

*With kind regards
C. Foces - Foces*

COORDINADORES:

**FÉLIX HERNÁNDEZ CANO,
CONCEPCIÓN FOCES-FOCES Y
MARTÍN MARTÍNEZ-RIPOLL**

CRISTALOGRAFÍA

Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Madrid, 1995

Resonancia magnética nuclear de alta resolución en estado sólido: un auxiliar de la cristalografía

José Elguero

Instituto de Química Médica, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, España

Hans-Heinrich Limbach y Francisco Aguilar-Parrilla

Institut für Organische Chemie, Freie Universität Berlin, 14195 Berlin, Alemania

Rosa María Claramunt y Concepción López

Departamento de Química Orgánica y Biología, UNED, 28040 Madrid, España

El objetivo de este capítulo es el de llamar la atención de los cristalógrafos sobre la existencia de una técnica, complementaria a la suya, para el estudio de sólidos cristalinos: la RMN-CPMAS. Para ilustrar el gran interés de este método hemos elegido la mayoría de los ejemplos de nuestro propio trabajo. Eso ocasiona un claro sesgo temático hacia aspectos estáticos y dinámicos en los que están implicados puentes de hidrógeno (pirazoles NH, esponjas protónicas, compuestos de inclusión).

1. Introducción

Los métodos de difracción de rayos X o de neutrones constituyen sin duda las herramientas estándar a la hora de determinar estructuras moleculares. Sin embargo, éstos se ven confrontados con un grave problema cuando se trata de distinguir entre desorden estático y dinámico. En el caso de que el desorden implique protones, el desorden estático viene dado por determinados protones que están fijos en una celdilla unidad, pero que su posición varía de una celdilla a la otra, lo que conlleva un aparente desorden. Por otra parte, desorden dinámico implica que estos protones son capaces de cambiar su posición en la molécula de forma intra- o intermolecular en función del tiempo (Etter *et al.*, 1988).

Es por ello necesario utilizar una técnica complementaria tal como la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido para detectar posibles procesos dinámicos en la molécula (Etter *et al.*, 1988). Generalmente espectros de RMN en estado sólido de núcleos con espín 1/2 muestran líneas muy anchas debido a la anisotropía del desplazamiento químico (ADQ) y a la interacción dipolar homo- y heteronuclear, dificultando de este modo la interpretación de los espectros y reduciendo la información de los mismos (Fyfe, 1983; Mehring, 1983; Yannoni, 1982). Gracias a técnicas recientes como el desacoplamiento de protones de alta potencia (Redfield, 1955; Myhre *et al.*, 1981) o el giro de la muestra alrededor del ángulo mágico (Andrew, 1971; Schaefer *et al.*, 1975; Stejskal *et al.*, 1977) es posible obtener espectros en estado sólido de heteronúcleos interesantes para el químico, tales como ^{13}C o ^{15}N , comparables en resolución a los espectros en disolución. La baja sensibilidad de estos núcleos puede ser aumentada considerablemente mediante la técnica de la polarización cruzada con los protones (Hartmann *et al.*, 1962; Pines *et al.*, 1973). Una vez obtenidos espectros de alta resolución de las muestras sólidas, los posibles procesos dinámicos pueden ser detectados mediante RMN dinámica, es decir, experimentos de RMN a temperatura variable (Lyerla *et al.*, 1982).

En principio, las muestras para RMN no necesitan ser monocristalinas; se pueden utilizar policristales, maclas e incluso compuestos de apariencia amorfa, lo cual permite obtener información en casos donde la difracción es inoperante. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que dado que polimorfos monocristalinos rinden espectros de RMN diferentes, los espectros obtenidos de compuestos de estructura no bien definida pueden ser delicados de interpretar.

2. Principios de la RMN de alta resolución en estado sólido

La anchura de las líneas de los espectros de RMN en disolución suele ser del orden de 0.1-1 Hz. Al contrario, líneas de RMN en estado sólido pueden llegar a tener una anchura de varios kHz debido a las interacciones nucleares anisotrópicas del espín, esto es, interacciones que dependen de la orientación del núcleo observado en relación a otros núcleos y al campo magnético exterior, tales como la ya mencionada ADQ y las interacciones dipolares y cuadrupolares. La mejor forma de describirlas es utilizando tensores, matrices de 3x3 elementos, que caracterizan la naturaleza tridimensional de la interacción. En disolución estas interacciones desaparecen debido al movimiento isotrópico de las moléculas, no en cambio en estado sólido donde las mismas están fijas en el retículo cristalino. A estos problemas se suman la baja abundancia natural, las bajas constantes giromagnéticas y, a menudo, largos tiempos de relajación de núcleos como ^{13}C o ^{15}N . Sin embargo, estos problemas pueden ser resueltos mediante la combinación de diferentes técnicas descritas a continuación.

2.1. Anisotropía del desplazamiento químico (ADQ)

Si se registra el espectro de RMN de un monocristal, las señales de los desplazamientos químicos observados varían según se gire el cristal en relación al campo magnético B_0 . Esto es debido a que el apantallamiento magnético de los núcleos por los electrones varía, con lo cual el desplazamiento químico se vuelve dependiente de la orientación del núcleo hacia el campo magnético exterior. La zona de frecuencias en la que pueden aparecer los desplazamientos químicos es la llamada anisotropía del desplazamiento químico ADQ (en inglés: Chemical Shift Anisotropy \equiv CSA) y puede ser del orden de $0-10^5$ Hz. En el caso de una muestra policristalina todas las posibles orientaciones están presentes, con lo cual el espectro de RMN representa una superposición de las líneas de los distintos microcristales.

El Hamiltoniano describiendo la ADQ viene dado por (Fyfe, 1983; Maricq *et al.*, 1979):

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

donde h es la constante de Planck dividida por 2π , γ_i es la constante giromagnética de los núcleos observados, B_0 es el campo magnético exterior, $\tilde{\sigma}$ el tensor del desplazamiento químico e I_{zi} el momento angular del núcleo i en la orientación paralela a B_0 . El desplazamiento químico observado puede ser aproximado por un escalar (Harris, 1986):

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

donde σ_{iso} es el promedio de los elementos diagonales del tensor, es decir su traza (Fyfe, 1983):

$$\sigma_{\text{iso}} = 1/3 (\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}) \quad (3)$$

σ_{ii} corresponde a los desplazamientos químicos donde uno de los ejes principales de la molécula $i = X, Y, Z$ es paralelo a B_0 , θ_i es el ángulo formado por el eje i y el campo magnético exterior B_0 . En disolución el desplazamiento químico observado viene dado por σ_{iso} ya que el segundo componente de la ecuación desaparece debido al movimiento isotrópico de las moléculas. La figura 1 muestra espectros calculados de sólidos (espectros de polvo). Para moléculas con simetría axial se obtienen espectros del tipo de la figura 1b. Como se ilustra en la figura 1c, la probabilidad de encontrar el ángulo $\theta = 90^\circ$ respecto a B_0 en una molécula con simetría axial es mucho mayor que la del ángulo $\theta = 0^\circ, 180^\circ$ lo que lleva al espectro característico de la figura 1b.

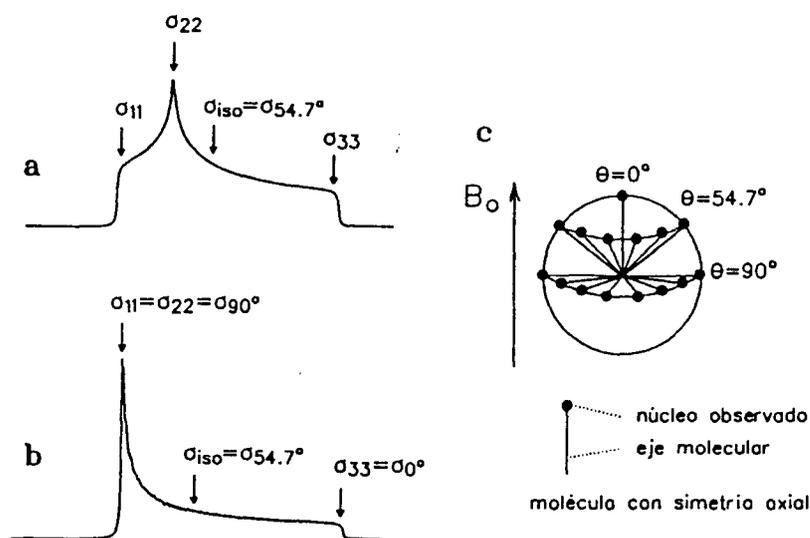


Figura 1. Espectros calculados de RMN de sólidos sin interacción dipolar (sólo ADQ): a) caso general; b) moléculas con simetría axial; c) probabilidad de encontrar el ángulo $\theta = 90^\circ$.

