	x	-y	x	11	-x	-x	y	x
4	-y	x	-y	-x	12	-y	-x	y	-x
5	x	y	-y	y	13	x	-y	y	y
6	y	y	-y	-y	14	y	-y	y	-y
7	-x	y	-y	y	15	-x	-y	y	y
8	-y	y	-y	-y	16	-y	-y	y	-y

Una ciclación de fases conveniente es aquella que sume todos los operadores $\hat{I}_y \hat{S}_z$ y al mismo tiempo elimine todos los $\hat{I}_x \hat{S}_z$. Con la ciclación de fases de la tabla 4.1 se encuentra que los pasos 1, 2, 3, 4, 13, 14, 15 y 16 dan lugar a:

$$-\{\cos[\pi t J] \operatorname{sen}[2d\pi J] \operatorname{sen}[t(wS)]\} \cdot \hat{I}_z \hat{S}_x$$

mientras que en los pasos 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 se obtiene:

$$+\{\cos[\pi t J] \operatorname{sen}[2d\pi J] \operatorname{sen}[t(wS)]\} \cdot \hat{I}_z \hat{S}_x$$

que sumados se eliminan mutuamente.

Adicionalmente, en los ciclos 1, 3, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 se obtiene

$$+\{\cos[\pi t J] \cos[t_1(wS)] \operatorname{sen}[2d\pi J]\} \cdot \hat{I}_z \hat{S}_z$$

que se elimina con el resultado de los ciclos 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13 y 15:

$$-\{\cos[\pi t J] \cos[t_1(wS)] \operatorname{sen}[2d\pi J]\} \cdot \hat{I}_z \hat{S}_z$$

En el caso del operador $\hat{I}_y\hat{S}_z$, los resultados de los pasos 1 a 16 de los núcleos acoplados a uno y a n enlaces están expresados en las ecuaciones 4.2 y 4.3 respectivamente:

$$\frac{1}{2}(\text{sen}[2\pi tJ] + \cos[2d\pi J]\text{sen}[2\pi tJ]) \cdot \hat{I}_z\hat{S}_x \quad (4.2)$$

$$\text{sen}[2\pi tJn] \cdot \hat{I}_z\hat{S}_x \quad (4.3)$$

Cabe señalar que el hecho de que $d = 0.5J$ y por lo tanto $\cos[2d\pi J] = \cos[\pi] = -1$ tiene como consecuencia la eliminación de las señales provenientes de protones acoplados a carbono a un enlace de distancia. Por el otro lado, como $t = 0.25Jn$, la ecuación 4.3 se reduce a $\hat{I}_y\hat{S}_z$ porque $\text{sen}[2t\pi Jn] = \text{sen}[\pi/2] = 1$.

En resumen, la ciclación de fases elimina a los operadores $\hat{I}_z\hat{S}_z$ y $\hat{I}_x\hat{S}_z$ y suma al operador $\hat{I}_y\hat{S}_z$ que en el caso de núcleos acoplados directamente se destruye debido al tiempo de evolución $2d$ y para núcleos acoplados a larga distancia se maximiza por el tiempo de evolución $2t$.

La secuencia de pulsos completa, incluyendo la ciclación de fases, se programó en POMA y los operadores resultantes fueron únicamente $\hat{I}_y\hat{S}_z$, \hat{S}_x y \hat{S}_y . Como se ha expresado anteriormente, la atención se centra únicamente en el operador $\hat{I}_y\hat{S}_z$ que al tener un elemento transversal en I inducirá una señal en antifase. La función que afecta a $\hat{I}_y\hat{S}_z$ es:

$$\hat{I}_y\hat{S}_z \cdot \left\{ \frac{1}{2} \cos[t1\Omega_S] \text{sen}[2\pi tJ_{IS}] (1 + \cos[2d\pi J_{IS}]) \right\} \quad (4.4)$$

Ahora, en el caso de núcleos acoplados a 1 enlace de distancia ya se sabe que $\cos[2d\pi J_{IS}] = -1$ por lo que la expresión 4.4 se reduce a 0. En el caso de acoplamiento a larga distancia, $\cos[2d\pi J_{IS}] \approx 0$ y $\text{sen}[2\pi tJ_{IS}] = 1$ por lo que la expresión 4.4 se reduce a:

$$\hat{I}_y\hat{S}_z \cdot \left\{ -\frac{1}{2} \cos[t1\Omega_S] \right\}$$

Entonces el operador $\hat{I}_y\hat{S}_z$ evolucionará durante el tiempo de adquisición (t_2) para inducir una señal en ^1H modulada por el término $\cos[t1\Omega_S]$ que contiene la información del desplazamiento químico del carbono-13 al que se encuentra acoplado a larga distancia. Es decir, en el espectro bidimensional existirá una señal en cada una de las coordenadas de desplazamiento químico del protón y del carbono-13 acoplados de esa manera.

4.1.2. Secuencia COHLD- β con pulsos de gradiente

El empleo de los pulsos de gradiente es una alternativa a la ciclación de fases, por ello se buscaron las posiciones adecuadas para colocar gradientes dentro de la secuencia propuesta. Para distinguir a la secuencia propuesta que emplea gradientes de pulso, se le nombrará **gCOHLD- β** .

Rutas de transferencia de coherencia y selección de coherencia

Un diagrama de ruta de transferencia de coherencia es una forma gráfica de mostrar la coherencia que se desea generar a lo largo de una secuencia de pulsos, el cual tiene las siguientes características [34]:

- Comienza con el orden de coherencia $p = 0$ y por definición la adquisición tiene $p = -1$.
- En los intervalos de precesión libre las coherencias no sufren cambios.
- Un pulso de 90° cambia en un orden de coherencia todos los órdenes posibles. El pulso de 180° realiza el siguiente cambio: $p \rightarrow -p$.
- Muestra únicamente la ruta de transferencia de coherencia deseada durante la secuencia de pulsos.

Inserción de los gradientes

Sabiendo que la adquisición tiene coherencia -1 y que la transferencia de polarización de carbono a protón se realiza con los pulsos simultáneos de 90° previos a la adquisición, se consideró que los gradientes debían colocarse entre esos bloques para asegurar la selección de las señales provenientes de dicha transferencia. Así, para seleccionar la ruta $+1(^{13}\text{C}) \rightarrow -1(^1\text{H})$, se debe determinar la naturaleza de los gradientes a emplear.

Si se colocan dos gradientes g_3 y g_4 entre los pulsos simultáneos de 90° la fase total de la ruta deseada es:

$$\phi = 1\gamma_C B_{g3}\tau_3 - 1\gamma_H B_{g4}\tau_4$$

donde τ_3 y τ_4 son la duración de los pulsos de gradiente

La selección de la ruta deseada se logra garantizando que la fase total del sistema sea igual a cero, por lo que

$$\gamma_C B_{g3}\tau_3 = \gamma_H B_{g4}\tau_4 \quad (4.5)$$

Como se ve en la ecuación anterior, existen dos variables independientes: la duración del gradiente τ_i y la fuerza del gradiente B_{gi} . Si decidimos que la duración del pulso sea la misma, la ecuación 4.5 se reduce a:

$$\gamma_C B_{g3} = \gamma_H B_{g4}$$

La relación entre la fuerza de cada gradiente está determinada por las constantes giromagnéticas de los núcleos involucrados:

$$\begin{aligned} \frac{B_{g3}}{B_{g4}} &= \frac{\gamma_H}{\gamma_C} \approx 4 \\ \therefore B_{g3} &= 4B_{g4} \end{aligned}$$

Entonces, si el gradiente g_3 es 4 veces más intenso que el gradiente g_4 y ambos tienen la misma duración, se asegura la selección de coherencia entre ^1H y ^{13}C indicada en la figura 4.1.

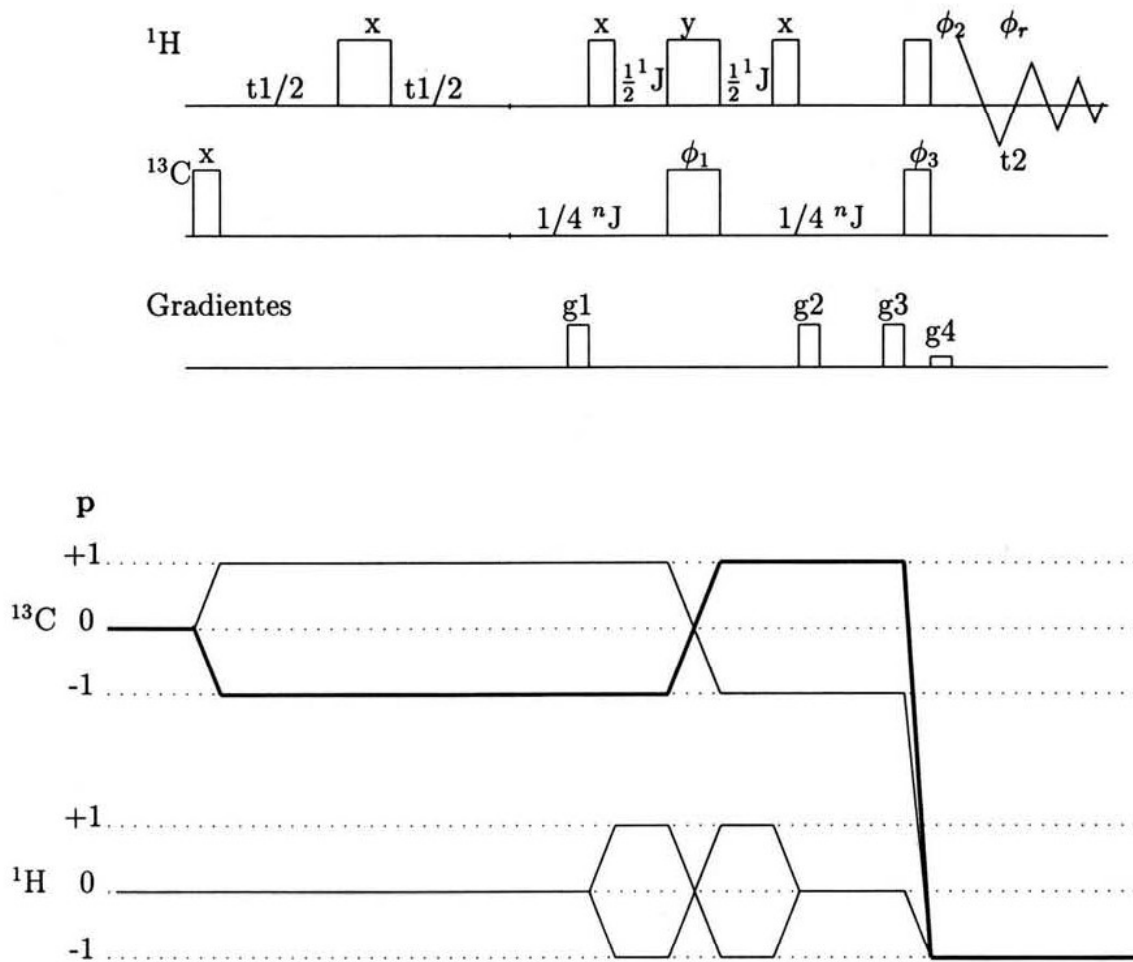


Figura 4.1: Ruta de transferencia de coherencia de la secuencia propuesta con gradientes. La línea sólida es la ruta global y la línea gruesa es la ruta seleccionada con los gradientes indicados en la secuencia de pulsos.

Si adicionalmente se desea seleccionar la transferencia de coherencia $-1(^{13}\text{C}) \rightarrow +1(^{13}\text{C})$, con el fin de seleccionar únicamente la magnetización de carbono, se debe cumplir que:

$$-\gamma_C B_{g1} \tau_1 + \gamma_H B_{g2} \tau_2 + \gamma_C B_{g3} \tau_3 - 1 \gamma_H B_{g4} \tau_4 = 0$$

Imponiendo la condición de que todos los pulsos tengan la misma duración, la ecuación anterior se resuelve cuando $B_{g1} = B_{g2} = B_{g3} = 4B_{g4}$. En la figura 4.1 se muestra la ruta de transferencia de coherencia deseada con la secuencia de pulsos propuesta y la posición de los cuatro gradientes calculados.

4.2. Descripción del experimento gs-HMBC

Para comparar los resultados de la secuencia propuesta, se escogió el experimento gs-HMBC[44], debido a que ambos experimentos emplean gradientes, son de detección indirecta y están diseñados para correlacionar heteronúcleos acoplados a larga distancia. La ciclación de fases del gs-HMBC [52] está en la tabla 4.2 y su secuencia de pulsos, en la figura 4.2.

