

Historias de la RMN

Jorge Santoro

5. El desplazamiento químico

La primera observación de la dependencia de la frecuencia de RMN con el estado en que se encuentra el núcleo correspondiente fue realizada por Walter D. Knight en 1949. Se trata de un típico caso de serendipia. Tal como ha contado el propio Knight (1) el proceso fue el siguiente. Knight, que trabajaba en el *Nuclear Moments Laboratory* del *Brookhaven National Laboratory*, intentaba determinar el momento magnético del núcleo de antimonio. El antimonio tiene dos isótopos, ^{121}Sb (57%) y ^{123}Sb (43%), que tienen diferentes espines nucleares y momentos magnéticos, por lo que con una única muestra se podían estudiar ambos. Utilizando tricloruro de antimonio obtuvo una señal cuya frecuencia no se acercaba al valor estimado a partir de datos de espectroscopía atómica. Para verificar si se trataba de una impureza repitió el experimento, esta vez con el tubo sin muestra. La señal seguía apareciendo. Atribuyó entonces la señal al boro del tubo de vidrio Pyrex, puesto que su frecuencia era próxima a la esperada. Para confirmarlo efectuó una medida más, esta vez sin el tubo de muestra. La señal desapareció, confirmando su conjetura. Sin embargo, observó otra señal, que de acuerdo con las tablas existentes de momentos magnéticos nucleares estaba cercana a la frecuencia esperada para el ^{63}Cu . La señal tenía que originarla la bobina de radiofrecuencia, que era de cobre, pero su frecuencia era alrededor de 20 kHz mayor que la esperada. ¿Se trataba de otro metal o de un error en las tablas? Utilizó entonces una muestra con una mezcla de polvo de cobre metálico y de cloruro cuproso. El experimento mostró dos señales bien resueltas, con la señal del metal puro unos 24 kHz por encima de la resonancia del cobre en la sal. El desplazamiento relativo medido fue del 0.23%. A continuación, investigó otros metales, sodio, aluminio y galio líquido, para los que observó efectos similares. También determinó que pares isotópicos como ^{63}Cu y ^{65}Cu muestran comportamientos equivalentes y que el cambio fraccional de frecuencia era independiente del campo magnético (2).

Charles H. Townes sugirió que el cambio de la frecuencia de la señal en los metales era consecuencia del efecto paramagnético de los electrones de conducción en las proximidades de los núcleos metálicos. En ese caso el cambio en la frecuencia de RMN del metal debería ser proporcional al desdoblamiento hiperfino del estado fundamental del átomo libre. El campo creado por el contacto hiperfino debería sumarse al campo magnético aplicado y cambiar la resonancia a una frecuencia mayor. El cálculo realizado posteriormente por Townes y Knight mostró que el incremento del campo magnético es directamente proporcional al campo externo, a la susceptibilidad magnética del metal, al volumen del núcleo y a la densidad de probabilidad del electrón s en el núcleo (3).

El interés de Felix Bloch en la RMN en materia condensada derivaba de su afán por disponer de un método preciso de medida de los momentos magnéticos nucleares, medida que proporcionaba datos acerca de la estructura nuclear. Debido a ello, tras publicar artículos en los que se discutían las bases teóricas del fenómeno y se describía el dispositivo instrumental, centró su interés en la mejora instrumental y en la medida de los momentos magnéticos de distintos núcleos atómicos. En los primeros trabajos posteriores a su descubrimiento del método de detección midió el momento magnético del tritio (4), del deuterio (5) y del neutrón (6) en relación al momento magnético del protón. El procedimiento consistía en la determinación simultánea de las frecuencias de resonancia

del protón y de la partícula problema utilizando dos fuentes de radiofrecuencia y dos detectores. Este procedimiento elimina la imprecisión en el valor del campo magnético, con lo que produce resultados precisos. Como consecuencia de estos trabajos, Bloch estableció que existía una pequeña desviación respecto a la aditividad en el momento magnético del núcleo de deuterio ($\mu_N + \mu_P = 1,026 \mu_D$). A continuación, en su laboratorio se emprendió una determinación exhaustiva de momentos magnéticos nucleares realizada fundamentalmente por Warren G. Proctor y Fu Chun Yu (7-10). En estos trabajos ya se reconocía que el campo magnético en el núcleo atómico no era el mismo que el campo magnético aplicado externamente, ya que el campo externo induce una circulación diamagnética de los electrones. La única teoría existente para calcular el efecto era la debida a Willis Lamb, que la había desarrollado para el caso de átomos aislados (11). En ausencia de una teoría alternativa, la teoría de Lamb se aplicaba para obtener una estimación en el caso de moléculas. Una cuestión de carácter experimental que conviene destacar fue el uso en el grupo de Bloch de bobinas cruzadas, una para la excitación y otra para la detección, lo que permitía determinar, además del valor, el signo del momento magnético nuclear (10).