2.2. La técnica del giro alrededor del ángulo mágico (Magic Angle Spinning \equiv MAS)

El objetivo de esta técnica consiste en hacer desaparecer la ADQ obteniendo el desplazamiento químico isotrópico observado en disolución (Andrew, 1971; Schaefer *et al.*, 1975; Stejskal *et al.*, 1977). Según la ecuación (2), la causa de la anisotropía reflejada en los espectros de la figura 1 es la distribución de ángulos θ . Si se gira la muestra rápidamente alrededor de un ángulo β con respecto a B_0 (figura 2) la distribución de ángulos con el tiempo viene dada por la ecuación (4) (Harris, 1986):

$$\overline{(3 \cos^2\theta - 1)} = 1/2 \overline{(3 \cos^2\beta - 1)} \overline{(3 \cos^2\chi - 1)} \quad (4)$$

donde χ es el ángulo formado por el eje de rotación y el eje principal z del tensor $\tilde{\sigma}$ de un determinado microcristal de la muestra (figura 2). Cuando β tiene el valor de 54.7° (ángulo mágico) el factor $(3 \cos^2\theta - 1)$ se vuelve cero eliminando la ADQ y dando paso a la obtención del desplazamiento químico isotrópico. Sin embargo, si la frecuencia de giro ν_{rot} es inferior a la anchura del espectro de polvo en Hz, aparecen bandas laterales localizadas en $\pm n \times \nu_{\text{rot}}$ ($n = 1, 2, 3, \dots$) con respecto a la línea central correspondiente al desplazamiento químico isotrópico (Fyfe, 1983). La distribución de las intensidades de estas bandas refleja la forma del espectro de polvo y puede ser utilizada para determinar el tensor del desplazamiento químico (Maricq *et al.*, 1979; Herzfeld *et al.*, 1980). A medida que ν_{rot} aumenta, las bandas laterales se desplazan hacia afuera disminuyendo su intensidad y transfiriéndola a la línea central. Dado que la ADQ aumenta directamente con el campo magnético, cuanto mayor sea éste más alta deberá ser la frecuencia de giro para evitar bandas laterales que dificultarían la interpretación de los espectros. Además, sólo espectros carentes de bandas laterales pueden ser calculados por medio de la teoría de Binsch sobre formas de líneas de RMN (Binsch, 1969).

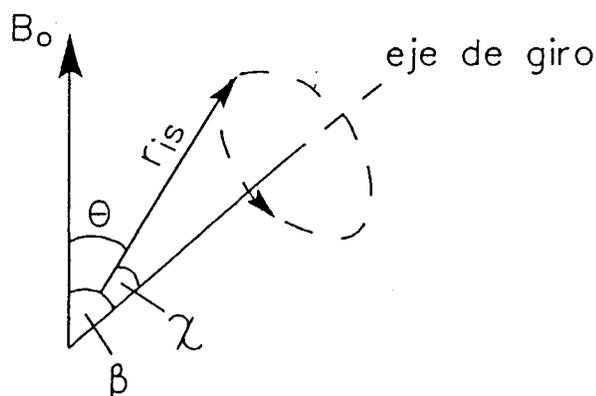


Figura 2. Definición de los ángulos β , θ and χ en el experimento MAS.

2.3. La interacción dipolar

Esta es la causa principal de la anchura de las líneas de los espectros de RMN en estado sólido. Se trata de una interacción directa entre los momentos magnéticos de dos núcleos. La fuerza de la interacción depende de la distancia internuclear así como de la orientación del vector internuclear respecto al campo magnético exterior. Es por ello que es posible determinar a través de la interacción dipolar estas distancias como en el caso de las distancias ¹⁵N-H (Roberts *et al.*, 1987; Hoelger *et al.*, 1994).

El Hamiltoniano describiendo la interacción dipolar entre dos núcleos I y S viene dado por la ecuación (5) (Abragam, 1961):

$$\hat{H}_D = \sum_{i,s} \hat{H}_{D_{i,s}} = \sum_{i,s} D_{i,s} I_i \tilde{D} I_s \quad (5)$$

donde

$$D_{i,s} = (\gamma_i \gamma_s h \mu_0) / (8\pi^2) \vec{r}_{i,s}^{-3} \quad (6)$$

es la constante de acoplamiento dipolar entre los núcleos I (protones) y S (¹³C, ¹⁵N, etc.), $\vec{r}_{i,s}$ es la distancia internuclear, I_i e I_s los momentos angulares correspondientes al núcleo I o S, h la constante de Planck, μ_0 la permeabilidad en vacío y \tilde{D} el tensor de acoplamiento dipolar. Este, al contrario que el tensor de la ADQ, tiene simetría axial y no tiene traza, lo que significa que la interacción desaparece totalmente por movimiento isotrópico como en disolución.

El espectro de RMN de un par heteronuclear de espines I,S magnéticamente aislado con una sola orientación $\vec{r}_{i,s}$ respecto a B_0 consiste en dos líneas (doblete) del espín S cuyo desdoblamiento viene dado por la ecuación (7) (Harris, 1986):

$$\Delta\nu = D_{i,s} (3 \cos^2\theta - 1) \quad (7)$$

donde θ es de nuevo el ángulo formado por el vector internuclear $\vec{r}_{i,s}$ con el campo magnético exterior. En el caso de una muestra policristalina todas las orientaciones

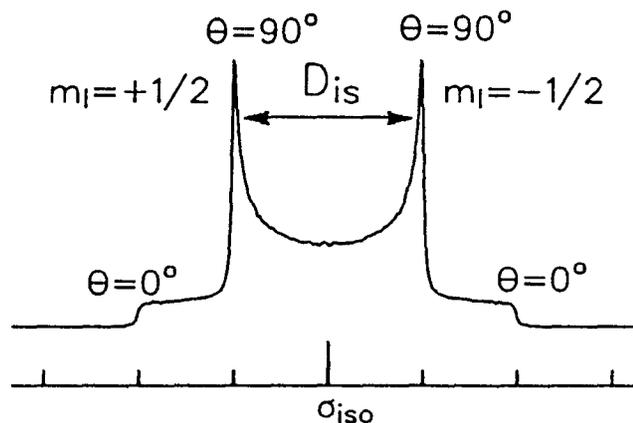


Figura 3. Aspecto del "doblete de Pake".

del vector $\vec{r}_{i,s}$ son teóricamente posibles. Cada orientación crea un doblete con diferentes valores para $\Delta\nu$, lo que lleva estadísticamente a la forma del espectro mostrado en la figura 3, calculado por primera vez por Pake y por ello referido como "doblete de Pake" (Pake, 1948).

Para evitar la interacción dipolar heteronuclear con los protones se utiliza una técnica similar al desacoplamiento de protones en disolución con la diferencia que la radiación es de alta potencia (hasta 1000 W). Interacciones dipolares homonucleares de ^{13}C , ^{15}N , etc., son eliminadas generalmente con la técnica de MAS.

2.4. La técnica de la polarización cruzada (Cross Polarization \equiv CP)

Muchos núcleos de espín 1/2 interesantes para el químico se caracterizan por la baja abundancia natural así como por pequeñas constantes giromagnéticas y tiempos de relajación muy largos, lo que hace que la sensibilidad del experimento de RMN sea muy baja. Una técnica esencial para aumentar esta sensibilidad es transferir polarización de núcleos abundantes con constantes giromagnéticas altas, como los protones, a núcleos como ^{13}C o ^{15}N isotópicamente escasos (Hartmann *et al.*, 1962; Pines *et al.*, 1973). Este intercambio de polarización tiene lugar en el sistema de coordenadas giratorio usando la secuencia de pulsos mostrada en la figura 4.

El primer paso es aplicar un pulso de 90° en el canal de los protones seguido de un pulso "spin-locking" que mantiene la polarización de los protones alrededor del eje Y del sistema giratorio. En el paso siguiente los protones y los núcleos S (^{13}C , ^{15}N , etc.) son irradiados simultáneamente y la amplitud del campo de radiofrecuencia B_1 de los núcleos S ajustada de tal forma que la condición de Hartmann-Hahn se cumpla (Hartmann *et al.*, 1962):

$$\gamma_I B_{1I} = \omega_{II} = \omega_{IS} = \gamma_S B_{1S} \quad (8)$$

Si éste es el caso, los espines I y S tendrán la misma frecuencia de precesión alrededor de la dirección del campo B_1 en sus respectivos sistemas giratorios y podrá tener lugar una relajación cruzada, es decir una transferencia de polarización median-

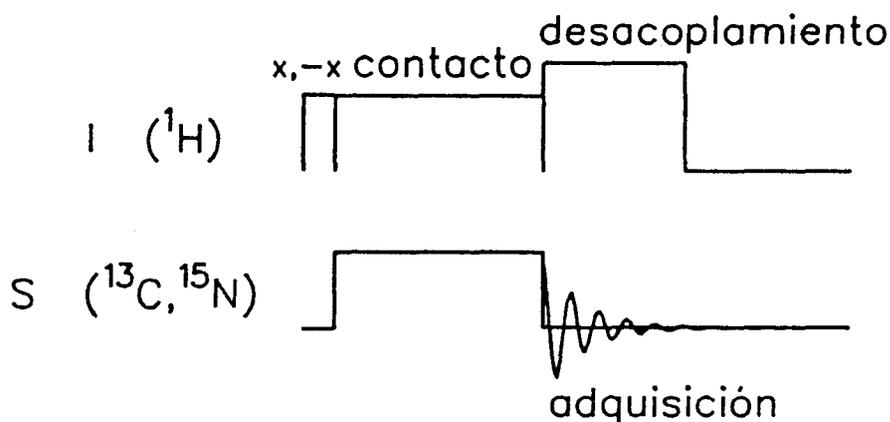


Figura 4. Secuencia de pulsos de la técnica CP.