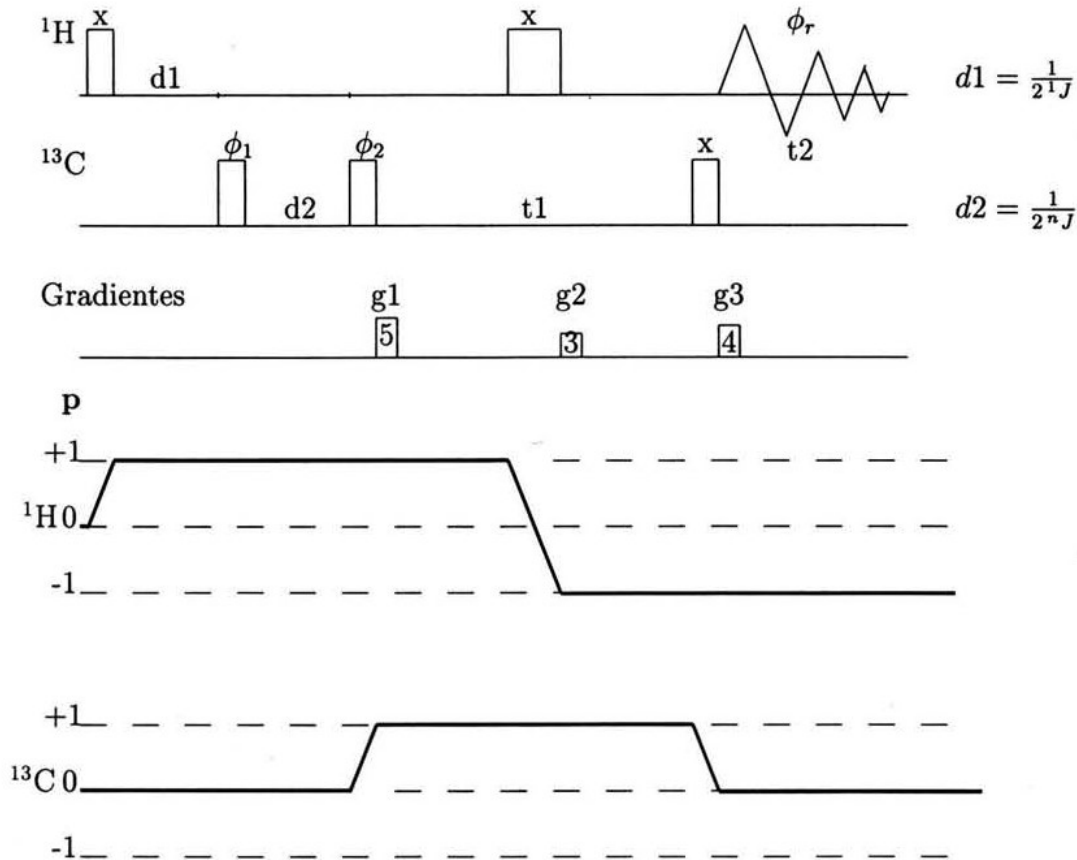


Figura 4.2: Secuencia de pulsos gs-HMBC

Tabla 4.2: Ciclación de fases del gs-HMBC.

paso	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_r
1	x	x	x
2	x	-x	-x
3	-x	x	x
4	-x	-x	-x

El primer pulso de $(90^\circ)\hat{I}_x$ crea magnetización transversal de protón. El tiempo de evolución d_1 genera magnetización en antifase del acoplamiento a un enlace de distancia que es convertida a coherencia múltiple con el primer pulso de 90° sobre ^{13}C . Por otro lado, la evolución de la magnetización asociada con acoplamientos de largo alcance durante este tiempo puede despreciarse, por lo

que el primer pulso de carbono no influye. Durante $d2$ hay evolución del acoplamiento a larga distancia hasta tener magnetización en antifase, donde el segundo pulso en ^{13}C la convierte en coherencia múltiple. Sigue un eco de espín donde únicamente hay evolución respecto al desplazamiento químico del carbono. Con el tercer pulso de 90° sobre carbono se recupera la magnetización en antifase del protón ($\hat{I}_x\hat{S}_x \rightarrow \hat{I}_x\hat{S}_z$) y finalmente se adquiere el FID [39].

La coherencia no deseada de los acoplamientos a un enlace de distancia es eliminada con la ciclación $+x, -x$ del primer pulso en ^{13}C sin cambiar la fase del detector. Las señales de los protones que no están acoplados a larga distancia con ^{13}C son removidos por la ciclación de fase del segundo pulso de carbono.

Respecto a los gradientes, asumiendo que la duración de los pulsos es la misma para todos, la selección de la coherencia indicada en la figura 4.2 se lleva a cabo cuando se cumple que:

$$(\gamma_H + \gamma_C)B_{g1} + (-\gamma_H + \gamma_C)B_{g2} - \gamma_H B_{g3} = 0$$

esta ecuación tiene una solución cuando $B_{g1} : B_{g2} : B_{g3} = 5 : 3 : 4$

4.3. Procesamiento de los espectros

Una vez que se obtuvo la secuencia de pulsos con una ciclación de fases considerada adecuada, se procedió a implementarla en un equipo Varian Unity Plus 500. Por su disponibilidad, su contenido de interacciones $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ a larga distancia y su aplicación frecuente como compuestos modelo [45-50], el mentol (1) y la estricnina (2) fueron seleccionados para probar la secuencia de pulsos.

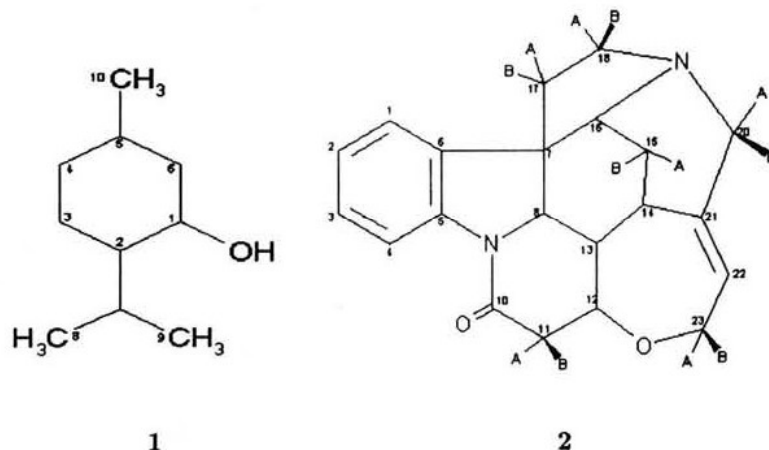


Figura 4.3: Compuestos de prueba

Se propuso un experimento que no fuera de fase sensible porque de este modo se obtiene una ciclación de fases lo menos extensa posible. Los espectros de los experimentos que no son de fase sensible se presentan en modo absoluto [19]. Aunque estos espectros no funcionan para casos que requieren de alta resolución, son más fáciles de procesar y manipular, por lo que son útiles para trabajo rutinario [51]. Por otro lado, el experimento HMBC tampoco es de fase sensible [52].

La secuencia de pulsos propuesta no es de fase sensible porque únicamente se adquiere modulación en $[\cos \Omega t_1]$, por ello la transformada de Fourier en la dimensión $t_1 \rightarrow F_1$ debe ser real y no compleja.

Los espectros se procesaron en una computadora personal con el programa MestRe-C 2D³ versión 1.11c para Windows. Los datos del procesamiento de todos los espectros son:

Puntos en t_1 (con *zero filling*): 2048

Puntos en t_2 (con predicción lineal): 512

Función de apodización en ambas dimensiones: senoidal

Modo de presentación de F_1 : absoluto.

Los parámetros dimensionales de adquisición de los espectros fueron los siguientes:

- Incrementos en F_1 : 256
- Número de transientes:
 - 8 (gs-HMBC)
 - 256 (propuesta)
- Tiempo de adquisición:
 - Estricnina gs-HMBC(0.29 s) propuesta (0.50 s)
 - Mentol gs-HMBC(0.31 s) propuesta (0.41 s)
- Ventanas espectrales:
 - Estricnina F_1 - 19540 Hz F_2 - 5035 Hz
 - Mentol F_1 - 10306 Hz F_2 - 2506 Hz

4.4. Espectros obtenidos

4.4.1. Experimento gs-HMBC

Los espectros gs-HMBC de ambos compuestos se muestran en las figuras 4.4 y 4.5. La interpretación del espectro de estricnina se apoyó en las asignaciones de Stelten y Leibfritz [53] y la del espectro de mentol, en las de O. Yáñez [54]. En los espectros se encuentran señales en los desplazamientos químicos de los núcleos de ^1H y ^{13}C acoplados a 2 y 3 enlaces de distancia.

³www.mestrec.com

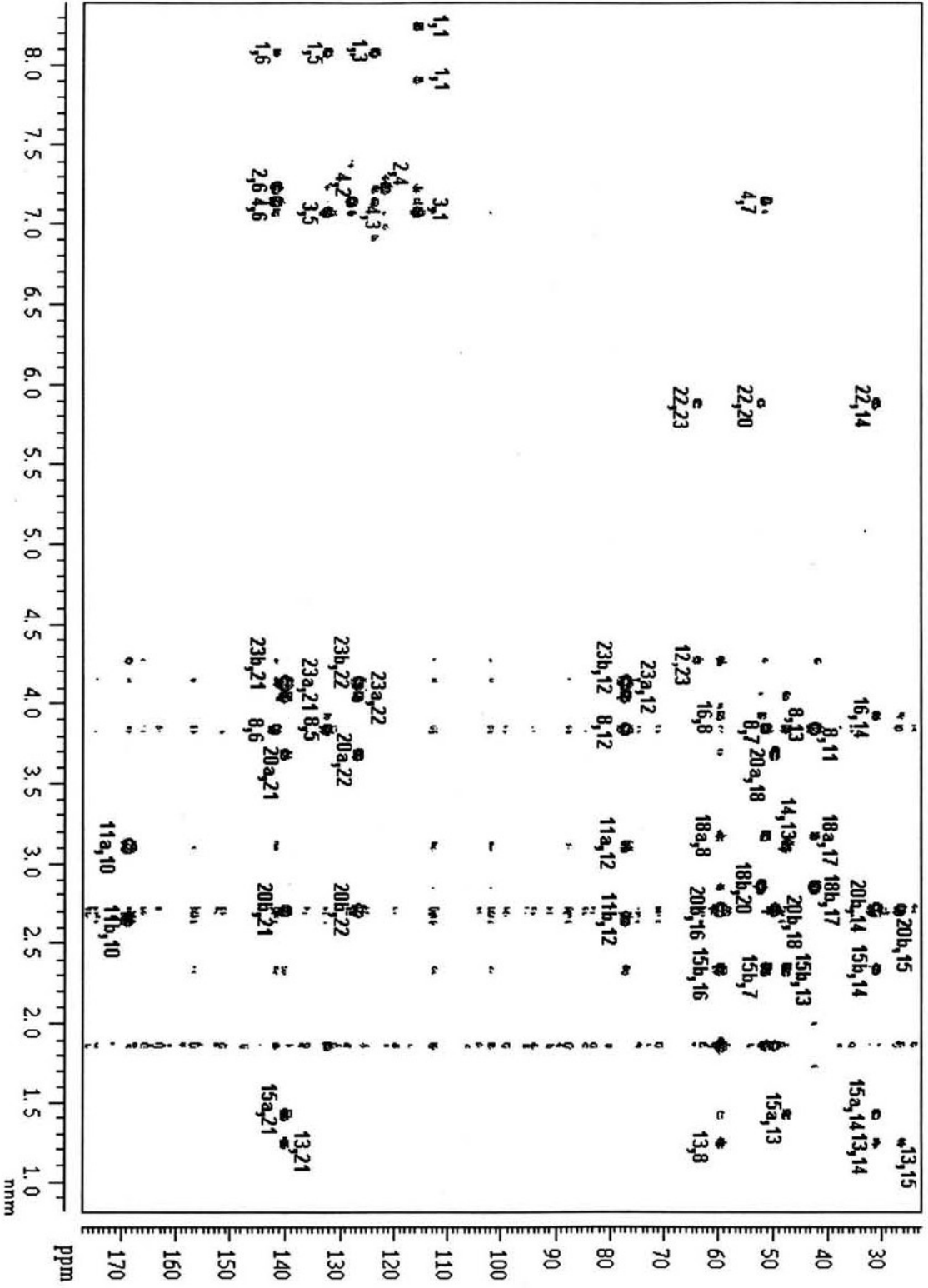


Figura 4.4: Espectro gS-HMBC de la estricina. La nomenclatura de las asignaciones que se seguirá en todos los espectros mostrados es del tipo A,B. A se refiere al átomo de hidrógeno y B al de carbono correlacionados, de acuerdo a la numeración de la figura 4.3.