En el curso de su investigación Proctor y Yu utilizaron nitrato amónico para determinar el momento magnético nuclear del ^{14}N (8, 12). Para su sorpresa en lugar de una señal de RMN obtuvieron un espectro con dos señales próximas. Tras confirmar el resultado discutieron las posibles explicaciones a la aparición de dos señales con Felix Bloch. Una era que se tratara de un efecto nuclear que diera lugar a núcleos con propiedades magnéticas ligeramente distintas, diferente valor del factor g. La otra, de origen químico, una diferencia en el apantallamiento diamagnético debido a las diferentes densidades electrónicas alrededor de los núcleos de nitrógeno. Encargaron nitrato amónico enriquecido en ^{15}N para decidir entre ambas posibilidades. De tratarse de un efecto nuclear el resultado para ^{15}N muy probablemente sería diferente, mientras que en el segundo caso se obtendría el mismo efecto en términos relativos. Antes de tener disponible la muestra con ^{15}N estudiaron otros compuestos nitrogenados. La señal de resonancia de ^{14}N del cloruro amónico y del acetato amónico coincidía con una de las señales del nitrato amónico, mientras que la señal del ácido nítrico y del nitrato de cobre coincidía con la otra (12). Todo indicaba que se trataba de un efecto químico. Simultáneamente con la publicación de Proctor y Yu apareció en el mismo número de *Physical Review* un trabajo de William C. Dickinson en el que describía el mismo fenómeno en espectros de ^{19}F de diversos fluoruros (13), diferentes frecuencias de resonancia en distintos compuestos. Un tercer descubrimiento se debió a Gunnar Lindström (14), que midió el momento magnético del deuterio en D_2O respecto al del protón en H_2O y en parafina encontrando valores diferentes. Los resultados indicaban una diferencia de unas 4 ppm entre las resonancias de protón en el agua y en la parafina.

En un intento de justificar sus resultados Dickinson aplicó la teoría de Lamb para calcular la corrección diamagnética en el caso de un átomo de flúor neutro y de uno cargado negativamente. La diferencia entre los dos campos diamagnéticos era mucho menor que los efectos observados. También Proctor y Yu en su artículo hacían mención a la necesidad de una corrección diamagnética. Sin embargo, apuntaban que en el caso de moléculas poliatómicas la teoría de Lamb no era aplicable. En un trabajo posterior (15) determinaron la relación entre las resonancias de ^{14}N y de ^{15}N en muestras de amoniaco y de nitrato amónico enriquecidos parcialmente con ^{15}N . La relación era la misma para el amoniaco y para el grupo NO_3^- . Esto corroboraba que el efecto observado tenía origen molecular y no nuclear. Indicaban, además, que para explicar el efecto había que considerar un mecanismo paramagnético adicional al diamagnético habitual y citaban los trabajos de Norman F.

Ramsey sobre el tema. En efecto, en el mismo año Ramsey había comenzado una investigación en la que a lo largo de una serie de artículos (16-19) desarrollaba la teoría del desplazamiento químico. Su hipótesis inicial era la siguiente: La distribución de electrones que se utiliza para calcular la corrección diamagnética de tipo Lamb se ve alterada por la presencia de otros átomos en la molécula con sus electrones asociados; en una molécula, el potencial eléctrico ya no posee simetría esférica; de ahí que el teorema de Larmor ya no se aplique directamente de la manera asumida implícitamente en la derivación de Lamb de la corrección diamagnética; por lo tanto, surge un término adicional que corresponde a paramagnetismo de segundo orden. Las expresiones a las que llegó eran de difícil evaluación numérica, puesto que dependen de la función de onda de estados excitados. Sin embargo, sí que permitían deducir algunos aspectos cualitativos: el desplazamiento químico depende de la densidad electrónica en el entorno del núcleo; es anisótropo; en los experimentos la medida se suele hacer con moléculas en todas las orientaciones y se observa el valor promedio; la contribución paramagnética es inversamente proporcional a la energía de excitación electrónica.

