

Moderne NMR-Pulseexperimente: eine graphische Beschreibung der Entwicklung von Spinsystemen

Von Urs Eggenberger und Geoffrey Bodenhausen*

Viele moderne Methoden, mit denen die Leistungsfähigkeit der NMR-Spektroskopie verbessert wurde, sind von den Anwendern bereitwillig angenommen worden. Einige der bekanntesten unter diesen Techniken sind die eindimensionalen Methoden der Polarisationsverstärkung und des spektralen Editierens (INEPT und DEPT) sowie mehrere zweidimensionale Experimente, z. B. die Korrelationsspektroskopie (COSY) und die Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (NOESY). Die meisten dieser Methoden können nicht im Rahmen des Modells klassischer Magnetisierungsvektoren beschrieben, wohl aber mit Hilfe des Dichteoperatorformalismus verstanden werden. Dies bereitet allerdings manchem Anwender Schwierigkeiten, die zum Teil auf die schwerfällige Schreibweise zurückzuführen sind, die es kaum ermöglicht, mit einem Blick die wichtigen Merkmale zu erkennen. In diesem Beitrag wird ein Satz von graphischen Vorschriften beschrieben, mit dem für eine Vielzahl von Experimenten die Wirkung einer Sequenz von Radiofrequenzpulsen auf ein Spinsystem erläutert werden kann. Die Graphen geben eine knappe Beschreibung des Netzwerkes der Spins, die durch skalare und dipolare Wechselwirkungen gekoppelt sind, sowie vom Zustand des Spinsystems, ausgedrückt durch Produktoperatoren, und veranschaulichen vor allem die Umwandlungen von einem Zustand zum nächsten, die durch die Radiofrequenzpulse, die chemischen Verschiebungen und die skalaren Kopplungen verursacht werden. Der graphische Ansatz ermöglicht es auch, die Wirkung eines Phasencyclus, der Mehrquantenfiltration, der Kreuzrelaxation (Overhauser-Effekt) und der kreuzkorrelierten Relaxation darzustellen.

1. Einleitung

In den letzten zehn Jahren hat die hochauflösende NMR-Spektroskopie eine bemerkenswerte Entwicklung erfahren, die wesentlich auf dem intensiven Gebrauch hochentwickelter Pulssequenzen in Verbindung mit ein- und mehrdimensionaler Fourier-Transformation beruht. In den frühen Anfängen dessen, was manchmal „moderne“ NMR-Spektroskopie genannt wird, wurde für die Beschreibung der Experimente eine Vielzahl von mehr oder weniger formalen Ansätzen angewendet, die von halbklassischen Vektormodellen bis zu schwerfälligen Dichtematrixtransformationen reichten. In den letzten Jahren wurde die Diskussion moderner NMR-Experimente durch neue Beschreibungsmethoden in zunehmendem Maße vereinheitlicht, hauptsächlich dank der Verwendung von Produktoperatoren^[1-4] und Kohärenztransferwegen^[5-7]. Es wurde gezeigt, daß Berechnungen durch die Zerlegung der Dichteoperatoren in eine Überlagerung von Drehimpulsoperatorprodukten nicht nur beträchtlich vereinfacht, sondern auch wesentlich verständlicher wurden^[1-4]. Vor dem Aufkommen der modernen NMR-Spektroskopie war es weit verbreitet (und tatsächlich für die meisten Anwendungen ausreichend), von „longitudinaler M_z -Magnetisierung“ oder der „ M_z -Komponente der transversalen Magnetisierung“ zu sprechen. Die Entwicklung der NMR-Sprache in den letzten Jahren hat dazu geführt, daß man heute dazu neigt, Ausdrücke wie „longitudinale I_z -Polarisation“, „In-Phase- I_x -Kohärenz“, „Antiphase-2 I_xS_z -Kohärenz“ und „Mehrquantenkohärenz 2 I_xS_z “ zu benutzen, um nur einige Beispiele zu nennen. Dieser Änderung des Sprachgebrauchs entspricht der Übergang von einer semiklassischen Abhandlung zu einem fundamentaleren Ansatz,