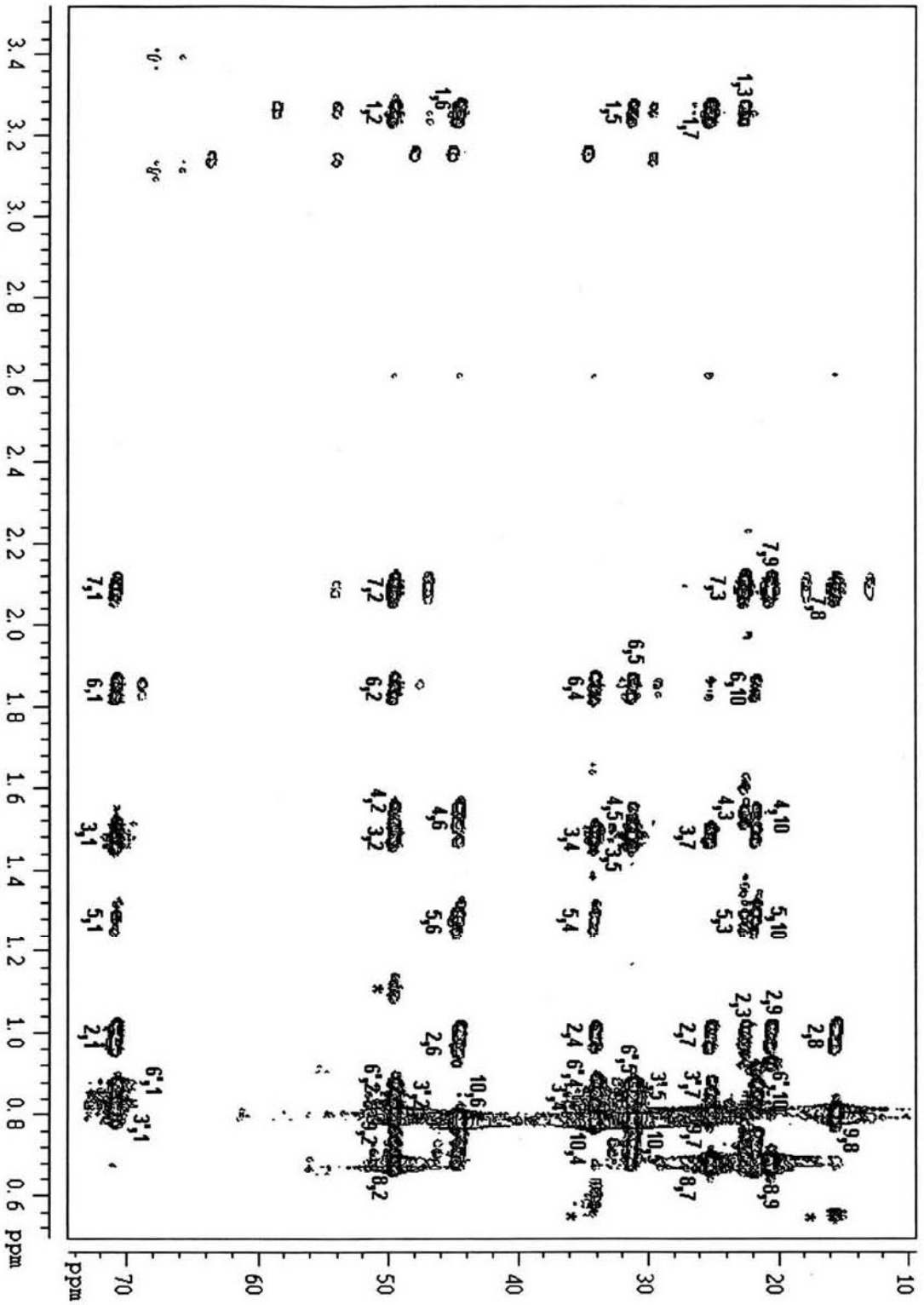


Figura 4.5: Espectro gs-HMBC del mentol. La nomenclatura es la indicada en la figura 4.4

4.4.2. Experimento COHLD- β

Experimento sin gradientes de pulso

En el caso del experimento propuesto, primero se probó la secuencia sin gradientes. El espectro de este experimento se muestra en la figura 4.6, donde puede verse que presenta muchos artefactos, principalmente unos que son paralelos a F1, que impiden su interpretación. Los artefactos que corren paralelos a F1 a la misma frecuencia de un pico de resonancia son conocidos usualmente como “ruido t1”. Estos artefactos tienen dos causas: la fluctuación aleatoria de la línea base y la modificación de la posición de la línea base debida a la presencia de las señales de resonancia [37].

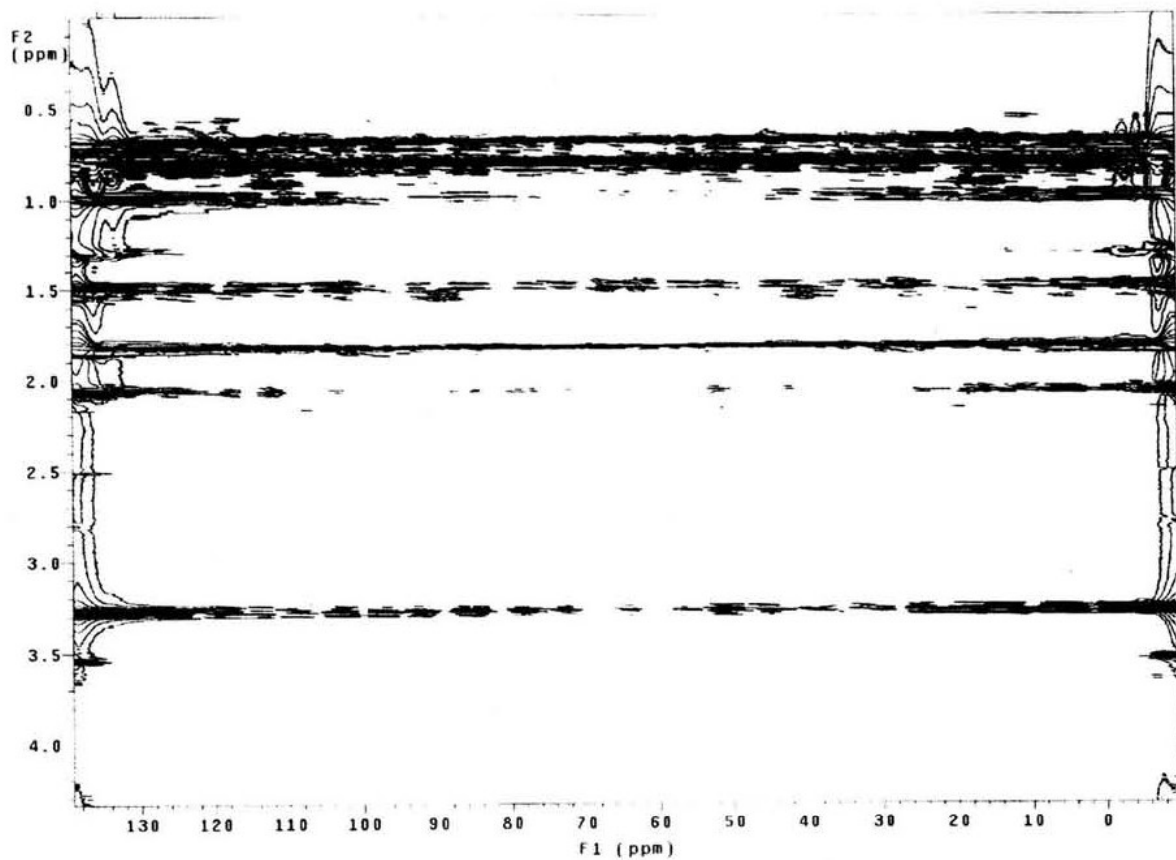


Figura 4.6: Espectro COHLD- β del mentol.

Las fuentes generadoras de ruido t1 son, según Mehlkopf *et. al.*, de tipo instrumental [55]:

- Variaciones del ángulo de rotación de los pulsos de radiofrecuencia.
- Variaciones de la fase de los pulsos de radiofrecuencia.
- Variaciones del intervalo entre las operaciones de adquisición.
- Inestabilidades en la relación campo-frecuencia.

- (e) Modulación en amplitud y fase debidas a la rotación de la muestra.
- (f) Variaciones en la homogeneidad del campo magnético.
- (g) Falta de pureza espectral en las frecuencias de referencia para los receptores.
- (h) Capacidad limitada en la conversión analógica-digital.
- (i) Inestabilidades en la ganancia del receptor y en la fase del receptor.

Durante el desarrollo del experimento no se giró la muestra, con lo que se descarta la fuente (e). Respecto a los otros incisos, no existe ninguna evidencia para determinar la fuente generadora porque el desempeño del equipo con otras secuencias de pulsos (incluso con la secuencia propuesta con gradientes de pulso, donde no se cambiaron ni la ciclación de fase ni los parámetros de adquisición) era adecuado.

Para disminuir el ruido t_1 debido a (c), se propone la introducción de algunos ciclos que no sean detectados antes de comenzar el experimento real, o realizar decrementos en t_1 , es decir, comenzar con el valor máximo [55].

También Nuzillard y Freeman encontraron que el ruido t_1 se podía reducir con un sobre muestreo en la dimensión t_1 a cambio de una disminución en el número de transientes[56]. Cuando realizaron un experimento HMBC con 2048 incrementos en t_1 y 8 transientes el ruido t_1 disminuyó apreciablemente respecto a un espectro HMBC obtenido con 128 incrementos de t_1 y 128 transientes.

En el caso del COHLD- β , un cambio de parámetros similar daría como resultado un experimento de duración 8 veces mayor al original. De ahí que esta alternativa no sea viable.

Experimento con gradientes de pulso

Como el empleo de gradientes ha permitido eliminar artefactos de ruido t_1 [57], se decidió probar la secuencia propuesta con los gradientes g_3 y g_4 de la figura 4.1. En el espectro de la figura 4.7, es notable que: los artefactos debidos al ruido t_1 disminuyeron a tal grado que es posible distinguir las señales de resonancia; existen correlaciones que no son visibles en el espectro (tales como las señales marcadas con el símbolo =); existen señales adicionales a las de los espectros gs-HMBC (marcadas en la figura con el símbolo +). Respecto a estas últimas, se caracterizan por aparecer como un doblete sobre el eje de ^1H cuya diferencia de frecuencia entre los máximos es del orden de la magnitud de la constante de acoplamiento a un enlace de distancia. Adicionalmente, a la mitad de la distancia (sobre el eje de ^1H) entre los máximos y a lo largo del eje de ^{13}C aparecen señales atribuidas a correlaciones de larga distancia. Lo anterior indica que esos dobletes son debidos a los núcleos acoplados a un enlace de distancia.

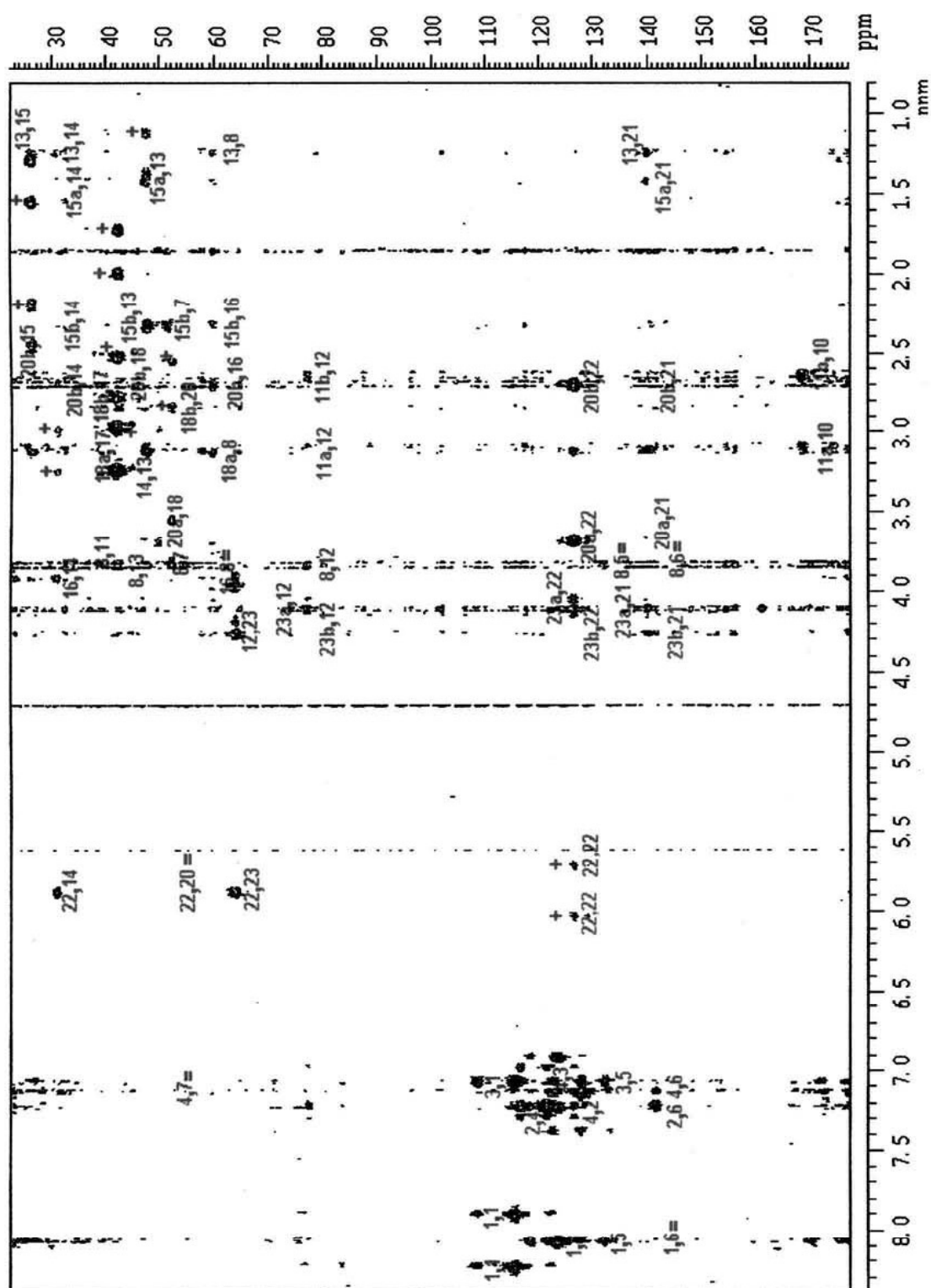


Figura 4.7: Espectro gCOHLD- β de la estricnina. Se emplearon los pulsos de gradiente g3 y g4 de la figura 4.1.