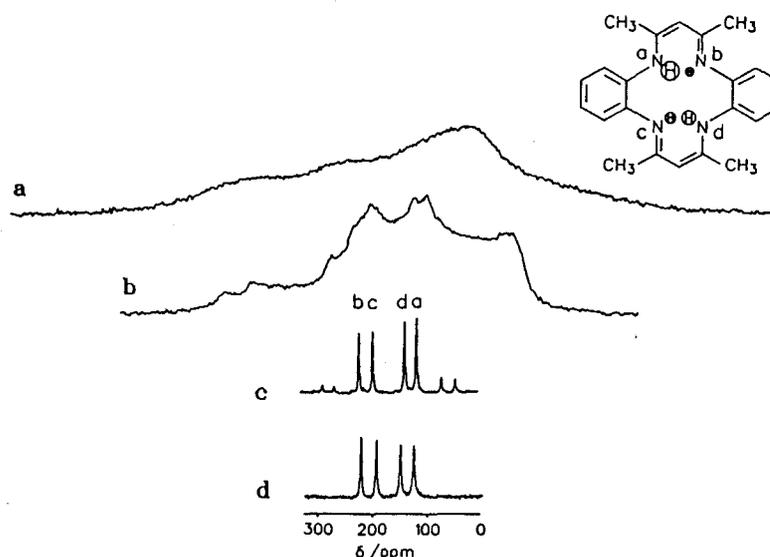


Figura 5. Espectros experimentales de ^{15}N -RMN-CPMAS del TTAA y Tesla: a) muestra estática con CP; b) muestra estática con CP y protones desacoplados (espectro de polvo); c) espectro de CPMAS con frecuencia de giro de 4 kHz; d) el mismo, con frecuencia de giro de 10 kHz.

te un proceso llamado "difusión de espines" que conserva la energía del sistema (Suter *et al.*, 1985; Limbach *et al.*, 1988). Después de un determinado tiempo que depende de la intensidad del acoplamiento dipolar $D_{i,S}$, normalmente unos milisegundos, el intercambio de polarización y por lo mismo el intercambio de energía llega a un equilibrio que se refleja en un aumento de sensibilidad del espín S de un máximo de γ_I/γ_S . Una vez concluido este proceso, la polarización del espín S es detectada mientras los protones son desacoplados.

La figura 5 ilustra un ejemplo experimental de la aplicación de la técnica de CPMAS en RMN de ^{15}N en estado sólido. Los experimentos fueron realizados en un campo magnético de 7 Tesla (300 MHz) con una muestra policristalina de Tetrametildibenzotetraaza[14]anuleno (TTAA) marcado con ^{15}N (Aguilar-Parrilla, 1994). La figura 5a muestra el espectro de RMN- ^{15}N de la muestra estática donde la sensibilidad ha sido aumentada por polarización cruzada. Se observa una línea muy ancha debida a la ADQ y a los acoplamientos dipolares homo- y heteronucleares con los protones. Cuando estos últimos son desacoplados se observa el espectro de polvo mostrado en la figura 5b, donde la anchura y forma de la línea vienen dadas exclusivamente por la ADQ. La forma de este espectro puede ser utilizada en principio para determinar los tensores del desplazamiento químico de los distintos núcleos ^{15}N de la molécula (Herzfeld *et al.*, 1980). La figura 5c muestra el espectro RMN-CPMAS de ^{15}N del TTAA registrado con una frecuencia de giro de 4 kHz. Se observan cuatro señales finas indicando la presencia de cuatro nitrógenos químicamente inequivalentes. Esto es debido a efectos de la simetría del cristal que lleva a la existencia de cuatro tautómeros con diferentes densidades protónicas en los distintos nitrógenos (Limbach *et al.*, 1987). Además se observan bandas laterales de menor intensidad a

ambos lados del espectro que desaparecen cuando la frecuencia de giro es aumentada a 10 kHz (figura 5d), demostrando la eficacia de la técnica CPMAS de alta velocidad (CPMAS-AV). Sin embargo, existen algunos inconvenientes de la técnica CPMAS-AV cuando se trata de realizar experimentos a temperatura variable para los que, afortunadamente, diferentes soluciones ya han sido propuestas (Aguilar-Parrilla *et al.*, 1990; Wehrle *et al.*, 1990).

3. RMN dinámica: aspectos metodológicos

La forma y el comportamiento de relajación de las líneas de RMN aportan valiosas informaciones acerca de procesos dinámicos moleculares (Sandström, 1982). Esta técnica puede ser incluso aplicada al estudio de la cinética de sistemas en equilibrio dinámico, aun cuando el reactivo y el producto sean químicamente iguales. Las líneas de RMN cambian de forma reversible dependiendo de la duración τ_i de los diferentes estados *i*. Su inversa:

$$1/\tau_i = \sum_r k_{i,r} \quad (9)$$

es la suma de las constantes de reacción de pseudoprimer orden $k_{i,r}$ que caracterizan la formación de los estados *r*.

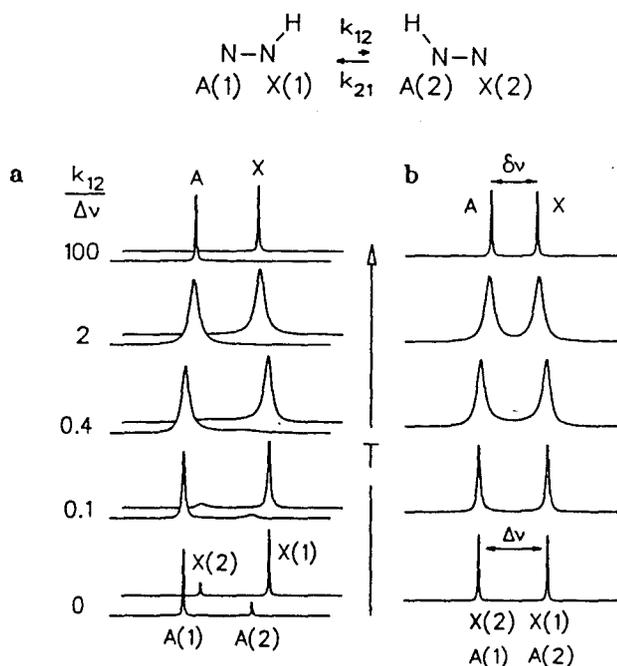
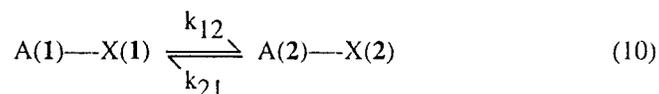


Figura 6. Espectros calculados para un sistema asimétrico de dos espines A y X en intercambio: a) cuatro frecuencias $\nu_{A(1)}$, $\nu_{A(2)}$, $\nu_{X(1)}$, $\nu_{X(2)}$; b) dos frecuencias $\nu_{A(1)} = \nu_{X(2)}$ y $\nu_{A(2)} = \nu_{X(1)}$.

El análisis de líneas de RMN permite determinar las constantes de reacción de procesos dinámicos comparando los espectros calculados para ciertos valores de k_{1r} con los espectros experimentales registrados a diferentes temperaturas. El cálculo de espectros en presencia de intercambio químico, tal como la transferencia de protones, puede ser realizado utilizando un formalismo matemático basado en la teoría clásica sobre formas de líneas de RMN (Gutowsky *et al.*, 1953; Binsch, 1969; Limbach, 1979). En esta teoría las líneas de RMN pueden ser calculadas por medio de matrices que incluyen diferentes operadores tales como el de Liouville describiendo el sistema de espines o el de Redfield describiendo su relajación y su interacción con la red. A continuación aplicaremos esta teoría al análisis de líneas de RMN de dos espines que se intercambian entre dos estados i y r .

Consideremos una molécula con dos espines A y X intercambiándose entre dos estados 1 y 2 desigualmente poblados:



Estos están caracterizados por las fracciones molares x_1 y x_2 correspondientes al número de espines A y X en los estados 1 y 2, las constantes de reacción de pseudo-primer orden del intercambio k_{12} y k_{21} y por la constante de equilibrio K_{12} :

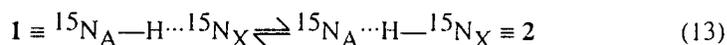
$$K_{12} = x_2/x_1 = k_{12}/k_{21} \quad (11)$$

Cuando los dos espines A y X están desacoplados, cuatro transiciones de RMN pueden tener lugar: ν_{A1} , ν_{A2} , ν_{X1} y ν_{X2} . El problema puede ser formulado en forma de dos sistemas asimétricos independientes A y X de un espín cada uno que intercambian entre dos estados distintos. Resultados de estos cálculos se muestran en la figura 6. Si en la zona lenta de intercambio las transiciones de RMN tienen diferentes frecuencias, cada sistema de espines mostrará dos líneas en el espectro de RMN con lo cual aparecerán cuatro líneas en las posiciones ν_{A1} , ν_{A2} , ν_{X1} y ν_{X2} . La constante de equilibrio K_{12} viene dada por la proporción entre las intensidades de las líneas A_2/A_1 y X_2/X_1 . Cuando la constante de reacción aumenta las líneas de RMN se ensanchan y coalescen. La posición de la línea promedio viene dada por:

$$\nu_S = x_1 \nu_{S1} + (1 - x_1) \nu_{S2}, \quad S = A, X \quad (12)$$

A partir de la posición de la línea en la zona rápida de intercambio la constante de equilibrio puede obtenerse si las frecuencias ν_{Si} son conocidas a partir de la zona lenta de intercambio. Ambas deben conocerse si se quieren obtener las constantes de reacción en la zona de intercambio intermedia.