der im exakten Dichteoperatorformalismus verwurzelt ist. Während die neue Sprache auf wenig Widerstand zu stoßen scheint und weithin aufgenommen wurde, bleibt die Notation, die für die Produktoperatoren verwendet wird, schwerfällig, da sie unhandliche Symbole benutzt. Diese sind mit Indizes überladen, die für die Bezeichnung der kartesischen Komponenten (I_x , I_y , I_z) und der betreffenden Spins (zum Beispiel I^A , I^M , I^X , sofern man sich nicht entscheidet, verschiedene Symbole für die Drehimpulse zu verwenden, z. B. I , R und S) erforderlich sind. Um die Entwicklung des Systems unter der Wirkung von chemischer Verschiebung und skalarer Kopplung zu beschreiben, ist man gezwungen, Koeffizienten anzugeben, die im allgemeinen Produkte trigonometrischer Funktionen mit Argumenten wie $\Omega_A t_1$ oder $\pi J_{AM} t_1$ sind. Diese trigonometrischen Funktionen müssen von einer Gleichung zur anderen weitergetragen werden, so daß man sich häufig mit sehr komplexen Ausdrücken auseinandersetzen muß, die nicht nur eine zeitraubende Buchhaltung erfordern, sondern auch ein Hindernis für all jene sind, die an einem einfachen physikalischen Bild des beschriebenen Experiments interessiert sind.

Parallel zur Entwicklung des Produktoperatorformalismus brachte die Einführung von Kohärenztransferwegen eine wesentliche Erleichterung der Beschreibung von Phasencyclen und Mehrquantenphänomenen^[5-7]. Die Stärke dieses Formalismus fußt auf der graphischen Darstellung, die keine unhandlichen, mit vielen Indizes überladenen Symbole braucht. Da eine einfache graphische Schreibweise erheblich zur Aufklärung von Phasencyclusrezepten beigetragen hat, durfte man sich fragen, ob man auch einen graphischen Ansatz entwickeln könnte, der die Welt der Produktoperatoren durchschaubarer machen würde. Es ist in der Tat der Anspruch dieses Beitrags, einen Satz von graphischen Vorschriften zu definieren, der genau diesen Zweck erfüllt. Unsere Graphen haben zwei Vorteile: sie vereinfachen

[*] Prof. Dr. G. Bodenhausen, Dipl.-Chem. U. Eggenberger
Section de Chimie, Université de Lausanne
Rue de la Barre 2, CH-1005 Lausanne

chen die Schreibweise und liefern ein physikalisches Bild der Evolution von Produktoperatoren. Weiterhin geben die Graphen Einblick in die Phaseneigenschaften der Signale (Absorption oder Dispersion), die offensichtlich mit den Symmetriebeziehungen zwischen den Evolutions- und den Detektionsperioden der zweidimensionalen Experimente zusammenhängen.

Wir gehen im folgenden davon aus, daß dem Leser einige der grundlegenden Ideen der modernen ein- und zweidimensionalen NMR-Spektroskopie geläufig sind und er mit den praktischen Aspekten des Produktoperatorformalismus, zum Beispiel auf der einführenden Stufe der Abhandlungen von *Kessler, Gehrke und Griesinger*^[8], vertraut ist. Wir hoffen, daß unser graphischer Ansatz ein Gefühl für die Bedeutung der unterschiedlichen Terme, die die wichtigsten Merkmale eines bestimmten Experiments beschreiben, heranzubilden vermag. Nur durch Übung ist es möglich, eine „Umgangserfahrung“ für den Produktoperatorformalismus zu erlangen, und für einen Neuling auf diesem Gebiet dürfte es unumgänglich sein, nach der Methode von Versuch und Irrtum vorzugehen, um zu sehen, welche Terme zu berücksichtigen sind, etwa welche Terme zu einem Kohärenztransfer führen können, welche Terme zu einem beobachtbaren Signal beitragen usw. Wir hoffen, daß unsere graphische Darstellung helfen wird, diesen Lernvorgang zu erleichtern, und wir sind zuversichtlich, daß dieser Prozeß weniger anstrengend sein wird als das Lernen mit der traditionellen algebraischen Schreibweise. Dennoch sei der Leser auch gewarnt, daß wir keine Abstriche gemacht haben, was die Genauigkeit anbelangt, so daß der Produktoperatorformalismus in seiner vollen Strenge gültig bleibt.