La presencia de las señales de correlación a un enlace impide una asignación inequívoca de algunas correlaciones porque se traslapan con las señales debidas a interacciones de largo alcance, como es el caso de las correlaciones H13-C15, H15a-C13 y H18a-C17 marcadas con un asterisco en la figura 4.8. También se presentan algunos problemas en la asignación de las correlaciones de los carbonos 16 y 8 porque las señales no son distinguibles del ruido.

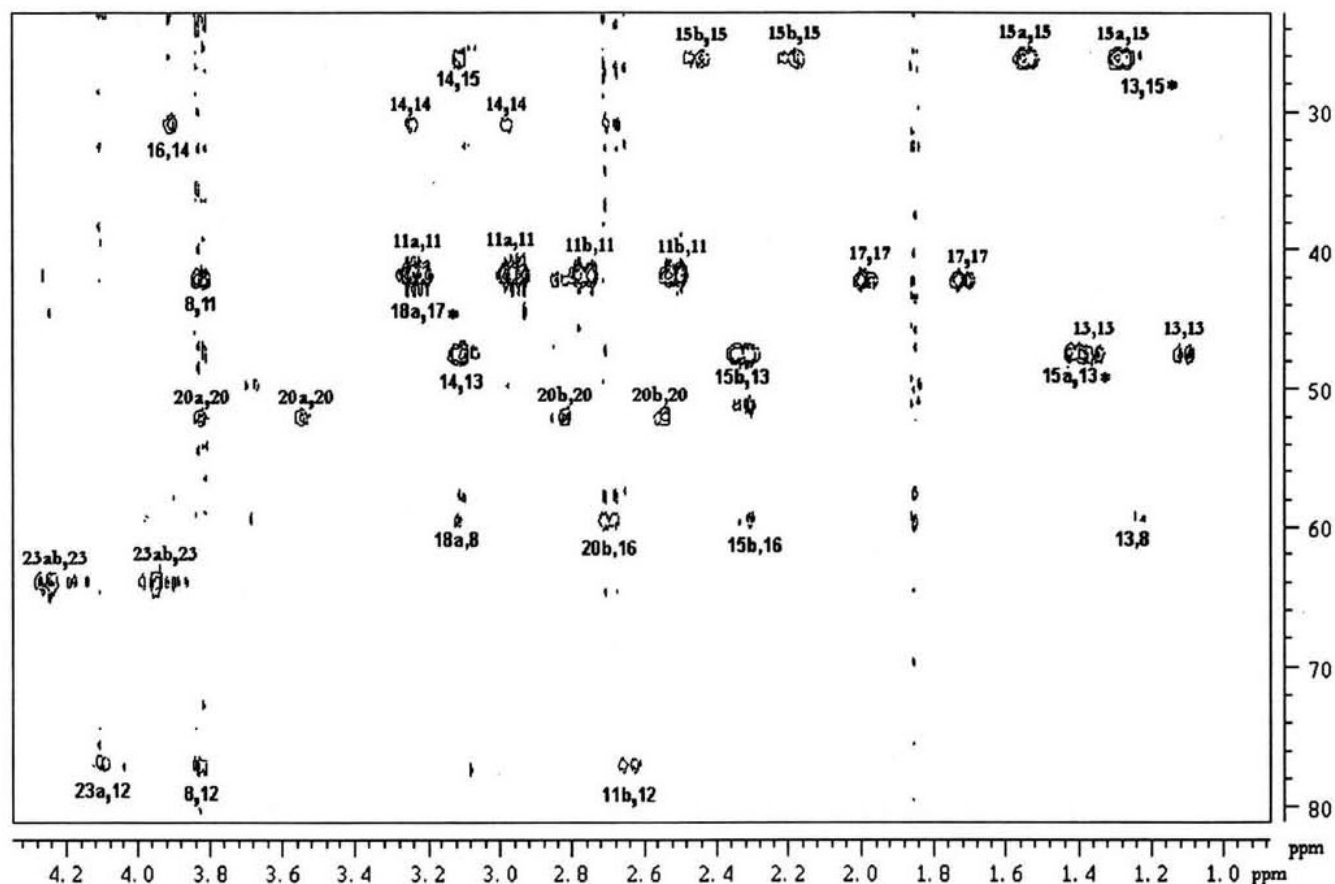


Figura 4.8: Detalle del espectro gCOHLD- β de la estricnina. Existe un traslape entre los artefactos debidos al acoplamiento a un enlace y algunas señales de correlación a larga distancia.

Para el mentol se procedió a probar la secuencia con los 4 gradientes y evaluar si se lograban eliminar las correlaciones a un enlace; hecho que no se logró. Sin embargo, de manera general, se logró disminuir aún más al ruido t1; excepto en el caso de las señales muy intensas debidas a los metilos.

En este espectro, la asignación de las señales debidas al acoplamiento a un enlace es en algunos casos más sencilla porque se encuentran alejadas de las regiones con alta densidad de señales, además de que el número de núcleos en esta molécula es menor respecto a la estricnina. En la figura 4.9 se presenta el espectro obtenido.

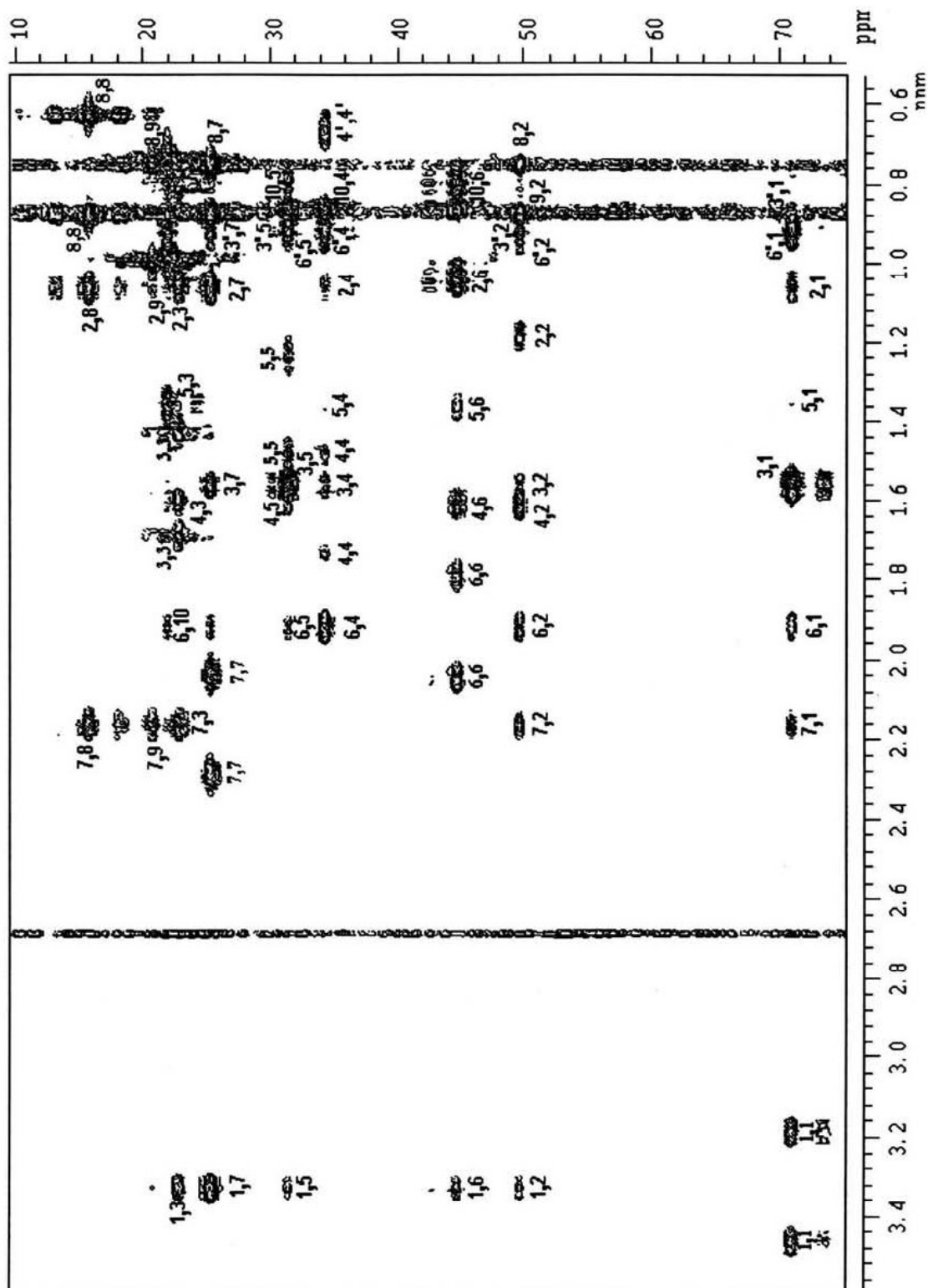


Figura 4.9: Espectro gCOHLD- β del mentol con los 4 pulsos de gradiente calculados.

4.5. Análisis de los espectros

4.5.1. Correlaciones a uno y a n enlaces

Como se ha visto, los principales artefactos presentes en el gCOHLD- β son las señales de los núcleos acoplados a un enlace de distancia, lo que trae como consecuencia que la dificultad para interpretar los espectros sea proporcional al número de núcleos de la molécula y también al grado de aglomeramiento de las señales.

Las constantes de trabajo usadas para los tiempos de espera fueron, tanto en los experimentos gs-HMBC como en el propuesto, los siguientes:

$$J = 140 \text{ Hz} , \text{ es decir, } d = 0.0036 \text{ s}$$

$$J_n = 9 \text{ Hz} \qquad t = 0.2778 \text{ s}$$

Con los datos anteriores, en la figura 4.10 se encuentran las gráficas, en ciertos intervalos de J , del producto de las funciones dependientes de t , d y J que multiplican al operador observable en la ecuación 4.4. Estas gráficas se realizaron para determinar, por un lado si la forma de la función era tal que no lograba eliminar las señales de los núcleos acoplados a un enlace y por el otro para confirmar que la función tenía valores máximos en el caso de núcleos acoplados a larga distancia.

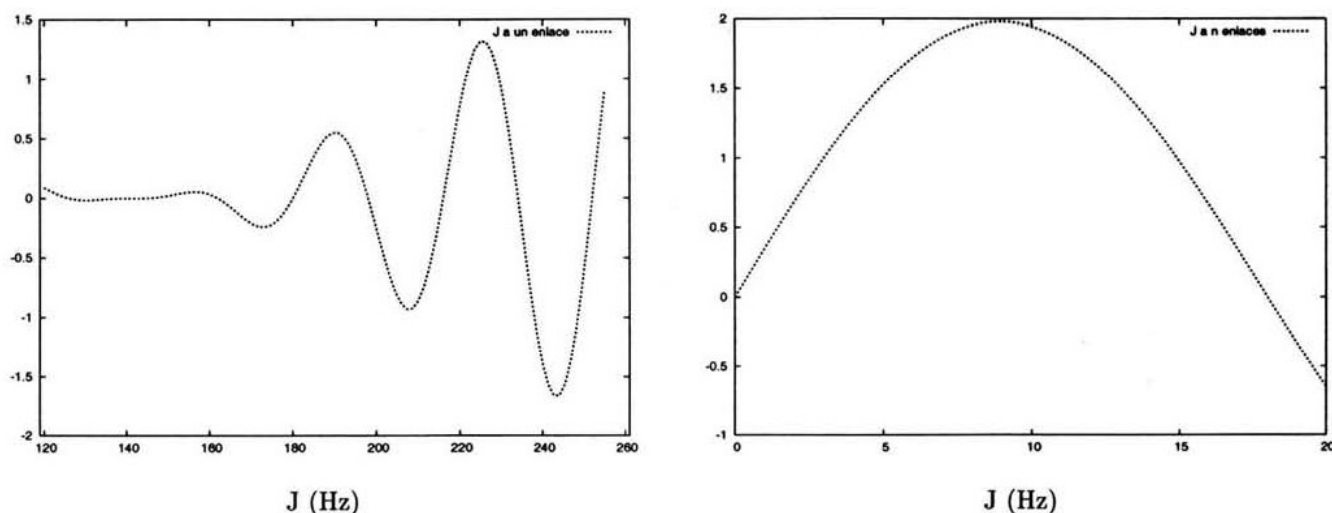


Figura 4.10: Gráfica de la función $\sin[2t\pi J](1 + \cos[2d\pi J])$ para los intervalos de constantes de acoplamiento a un enlace (izquierda) y n enlaces (derecha).