Otros investigadores encontraron también diferencias entre las frecuencias de resonancia de ^1H en moléculas distintas (agua y H_2 gaseoso o agua y parafina), pero fue un trabajo del laboratorio de Bloch el que causó un impacto sustancial en la percepción de la RMN por parte de los químicos. Por sugerencia de Shrinivas S. Dharmatti, un postdoctoral procedente del *Tata Institute* de India, se intentó observar la existencia del desplazamiento químico entre protones de la misma molécula. El éxito en el empeño se debió a que gracias a las mejoras que habían efectuado en la instrumentación disponían en Stanford de un espectrómetro dotado con un imán de 0,76 T (32,4 MHz para el protón) y con una homogeneidad del orden de 1 en 10^7 . Tras observar desplazamientos químicos en varios ácidos orgánicos y alcoholes enviaron a publicar los resultados. En la publicación (20) apareció publicado el espectro del etanol, consistente en tres señales de intensidades relativas 1:2:3, atribuibles al OH, al CH_2 y al CH_3 . ¡El espectro parecía una representación gráfica de la molécula! Los autores concluían: *It seems to us that there may be certain chemical problems besides analysis, such as the study of chemical reactions and equilibria, which can be investigated by this method.* Continuando con sus investigaciones observaron que el desplazamiento químico de la señal atribuida al protón del grupo OH era dependiente de la temperatura. La explicación la proporcionó Ramsey considerando la existencia de asociación (21). Resulta interesante reproducir literalmente su razonamiento: *Since this association is by a hydrogen bond involving the hydrogen in the OH group, this hydrogen should experience a different magnetic shielding in the associated and unassociated state. If the correlation times for the lifetimes of the different states is sufficiently small (less than a millisecond), the hydrogen resonance will be observed at the frequency corresponding to the average shielding for the states. Since changes of temperature will alter the distribution between the associated and unassociated states, the resonance frequency should be temperature dependent.*

El siguiente y definitivo impulso a la apreciación de la RMN por parte de los químicos lo dio Herbert S. Gutowsky. Gutowsky había realizado su tesis doctoral en Harvard, en principio sobre espectroscopía vibracional: infrarroja y Raman. Sin embargo, durante ésta comenzó a colaborar con el grupo de Edward Purcell en ciertos aspectos de la RMN en sólidos. Tras terminar su doctorado obtuvo una plaza en la Universidad de Illinois, en la que comenzó un programa de investigación en RMN. Aunque inicialmente tenía el propósito de dedicarse al estudio de sólidos, el descubrimiento del desplazamiento químico alteró sus planes. En su primera aproximación al asunto estudió fundamentalmente el espectro de ^{19}F en un buen número de compuestos (22). En el artículo correspondiente demostró que el desplazamiento químico de ^{19}F está relacionado con la

electronegatividad del átomo o grupo atómico al que está unido. El caso del protón, para el que estudió algunos compuestos binarios, parecía más complejo. Gutowsky continuó con sus investigaciones con ^{19}F y ^1H publicando diversos trabajos (23-25) en los que intentaba correlacionar los desplazamientos químicos observados con propiedades electrónicas de las moléculas. En el tercer trabajo de la serie usó una forma distinta de abordar el problema. En sus propias palabras (26): *I had become impressed by the extent to which various functional groups absorbed at characteristic vibrational frequencies in the infrared region and I thought it important to try the same thing for proton shifts*. En la tercera publicación (25) apareció el primer diagrama de correlación del desplazamiento químico de protón con grupos funcionales. Gutowsky utilizaba en él una escala definida como $\delta = 10^5 (H_r - H_e)/H_r$, donde H_r es el campo magnético correspondiente a la resonancia de referencia (Gutowsky usaba la del agua) y H_e el de la resonancia en consideración. Esta escala, que con pequeños cambios corresponde a la que se utiliza en la actualidad, permitía una fácil comparación de los resultados obtenidos en diversos laboratorios que utilizaban campos de radiofrecuencia de distinta magnitud (en esa época los espectros se obtenían utilizando una radiofrecuencia fija y variando el campo magnético).

