

El Premio Nobel de Química 1991



KUNGL.
VETENSKAPSAKADEMIEN
THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

La Real Academia de Ciencias de Suecia ha decidido otorgar el Premio Nobel de Química de 1991 al Profesor **Richard R. Ernst**, de la Escuela Politécnica Federal (ETH) de Zürich, Suiza

por sus contribuciones al desarrollo de la espectroscopia de alta resolución mediante la resonancia magnética nuclear (RMN).

Desarrollos revolucionarios convierten a la resonancia magnética nuclear en una herramienta indispensable para la química, la física y las ciencias aplicadas

El Premio Nobel de Química 1991 fue otorgado al Profesor **Richard R. Ernst** del ETH, Zurich, por importantes desarrollos metodológicos de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Los desarrollos de la RMN durante los últimos veinte años la han convertido en una de las técnicas instrumentales más importantes de la química y ciencias aplicadas. Esto ha sido posible por el dramático incremento de sensibilidad y resolución de los instrumentos, dos áreas a las cuales Ernst ha aportado contribuciones relevantes.

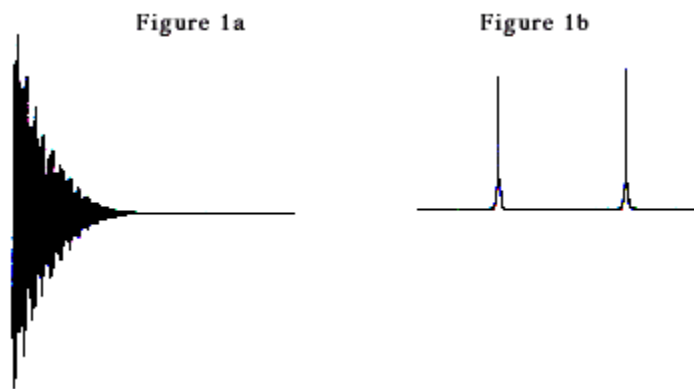
La espectroscopia de RMN es hoy usada prácticamente por todas las ramas de la química, tanto en universidades como en laboratorios industriales. Entre las aplicaciones más importantes de esta metodología se encuentra la determinación de la estructura de moléculas tanto en solución como en sólidos. Es rutinariamente aplicada a una amplia variedad de sistemas químicos en el estado líquido, desde pequeñas moléculas (e.g. medicamentos) a proteínas y ácidos nucleicos. Más aún, físicos y químicos la usan para estudiar las interacciones entre diferentes moléculas (e.g. enzimas-sustrato, agua-jabón), para estudiar mecanismos de reacción, caracterización estructural y para muchos otros problemas. Por ello la RMN resulta también de relevancia para las ciencias relacionadas como biología, medicina y ecología.

Antecedentes

Los primeros experimentos exitosos de RMN fueron publicados hacia 1945, por dos grupos independientes en Estados Unidos (Bloch y colaboradores de Stanford y Purcell con su grupo en Harvard). Por este descubrimiento fueron galardonados con el [Premio Nobel de Física 1952](#). El fenómeno de la RMN puede ser explicado del siguiente modo. Cuando la materia es colocada en un campo magnético, algunos de los núcleos atómicos (e.g. núcleos de hidrógeno, llamados protones) se comportan como brújulas microscópicas. Estas pequeñas brújulas, denominadas espines, pueden, de acuerdo con las leyes de la

física cuántica, orientarse solo de algunas pocas maneras respecto del campo magnético. Cada una de estas orientaciones está caracterizada por un nivel de energía diferente. Los espines nucleares pueden ser forzados a saltar entre estos niveles cuando son expuestos a la acción de ondas de radio con la frecuencia adecuada. Esta frecuencia es variada en el curso de un experimento y cuando esta coincide exactamente con la frecuencia característica del núcleo (frecuencia de resonancia), se induce una señal eléctrica en un detector. La intensidad de la señal se grafica como una función de la frecuencia en un diagrama denominado espectro de RMN. Hacia 1950, se descubrió que las frecuencias de resonancia nuclear dependen no sólo del núcleo atómico, sino también del ambiente químico en que este se encuentra. La posibilidad de usar la RMN como una herramienta de análisis fue pronto obvia y ya fue mencionada, entre otros, por el profesor Purcell en su conferencia Nobel de 1952. Una dificultad fundamental en aquellos días era la relativamente baja sensibilidad del método de RMN.