En el intervalo $3 < J < 15$ (gráfica derecha de la figura 4.10) la función toma valores entre 1 y 2, justificando así que en los espectros gCOHLD- β se vean correlaciones a larga distancia. En el caso de los valores de J a un enlace, la función calculada en $120 < J < 180$ (y en otros intervalos menos extensos de la gráfica de la izquierda) cae entre -0.016 y 0.2. Lo que predice esta gráfica es que si bien no se llegará a eliminar completamente la señal, según el resultado del producto de operadores, se debería esperar que no fuera muy intensa. A pesar de la observación experimental

de que la intensidad de las señales es proporcional al valor de la constante de acoplamiento – hecho que puede contribuir a la observación de los artefactos–.

En la figura 4.11 se muestran dos espectros unidimensionales de ^1H tomados a lo largo del desplazamiento del carbono 14 de la estricnina. A la izquierda está el trazo del gs-HMBC y a la derecha el de la propuesta. En este último, marcadas con asterisco están las señales debidas a la correlación heteronuclear a un enlace. Nótese que en este caso aparecen todas las señales de correlación de largo alcance.

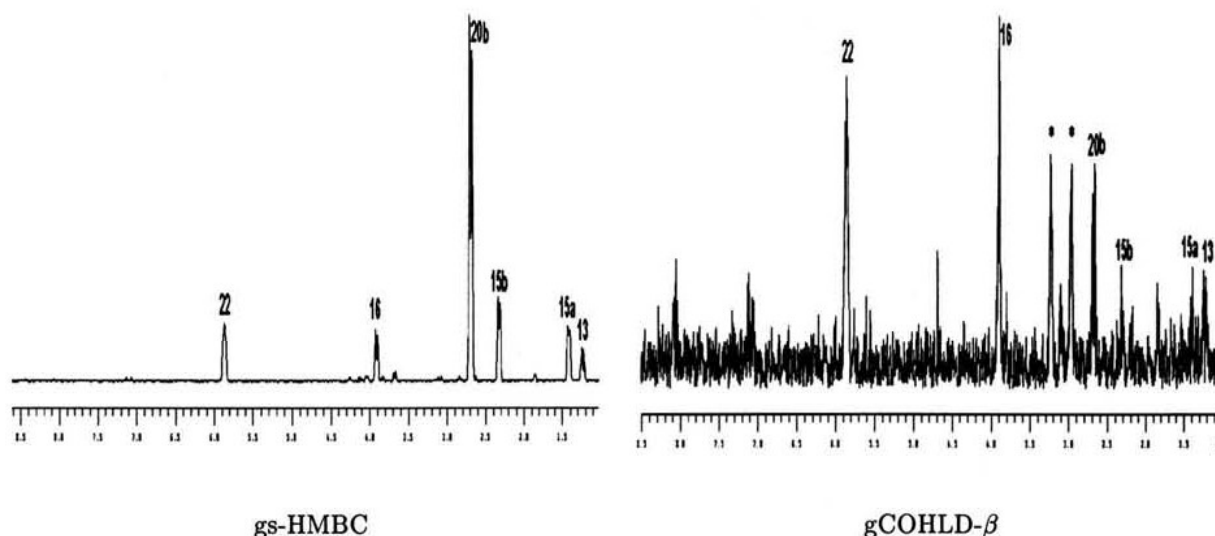


Figura 4.11: Trazos unidimensionales de ^1H tomados en $\delta_1 = 31.47$ ppm de los espectros de estricnina. Los asteriscos indican señales debidas al acoplamiento a un enlace de distancia

Entre las diferencias remarcables de los dos trazos se puede mencionar que, mientras que la señal más intensa del gs-HMBC es la del hidrógeno 20b, en el gCOHLD- β es la debida al hidrógeno 16. Este hecho se puede explicar con los resultados de la gráfica izquierda de la figura 4.10: Las constantes de acoplamiento a larga distancia entre los hidrógenos 13, 15a, 15b, 20b, 16 y 22 con C14 son respectivamente 4.7, 4.8, 3.2, 5.5, 6.4 y 8.9 [43]; los valores de la función calculada que les corresponden son 1.45, 1.48, 1.05, 1.6, 1.7 y 1.97. De ahí que las señales más intensas sean las correspondientes a los hidrógenos 20b, 16 y 22 como se observa en el trazo del gCOHLD- β .

Se debe considerar que los acoplamientos a un enlace representan una complicación porque completan más de un ciclo durante los largos tiempos de espera (calculados con las constantes de largo alcance) y su fase final puede impactar negativamente en la intensidad de la señal [58].

El trabajo futuro sobre la secuencia propuesta podría considerar dos estrategias: cambio de la ciclación de fases u optimización de los tiempos de espera.

La primera propuesta estaría basada en la búsqueda de las fases de los pulsos que hagan posible que los operadores que llevan la información a uno y a varios enlaces sean distintos y susceptibles de eliminación, los primeros y adición, los segundos. La ciclación actual permite que invariablemente se sume parte de la información debida al acoplamiento a un enlace y por lo tanto, la eliminación apropiada de dichas señales se sostiene únicamente en que el término $(1 + \cos[2\pi dJ])$ se aproxime a cero; lo que se cumple teórica, pero no experimentalmente.

La segunda estrategia surge al reconocer que la función estudiada (tomada de la expresión 4.4) es la más simple, por que considera que sólo existe un acoplamiento cuando en realidad, cada núcleo de carbono tiene múltiples interacciones de diversa magnitud; por lo que esta expresión se hará más compleja al incluir los efectos de los acoplamientos adicionales [59]. Entonces tendría que evaluarse la viabilidad de adaptar, por ejemplo, la ecuación propuesta por Schenker y Philipsborn para los experimentos INEPT y DEPT [60] para calcular los mejores valores de nJ para calcular los tiempos de espera y para eliminar las modulaciones de la intensidad de la señal debidas a los acoplamientos a un enlace [61, 62].

Un tercer procedimiento para resolver el problema de los artefactos estaría relacionado con el estudio de la viabilidad del cambio de posición de algunos pulsos en la secuencia propuesta. Por ejemplo, colocar primero el BIRD y luego el tiempo de espera en función de t ; pero con esto se estaría proponiendo, de hecho, crear una nueva secuencia de pulsos.

4.5.2. Eliminación de las señales de ${}^1\text{H}$ unido a ${}^{12}\text{C}$

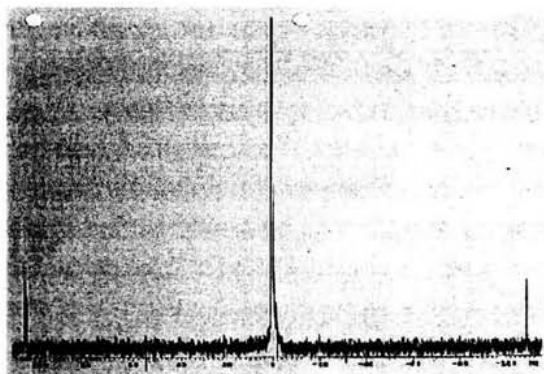


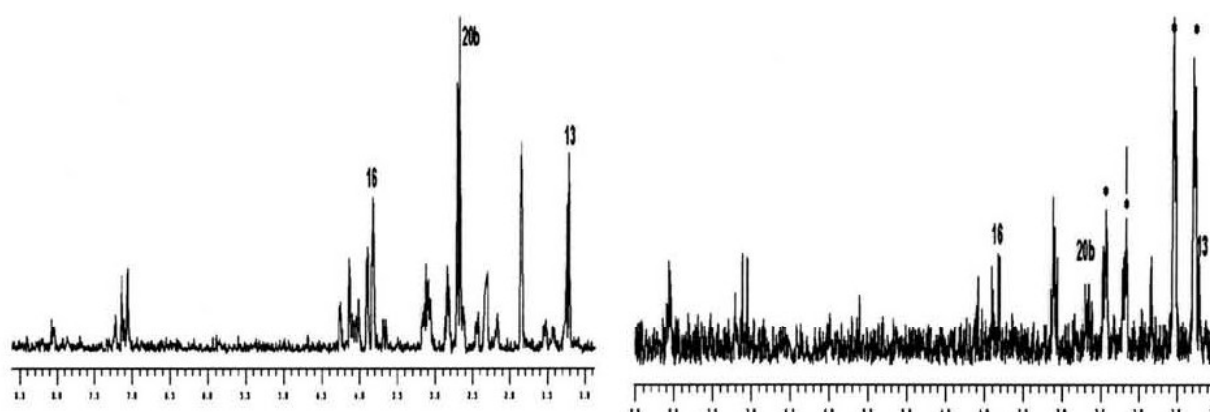
Figura 4.12: Satélites de ${}^{13}\text{C}$. Tomada de <http://bouman.chem.georgetown.edu/nmr/nuts/shims.htm>

Por la abundancia natural del hidrógeno y del carbono-13 es mucho más probable encontrar en una molécula núcleos de ${}^1\text{H}$ unidos a ${}^{12}\text{C}$ (inactivo en RMN), que unidos a ${}^{13}\text{C}$. Lo anterior se manifiesta en los espectros de protón con la aparición de “satélites”, es decir de un doblete más bien débil, centrado en el desplazamiento químico del protón unido a carbono-12. En un experimento diseñado para conocer las correlaciones carbono-hidrógeno a través del acoplamiento es importante eliminar las señales debidas a los protones unidos a carbono-12, ya que éstas no proporcionan la información deseada. Por ello, el experimento propuesto también debía contemplar la eliminación de estas de las señales. El

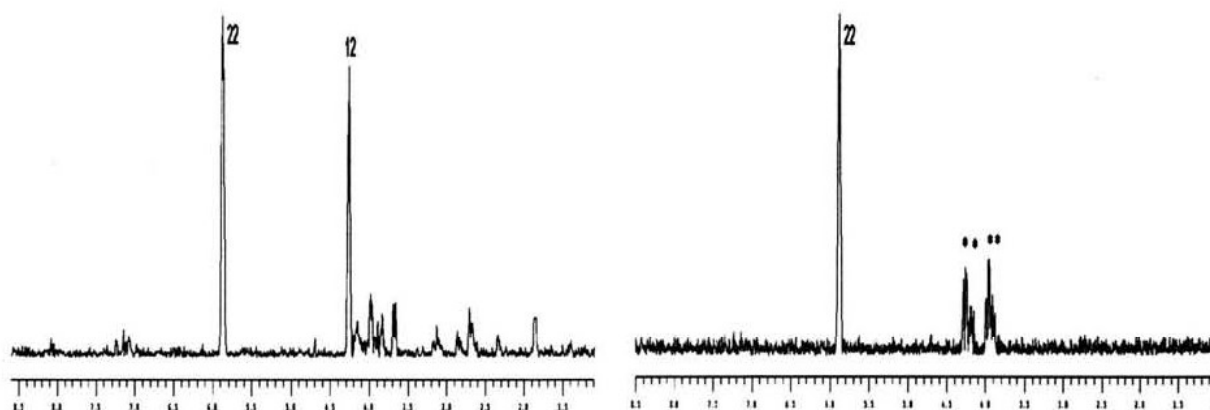
pulso BIRD (analizado en la sección 3.3.4) cumple principalmente con esta tarea.

Los gradientes 3 y 4 actúan de la siguiente manera: El gradiente 3 se colocó antes del inicio del bloque 3 de la secuencia propuesta y el gradiente 4, después. En este bloque se lleva a cabo la transferencia de polarización para detectar en protón. Según la expresión 4.1, antes de la aplicación de los pulsos simultáneos de 90° , la magnetización transversal está sobre carbono-13 (entonces el gradiente 3 defasa esa magnetización); luego de los pulsos, la magnetización transversal es la de protón unido a carbono-13 (y el gradiente 4 vuelve a poner en fase la magnetización defasada, *pero defasa* cualquier otra magnetización transversal de protón – producida por el pulso de 90° sobre protón–), logrando la selección de las señales deseadas.

La eliminación de las interacciones ${}^1\text{H}$ - ${}^{12}\text{C}$ puede ser evaluada en los trazos unidimensionales de las figuras 4.11, 4.13 y 4.14. Las correlaciones a un enlace están marcadas con asteriscos y en el centro de ese doblete se distingue una señal, mucho menos intensa en relación a las del doblete, producida por los carbonos unidos a carbono-12.