Los desplazamientos químicos de protón en compuestos orgánicos se interpretaban en función de la polaridad de los enlaces C-H. Si bien esta interpretación se ajustaba bien en la comparación de compuestos orgánicos con la misma saturación, no se cumplía al comparar los desplazamientos químicos en alcanos, olefinas, alquinos y compuestos aromáticos. En particular, según esta interpretación, los desplazamientos químicos en olefinas y compuestos aromáticos debían ser similares, pero diferían en más de 1 ppm. John Pople encontró una justificación a esta diferencia (27). En el benceno cuando el campo magnético es perpendicular al plano del anillo se produce una circulación de los electrones π en una órbita circular. Esta corriente es equivalente a un dipolo magnético en el centro del anillo aromático con el eje paralelo y opuesto al campo magnético externo. El resultado es que se crea un campo magnético secundario que se opone al principal en el centro del anillo y lo refuerza en la posición de los protones. El promediado sobre todas las orientaciones del anillo reduce el efecto a un tercio. Con estas premisas obtuvo una fórmula que reproducía más que aceptablemente la diferencia de desplazamiento químico de protón entre el benceno y el etileno (1,7 ppm frente al valor experimental de 1,4 ppm). Pople apuntaba además que el mayor apantallamiento de los protones acetilénicos en comparación con los etilénicos era debido a un efecto similar. En los compuestos acetilénicos existe una corriente diamagnética alrededor del eje del triple enlace. A diferencia de lo que ocurre en los compuestos aromáticos esto crea un campo secundario que se opone al principal en la posición del protón correspondiente. A pesar de tratamientos subsecuentes más complejos (por ejemplo (28) en donde se consideran dos corrientes de anillo una a cada lado del plano) la ecuación de Pople sigue siendo el método más sencillo para ilustrar y calcular la contribución de la circulación de los electrones π al campo magnético en compuestos aromáticos.

La necesidad de utilizar una referencia para describir los desplazamientos químicos planteaba algunos problemas. Por un lado, el espectro de la referencia podía enmascarar señales de la sustancia bajo estudio. Por otro, si la referencia se añadía a la disolución era necesario asegurarse de que no reaccionaba ni se asociaba al compuesto analizado. Por ello durante algunos años se utilizaron diversos métodos de referencia: la señal del disolvente, la señal de un compuesto añadido a la disolución o en un tubo capilar insertado en el tubo de la muestra, el uso de un doble espectrómetro, etc. Asimismo, a medida que los espectrómetros empezaron a trabajar a campo magnético fijo y

frecuencia de radiofrecuencia variable en lugar de utilizar los valores del campo magnético se pasó a utilizar una fórmula como la de Gutowsky, pero con los valores de las frecuencias de resonancia en lugar de los del campo magnético. Sin embargo, existían diversas propuestas para la estandarización: distintas señales de referencia, uso de referencia externa o interna, factor 10^5 o 10^6 , signo del desplazamiento químico, etc. La situación cambió drásticamente cuando George Van Dyke Tiers propuso el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para los espectros de protón (29). Las ventajas del TMS eran múltiples: no es reactivo, no da lugar a asociaciones, se disuelve en multitud de disolventes y su espectro consiste en un singlete intenso que aparece en una zona habitualmente vacía del espectro. Además, es muy volátil, por lo que puede eliminarse con facilidad de la muestra. El principal problema que planteaba es que no es soluble en agua. En poco tiempo se convirtió en la referencia admitida por todos para los espectros de protón. En su artículo Tiers propuso además una nueva escala de desplazamientos químicos, la escala τ . La escala aparecía definida como

$$\tau = 10 - 10^6 (H_{\text{Obs}} - H_{\text{TMS}}) / H_{\text{TMS}}$$

o su equivalente con frecuencias, es decir, $\tau = 10 - \delta$. El motivo de Tiers para proponer esta escala era que valores crecientes de τ significan valores crecientes del apantallamiento. Además, tal como se representan habitualmente los espectros la escala crece de izquierda a derecha. La propuesta de Tiers recibió un gran soporte cuando en el primer número del boletín *MelloNMR (Monthly Ecumenical Letters from Laboratories Of NMR)*, el precursor de la famosa *TAMU NMR Newsletter*, se propuso su sistema como estándar. A pesar de ello, durante años convivieron las escalas τ y δ .