Sin embargo, puede ocurrir que los núcleos A_1 y X_2 así como A_2 y X_1 sean equivalentes como en el caso de la prototropía entre nitrógenos de los compuestos estudiados por Limbach y sus colaboradores (Limbach *et al.*, 1993):



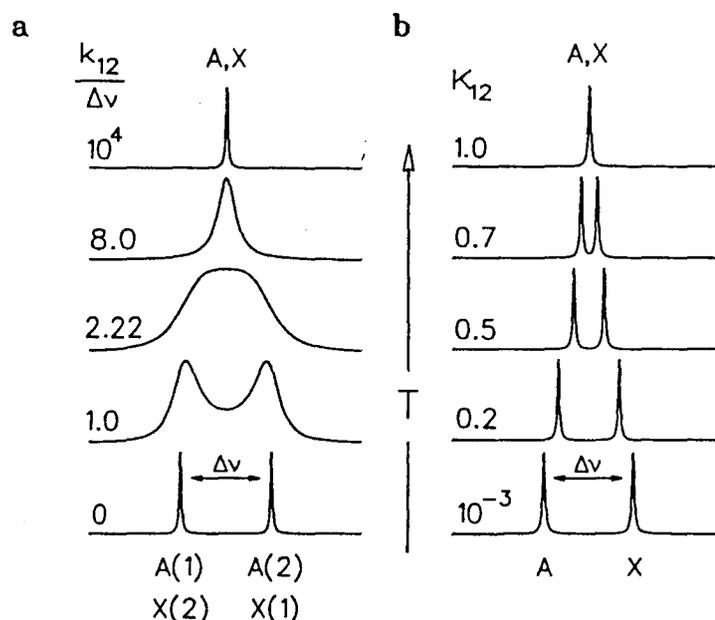


Figura 7. Espectros calculados para un sistema de dos espines A y X en intercambio: a) sistema simétrico; b) sistema asimétrico muy rápido.

De esta forma la siguiente relación entre los desplazamientos químicos puede ser establecida:

$$\nu_{A1} = \nu_{X2} \text{ y } \nu_{A2} = \nu_{X1} \quad (14)$$

En este caso, en la zona lenta de intercambio el espectro de RMN mostrará sólo dos líneas A_1/X_2 y A_2/X_1 de igual intensidad que se ensancharán y se afinarán de nuevo a medida que la constante de reacción k_{12} aumente. En la zona rápida de intercambio el desdoblamiento $\delta\nu = \nu_A - \nu_X$ entre las dos líneas promedio A y X será menor y dependiente de la temperatura. Su magnitud viene dada por la relación (Wehrle *et al.*, 1988):

$$\delta\nu = \Delta\nu (1 - K_{12}) / (1 + K_{12}) \quad (15)$$

donde $\Delta\nu = \nu_{A1} - \nu_{A2} = \nu_{X2} - \nu_{X1}$ es el desdoblamiento en ausencia de intercambio químico. Espectros típicos para estos sistemas se muestran en la figura 6b.

Dos casos importantes ilustrados en la figura 7 tienen que ser aún considerados. La serie de espectros de la izquierda corresponde al llamado sistema simétrico, donde los estados moleculares 1 y 2 están igualmente poblados, es decir $K_{12} = 1$. La zona lenta de intercambio presenta de nuevo dos líneas. En cambio, en la zona rápida de intercambio aparece sólo una línea de acuerdo a la ecuación (15) donde $\delta\nu = 0$. Su frecuencia viene dada por $0.5(\nu_{A1,X2} - \nu_{A2,X1})$

La serie de espectros de la derecha en la figura 7 ilustra el caso donde procesos asimétricos muy rápidos están presentes incluso a temperaturas muy bajas, y donde

la constante de equilibrio varía intensamente con la temperatura. A medida que esta última aumenta las líneas no se ensanchan ni coalescen, sino que se desplazan hacia el centro. Como puede apreciarse en esta figura, intercambio lento con $K_{12} = 1$ e intercambio rápido con $K_{12} \ll 1$ sólo pueden ser distinguidos variando la temperatura. Esto llevará a un ensanchamiento o a un desplazamiento de las líneas.

La dependencia de las constantes de reacción k_{12} con la temperatura, obtenida por análisis de líneas de RMN puede ser descrita en la mayoría de los casos por la ecuación empírica de Arrhenius:

$$k_{12} = A_{12} \exp(-E_{A_{12}}/RT) \quad (16)$$

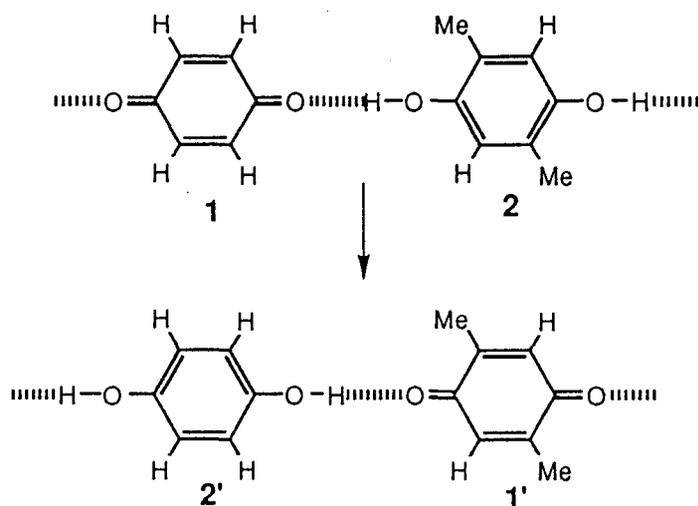
donde A_{12} es el factor preexponencial correspondiente al valor máximo de la constante de reacción, $E_{A_{12}}$ es la energía de activación, R la constante de los gases y T la temperatura en Kelvin. La dependencia de la constante de equilibrio K_{12} de la temperatura viene dada por la ecuación de van't Hoff:

$$K_{12} = \exp(\Delta S_{12}/R - \Delta H_{12}/RT) \quad (17)$$

donde ΔS_{12} es la entropía y ΔH_{12} la entalpía de reacción.

4. Ejemplos de aplicación: aspectos estáticos

En la frontera de lo estático y lo dinámico están aquellos fenómenos lentos que tienen lugar en cristales y que se conocen con el nombre genérico de "topoquímica" (Desiraju, 1987). Para ilustrar el uso de la ^{13}C -RMN-CPMAS hemos elegido el trabajo sobre las transformaciones de quinonas, hidroquinonas y quinhidronas (Scheffer *et al.* 1985). Estos autores han seguido con esa técnica (registrando un espectro cada 30 minutos) una reacción que tiene lugar en estado sólido, la transferencia múltiple de protones entre quinonas **1** e hidroquinonas **2**. En el esquema siguiente está representada la reacción.



4.1. Sólidos no cristalinos

Hay problemas estructurales que no son abordables por cristalografía y en los que la espectroscopía de RMN-CPMAS es irremplazable. Uno de los ejemplos más espectaculares son las hélices micelares cuádruples descubiertas por Fuhrhop. Estas estructuras no sólo no son cristalinas, sino que la cristalización las destruye (Fuhrhop *et al.* 1990). El uso de la espectroscopía de RMN-CPMAS de ^{13}C ha permitido determinar la estructura de dichas hélices (Svenson *et al.*, 1994). El método está basado en comparaciones de desplazamientos químicos de carbono-13 en disolución y en estado sólido así como en los conocidos efectos *gauche* en carbohidratos (Svenson *et al.*, 1995).