C15 $\delta_1 = 26.72$ ppm



C23 $\delta_1 = 64.45$ ppm

Figura 4.13: Trazos unidimensionales tomados sobre diferentes carbonos de la estricnina. A la izquierda se encuentran los trazos del gs-HMBC y a la derecha, del gCOHLD- β . Los asteriscos marcan los artefactos debidos a los acoplamiento a un enlace ^1H - ^{13}C .

Para el caso del mentol (figura 4.14) la eliminación fue más efectiva porque en ese experimento se agregaron los gradientes 1 y 2 que actúan en forma análoga que los otros dos gradientes: el gradiente 1 defasa la magnetización transversal de carbono y el gradiente 2 reenfasa esa misma magnetización, defasando cualquier otra magnetización transversal.

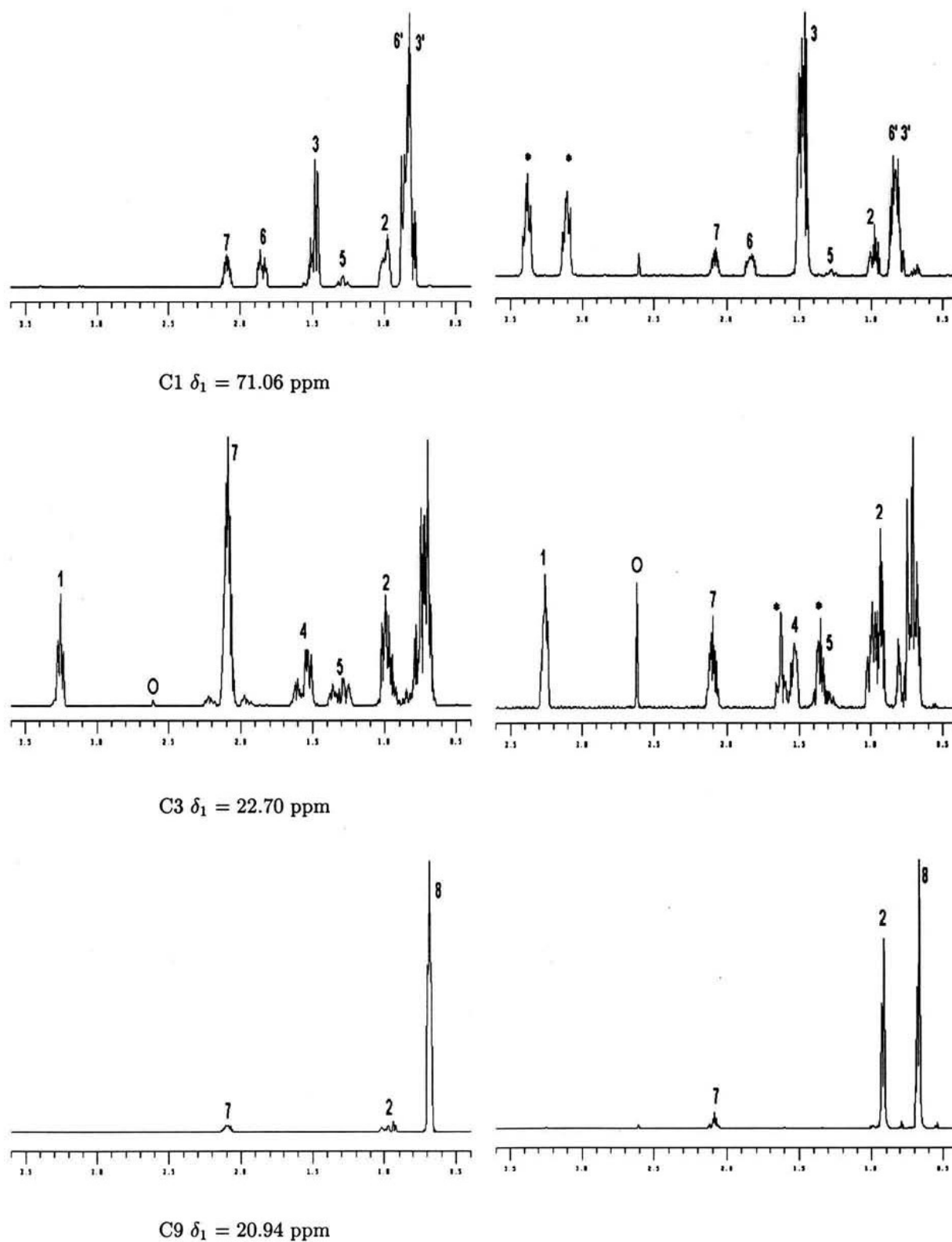


Figura 4.14: Algunos trazos unidimensionales extraídos de los espectros del mentol. A la izquierda están los trazos del gs-HMBC y a la derecha, los del gCOHLD- β . Nuevamente, los asteriscos indican artefactos atribuidos al acoplamiento ^1H - ^{13}C a un enlace. En los trazos del centro, el círculo marca un artefacto de origen desconocido.

4.5.3. Sensibilidad relativa de los experimentos

Al colocar núcleos atómicos de hidrógeno en un campo magnético constante de 21.15 Teslas (perteneciente a un equipo de RMN de 900 MHz) a una temperatura de 300 K, la diferencia de población entre los niveles energéticos creados es de 0.00007203 (valor que se reduce para núcleos con una menor γ) por lo que se dice que los experimentos de RMN sufren de baja sensibilidad. Por ello el estudio de la relación señal-ruido de un espectro puede ser usado para valorar cualitativamente la sensibilidad del experimento realizado. La expresión $S : N$ es del tipo [constantes fundamentales]·[propiedades de la muestra]· [parámetros del receptor] tal como se muestra en la siguiente ecuación (adaptada de Freeman[37]):

$$S : N = \left[\frac{B_o \gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{24k^{3/2} \mu_o^{1/2}} \right] \cdot \left[\frac{N \omega^{1/2} (T_2^*)^{1/2}}{T^{3/2}} \right] \cdot \left[\frac{2\xi^2 \rho Q V_c}{\lambda F} \right]^{1/2} \text{sen } \alpha \quad (4.6)$$

específicamente γ^2 proviene del término de magnetización nuclear en equilibrio M_o , α es el ángulo del pulso de rf que produce la magnetización transversal (en general 90°) y ω proviene del núcleo que se está observando al adquirir.

Como parámetro de comparación (PC) de la sensibilidad relativa de los experimentos gCOHLD- β y gs-HMBC se usará la división de las relaciones señal-ruido (S:N) de cada uno de ellos para eliminar los términos del tercer corchete (asociados con el receptor), del segundo (asociados con la muestra y con el núcleo detectado que es el mismo en ambos casos) y algunas constantes fundamentales del primer corchete. De tal forma que la expresión teórica del parámetro de comparación es:

$$PC = \frac{(S : N)_{HMBC}}{(S : N)_{prop}} \approx \frac{\gamma_H^2}{\gamma_C^2} \approx 16 \quad (4.7)$$

Las constantes giromagnéticas no se eliminaron debido a que el gs-HMBC comienza con un pulso de 90° en protón y la secuencia propuesta lo hace en carbono-13. Con el resultado anterior se puede decir que la transferencia de polarización en el experimento propuesto es de 1/4.

En la tabla 4.3 se presentan las relaciones señal-ruido medidas para 6 carbonos, escogidos arbitrariamente, de cada molécula. Es posible ver que dicho valor es mucho mayor para el mentol ya que sus metilos dan señales mucho más intensas y en la estricnina no hay ninguno de estos grupos. La medición se hizo con la opción **Tools: Peak Information** del programa MestRe-C 2.3a. En la tabla también están los parámetros de comparación calculados.

Es pertinente recordar la información proporcionada en la sección 4.3 respecto al número de transientes de cada experimento: 8 para el gs-HMBC y 256 para el gCOHLD- β . Al ser empleados diferentes números de transientes, se debe realizar una corrección al cálculo de PC para evidenciar la proporcionalidad de este parámetro con la magnitud de S:N, según se señaló en la ecuación 3.1:

$$PC = \frac{(S : N)_{HMBC}}{(S : N)_{prop}} \cdot \sqrt{\frac{n_{COHLD}}{n_{HMBC}}}$$

Tabla 4.3: Relaciones señal-ruido de algunos trazos seleccionados y cálculo de su parámetro de comparación.

Muestra	Trazo	S:N	S:N	PC
		gs-HMBC	gCOHLD- β	
Estricnina	C12	592.9	16.5	203.2
	C14	618.3	21.2	164.9
	C15	83.1	25.9	18.1
	C23	116.5	76.8	8.6
	C5	459.9	23.4	110.7
	C10	383.2	32.9	65.8
Mentol	C1	5878.1	275.8	54.9
	C6	21735.2	883.5	126.2
	C7	21895.5	3309.3	11.1
	C3	19565.4	2768.3	15.3
	C9	1487.1	186.6	51.4
	C8	18811.1	9362.9	32.3

Teóricamente, se esperaba un valor del parámetro de comparación alrededor de 16 y como puede verificarse, no es viable determinar un valor promedio porque el valor de la desviación estándar que se obtendrá será muy grande.

La disparidad entre el valor teórico y el experimental del parámetro de comparación puede explicarse al recordar que en el cálculo teórico de este parámetro únicamente se toman en cuenta el estado inicial y final del sistema y no se consideran los procesos existentes entre el primer pulso y la detección. Aunque el experimento HMBC y la propuesta están diseñados para determinar correlaciones heteronucleares de largo alcance, son de naturaleza distinta.

El HMBC es un experimento múltiple cuántico, porque la información del desplazamiento químico de carbono-13 se obtiene de la evolución de operadores múltiples cuánticos del tipo $\hat{I}_x \hat{S}_x$. La propuesta debe ser considerada un experimento simple cuántico porque la modulación en t_1 se obtiene con la evolución de un operador simple cuántico \hat{S}_y . Esta diferencia debe ser uno de los factores determinantes en la sensibilidad de la propuesta.

Reynolds *et. al.* mostraron que el experimento HSQC (simple cuántico) da mejores resolución y sensibilidad que el experimento HMQC (múltiple cuántico) [63] al procesar los espectros aplicando predicción lineal sobre F1. Los efectos en la sensibilidad fueron aparentes cuando encontraron que la predicción lineal aumentaba la relación señal-ruido, especialmente para metilenos en el HSQC, mientras que en el HMQC ocurría lo contrario.

En el caso del experimento propuesto, no existe un incremento evidente en la sensibilidad relacionado con la predicción lineal, probablemente debido a que al procesar el experimento en modo absoluto, las señales se ensanchan necesariamente. Este análisis podría repetirse una vez que se tenga una versión optimizada de la propuesta para luego proponer un experimento en fase sensible.

También se debe reiterar que los tiempos de evolución largos dentro de la secuencia, y que el primer pulso sea sobre ^{13}C , implican una pérdida en la sensibilidad del experimento propuesto.

. 5

Conclusiones

- Los artefactos principales del experimento COHLD- β (que no emplea gradientes de pulso) son los debidos al ruido t_1 .
- La inserción de gradientes permitió la eliminación de artefactos, especialmente ruido t_1 .
- El experimento gCOHLD- β (con gradientes de pulso), que cumple con la condición necesaria de eliminar las señales debidas a hidrógenos unidos a carbono-12, correlaciona núcleos de ^1H y ^{13}C acoplados a larga distancia.
- Los artefactos debidos al acoplamiento ^{13}C - ^1H a un enlace fueron eliminados parcialmente.
- El experimento gCOHLD- β , en su estado actual, podría ser usado con moléculas de bajo peso molecular.
- Los factores que influyen en la intensidad de las señales, como la evolución del acoplamiento a un enlace, los grandes tiempos de evolución para obtener las correlaciones a larga distancia, y la función que modula al operador observable, impiden comprobar que la magnitud de la transferencia de polarización en el experimento propuesto sea de $1/4$, como se predice teóricamente.

Apéndice A

Herramientas básicas

A.1. Matrices[64]

Una matriz es un arreglo rectangular de números o funciones, donde por conveniencia cada elemento es distinguido con dos subíndices: el primero se refiere a la columna (vertical) y el segundo a la fila (horizontal). Por ejemplo, si la matriz \mathbf{A} contiene m filas y n columnas, su representación es la siguiente:

$$\mathbf{A} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdots & a_{mn} \end{pmatrix}$$

Producto de matrices

Los elementos c_{ij} de una matriz \mathbf{C} que está definida como

$$\mathbf{C} = \mathbf{A} \mathbf{B}$$

se calculan de la siguiente manera:

$$c_{ij} = \sum_k^n a_{ik} b_{kj}$$

Esta definición demanda que \mathbf{A} tenga el mismo número de columnas (n) que las filas de \mathbf{B} .