In diesem Beitrag werden wir folgende Anwendungen unseres graphischen Ansatzes besprechen: Korrelationsspektroskopie (COSY), Kern-Overhauser-Effekt-Spektroskopie (NOESY), doppel- und tripelquantengefilterte COSY-Experimente (DQF-COSY und TQF-COSY) sowie tripelquantengefilterte NOESY-Experimente (TQF-NOESY). Als weitere Anwendungen sollen der relaxationserlaubte Kohärenztransfer, der von korrelierten dipolaren Wechselwirkungen herröhrt^[9, 10], die INADEQUATE-Doppelquantentechnik^[11, 12] sowie ein heteronucleares Experiment mit zweimaligem Magnetisierungstransfer^[13] erläutert werden.

2. Pulssequenzen und Kopplungsnetzwerke

Alle graphischen Darstellungen dieses Beitrags folgen dem Grundmuster des Operator-Entwicklungs-Graphen in Ab-

bildung 1. Die Pulssequenz wird horizontal am unteren Rand wiedergegeben; wie allgemein üblich geben die gezeichneten Längen der Pulse und Wartezeiten nicht notwendigerweise ein realistisches Bild des zeitlichen Verlaufs der experimentellen Ereignisse. Sind keine Vermerke angebracht, so entsprechen schmale Pulse einem Drehwinkel von

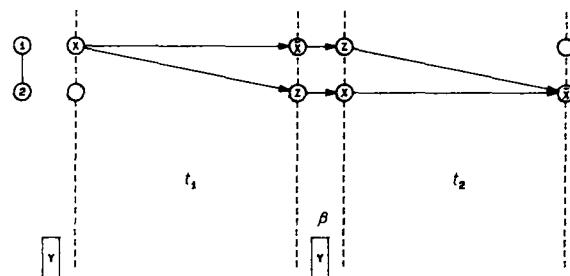
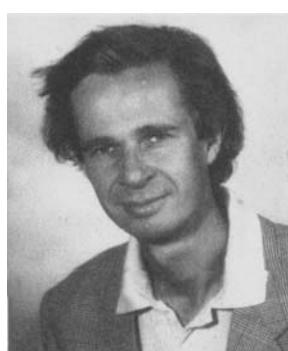


Abb. 1. Operator-Entwicklungs-Graph für eine typische Folge von Transformationen in einem Zweispinsystem während einer COSY-Pulssequenz. Es wird nur der Weg gezeigt, der zu einem Kreuzpeaksignal führt. Die Symbole sind im Text erklärt.

90°, breite Pulse einem Drehwinkel von 180°. Die Radiofrequenz(RF)-Phasen im rotierenden Koordinatensystem sind für das Grundexperiment angegeben, d.h. für den ersten Schritt in einem Phasencyclus. Wir bevorzugen Pulse, die entlang der y-Achse angewendet werden, sofern das Experiment nicht die Anwendung anderer RF-Phasen verlangt. Am linken Rand der Abbildung stellt ein einfacher Graph in vertikaler Ausrichtung, der noch vor dem ersten Puls gezeichnet ist, das Kopplungsnetzwerk dar, d.h. den Satz von Spins, auf den die Pulssequenz einwirkt. Folgende Konventionen werden beim Zeichnen dieses Netzwerk-Graphen verwendet:

1. Die Spins I_k werden durch Kreise dargestellt. Die Kennzeichnung der Spins k, l, m, \dots kann in die Kreise geschrieben werden, falls dies gewünscht wird.
2. Nichtverschwindende skalare Kopplungen J_{kl} werden mit durchgezogenen Linien angezeigt. Sind die Werte der Kopplungen bekannt, so können diese entlang der Linien angegeben werden.
3. Dipolare Wechselwirkungen D_{kl} , die für den Verlauf der Ereignisse wesentlich sind, werden mit punktierten Linien angezeigt.
4. Treten skalare und dipolare Wechselwirkungen gleichzeitig auf und sind beide für das Experiment relevant, so werden zwei parallel verlaufende Linien gezeichnet, die eine durchgezogen, die andere punktiert.



Geoffrey Bodenhausen wurde am 7. Mai 1951 in Den Haag, Niederlande, geboren. Nach seiner Schulzeit in den Niederlanden und in Genf, Schweiz, studierte er 1970–1974 Chemie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich und promovierte 1975–1977 bei Ray Freeman am Physical Chemistry Laboratory der Oxford University. Nach einem Postdoc-Aufenthalt bei Robert L. Vold und Regitze R. Vold an der University of California at San Diego 1978 gehörte er von 1979 bis 1980 dem Francis Bitter National Magnet Laboratory des Massachusetts Institute of Technology an. 1980–1985 arbeitete er als Assistent, dann Oberassistent in der Arbeitsgruppe von Richard R. Ernst im Laboratorium für Physikalische Chemie der ETH Zürich. 1984 wurde er an der ETH Privatdozent für Physikalische Chemie. Seit 1985 ist er Professeur associé der Section de chimie der Université de Lausanne, Schweiz. Er ist verheiratet und hat zwei Töchter (geb. 1977 und 1979).

In diesem Beitrag wird angenommen, daß dipolare Wechselwirkungen D_{kl} durch die molekularen Bewegungen ausgetilmt werden, so daß sie zu Relaxationseffekten, nicht aber zu aufgelösten Aufspaltungen Anlaß geben. Unsere Konventionen sind in manchem verschieden von denen, die Levitt et al.^[14] und Radloff et al.^[15] verwenden.

3. Dichteoperatorterme

Zu den mit vertikalen, gestrichelten Linien angezeigten Zeiten (siehe Abb. 1) werden ausgewählte Dichteoperatorterme beschrieben, wiederum unter Verwendung von Kreisen, in denen nun aber die Bezeichnungen x, y oder z angeben, ob der Spin I_k eine Drehimpulskomponente I_{kx} , I_{ky} oder I_{kz} aufweist. Ein leerer Kreis bedeutet den formalen Einbezug des Einheitsoperators in das Operatorprodukt. Negative Vorzeichen werden durch Querstriche symbolisiert, z. B. \bar{x} . Die vier Kreispaare über der Pulssequenz in Abbildung 1 entsprechen von links nach rechts den Termen I_{1x} , $-2 I_{1x}I_{2z}$, $2 I_{1z}I_{2x}$, und $-I_{2x}$. Die Normierungsfaktoren, hier 1 und 2, werden im Graphen nicht explizit angegeben; der Leser möge sich daran erinnern, daß diese Faktoren von der Termzahl eines Produkts abhängig sind; es gilt $N = 2^{(q-1)}$ für ein Produkt aus q Termen.