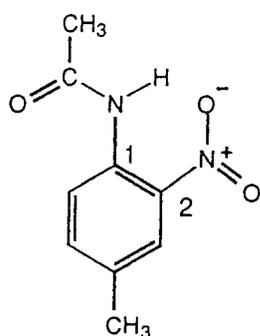
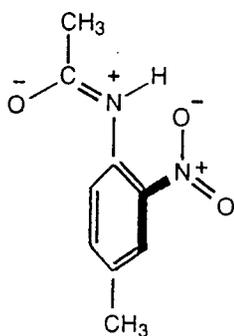
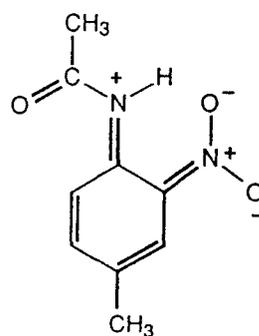
4.2. Polimorfismo

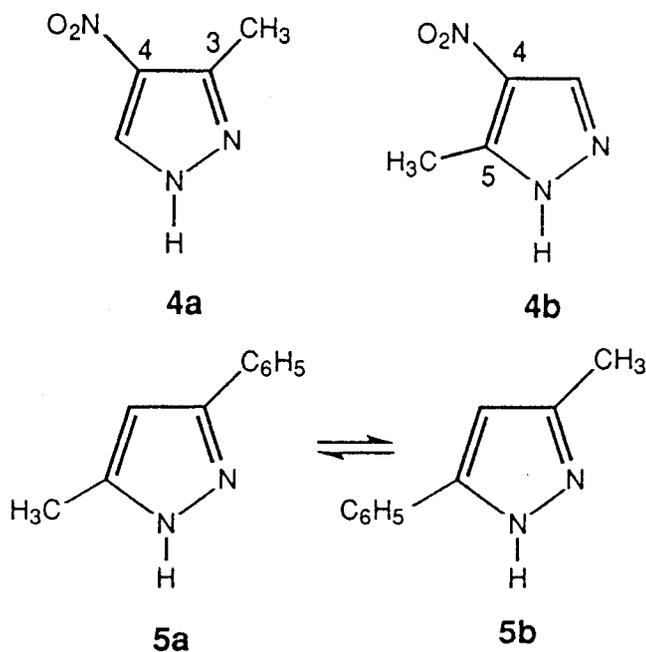
Una de las primeras ilustraciones del uso de la RMN-CPMAS fue la comparación de los espectros de ^{13}C de dos formas polimorfas de la 4-metil-2-nitroacetanilida **3** (Fletton *et al.* 1986). Este compuesto presenta dos polimorfos: uno blanco, **3a**, y otro amarillo, **3b**, cuyas estructuras de rayos X eran conocidas. La forma blanca era no plana mientras que la amarilla era plana; los carbonos C_1 y C_2 aparecen desdoblados en estado sólido y corresponden a las estructuras de resonancia abajo representadas:

El 3(5)-metil-4-nitropirazol **4** es un ejemplo de polimorfismo estudiado simultáneamente por cristalografía y por RMN (Foces-Foces *et al.* 1994). Se trata de un ejemplo de "polimorfismo-tautomérico" (Byrn, 1982) conocido también con el nombre de desmotropismo.

Ambos tautómeros pueden ser obtenidos variando las condiciones de cristalización. En ^{13}C -RMN-CPMAS los dos son claramente diferentes y además pueden ser identificados, por ejemplo, por sus señales metilo: **4a**: 3-metilo a 12.9 ppm y **4b**: 5-metilo a 11.2 ppm.

Un caso similar es el que se observa en el 3(5)-fenil-5(3)-metilpirazol **5** (Elguero *et al.* 1995), pero en este caso uno sólo de los polimorfos pudo ser obtenido en forma monocristalina. El uso de la RMN permitió determinar las propiedades estáticas y dinámicas de ambos. El polimorfo A es un tetrámero formado por dos tautómeros **5a**

**3****3a** Polimorfo blanco**3b** Polimorfo amarillo



y dos tautómeros **5b**, su estructura de rayos X era conocida y presenta transferencia protónica; el polimorfo B es probablemente también un tetrámero pero formado exclusivamente por el tautómero **5a** cuya estructura cristalina no pudo ser determinada y que no presenta transferencia protónica.

Otro ejemplo de polimorfismo en el que también sólo pudo determinarse la estructura cristalina de uno de los dos polimorfos concierne el tris (3,5-dimetilpirazol-1-il)metano (Claramunt *et al* 1995).

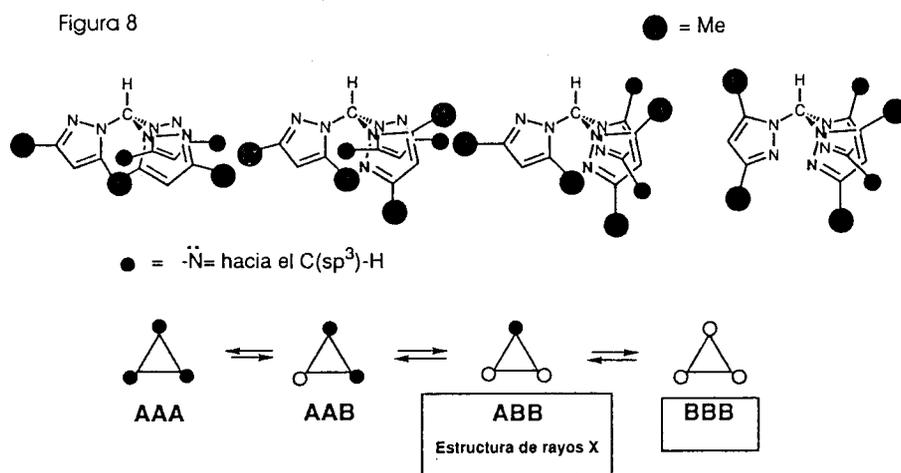


Figura 8. Polimorfismo y conformaciones del tris(3,5-dimetilpirazolil)metano.

Este compuesto cristaliza con la conformación de tipo ABB pero presenta "polimorfismo-conformacional" (Byrn, 1982) existiendo una forma AAA identificada por ^{13}C -CPMAS-RMN y calorimetría de barrido pero cuya estructura cristalina no pudo ser determinada.

4.3. Distancias N-H

La espectroscopía de RMN de sólidos ofrece también la posibilidad de determinar distancias A-H y A-D de núcleos A con espín 1/2 (^{13}C , ^{15}N , ^{31}P) a través de la interacción dipolar de estos últimos con protones y deuterios ($\text{D} = ^2\text{H}$). En el caso de las distancias A-H, es necesario aislar en primer lugar la interacción dipolar del par A-H. Esto se logra, en la mayoría de los casos, sintetizando compuestos deuterados con un solo protón en el enlace A-H. Otra posibilidad consiste en utilizar secuencias de pulsos especiales que anulan de forma selectiva la interacción homonuclear de los protones dejando intacta la interacción dipolar A-H (Roberts *et al.*, 1987). También han sido propuestos otros métodos para determinar distancias homonucleares (Weintraub *et al.*, 1994).

En el caso de distancias A-D sólo es necesario desacoplar los protones con la técnica estándar de "spin-locking" y registrar el espectro de polvo. La anchura de la línea de RMN vendrá dada exclusivamente por la ADQ, que puede ser calculada, y por la interacción dipolar A-D. De esta última puede obtenerse la distancia A-D utilizando la ecuación (6) (Hiyama *et al.*, 1988; Hoelger *et al.*, 1994). De una manera general, para preparar puentes de deuterio A-D se disuelve el compuesto en un disolvente deuterado tal como metanol- d_1 y se evapora a continuación la solución hasta obtener un residuo seco.

5. Ejemplos de aplicación: aspectos dinámicos

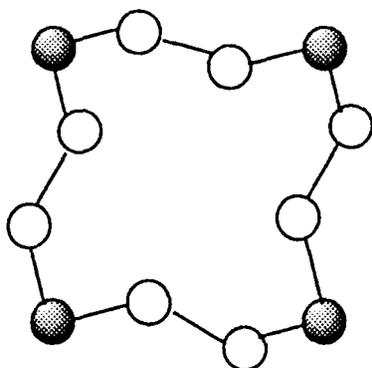
5.1. Ejemplos que no implican puentes de hidrógeno

Entre los numerosos ejemplos de fenómenos dinámicos estudiados en estado sólido por RMN figuran:

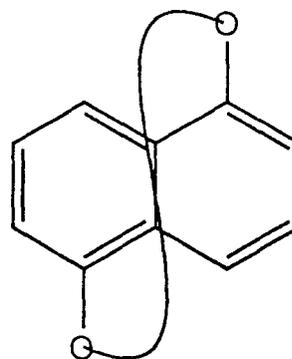
1) Los cicloalcanos, por ejemplo el ciclododecano **6** (bolas oscuras, "esquinas" y bolas claras "en-medio", representan los metilenos que permutan sus posiciones) presentan pseudorotación en estado sólido (Möller *et al.* 1984). El fenómeno depende de la temperatura de una manera muy similar en disolución y en estado sólido. Es decir, la ondulación del anillo es tan fácil en la molécula "aislada" como en la que se encuentra en el cristal.

2) Los naftalenofanos **7** han sido estudiados a diferentes temperaturas por ^{13}C -CPMAS-RMN (Masek *et al.*, 1987): la cadena polimetilénica que une los átomos de oxígeno sí tiene 14 ó 15 eslabones se "contorsiona" como una serpiente con energías de activación débiles [para $(\text{CH}_2)_{14}$. $\Delta G^\ddagger = 6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$].

3) La cavidad de los clatratos de Dianina **8** ha sido explorada usando ^{13}C -CPMAS-RMN y también ^{129}Xe -CPMAS-RMN (Lee *et al.*, 1988). El trabajo es una espléndida ilustración de la potencia de esta espectroscopía: los autores han identificado diferentes maneras de ocupación de la doble jaula de la cavidad de la Dianina



6



7

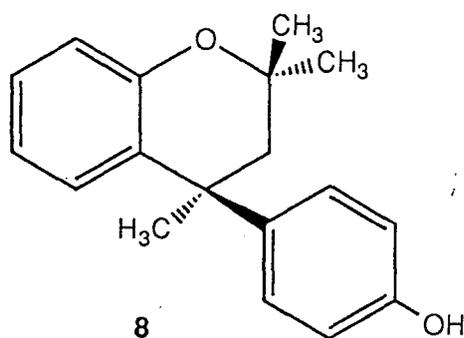
(vacío, etanol, xenon, hidrocarburos) incluyendo la presencia simultánea de diversas ocupaciones, un problema inabordable por cristalografía, aunque la estructura del producto que sólo contiene xenon haya sido resuelta y usada como modelo para la interpretación.