Aun disponiendo de dos posibilidades no siempre fue sencillo reportar un desplazamiento químico. A finales de diciembre de 1973 Michael Madox envió a *TAMU NMR Newsletter* una carta en la que contaba (30): *Recently one of my colleagues submitted a paper to a Journal which shall remain unnamed to protect the innocent. The paper was accepted with the requirement that the nmr chemical shift data be reported in micro grams/gram vice ppm since the journal in question did not permit the use of ppm. ¡Cosas veredes!*

En 1972 la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) recomendó el uso de la escala δ y del TMS como referencia a $\delta = 0$ para los espectros de protón (31), con lo que la escala τ desapareció paulatinamente. El TMS como referencia a $\delta = 0$ se comenzó a utilizar también para referenciar los espectros de ^{13}C . Igualmente los investigadores que trabajaban con otros núcleos empezaron a proponer referencias para ellos. Finalmente, en 2001, en un extenso artículo, la IUPAC hizo recomendaciones para prácticamente todos los núcleos activos magnéticamente (32). En el artículo se revisó la definición de la escala δ , que pasó a ser definida como

$$\delta = (v_{\text{Obs}} - v_{\text{Ref}}) / v_{\text{Ref}}$$

es decir, sin el factor 10^6 . Dado el pequeño valor de δ la práctica habitual es expresar δ en partes por millón (ppm), pero análogamente se puede expresar en partes por billón o en tanto por ciento. Asimismo la IUPAC propuso el uso de una escala unificada en la que la referencia para un determinado núcleo se obtiene a partir de la frecuencia de resonancia de protón del TMS en una disolución al 1% en cloroformo mediante un parámetro $\bar{\nu}$, que corresponde a la relación entre la frecuencia de la referencia secundaria (específica del núcleo en cuestión) y la de la referencia primaria (^1H del TMS). Para los casos en los que el espectro se obtiene en un disolvente altamente

polar como el agua, en los que el TMS es prácticamente insoluble, la referencia primaria alternativa es la señal de protón de los metilos del DSS (de 2,2-Dimetil-2-Silapentano-5-Sulfonato, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$, cuyo nombre correcto, sin embargo, es 3-(trimetilsilil)-propano-1-sulfonato).

Norman Ramsey durante su desarrollo de la teoría del desplazamiento químico puso de manifiesto un hecho interesante (33,34): debido a las diferencias en las vibraciones moleculares y en la distorsión centrífuga, las constantes de apantallamiento de los distintos isótopos de un núcleo en la misma molécula son ligeramente diferentes. Esta diferencia, desplazamiento isotópico primario, era pequeña (para el caso de H_2 y D_2 estimaba una relación de las constantes de apantallamiento $\sigma(\text{D})/\sigma(\text{H}) = 1,006$) y difícil de medir. Más interesante resultó la observación experimental realizada unos años después por George Van Dyke Tiers de un efecto similar de la sustitución isotópica sobre los núcleos vecinos, el desplazamiento isotópico secundario. Comparando el espectro de ^{19}F de $\text{C}_3\text{F}_7\text{H}$ con el de $\text{C}_3\text{F}_7\text{D}$ descubrió que los núcleos de flúor del grupo $-\text{CF}_2\text{D}$ estaban 0,6 ppm más apantallados que los del grupo $-\text{CF}_2\text{H}$ (35). Posteriormente encontró en el caso del protón (36), mediante la comparación del espectro del tolueno normal con el α -deuterado, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\text{D}$, un efecto similar, aunque menos acusado, 0,015 ppm. También Herbert Gutowski observó durante un estudio de la dependencia de la constante de acoplamiento geminal con el ángulo de enlace H-C-H, en el que en ocasiones medía el acoplamiento H-D, un comportamiento análogo (37). En una segunda publicación Gutowski justificó (38) este desplazamiento isotópico secundario mediante la teoría de Ramsay. Un caso habitual en el que se observa el desplazamiento isotópico secundario es el de los espectros ^{15}N -HSQC de proteínas. Estos espectros se realizan utilizando H_2O como disolvente con un pequeño porcentaje, del orden del 5%, de D_2O para el *lock*. Consecuentemente los protones lábiles son sustituidos en parte por deuterio. Las señales de ^{15}N de las cadenas laterales de asparagina y glutamina corresponden a la mezcla $-\text{NH}_2$, $-\text{NHD}$ y $-\text{ND}_2$, ésta última en un porcentaje despreciable e invisible en los espectros de correlación ^{15}N - ^1H . Por lo tanto, en los espectros ^{15}N -HSQC de proteínas las cadenas laterales de asparagina y glutamina dan lugar a dos señales de correlación ^{15}N - ^1H , una debida al $-\text{NH}_2$ y otra, a menor desplazamiento químico de ^{15}N (mas apantallada) y más débil, debida al $-\text{NHD}$.