4. Transformationen von Operatortermen

Transformationen unter der Wirkung von RF-Pulsen sind durch kurze, durchgezogene Pfeile symbolisiert, wie sie in Abbildung 1 über dem Puls mit dem Winkel β gezeichnet sind. Für y-Pulse mit $\beta = 90^\circ$ gelten die Transformationen (1), für x-Pulse mit $\beta = 90^\circ$ gelten die Transformationen (2)^[2]. Es wird vorausgesetzt, daß jeder kurze waagerechte

$$z \rightarrow x \rightarrow \bar{z} \rightarrow \bar{x} \quad (1)$$

$$z \rightarrow \bar{y} \rightarrow \bar{z} \rightarrow y \quad (2)$$

Pfeil mit einem trigonometrischen Term $\sin \beta$ verbunden ist. In einigen Fällen muß man seine Aufmerksamkeit auf eine Komponente des Dichteoperators richten, die trotz des RF-Pulses in ihrem Anfangszustand verbleibt. So bleibt z. B. der Bruchteil $\cos \beta$ einer I_{kz} -Komponente unverändert, wenn ein y-Puls auf sie angewendet wird. Diese „Nicht-Transformation“ wird graphisch durch einen kurzen, punktierten Pfeil wiedergegeben, der mit einem Term $\cos \beta$ verbunden ist. Läßt schließlich ein Puls einen Operator vollständig unverändert (z. B. ein y-Puls, auf einen Operator I_{ky} angewendet), so braucht man keinen Pfeil zu zeichnen.

Transformationen unter dem gemeinsamen Einfluß von chemischer Verschiebung und skalarer Kopplung sind in Abbildung 2 dargestellt. In schwach gekoppelten Systemen kommutieren die entsprechenden Hamilton-Operatoren, d. h. man kann ihre Wirkung getrennt und in beliebiger Reihenfolge betrachten. Wenn in einem bestimmten Zeitintervall sowohl die chemische Verschiebung als auch die skalare Kopplung wirken, kann es manchmal angebracht sein, einen virtuellen Zustand zu definieren, der willkürlich in die Mitte des Intervalls gezeichnet und durch gestrichelte Kreise dargestellt wird. Er beschreibt den Zustand des Systems, der

vom Einfluß einer der beiden Wechselwirkungen, z. B. nur der chemischen Verschiebung, herrührt. Wir werden sehen, daß in der Praxis solche virtuellen Zustände üblicherweise übersprungen werden können, indem die Effekte mehrerer Wechselwirkungen zu einer Gesamttransformation verkettet werden. Abbildung 2 links zeigt die Wirkung von chemischer Verschiebung und skalarer Kopplung in zwei getrennt gezeichneten Schritten unter Zuhilfenahme eines virtuellen Zustandes, während in den gleichwertigen Diagrammen von Abbildung 2 rechts die virtuellen Zustände zur Vereinfachung der Graphen weggelassen wurden.

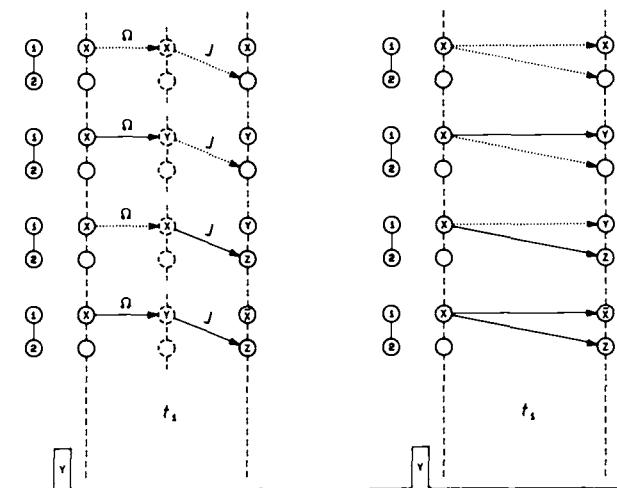


Abb. 2. Darstellung der Wirkung von chemischer Verschiebung und skalarer Kopplung in einem Zweispinsystem. Die linken Graphen enthalten „virtuelle Zustände“, die das System nach der ausschließlichen Berücksichtigung der Wirkung der chemischen Verschiebung beschreiben; die rechten Graphen zeigen die Gesamtwirkung von chemischer Verschiebung und skalarer Kopplung. Siehe auch Text.