4) Se han estudiado los movimientos moleculares y las reacciones químicas dentro de la cavidad quiral de la tri-*o*-timotida (TOT) **9** (Facey y Ripmeester, 1990). El hecho de que la cavidad discrimina 2-bromobutano-*(RS)* trideuterado fue puesto en evidencia experimentalmente por resonancia de deuterio.

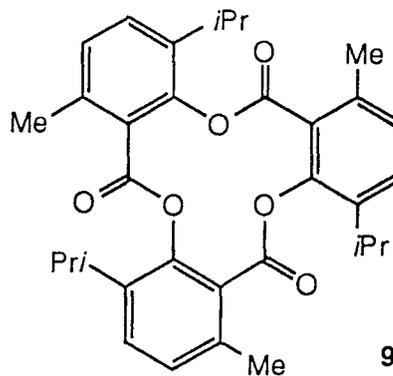
5) El movimiento molecular del fullereno C_{60} en estado sólido ha sido estudiado por ^{13}C -RMN entre 295 y 77 K (Yannoni *et al.*, 1991). Los autores concluyen que el C_{60} gira rápida e isotrópicamente en estado sólido a temperatura ambiente, lo cual explica el desorden observado en cristalografía.

5.2. Acidos benzoicos

El primer ejemplo de prototropía intermolecular en estado sólido fue el encontrado por Ernst y colaboradores en dímeros de ácidos carboxílicos tales como el ben-



8



9

zoico, *p*-toluico y tereftálico (Meier *et al.*, 1981). La cristalografía de rayos X se vió nuevamente ante el problema de distinguir entre desorden estático y dinámico. Por medio de experimentos de RMN de ^1H a temperaturas criogénicas (24 K) en monocristales de estos ácidos perdeuterados, salvo en el O-H, se pudo determinar el tensor del desplazamiento químico del protón. De este modo se pudo establecer la posición del mismo, es decir la distancia O-H y la distancia y el ángulo hacia el segundo protón O-H del dímero. Seguidamente, por medio de experimentos T_1 a temperatura variable se pudieron obtener las constantes de reacción de la transferencia protónica. La combinación de ambos experimentos llevó a la conclusión de que los dos tautómeros del ácido *p*-toluico están presentes en distintas proporciones debido a efectos de empaquetamiento del cristal. Como consecuencia, la prototropía tiene lugar en un potencial asimétrico de doble mínimo, siendo la diferencia de energía entre ambos tautómeros de $\Delta G = 1 \text{ kJ mol}^{-1}$ y la energía de activación de $E_a = 4.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Meier *et al.*, 1981). También se descubrió que la prototropía a alta temperatura podía describirse mediante el uso de ecuaciones de cinética clásica. Sin embargo, a baja temperatura se requería el uso de un modelo de efecto túnel mecano-cuántico.

5.3. Pirazoles

Durante mucho tiempo el único ejemplo de prototropía intermolecular en estado sólido fue el dímero del ácido benzoico referido anteriormente. En 1985 apareció un artículo sobre el 3,5-dimetilpirazol cristalino (DMP) donde se demostraba por medio de RMN-CPMAS dinámica de ^{13}C un nuevo ejemplo de prototropía intermolecular (Baldy *et al.*, 1985). El compuesto, que según estudios cristalográficos forma trímeros en estado sólido con aparente desorden en los protones N-H, mostraba en el

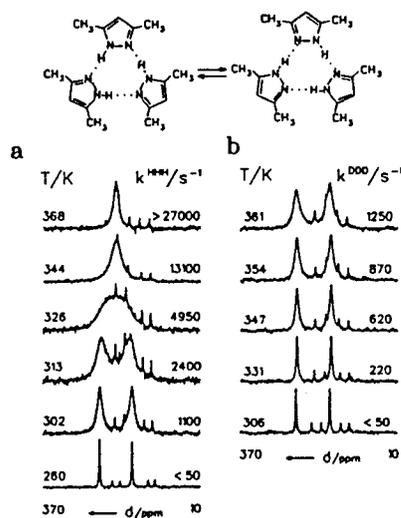


Figura 9. ^{15}N -RMN-CPMAS (7 Tesla) dinámica del trímero del 3,5-dimetilpirazol: a) producto HHH; b) producto DDD. Las cuatro señales de baja intensidad corresponden al compuesto termómetro TTA.

espectro de ^{13}C dos señales finas para los carbonos C_3 y C_5 a 233 K y una señal ancha para los mismos a 303 K indicativo de un proceso dinámico.

Posteriormente, el DMP fue marcado con ^{15}N y estudiado por medio de RMN-CPMAS dinámica de ^{15}N en un campo de 7 Tesla (300 MHz) debido a la mejor resolución y mayor anchura de la zona de frecuencias de RMN con este isótopo (Smith *et al.*, 1989; Aguilar-Parrilla, 1994). En la figura 9a se muestran los espectros de

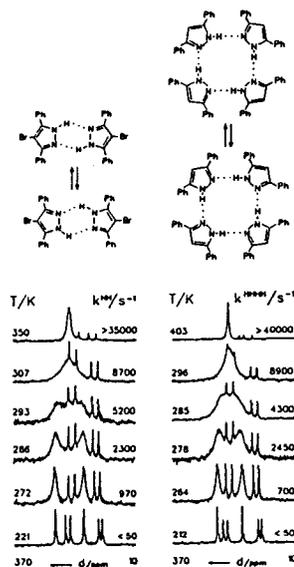


Figura 10. ^{15}N -RMN-CPMAS (7 Tesla) dinámica del dímero del 3,5-difenil-4-bromopirazol (producto HH) y del tetrámero del 3,5-difenilpirazol (producto HHHH). Las cuatro señales de baja intensidad corresponden al compuesto termómetro TTAA.

^{15}N -RMN-CPMAS obtenidos experimentalmente y superpuestos los calculados con los que se obtienen los valores de k_{12} . A baja temperatura se observan dos señales finas, una para los N-H a 167 ppm y otra para los =N- a 241 ppm. Las líneas se ensanchan a medida que se eleva la temperatura y coalescen en una sola señal a 368 K debido al intercambio de protones. La posición de la línea promedio a alta temperatura centrada entre las dos señales a baja temperatura indica una densidad protónica igual en los dos nitrógenos de 0.5 o lo que es lo mismo una constante de equilibrio de $K_{12} = 1$ (sistema simétrico). Las cuatro señales finas de menor intensidad corresponden al compuesto termómetro utilizado en estos experimentos TTAA (Wehrle *et al.*, 1990). Los espectros mostrados en la figura 9b corresponden también al DMP, esta vez deuterado completamente en los protones N-H. Se observa un efecto isotópico cinético notable; a 361 K las líneas sólo están ligeramente ensanchadas. La reacción es alrededor de cincuenta veces más lenta a temperatura ambiente en comparación con el compuesto protonado (Limbach, 1990). Experimentos con el compuesto deuterado en diferentes proporciones demuestran que esto es debido al mecanismo sincrónico del triple intercambio protónico y al efecto túnel observado a baja temperatura (Limbach *et al.*, 1993; Aguilar-Parrilla, 1994).

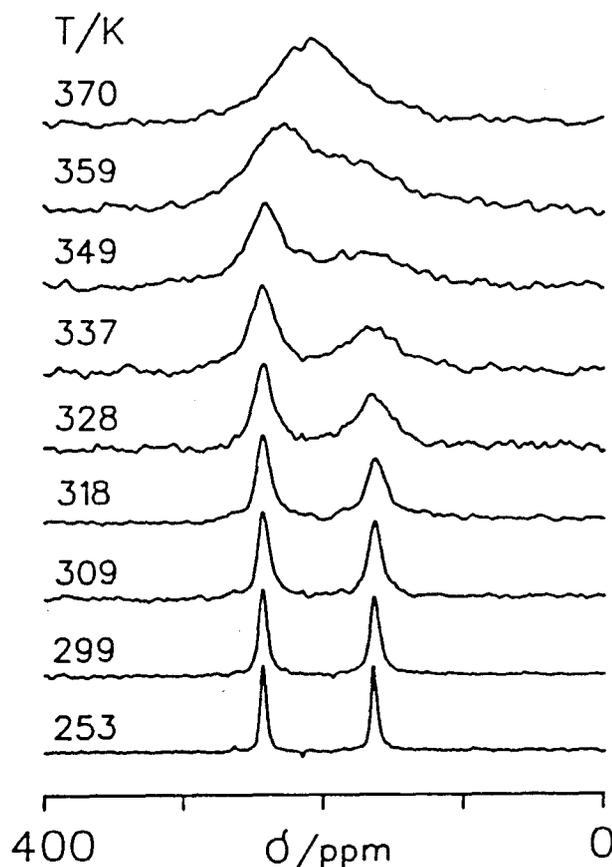
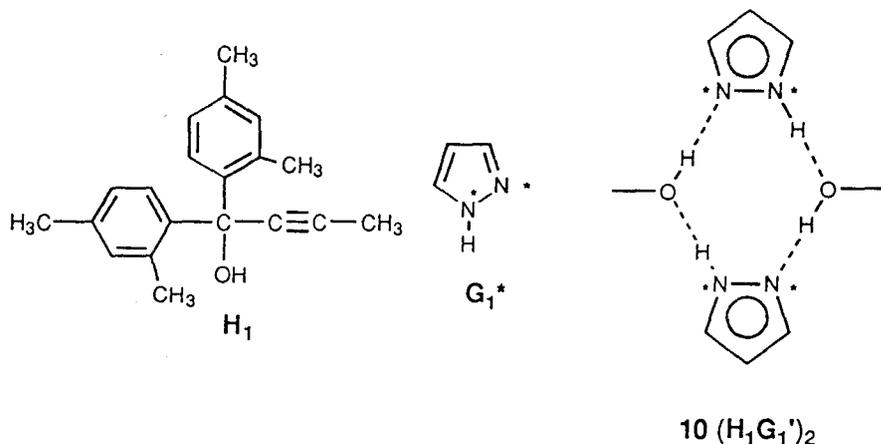