A partir del descubrimiento del desplazamiento químico en 1950 la utilización de la RMN como método de elucidación estructural tendría una profunda influencia en la dirección que tomaría la espectroscopía de RMN, cada vez más en manos de químicos. Paralelamente el desplazamiento Knight en metales tendría cierto impacto en la Física de estado sólido.

Referencias

1. W. D. Knight, *The Knight Shift*, en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* (D.M. Grant, R.K. Harris, eds), Vol 1: *Historical Perspectives*, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 1996.
2. W. D. Knight, *Nuclear Magnetic Resonance Shift in Metals*, *Phys. Rev.*, 76, 1259-1260, 1949.
3. C. H. Townes, C. Herring, and W. D. Knight, *The Effect of Electronic Paramagnetism on Nuclear Magnetic Resonance Frequencies in Metals*, *Phys. Rev.*, 77, 852-853, 1950.
4. F. Bloch, A. C. Graves, M. Packard, and R. W. Spence, *Relative Moments of H^1 and H^3* , *Phys. Rev.*, 71, 551, 1947.
5. F. Bloch, E.C. Levinthal, M. E. Packard, *Relative Nuclear Moments of H^1 and H^2* , *Phys. Rev.*, 72, 1125-1126, 1947.

6. F. Bloch, D. Nicodemus, H. H. Staub, *A Quantitative Determination of the Magnetic Moment of the Neutron in Units of the Proton Moment*, Phys. Rev., 74, 1025-1045, 1948.
7. W.G. Proctor, F.C. Yu, *On the Magnetic Moments of Sn¹¹⁵, Cd¹¹¹, Cd¹¹³, Pt¹⁹⁵, and Hg¹⁹⁹*, Phys. Rev., 76, 1728-1729, 1949.
8. W.G. Proctor, F.C. Yu, *On the Magnetic Moments of Mn⁵⁵, Co⁵⁹, Cl³⁷, N¹⁵, and N¹⁴*, Phys. Rev., 77, 716-717, 1950.
9. W.G. Proctor, F.C. Yu, *On the Magnetic Moments of Xe¹²⁹, Bi²⁰⁹, Sc⁴⁵, Sb¹²¹, and Sb¹²³*, Phys. Rev., 78, 471, 1950.
10. W.G. Proctor, *On the Magnetic Moments of Tl²⁰³, Tl²⁰⁵, Sn¹¹⁵, Sn¹¹⁷, Sn¹¹⁹, Cd¹¹¹, Cd¹¹³, and Pb²⁰⁷*, Phys. Rev., 79, 35-44, 1950.
11. W.E. Lamb Jr., *Internal Diamagnetic Fields*, Phys. Rev., 60, 817-819, 1941.
12. W.G. Proctor, F.C. Yu, *The Dependence of a Nuclear Magnetic Resonance Frequency upon Chemical Compound*, Phys. Rev., 77, 717, 1950.
13. W.C. Dickinson, *Dependence of the F¹⁹ Nuclear Resonance Position on Chemical Compound*, Phys. Rev., 77, 736-737, 1950.
14. G. Lidström, *An Experimental Investigation of the Nuclear Magnetic Moments of D² and H¹*, Phys. Rev., 78, 817-818, 1950.
15. W.G. Proctor, F.C. Yu, *On the Nuclear Magnetic Moments of Several Stable Isotops*, Phys. Rev., 81, 20-30, 1951.
16. N.F. Ramsey, *The Internal Diamagnetic Field Correction in Measurements of the Proton Magnetic Moment*, Phys. Rev., 77, 567, 1950.
17. N.F. Ramsey, *Magnetic Shielding of Nuclei in Molecules*, Phys. Rev., 78, 699-703, 1950.
18. N.F. Ramsey, *Dependence of Magnetic Shielding of Nuclei upon Molecular Orientation*, Phys. Rev., 83, 540-541, 1951.
19. N.F. Ramsey, *Chemical Effects in Nuclear Magnetic Resonance and in Diamagnetic Susceptibility*, Phys. Rev., 86, 243-246, 1952.