Traza

En cualquier matriz cuadrada ($m = n$) la suma de los elementos diagonales se llama traza (Tr). La traza es un operador lineal:

$$\text{Tr}(\mathbf{A} + \mathbf{B}) = \text{Tr}(\mathbf{A}) + \text{Tr}(\mathbf{B})$$

La traza de un producto de dos matrices \mathbf{A} y \mathbf{B} es independiente del orden de multiplicación:

$$\begin{aligned} \text{Tr}(\mathbf{A}\mathbf{B}) &= \sum_i (\mathbf{A}\mathbf{B})_{ii} = \sum_i \sum_k a_{ik} b_{ki} = \sum_k \sum_i b_{ki} a_{ik} = \sum_k (\mathbf{B}\mathbf{A})_{kk} \\ &= \text{Tr}(\mathbf{B}\mathbf{A}) \end{aligned}$$

A.2. Mecánica cuántica

Los postulados de la mecánica cuántica establecen, entre otras cosas, que la función que describe el estado de un sistema (función de estado) puede escribirse como la superposición de funciones ortonormales, ϕ_i , propias¹ de cualquier operador mecánico cuántico asociado a una propiedad física:

$$\Psi = \sum_{i=1}^n c_i \phi_i \quad (\text{A.1})$$

que en notación matricial se representa como

$$\Psi = \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \\ \vdots \\ c_n \end{pmatrix}$$

El operador Hamiltoniano permite conocer la energía del sistema descrito por Ψ , en el caso de un sistema que únicamente tenga dos niveles de energía posibles, la función de estado tiene la forma:

$$\Psi = \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \end{pmatrix}$$

La representación matricial de la función Ψ^* (es decir, la conjugada de Ψ) es :

$$\Psi^\dagger = (c_1^* \quad c_2^*)$$

y el valor promedio $\langle A \rangle$ de un observable A está definido como

$$\begin{aligned} \langle A \rangle &= \Psi^\dagger \mathbf{A} \Psi \\ \langle A \rangle &= (c_1^* \quad c_2^*) \begin{pmatrix} A_{11} & A_{12} \\ A_{21} & A_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} c_1 \\ c_2 \end{pmatrix} \\ \langle A \rangle &= c_1^* c_1 A_{11} + c_1^* c_2 A_{12} + c_2^* c_1 A_{21} + c_2^* c_2 A_{22} \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

¹Se dice que ϕ es propia del operador \hat{A} cuando se cumple que

$$\hat{A}\phi = a\phi$$

donde a es un número real.

Si definimos un operador denominado *operador de densidad*, $\hat{\rho}$, que cumpla con la siguiente condición

$$\rho_{ij} = c_i c_j^*$$

podemos escribir la ecuación A.2 como:

$$\langle A \rangle = \rho_{11} A_{11} + \rho_{21} A_{12} + \rho_{12} A_{21} + \rho_{22} A_{22}$$

Reacomodando términos:

$$\langle A \rangle = \rho_{11} A_{11} + \rho_{12} A_{21} + \rho_{21} A_{12} + \rho_{22} A_{22}$$

Una revisión cuidadosa de los coeficientes de ρ y de A nos permiten establecer la siguiente fórmula general:

$$\langle A \rangle = \sum_j \sum_k \rho_{jk} A_{kj} = \sum_j (\rho \mathbf{A})_{jj} \quad (\text{A.3})$$

que es la traza del producto de las matrices ρ y \mathbf{A} , o sea

$$\langle A \rangle = \text{Tr}(\rho \mathbf{A}) \quad (\text{A.4})$$

Apéndice B

Conmutadores de los operadores

Con estas tablas tomadas del libro de Wimperis [34] se puede encontrar el conmutador $[\hat{B}, \hat{A}]$. Las columnas corresponden al operador \hat{A} y las filas a \hat{B} .

Tabla B.1: Conmutadores de los operadores del conjunto base de un sistema de dos núcleos con espín- $\frac{1}{2}$

	\hat{I}_x	\hat{I}_y	\hat{I}_z	\hat{S}_x	\hat{S}_y	\hat{S}_z	$2\hat{I}_x\hat{S}_x$	$2\hat{I}_x\hat{S}_y$	$2\hat{I}_x\hat{S}_z$
\hat{I}_x	0	$+i\hat{I}_z$	$-i\hat{I}_y$	0	0	0	0	0	0
\hat{I}_y	$-i\hat{I}_z$	0	$+i\hat{I}_x$	0	0	0	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_z$
\hat{I}_z	$+i\hat{I}_y$	$-\hat{I}_x$	0	0	0	0	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_z$
\hat{S}_x	0	0	0	0	$+i\hat{S}_z$	$-i\hat{S}_y$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_y$
\hat{S}_y	0	0	0	$-i\hat{S}_z$	0	$+i\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_x$
\hat{S}_z	0	0	0	$+i\hat{S}_y$	$-i\hat{S}_x$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	0
$2\hat{I}_x\hat{S}_x$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	0	$+i\hat{S}_z$	$-i\hat{S}_y$
$2\hat{I}_x\hat{S}_y$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	0	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	$-i\hat{S}_z$	0	$+i\hat{S}_x$
$2\hat{I}_x\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	0	$+i\hat{S}_y$	$-i\hat{S}_x$	0
$2\hat{I}_y\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	0	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i\hat{I}_z$	0	0
$2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	0	$-i\hat{I}_z$	0
$2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	0	0	0	$-i\hat{I}_z$
$2\hat{I}_z\hat{S}_x$	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	0	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$+i\hat{I}_y$	0	0
$2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	0	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	0	$+i\hat{I}_y$	0
$2\hat{I}_z\hat{S}_z$	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	0	0	0	$+i\hat{I}_y$

Recordar que para conocer al operador \hat{C} se debe multiplicar al resultado de la tabla por $-i$, donde $i = \sqrt{-1}$.

Tabla B.2: Continuación de la tabla anterior.

	$2\hat{I}_y\hat{S}_x$	$2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$2\hat{I}_z\hat{S}_x$	$2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$2\hat{I}_z\hat{S}_z$
\hat{I}_x	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_z$
\hat{I}_y	0	0	0	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	$+i2\hat{I}_x\hat{S}_z$
\hat{I}_z	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_x\hat{S}_z$	0	0	0
\hat{S}_x	0	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_y$
\hat{S}_y	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_z$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_x$
\hat{S}_z	$+i2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_y\hat{S}_x$	0	$+i2\hat{I}_z\hat{S}_y$	$-i2\hat{I}_z\hat{S}_x$	0
$2\hat{I}_x\hat{S}_x$	$+i\hat{I}_z$	0	0	$-i\hat{I}_y$	0	0
$2\hat{I}_x\hat{S}_y$	0	$+i\hat{I}_z$	0	0	$-i\hat{I}_y$	0
$2\hat{I}_x\hat{S}_z$	0	0	$+i\hat{I}_z$	0	0	$-i\hat{I}_y$
$2\hat{I}_y\hat{S}_x$	0	$+i\hat{S}_z$	$-i\hat{S}_y$	$+i\hat{I}_x$	0	0
$2\hat{I}_y\hat{S}_y$	$-i\hat{S}_z$	0	$+i\hat{S}_x$	0	$+i\hat{I}_x$	0
$2\hat{I}_y\hat{S}_z$	$+i\hat{S}_y$	$-i\hat{S}_x$	0	0	0	$+i\hat{I}_x$
$2\hat{I}_z\hat{S}_x$	$-i\hat{I}_x$	0	0	0	$+i\hat{S}_z$	$-i\hat{S}_y$
$2\hat{I}_z\hat{S}_y$	0	$-i\hat{I}_x$	0	$-i\hat{S}_z$	0	$+i\hat{S}_x$
$2\hat{I}_z\hat{S}_z$	0	0	$-i\hat{I}_x$	$+i\hat{S}_y$	$-i\hat{S}_x$	0

Glosario

Acoplamiento escalar. Efecto en los niveles de energía de un sistema de espines sometido a la acción de un campo magnético B_0 , responsable de los desdoblamientos de las señales. El acoplamiento es transmitido a través de los electrones de enlace.

Acoplamiento a larga distancia. Acoplamiento escalar entre dos núcleos que están separados por 2 o más enlaces [65]. También se le conoce como acoplamiento de largo alcance

Apodización. Multiplicación del FID con una función matemática, previa a la transformada de Fourier. Tiene el fin de mejorar ya sea la relación señal-ruido o la resolución, pero no ambas al mismo tiempo.

Artefactos. Componentes indeseados de los espectros, por ejemplo, señales falsas, ruido más intenso que lo esperado teóricamente, etc., causados por imperfecciones de los pulsos o por el espectrómetro.

B_0 . Campo magnético estático alrededor del cual precesan los vectores de momento magnético nuclear. Su magnitud se expresa en Teslas o con la frecuencia nominal de precesión del protón (por ejemplo, 7 T o 300 MHz).

Coherencia. Condición en la cual los núcleos precesan con una relación de fase definida y pueden intercambiar estados de espín. Existe coherencia cero, simple, doble, etc. La coherencia simple es la única que genera magnetización observable.

Coherencia cuántica simple. Coheren-

cia entre estados cuya diferencia total entre sus números cuánticos magnéticos es de ± 1 . Este tipo de coherencia es la única observable.

Coherencia cuántica múltiple. Coherencia entre estados cuya diferencia total entre sus números cuánticos magnéticos es diferente de ± 1 . No es observable directamente.

Conmutador[†]. Operación entre dos operadores cuyo símbolo es $[\hat{A}, \hat{B}]$ y se define como:

$$[\hat{A}, \hat{B}] = \hat{A}\hat{B} - \hat{B}\hat{A}$$

Constante de acoplamiento (J). Medida del acoplamiento escalar entre dos núcleos. Se expresan en hertz, pueden ser positivas o negativas y son independientes de B_0 .

Constante giromagnética, (γ). Propiedad inherente del núcleo. Puede ser positiva (por ejemplo, en ^1H y ^{13}C) o negativa (^{15}N , ^{29}Si); sus unidades son $\text{rad s}^{-1} \text{T}^{-1}$.

Desplazamiento químico (δ). Variación del valor efectivo de B_0 experimentado por los núcleos debida a los diferentes ambientes electromagnéticos de la molécula. Se reporta en partes por millón, de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\delta[\text{ppm}] = \frac{f_{\text{res}} - f_{\text{ref}}}{f_{\text{ref}}} \cdot 10^6$$

donde f_{res} se refiere a la frecuencia de precesión del vector de momento angular del núcleo y f_{ref} a la frecuencia nominal de precesión del protón, de acuerdo a la magnitud del campo B_0 .

Dominio del tiempo. Condición donde la variable independiente de una función es el tiempo.

Eco de espín. En este documento, se refiere a una secuencia de pulsos empleada para eliminar la influencia del desplazamiento químico o del acoplamiento.

F1. Eje de un espectro bidimensional. Resulta de aplicar una transformada de Fourier a una señal en el dominio del tiempo t_1 .

F2. Eje de un espectro bidimensional. Resulta de aplicar una transformada de Fourier al FID.

FID. Acrónimo de Free Induction Decay. Señal oscilatoria en decaimiento generada por los núcleos sujetos a pulsos de rf y que precesan libremente en ausencia de campos de rf.

Función de estado[†]. Función matemática, Ψ , que define el estado de un sistema. Ψ es una función de las coordenadas de las partículas del sistema y del tiempo.

Hamiltoniano[†]. Operador de la energía de un sistema.

I, número cuántico de espín. Número asociado con la cuantización del momento angular nuclear. I es cero o entero si la masa atómica es par, y tiene valor de $\frac{2n+1}{2}$ con $n = 0, 1, 2, \dots$ si la masa es impar.

Modo absoluto. Presentación de un espectro producida al tomar la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las partes real e imaginaria de un espectro. Los picos son más anchos.

Modulación. Variación en la amplitud y/o fase de una señal oscilatoria con la amplitud de otra función.

Operador[†]. Regla de transformación de una función dada en otra. Por ejemplo, el operador $\frac{d}{dx}$ transforma una función en su primera derivada. En mecánica cuántica, a cada propiedad física le corresponde un operador[31].

Parte real e imaginaria. Bloques del mismo tamaño de datos de frecuencia producidos por la transformada de Fourier de la señal en el dominio del tiempo.

Polarización. Exceso en la cantidad de momentos magnéticos nucleares opuestos o alineados a B_0 .

Precesión. Descripción clásica de la conducta de los momentos magnéticos nucleares, en la cual los vectores rotan alrededor del eje de B_0 a una frecuencia $\gamma B_0/2\pi$, que se conoce como frecuencia de Larmor.

Pulso selectivo. Pulso empleado para excitar los núcleos en un intervalo de desplazamiento químico limitado.

Radiofrecuencia (rf)[†]. Región del espectro electromagnético de frecuencias menores a 10^8 Hz.

t1. Variable de tiempo definida por incrementos regulares en el periodo de evolución de un experimento bidimensional

t2. En un experimento bidimensional, tiempo durante el cual se adquiere el FID.