Figura 11.- Espectros experimentales ^{15}N -RMN (2.1 Tesla) del compuesto de inclusión 10.

Además del DMP, otros derivados del pirazol han sido descubiertos en estos últimos años, los cuales, según estudios cristalográficos, forman diferentes estructuras moleculares dependiendo de los sustituyentes y mostrando muchos de ellos desorden en los protones N-H (Aguilar-Parrilla *et al.*, 1992; Aguilar-Parrilla, 1994). Al ser éstos investigados con RMN dinámica todos mostraron prototropía intermolecular como en los casos del tetrámero 3,5-difenilpirazol y del dímero 3,5-difenil-4-bromopirazol, cuyos espectros de ^{15}N -RMN-CPMAS se muestran en la figura 10. Se observan los mismos cambios en las líneas de RMN que en el caso del DMP, lo que significa que de nuevo constituyen sistemas simétricos. Resulta interesante subrayar que estamos ante transferencias de protones dobles, triples y cuádruples en estado sólido, y que estos compuestos pueden ser utilizados como modelos para estudiar mecanismos de prototropía en función del número de protones intercambiados (Aguilar-Parrilla, 1994). Según estudios *ab-initio* estos mecanismos deben cambiar a medida que aumenta el número de protones envueltos en el proceso (Clementi *et al.*

1995). Un primer indicio para este cambio de mecanismo entre el trímero y el tetrámero nos lo dan las constantes de reacción de este último donde sus valores son superiores a los del trímero (Aguilar-Parrilla *et al.*, 1992). Se están llevando a cabo nuevos experimentos para determinar la naturaleza del mecanismo de prototropía en el dímero y tetrámero (Limbach *et al.* 1995).

Otro ejemplo importante de prototropía intermolecular fué el encontrado en el compuesto de inclusión **10** entre el pirazol (G_1) y el alcohol terciario 1,1-di-(2,4-dimetilfenil)but-2-in-1-ol (H_1) (Toda *et al.*, 1993). El alcohol terciario posee cavidades en su estructura cristalina donde pueden alojarse moléculas pequeñas como la del



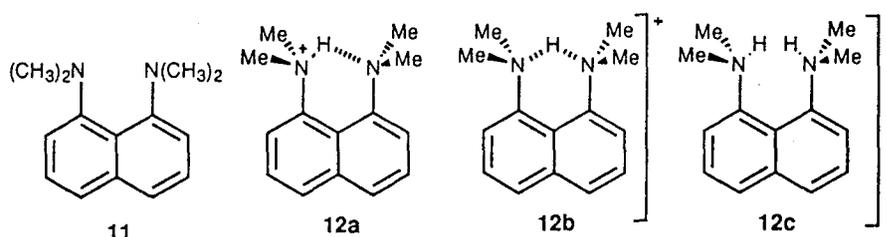
pirazol (Toda *et al.*, 1988). Estos dos compuestos forman heterodímeros (H_1G_1)₂ unidos por medio de puentes de hidrógeno N-H...O. El compuesto, estudiado por cristalografía de rayos X y RMN-CPMAS de ¹³C, mostraba de nuevo desorden en los protones y señales anchas en el espectro de RMN. Debido a la gran cantidad de líneas en el espectro de ¹³C que dificultaban la interpretación del mismo, se decidió marcar el compuesto con ¹⁵N (designado como G_1') y estudiarlo con RMN-CPMAS de ¹⁵N. Los espectros experimentales de ¹⁵N obtenidos a 2.1 Tesla (90 MHz) a temperatura variable se muestran en la figura 11. Se observan de nuevo dos señales: una para los N-H a 165 ppm y otra para los =N- a 245 ppm que se ensanchan a medida que se eleva la temperatura, lo que indica un proceso de intercambio de protones entre núcleos de oxígeno y nitrógeno. El hecho de que la señal N-H se ensanche antes que la =N- indica además que hay otros procesos dinámicos presentes, tal como rotación o vibración del dímero en combinación con el intercambio de protones, lo que hace ineficiente el desacoplamiento de los protones, ensanchando de este modo la línea N-H por interacción dipolar (Fyfe, 1983; Hoelger, 1994).

5.4. Esponjas protónicas

Las esponjas protónicas son una serie de compuestos orgánicos dotados de gran basicidad termodinámica (pK_a 's de 12 o más) y cinética (una vez protonados, pier-

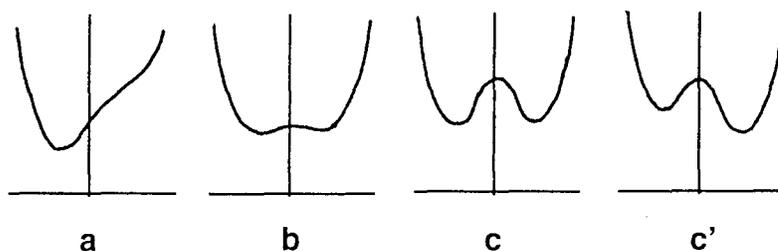
den el protón muy lentamente). Su representante más característico, es el 1,8-dimetilaminonafataleno **11** conocido por sus iniciales, DMAN. Las sales del DMAN y de sus derivados presentan un fascinante problema en estado sólido que ha sido abordado tanto por cristalografía (Llamas-Saiz *et al.* 1994) como por RMN en estado sólido (López *et al.* 1995).

En estas sales, por ejemplo **12** (DMANH⁺), se pueden encontrar, *a priori*, tres tipos de situaciones: a) protón localizado con un puente de hidrógeno asimétrico (**12a**); b) protón compartido con un puente de hidrógeno simétrico (**12b**), y c) protón desordenado con dos puentes de hidrógeno simétricos o asimétricos (**12c**) que es una situación similar a la discutida para los pirazoles de la sección 5.3. Los tres casos



corresponden a tres tipos de potencial: Un sólo mínimo asimétrico, un solo mínimo simétrico y doble mínimo simétrico (o asimétrico). Este último caso es el más favorable para observar transferencias de protón en estado sólido por RMN.

Los tres tipos de situación han sido encontradas en cristalografía, tanto en sales ya publicadas como en nuevas sales de DMAN, y sus espectros de RMN (¹³C y ¹⁵N) son coherentes con la estructura cristalina hasta el punto de que cuando alguna de ellas presenta polimorfismo, por ejemplo el picrato, a cada polimorfo le corresponde un espectro RMN característico. Los cristales de DMANH⁺ que corresponden a la situación c presentan fenómenos de RMN dinámica.



6. Cristalografía y RMN

En resumen, hemos presentado ejemplos de la utilidad de la RMN en estado sólido en diferentes campos:

1. Polimorfismo: ambas técnicas permiten estudiar este fenómeno de singular importancia práctica (fármacos) y teórica (cálculo *ab initio* de empaquetamientos). De aquellos polimorfos para los que se puedan obtener monocristales, la cristalografía

fía da mucha más información. La RMN puede contribuir a caracterizar aquellos polimorfos metaestables o policristalinos.

2. El problema de “desorden estático” frente a “desorden dinámico” es uno de esos problemas donde la RMN dinámica (DNMR) puede contribuir de una manera decisiva a clarificar el problema. Los estudios cristalográficos a baja temperatura dan otro tipo de información que combinada con la proveniente de la RMN deben llevar a una serie de trabajos fundamentales.

3. El delicado problema de las distancias que impliquen átomos de hidrógeno puede ser abordado por difracción de neutrones. Pero dado lo oneroso y delicado (en términos de calidad y tamaño de monocristales) de esta técnica, la RMN constituye una alternativa altamente satisfactoria.

Claramente la RMN en estado sólido no es sólo complementaria (en el sentido aditivo) de la cristalografía, sino que se relaciona con ella de una manera sinérgica (en el sentido multiplicativo). Dado que la cristalografía también da acceso al estudio de fenómenos dinámicos [por ejemplo, analizando los ADP (anisotropic displacement parameters)] (Dunitz *et al.*, 1988), sería apasionante comparar los resultados de ambos métodos en el estudio de fenómenos dinámicos en cristales.