Un salto revolucionario ocurrió en 1966 cuando Ernst (junto con Weston A. Anderson, USA) descubrió que la sensibilidad de la RMN podía ser aumentada dramáticamente si el lento barrido en frecuencias a que se exponía la muestra era reemplazado por un breve pero intenso pulso de radiofrecuencia. El procedimiento se repite en períodos de algunos pocos segundos, y las señales adquiridas después de cada pulso eran sumadas en una computadora. La señal de RMN como función del tiempo es susceptible de una simple interpretación (ver Figura 1a). Es también posible analizar qué frecuencias de resonancia están presentes en una dada señal -y convertirlas en un espectro de RMN, por una operación matemática (transformación de Fourier, TF) ejecutada rápidamente en la computadora. El resultado de la transformación de Fourier de la Figura 1a se muestra en la Figura 1b.



Este descubrimiento es la base de la moderna espectroscopia de RMN. El incremento de la sensibilidad en un factor 10, y muchas veces 100, hicieron posible el estudio de pequeñas cantidades de materiales así como de sustancias químicamente interesantes cuyos átomos de escasa abundancia isotópica las hacía difíciles de observar, e.g. carbono- 13. El enorme potencial de la nueva técnica- identificada por sus siglas inglesas FT-NMR – se percibió inmediatamente. La comunidad de investigadores tuvo acceso ya en los

años setenta a los primeros instrumentos comerciales de FT-NMR y hoy en día, ya casi no se fabrican espectrómetros de onda continua.

Hacia el fin de la década del sesenta, los espectroscopistas de RMN, habían comenzado a usar imanes de un nuevo diseño que se basa en materiales superconductores, por lo que la calidad del espectro, expresada tanto en términos de sensibilidad como en la resolución, mejoró rápidamente. En consecuencia, pudieron ser estudiados sistemas más complejos y preguntas más complicadas. Sin embargo, para poder comenzar a abordar moléculas verdaderamente gigantes, las macromoléculas, fue necesaria una nueva revolución y esta nuevamente lleva el sello de Ernst. Inspirado por una conferencia de Jean Jeener, de Bélgica, en una escuela de verano al comienzo de los setenta, Ernst y colaboradores mostraron en 1975-76 como realizar experimentos "bi-dimensionales" (2D) RMN y demostraron que el 2D FT-NMR abrió un campo enteramente nuevo para el análisis químico y biológico.

Este método 2D funciona del siguiente modo. Los espines nucleares ubicados en un campo magnético, son ahora sometidos a la acción de secuencias de pulsos de ondas de radio-frecuencia.

El curso del tiempo en tal experimento es dividido en cuatro intervalos. Durante el "período de preparación", el estado de equilibrio de los espines nucleares es distorsionado por uno o muchos pulsos. A este estado de no-equilibrio se le permite que evolucione por un cierto tiempo (el "período de evolución"), luego del cual la siguiente serie de pulsos (el "período de mezcla") culmina en el "período de detección". Aquí la señal de RMN es detectada como función del tiempo de la misma manera que se hace en la usual FT-NMR. Luego, uno se mueve al siguiente período de preparación y repite el experimento con *diferente período de evolución*. El cambio en el período de evolución causa un cambio en la señal medida durante el período de detección. Se podría decir que la historia de los espines durante la evolución se encuentra codificada en la variación de la señal medida durante el período de detección. Esto provee de un mapa bi-dimensional de la intensidad de la señal como función de ambos el punto temporal durante la detección y la longitud del período de evolución. Finalmente, la transformación de Fourier se efectúa dos veces –con respecto de ambos de estos parámetros temporales– para obtener un espectro bi-dimensional de frecuencias en forma de un mapa de relieve donde se evidencia la dependencia de la intensidad de la señal con los dos parámetros de frecuencias (denotados f_1 y f_2 en la Figura 2).