20. J.T. Arnold, S.S. Dharmatti, M.E. Packard, *Chemical Effects on Nuclear Induction Signals from Organic Compounds*, J. Chem. Phys., 19, 507, 1951.
21. U. Liddel, N.F. Ramsey, *Temperature Dependent Magnetic Shielding in Ethyl Alcohol*, J. Chem. Phys., 19, 1608, 1951.
22. H.S. Gutowsky, C.J. Hoffman, *Nuclear Magnetic Shielding in Fluorine and Hydrogen Compounds*, J. Chem. Phys., 19, 1259-1267, 1951.
23. H.S. Gutowsky, D.W. McCall, B.R. McGarvey, L.H. Meyer, *Electron Distribution in Molecules I. F¹⁹ Nuclear Magnetic Shielding and Substituent Effects in Some Benzene Derivatives*, J. Am. Chem. Soc., 74, 4809-4817, 1952.
24. L.H. Meyer, H.S. Gutowsky, *Electron Distribution in Molecules II. Proton and Fluorine Magnetic Resonance Shifts in the Halomethanes*, J. Phys. Chem., 57, 481-486, 1953.
25. L.H. Meyer, A. Saika, H.S. Gutowsky, *Electron Distribution in Molecules III. The Proton Magnetic Spectra of Simple Organic Groups*, J. Am. Chem. Soc., 75, 4567-4573, 1953.
26. H.S. Gutowsky, *The Coupling of Chemical and Nuclear Magnetic Phenomena*, en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* (D.M. Grant, R.K. Harris, eds), Vol 1: *Historical Perspectives*, John Wiley and Sons Ltd, Chichester, 1996.
27. J.A. Pople, *Proton Magnetic Resonance of Hydrocarbons*, J. Chem. Phys., 24, 1111, 1956.
28. C.E. Johnson, Jr., F.A. Bovey, *Calculation of Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Aromatic Hydrocarbons*, J. Chem. Phys., 1958, 29, 1012-1014.

29. G.V.D. Tiers, *Proton Nuclear Resonance Spectroscopy. I. Reliable Shielding Values by "Internal Referencing" with Tetramethylsilane*, J. Phys. Chem., 62, 1151-1152, 1958.
30. M.L. Maddox, *New Units for Chemical Shifts*, TAMU NMR Newsletter, 184, 17, 1974.
31. *Recommendations for the presentation of NMR data for publication in chemical journals*, Pure Appl. Chem., 29, 627-628, 1972.
32. R.K. Harris, E.D. Becker, S.M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *NMR Nomenclature. Nuclear Spin Properties and Conventions for Chemical Shifts*, Pure Appl. Chem., 73, 1795-1818, 2001.
33. N.F. Ramsay, *Vibrational and Centrifugal Effects on Nuclear Interactions and Rotational Moments in Molecules*, Phys. Rev., 87, 1075-1079, 1952.
34. N.J. Harrick, R.G. Barnes, P.J. Bray, N.F. Ramsey, *Nuclear Radiofrequency Spectra of D₂ and H₂ in Intermediate and Strong Magnetic Fields*, Phys. Rev. 90, 260-266, 1953.
35. G.V.D. Tiers, *A Novel Deuterium Isotope Effect in Nuclear Resonance Spectroscopy*, J. Am. Chem. Soc., 79, 5585, 1957.
36. G.V.D. Tiers, *Deuterium Isotope Effect in Proton Nuclear Resonance Spectroscopy*, J. Chem. Phys., 29, 963-964, 1958.
37. H.S. Gutowsky, M. Karplus, D.M. Grant, *Angular Dependence of Electron Coupled Proton Interactions in CH₂ Groups*, J. Chem. Phys., 31, 1278-1289, 1959.
38. H.S. Gutowski, *Isotope Effects in High Resolution NMR Spectroscopy*, J. Chem. Phys., 31, 1683-1684, 1959.