Bibliografía

- Abragam, A. (1961). *“The Principles of Nuclear Magnetism”*, Oxford University Press, London.
- Aguilar-Parrilla, F. Wehrle, B. Brauling, H y Limbach, H.H. (1990). *J. Magn. Reson.* 87, 592-597.
- Aguilar-Parrilla, F. Scherer, G., Limbach, H.H., Foces-Foces, M.C., Cano, F.H., Smith, J.A.S., Torion, C. y Elguero, J. (1992). *J. Am. Chem. Soc.* 114, 9657-9659.
- Aguilar-Parrilla, F. (1994). Tesis Doctoral, Berlín.
- Andrew, E.R. (1971). *Prog. NMR. Spectrosc.* 8, 1-39.
- Baldy, A., Elguero, J., Faure, R. Pierrot, M. y Vincent, E.J. (1985). *J. Am. Chem. Soc.* 107, 5290-5291.
- Binsch, G. (1969). *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1304-1309.
- Byrn, S.R. (1982). *“Solid State Chemistry of Drugs”*, Academic Press, New York (ver, en particular, páginas 102 y 103).
- Claramunt, R.M., López, C., Jaime, C., Virgili, A., Marco, C. y Elguero, J. (1995). *Heterocycles.* 40. 175-186.
- Clementi, E., Corongiu, G. y De Paz, J. L. G. (1995), manuscrito en preparación.
- Desiraju, G.R. (1987). *“Organic Solid State Chemistry”*, Elsevier, Amsterdam.
- Dunitz, J. D., Maverick, E.F. y Trueblood, K.N. (1988). *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 27, 880-895.
- Elguero, J., Jagerovic, N., Foces-Foces, C., Cano, F.H., Roux, M.V., Aguilar-Parrilla, F. y Limbach, H.H. (1995). *J. Heterocycl. Chem.* 32. 451-454.
- Etter, M.C., Hoye, R.C. y Votja, G.M. (1988). *Cryst. Rev.* 1, 281-333.
- Facey, G. y Ripmeester, J.A. (1990). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1585-1587.
- Fletton, R.A., Lancaster, R.W., Harris, R.K., Kenwright, A.M., Packer, K.J., Waters, D.N? y Yeadon, A. (1986). *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 2 1705-1709.
- Foces-Foces, C., Llamas-Saiz, A.L., Claramunt, R.M., López, C. y Elguero, J. (1994). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1143-1145.
- Fuhrhop, J.H., Svenson, S., Boettcher, C., Rössler, E. y Vieth, H.M. (1990). *J. Am. Chem. Soc.* 112, 4307-4312.

- Fyfe, C.A. (1983). "Solid State NMR for Chemists", C. F.C. Press, Guelph, Ontario.
- Gutowsky, H.S., McCall, D.M. y Slichter, C.P. (1953). *J. Chem. Phys.* 21, 279-292.
- Harris, R.K. (1986). "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: A Physicochemical View", Longman Scientific & Technical, Essex.
- Hartmann, S.R. y Hahn, E.L. (1962). *Phys. Rev.* 128, 2042-2053.
- Herzfeld, J. y Berger, A.E. (1980). *J. Chem. Phys.* 73, 6021-6030.
- Hiyama, Y., Niu, C.H., Silverton, J.V., Bavoso, A. y Torchia, D.A. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* 110, 2378-2383.
- Hoelger, C.G. (1994). Tesis Doctoral, Berlín.
- Hoelger, C.G. y LIMBACH, H.H. (1994). en prensa.
- Lee, F., Tse, J.S. y Ripmeester, J.A. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* 110, 6014-6019.
- Limbach, H.H. (1979). *J. Magn. Reson.* 36, 287-300.
- Limbach, H.H., Wehrle, B., Zimmermann, H., Kendrick, R. y Yannoni, C.S. (1987). *J. Am. Chem. Soc.* 109, 929-930.
- Limbach, H.H., Wehrle, B., Schlabach, M., Kendrick, R. y Yannoni, C.S. (1988). *J. Magn. Reson.* 77, 84-100.
- Limbach, H.H. (1990). "Dynamic NMR Spectroscopy in the Presence of Kinetic Hydrogen/Deuterium Isotope Effects", en *NMR Basic Principles and Progress*, Eds. Springer, Berlin-Heidelberg, Vol. 23, Capítulo 2.
- Limbach, H.H., Scherer, G., Meschede, L., Aguilar-Parrilla, F., Wehrle, B., Braun, J., Hoelger, C., Benedict, H., Buntkowsky, G., Fehlhammer, W.P., Elguero, J., Smith, J.A.S. Y CHAUDRET, B. (1993). "NMR Studies of Elementary Steps of Hydrogen Transfer in Condensed Phases", en *Ultrafast Reaction Dynamics and Solvent Effects. Experimental and Theoretical Aspects*, Eds. Y. Gauduel and P.J. Rossky, American Institute of Physics.
- Limbach, H.H., Aguilar-Parrilla, F., Klein, O. y Elguero, J. (1995) manuscrito en preparación.
- Llamas-Saiz, A., Foces-Foces, C. y Elguero, J. (1994). *J. Mol. Struct.* 319, 231-260.
- López, C., Claramunt, R.M., Llamas-Saiz, A., Foces-Foces, C., Aguilar-Parrilla, F., Limbach, H.H. y Elguero, J. (1995), manuscritos en preparación.
- Lyerla, J.R., Yannoni, C.S. y Fyfe, C.A. (1982). *Acc. Chem. Res.* 15, 208-216.
- Maricq, M.M., Waugh, J.S. (1979). *J. Chem. Phys.*, 70, 3300-3316.
- Masek, B.B., Santarsiero, B.D. y Dougherty, D.A. (1987). *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4373-4379.
- Mehring, M. (1983). "Principles of High Resolution NMR in Solids", Eds. Springer, Berlin.
- Meier, B.H., Graf, F., Ernst, R.R., (1981). *J. Chem. Phys.* 76, 767-774.
- Möller, M., Gronski, W., Cantow, H.J. y Hücker, H. (1984). *J. Am. Chem. Soc.* 106, 5093-5099.
- Myhre, P.C. y Yannoni, C.S. (1981). *J. Am. Chem. Soc.* 103, 230-232.
- Pake, G.E. (1948). *J. Chem. Phys.* 16, 327-336.
- Pines, A., GIBBY, M.G. y WAUGH, J.S. (1973). *J. Chem. Phys.* 59, 569-590.
- Redfield, A.G. (1955). *Phys. Rev.* 98, 1787-1809.
- Roberts, J.E., Harbison, G.S., Munowitz, M.G., Herzfeld, J. y Griffin, R.G. (1987). *J. Am. Chem. Soc.* 109, 4163-4169.
- Sandström, J. (1982). "Dynamic NMR Spectroscopy", Academic Press, London.
- Schaefer, J., Stejskal, E.O., Buchdahl, R. (1975). *Macromolecules* 8, 291-296.
- Scheffer, J. R., Wong, Y. F., Patil, A.O., Curtin, D.Y. y Paul, I.C. (1985). *J. Am. Chem. Soc.* 107, 4898-4904.
- Smith, J.A.S., Wehrle, B., Aguilar-Parrilla, F., Limbach, H.H., Foces-Foces, M.C., Cano, F.H., Elguero, J., Pierrot, M., Khurshid, M.M.T. y Larcombe-McDouall, J.B. (1989). *J. Am. Chem. Soc.* 111, 7304-7312.
- Stejskal, E.O., Schaefer, J. y Waugh, J.S. (1977). *J. Magn. Reson.* 28, 105-112.
- Suter, D. y Ernst, R.R. (1985). *Phys. Rev. B.* 32, 5608-5627.
- Svenson, S., Köning, J. y Fuhrhop, J.H. (1994). *J. Phys. Chem.* 98, 1022-1028.
- Svenson, S., Kirste, B. y Fuhrhop, J.H. (1995). manuscrito en preparación.
- Toda, F., Tanaka, K., Elguero, J., Stein, Z., Goldberg, I. (1988). *Chem. Lett.* 1061-1064.

- Toda, F., Tanaka, K., Foces-Foces, C., Llamas-Saiz, A.L., Limbach, H.H., Aguilar-Parrilla, F., Claramunt, R.M., López, C. y Elguero, J. (1993). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1139-1142.
- Wehrle, B., Limbach, H.H. y Zimmermann, H. (1988). *J. Am. Chem. Soc.* 110, 7014- 7024.
- Wehrle, B., Aguilar-Parrilla, F. y Limbach, H.H. (1990). *J. Magn. Reson.* 87, 584-591.
- Weintraub, O., Vega, S., Hoelger, C.G. y Limbach, H.H. (1994). *J. Magn. Reson.* 109, 14-25.
- Yannoni, C.S. (1982). *Acc. Chem. Res.* 15, 201-208.
- Yannoni, C.S., Johnson, R.D., Meijer, G., Bethune, D.S. y Salem, J.R. (1991). *J. Phys. Chem.* 95, 9-10.