Transformationen unter der Wirkung der chemischen Verschiebung werden in Abbildung 2 durch lange, waagerechte Pfeile dargestellt, die zum besseren Verständnis mit dem Symbol Ω beschriftet werden können. Ω steht für den Offset Ω_k des Spins I_k , der jeweils auf gleicher Höhe auf der linken Seite der Abbildung angegeben ist. Zur Vereinfachung der Graphen können diese Beschriftungen in der Praxis weggelassen werden. Die chemische Verschiebung wird mit einem durchgezogenen Pfeil dargestellt, falls eine Transformation des Dichteoperators unter der Wirkung der chemischen Verschiebung erforderlich ist, um einen neuen Term zu erhalten, der für die darauffolgende Kette von Ereignissen wichtig ist. In diesem Falle muß ein trigonometrischer Term $\sin \Omega_k t$ mit einbezogen werden. Die Vorzeichen gehorchen den üblichen Regeln (3)^[2]. Die chemische Verschiebung wird mit einem

$$x \rightarrow y \rightarrow \bar{x} \rightarrow \bar{y} \quad (3)$$

punktierten Pfeil dargestellt, wenn eine solche Transformation nicht erforderlich ist. In diesem Fall muß ein Term $\cos \Omega_k t$ mit einbezogen werden.

Transformationen unter der Wirkung der skalaren Kopplung sind in Abbildung 2 durch geneigte Pfeile dargestellt, die durchgezogen sind, wenn die Kopplung aktiv ist, und punktiert sind, wenn diese passiv ist. Die Pfeile können mit dem Symbol J beschriftet werden, das für die Kopplung J_{kl}

zwischen den Spins I_k und I_l steht. k und l können wiederum den Netzwerk-Graphen auf der linken Seite der Abbildung entnommen werden. Durchgezogene, geneigte Pfeile (aktive Kopplungen) bedeuten, daß ein trigonometrischer Faktor $\sin \pi J_{kl} t$ mit einbezogen werden muß. Die Regeln (4) und (5) bestimmen die Vorzeichen der Terme^[21].

$$x \rightarrow yz \rightarrow \bar{x} \rightarrow \bar{y}z \quad (4)$$

$$y \rightarrow \bar{x}z \rightarrow \bar{y} \rightarrow xz \quad (5)$$

Punktierte, geneigte Pfeile (passive Kopplungen) sollen den Leser daran erinnern, daß die Transformation unter der skalaren Kopplung nicht aufgetreten ist und daß deswegen ein Faktor $\cos \pi J_{kl} t$ mit einbezogen werden muß. Man beachte, daß diese Pfeile auf leere Kreise zeigen, so daß sie den Eindruck einer etwas künstlichen Konstruktion ergeben könnten. Es ist jedoch wichtig, sich daran zu erinnern, daß jede skalare Kopplung (d. h. jede durchgezogene Linie, die im Netzwerk-Graphen am linken Rand der Abbildung auftritt) mit einem geneigten Pfeil dargestellt werden muß, der durchgezogen oder punktiert sein kann, je nachdem, welche Transformation man in einem Operator-Entwicklungs-Graphen darzustellen wünscht. Die einzigen Ausnahmen von dieser Regel treten auf, falls Refokussierungspulse verwendet werden (siehe Abschnitt 11).