Transferencia de polarización. Combinación de pulsos que intercambia la polarización de unos núcleos a otros con los cuales están acoplados, pero que tienen diferente constante giromagnética.

Transformada de Fourier. Operación para la interconversión de datos en el dominio del tiempo al dominio de las frecuencias.

Transiente. Señal en el dominio del tiempo que es adquirida en un experimento con las mismas condiciones.

Ventana espectral[†]. Diferencia de frecuencias entre los dos extremos del espectro completo.

Zero filling. Aumento de ceros al FID para ajustar el tamaño de los bloques de datos a una potencia de 2.

* * * *

Nota: Los términos que no tienen el símbolo †, están de acuerdo a las definiciones de Williams y King [24].

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Referencias

- [1] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound, "Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid", *Phys. Rev.* **69** (1946) 37.
- [2] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, "Nuclear induction", *Phys. Rev.* **69** (1946) 127.
- [3] N. Bloembergen, "Fine structure of the proton magnetic resonance in $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ", *Phys. Rev.* **75** (1949) 1326.
- [4] W. D. Knight, "Nuclear magnetic resonance shift in metals", *Phys. Rev.* **76** (1949) 1259.
- [5] W. C. Dickinson, "Dependance of the F^{19} nuclear resonance position on chemical compound", *Phys. Rev.* **77** (1950) 736; "Factors influencing the positions of nuclear magnetic resonances", *Phys. Rev.* **78** (1950) 339;
- [6] W. G. Proctor, F. C. Yu, "The dependance of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound", *Phys. Rev.* **77** (1950) 717.
- [7] H. S. Gutowsky, D. W. McCall, "Nuclear magnetic resonance fine structure in liquids", *Phys. Rev.* **82** (1951) 748; H. S. Gutowsky, D. W. McCall, C. P. Slichter. "Coupling among nuclear magnetic dipoles in molecules", *Phys. Rev.* **84** (1951) 589; E. B. McNeil, C. P. Slichter, H. S. Gutowsky, "Slow beats in F^{19} nuclear spin echoes", *Phys. Rev.* **84** (1951) 1245.
- [8] E. L. Hahn, D. E. Maxwell, "Chemical shift and field independent frequency modulation of the spin echo envelope", *Phys. Rev.* **84** (1951) 1246; "Spin-echo measurements of nuclear spin-spin coupling", *Phys. Rev.* **85** (1952) 762; "Spin echo measurements of nuclear spin coupling in molecules", *Phys. Rev.* **88** (1952) 1070.
- [9] N. F. Ramsey, E. M. Purcell, "Interactions between nuclear spins in molecules", *Phys. Rev.* **85** (1952) 143; N. F. Ramsey, "Electron coupled interactions between nuclear spins in molecules", *Phys. Rev.* **91** (1953) 303.
- [10] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, "Two dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance", *J. Chem. Phys.* **64** (1976) 2229.
- [11] G. Bodenhausen, R. Freeman, "Correlation of chemical shifts of protons and carbon-13", *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 320.
- [12] H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, "Two-dimensional NMR spectroscopy: background and overview of the experiments", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 490.

-
- [13] A. Bax, G. A. Morris, "An improved method for heteronuclear chemical shift correlation by two-dimensional NMR", *J. Magn. Reson.* **42** (1981) 501.
- [14] K. A. Carpenter, W. F. Reynolds, J.P. Yang, R. G. Enriquez, "Further improvements in the Flock sequence", *Magn. Reson. Chem.* **30** (1992) S35.
- [15] A. Bax, R. H. Griffey, B. L. Hawkins, "Correlation of proton and nitrogen-15 chemical shifts by multiple quantum NMR", *J. Magn. Reson.* **55** (1983) 301.
- [16] G. Bodenhausen, D. J. Ruben, "Natural abundance nitrogen-15 NMR by enhanced spectroscopy", *Chem. Phys. Letters* **69** (1980) 185.
- [17] A. S. Zektzer, B. K. John, G.E. Martin, "Repression of one-bond modulations in long-range heteronuclear 2D NMR spectra using a modified long-range optimized heteronuclear chemical shift correlation pulse sequence", *Magn. Reson. Chem.* **25**(1987) 752.
- [18] H. Kessler, C. Griesinger, J. Zarbock, H. R. Loosli, "Assignment of carbonyl carbons and sequence analysis in peptides by heteronuclear shift correlation via small coupling constants with broadband decoupling in t_1 (COLOC)", *J. Magn. Reson.* **57** (1984) 331.
- [19] A. Bax, M. F. Summers, " ^1H and ^{13}C assignments from sensitivity-enhanced detection of heteronuclear multiple-bond connectivity by 2D multiple quantum NMR", *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2093.
- [20] B. L. Marquez, W. H. Gerwick, R. T. Williamson, "Survey of NMR experiments for the determination of $^n\text{J}(\text{C},\text{H})$ heteronuclear coupling constants in small molecules", *Magn. Reson. Chem.* **39** (2001) 499.
- [21] M. Eberstadt, G. Gemmecker, D. F. Mierke, H. Kessler, "Scalar coupling constants –their analysis and their application for the elucidation of structures", *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 1671.
- [22] H. Friebolin, *Basic one- and two-dimensional NMR spectroscopy*, 2a.ed., VCH, Alemania, 1993, págs. 10-16; 6; 84.
- [23] P. Xu, *New methods in Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy*, Tesis doctoral, Jesus College, Universidad de Cambridge, Inglaterra, 1992, pág. 21.
- [24] K. R. Williams, R. W. King, "The Fourier transform in chemistry - NMR", *J. Chem. Educ.* **67** (1990) A125; A100.
- [25] A. E. Derome, *Modern NMR techniques for chemistry research*, Pergamon Press, Inglaterra, 1987, pág. 23.
- [26] J. Keeler, *Lectures. Introduction to NMR. Coherence Selection*, http://www-keeler.ch.cam.ac.uk/www-keeler/lectures/phasen_letter.pdf
- [27] D. Canet, *Nuclear Magnetic Resonance. Concepts and methods*, John Wiley & Sons, Inglaterra, 1996, págs. 72-73.
-

- [28] D. Halliday, R. Resnick, K. S. Krane, *Physics*, 4a ed., John Wiley & Sons, EUA, 1992, pág. 751.
- [29] R. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, *Física*, Vol. III, Addison-Wesley Iberoamericana, EUA, 1987, págs. A6 - A7.
- [30] D. Cruz-Garriz, J. A. Chamizo, A. Garriz, *Estructura atómica*, Addison-Wesley Iberoamericana, EUA, 1987, pág 550.
- [31] I. N. Levine, *Quantum chemistry*, 5a. ed., Prentice-Hall, EUA, 2000.
- [32] D. A. McQuarrie, *Statistical mechanics*, Harper & Row Publishers, EUA, 1976.
- [33] K. Blum, *Density matrix theory and applications*, 2a ed., Plenum Press, EUA, 1981, págs. 70, 282-286.
- [34] P. J. Hore, J. A. Jones, S. Wimperis, *NMR: the toolkit*, Oxford University Press, Inglaterra, 2000, págs. 59; 25; 41; 77.
- [35] J. K. Sanders, B. K. Hunter, *Modern NMR spectroscopy. A guide for chemists*, 2a. ed., Oxford University Press, Inglaterra, 1993, págs. 107-109.
- [36] O. W. Sørensen, G. W. Eich, M. H. Levitt, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, "Product operator formalism for the description of NMR pulse experiments", *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **16** (1983) 163.
- [37] R. Freeman, *A handbook of Nuclear Magnetic Resonance*, Longman Scientific & Technical, Inglaterra, 1988, págs. 164; 279; 218.
- [38] P. Güntert, N. Schaefer, G. Otting, K. Wüthrich "POMA: A complete *Mathematica* implementation of the NMR product-operator formalism", *J. Magn. Reson. A* **101** (1993) 103.
- [39] E. D. Becker, *High resolution NMR. Theory and chemical applications*, 3a ed., Academic Press, EUA, 2000, págs. 239; 338.
- [40] J. R. Garbow, D. P. Weitekamp, A. Pines, "Bilinear rotation decoupling of homonuclear scalar interactions", *Chem. Phys. Letters* **93** (1982) 504.
- [41] F. J. Van de ven, *Multidimensional NMR in liquids*, VCH, Alemania, 1995.
- [42] B. Adams, L. Lerner, "Measurement of long-range ^1H - ^{13}C coupling constants using selective excitation or carbon-13", *J. Magn. Reson. A* **103** (1993) 97.
- [43] V. Blechta, F. del Rio-Portilla, R. Freeman, "Long-range carbon-proton couplings in strychnine", *Magn. Reson. Chem.* **32** (1994) 134.
- [44] W. Willker, D. Leibfritz, R. Kerssebaum, W. Bermel, "Gradient selection in inverse heteronuclear correlation spectroscopy", *Magn. Reson. Chem.* **31** (1993) 287.
- [45] D. J. Meyerhoff, "Long-range heteronuclear chemical-shift correlation spectroscopy with broadband homonuclear decoupling", *J. Magn. Reson.* **78** (1988) 333.

- [46] N. C. Nielsen, H. Bildsøe, H. J. Jakobsen, O. W. Sørensen, "Composite refocusing sequences and their application for sensitivity enhancement and multiplicity filtration in INEPT and 2D correlation spectroscopy", *J. Magn. Reson.* **85** (1989) 359.
- [47] D. R. Muhandiram, T. T. Nakashima, R. E. D. McClung, "Edited heteronuclear relay experiments", *J. Magn. Reson.* **87** (1990) 56.
- [48] R. Wagner, S. Berger, "ACCORD-HMBC: a superior technique for structural elucidation", *Magn. Reson. Chem.* **36** (1998) S44.
- [49] G. E. Martin, C. E. Hadden, "Application of accordion excitation in ^1H - ^{15}N long-range heteronuclear shift correlation experiment at natural abundance", *Magn. Reson. Chem.* **38** (2000) 251.
- [50] M. Findersen, S. Berger, "A selective pulse sequence for the determination of long-range C,H spin coupling constants", *Magn. Reson. Chem.* **41** (2003) 431.
- [51] T. D. W. Claridge, *High-resolution NMR techniques in organic chemistry*, Pergamon, Inglaterra, 1999.
- [52] S. Braun, O. Kalinowski, S. Berger, *100 and more basic NMR experiments: a practical course*, VCH, EUA, 1996, pág. 364.
- [53] J. Stelten, D. Leibfritz, "Highly selective 1D CH correlations", *Magn. Reson. Chem.* **33** (1995) 827.
- [54] O. S. Yáñez Muñoz, *Implementación y aplicación en tres dimensiones del experimento HSQC-COSY en RMN*, Tesis de maestría (Maestría en Ciencias Químicas) UNAM, 2002.
- [55] A. F. Mehlkopf, D. Korbee, T. A. Tiggelman, R. Freeman, "Sources of t_1 noise in two-dimensional NMR", *J. Magn. Reson.* **58** (1984), 315.
- [56] J-M. Nuzillard, R. Freeman, "Oversampling in two-dimensional NMR", *J. Magn. Reson. A* **110** (1994), 252.
- [57] R. E. Hurd, "Gradient-enhanced spectroscopy", *J. Magn. Reson.* **87** (1990), 422.
- [58] C. Bauer, R. Freeman, S. Wimperis, "Long-range carbon-proton coupling constants", *J. Magn. Reson.* **58** (1984) 526.
- [59] G. E. Martin, A. S. Zektzer, *Two-dimensional NMR methods for establishing molecular connectivity*, VCH, Alemania, 1988, págs. 228-229.
- [60] K. V. Schenker, W. von Philipsborn, "Optimization of INEPT and DEPT experiments for spin systems with hetero- and homonuclear couplings", *J. Magn. Reson.* **61** (1985) 294.
- [61] M. J. Quast, A. S. Zektzer, G. E. Martin, "Response-intensity modulation in long-range heteronuclear two-dimensional NMR chemical-shift correlation", *J. Magn. Reson.* **71** (1987) 554.
- [62] A. S. Zektzer, B. K. John, G. E. Martin, "Repression of one-bond modulations in long-range heteronuclear 2D NMR spectra using a modified long-range optimized heteronuclear chemical shift correlation pulse sequence", *Magn. Reson. Chem.* **25** (1987) 752.

- [63] W. F. Reynolds, S. McLean, L. L. Tay, M. Yu, R. G. Enriquez, D. M. Estwick, K. O. Pascoe, "Comparison of ^{13}C resolution and sensitivity of HSQC and HMBC sequences and application of HSQC-based sequences to the total ^1H and ^{13}C spectral assignment of clonasterol", *Magn. Reson. Chem.* **35** (1997) 455.
- [64] G. B. Arfken, H. J. Weber, *Mathematical methods for physicists.*, 4a. ed., Academic Press, EUA, 1995, págs. 166-167, 171.
- [65] M. H. Levitt, *Spin dynamics. Basics of Nuclear Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, Inglaterra, 2001, pág. 63.