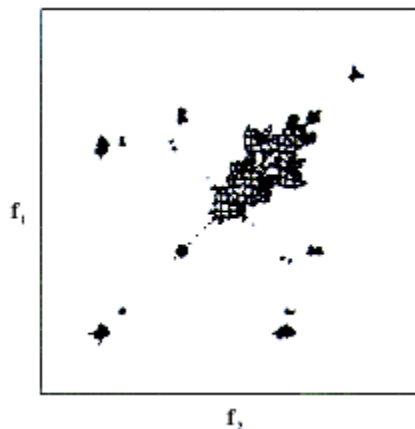


Figura 2. Un espectro de correlación 2D para protones en la caña de azúcar muestra que las señales se originan de núcleos que están cerca unos de otros.

La introducción de esta segunda dimensión de frecuencias da a la información espectral una resolución mucho mayor – tal como ocurre al mirar el perfil de una montaña y luego ver la cordillera entera desde un avión. Dependiendo del diseño de los períodos de preparación y de mezcla, se obtiene una gran variedad de experimentos 2D NMR. Algunos son usados para distribuir la información sobre dos dimensiones en lugar de una (separación de las interacciones) mientras que otros son diseñados para encontrar que núcleo tiene alguna forma de contacto con otro dado (correlación de señales).

A mediados de la década de los setenta, Ernst también propuso un método para obtener imágenes tomográficas usando la RMN, el cual ya se ha vuelto uno de los más comunes (la tomografía por RMN fue desarrollada metodológicamente por [Lauterbur](#) en USA, [Mansfield](#) en Inglaterra y otros).

Ernst y colaboradores han contribuido continuamente y decisivamente al desarrollo de la espectroscopia de RMN, y en particular en sus variedades de dos, tres y multi-dimensiones. Las aplicaciones de estos métodos llegaron inmediatamente. Por ejemplo, se volvió posible usar la RMN para determinar la estructura tridimensional de compuestos orgánicos e inorgánicos así como de proteínas y de otras macromoléculas biológicas en solución, que es su estado natural, con una resolución comparable a la que se obtiene en cristales usando difracción de rayos X. También se estudian detalles de las interacciones entre moléculas biológicas y otras sustancias (iones metálicos, agua, medicamentos). Otras importantes aplicaciones químicas la constituyen la identificación de especies químicas (para las cuales el espectro de RMN representa su huella digital), estudios de velocidades y mecanismos de reacción de ciertas reacciones químicas y de movimientos moleculares tanto en el estado líquido como en el estado sólido. En la frontera entre la química y la biología, la RMN es usada para estudiar cómo los procesos metabólicos son afectados por medicamentos, y las imágenes de la actividad cerebral (RMN funcional) aportan novedades a las ciencias cognitivas. Más recientemente, la RMN ha vuelto a su vertiente original al posibilitar las primeras

implementaciones de algoritmos de computación cuántica y de experimentos de teleportación y de reversión temporal que están revolucionando la teoría de la información. El propio trabajo de Ernst, al encontrarse en la frontera entre la química y la física, puede ser considerado como una manera extraordinariamente elegante de poner a prueba las paradójicas predicciones de la mecánica cuántica.

Adaptación y actualización del comunicado de prensa emitido por la Real Academia de Ciencias de Suecia realizada por Horacio M. Pastawski, Prof. Titular FaMAF-UNC. horacio@famaf.unc.edu.ar

REFERENCIAS

Artículo de revisión del campo por Richard R. Ernst

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1991/ernst-lecture.pdf

Versión extendida del comunicado de prensa de la Fundación Nobel:

http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1991/illpres/index.html

Información sobre la investigación en Resonancia Magnética Nuclear en la Facultad de Matemática, Astronomía y Física de la Universidad Nacional de Córdoba:

<http://www.lanais.famaf.unc.edu.ar/>