Transformationen, die von Relaxationsprozessen herrühren, werden durch Wellenlinienpfeile symbolisiert. Zur Beschreibung der Kreuzrelaxation (Overhauser-Effekt) wird ein Wellenlinienpfeil verwendet, der die partielle Umwandlung $I_{iz} \rightarrow I_{jz}$ anzeigen. In der linearen Näherung (initial rate approximation) wird das Ausmaß der Umwandlung durch den Koeffizienten $-\sigma_{ij} \tau_m$ ausgedrückt, in dem σ_{ij} die Kreuzrelaxationsgeschwindigkeit in Solomons Schreibweise und τ_m die Dauer des Relaxationsintervalls ist. Da $\sigma_{ij} = (W_2^{ij} - W_0^{ij})$, ist ihr Wert für große Moleküle negativ, so daß $-\sigma_{ij} \tau_m > 0$ gilt, während die entgegengesetzte Situation für kleine Moleküle in der Näherung der „extremen Verschmälerung“ (extreme narrowing limit) zutrifft^[7]. Der Zerfall eines Zeeman-Terms (d. h. der Teilverlust im Prozeß $I_{iz} \rightarrow I_{iz}$) kann durch einen punktierten Wellenlinienpfeil dargestellt werden. In der linearen Näherung wird das Ausmaß dieses Zerfalls durch den Faktor $(1 - \varrho_i \tau_m)$ beschrieben, in dem die Spin-Gitter-Relaxationsgeschwindigkeit ϱ_i als positive Größe definiert ist^[7].

In Systemen aus drei oder mehr Spins, in denen die Zeitabhängigkeit verschiedener dipolarer Wechselwirkungen korreliert sind^[16], können Wellenlinienpfeile dazu verwendet werden, die Umwandlung von Zeeman-Ordnung in longitudinale Dreispinordnung darzustellen (z. B. $I_{1z} \rightarrow 4 I_{1z} I_{2z} I_{3z}$). In der linearen Näherung wird das Ausmaß dieser Umwandlung, die von der Korrelation der dipolaren Wechselwirkungen D_{12} und D_{13} herröhrt, durch den Faktor $\delta_{1213} \tau_m$ angegeben. Die Kreuzkorrelationsgeschwindigkeit δ_{1213} ist unter anderem vom Winkel zwischen den internucleären Vektoren r_{12} und r_{13} abhängig^[16]. Wie in Abschnitt 9 gezeigt werden wird, kann das Auftreten von longitudinaler Dreispinordnung in einem tripelquantengefilterten NOESY-Experiment beobachtet werden^[17-19].

Ähnlich können Wellenlinienpfeile eingesetzt werden, um die Umwandlung von Zeeman-Ordnung in longitudinale Zweispinordnung (z. B. $I_{1z} \rightarrow 2 I_{1z} I_{2z}$) darzustellen. In diesem Fall wird der Faktor mit $\delta_{112} \tau_m$ bezeichnet, und die

Umwandlung röhrt von der Korrelation der Anisotropie der chemischen Verschiebung des Spins I_1 mit der dipolaren Wechselwirkung D_{12} her^[20, 21]. Der Aufbau von longitudinaler Zweispinordnung kann mit einem doppelquantengefilterten NOESY-Experiment beobachtet werden^[22].

Der Zerfall von longitudinaler Zwei- oder Dreispinordnung, d. h. der Teilverlust in den Prozessen $2 I_{iz} I_{jz} \rightarrow 2 I_{iz} I_{jz}$ bzw. $4 I_{iz} I_{jz} I_{kz} \rightarrow 4 I_{iz} I_{jz} I_{kz}$, kann ebenfalls durch punktierte Wellenlinienpfeile dargestellt werden. In der linearen Näherung wird das Ausmaß dieser Zerfallsprozesse, in Analogie zum Zerfall von Zeeman-Ordnung, durch die Faktoren $(1 - \varrho_{ij} \tau_m)$ beziehungsweise $(1 - \varrho_{ijk} \tau_m)$ ausgedrückt^[19, 22].

Schließlich können Wellenlinienpfeile auch eingesetzt werden, um die Umwandlung von transversaler In-Phase-Magnetisierung zu Kohärenz in zweifacher Antiphase (z. B. $I_{1x} \rightarrow 4 I_{1x} I_{2x} I_{3x}$), die in Systemen mit korrelierten dipolaren Wechselwirkungen auftreten kann, zu beschreiben. Wir werden das Ausmaß einer solchen Umwandlung durch eine Funktion $f_{1213}(t)$ ausdrücken. Diese ist im allgemeinen eine multiexponentielle Funktion der Zeit, die von der Korrelation der zwei dipolaren Wechselwirkungen D_{12} und D_{13} abhängt. Ausführliche Ausdrücke für solche Funktionen können an anderer Stelle gefunden werden^[10].

5. Die COSY-Pulssequenz

Abbildung 3 zeigt fünf Operator-Entwicklungs-Graphen für ein Zweispinsystem in der zweidimensionalen Korrelationsspektroskopie (COSY). Wir nehmen an, daß der Si-

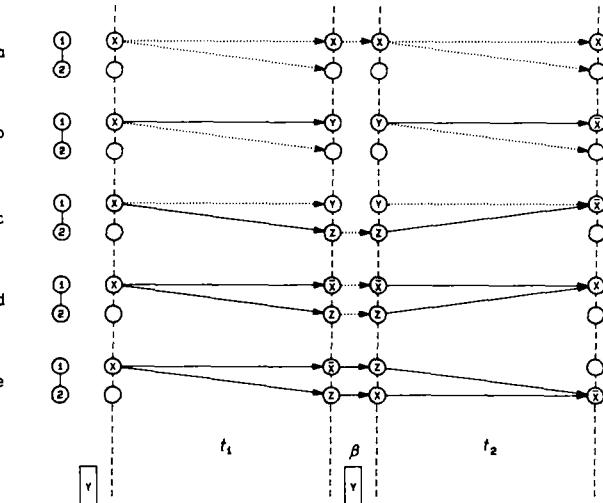


Abb. 3. Fünf Operator-Entwicklungs-Graphen, die für die Beschreibung der Signale eines Zweispinsystems in einer COSY-Pulssequenz wichtig sind. Graph (e) entspricht dem Graphen von Abbildung 1.

gnalempfänger während der Detektionsperiode die Magnetisierung längs der x-Achse des rotierenden Koordinatensystems erfaßt. Dies ist gleichzusetzen mit der Betrachtung der In-Phase-Terme I_{1x} und I_{2x} . Mit der in Abschnitt 4 definierten Schreibweise mit durchgezogenen und punktierten Pfeilen wird sofort klar, daß sich die fünf Diagramme (a) bis (e) in Abbildung 3 durch die Ausdrücke (6) bis (10) darstellen lassen.

$$\sigma^{(a)}(t_1, t_2) = + I_{1x} \cos \Omega_1 t_1 \cos \pi J_{12} t_1 \cos \beta \cos \Omega_1 t_2 \cos \pi J_{12} t_2 \quad (6)$$

$$\sigma^{(b)}(t_1, t_2) = - I_{1x} \sin \Omega_1 t_1 \cos \pi J_{12} t_1 \sin \Omega_1 t_2 \cos \pi J_{12} t_2 \quad (7)$$

$$\sigma^{(c)}(t_1, t_2) = - I_{1x} \cos \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1 \cos \beta \cos \Omega_1 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \quad (8)$$

$$\sigma^{(d)}(t_1, t_2) = + I_{1x} \sin \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1 \cos^2 \beta \sin \Omega_1 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \quad (9)$$

$$\sigma^{(e)}(t_1, t_2) = - I_{2x} \sin \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1 \sin^2 \beta \sin \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \quad (10)$$

Es ist wichtig einzusehen, daß diese Terme gleichzeitig auftretende Vorgänge beschreiben. Die ersten vier Terme tragen zum Diagonalmultiplett bei, das bei $(\omega_1, \omega_2) = (\Omega_1, \Omega_1)$ zentriert ist, während der fünfte Term zu einem Kreuzpeakmultiplett führt, das bei $(\omega_1, \omega_2) = (\Omega_1, \Omega_2)$ zentriert ist. Die ersten beiden Terme führen zu einer In-Phase-Dublettstruktur in beiden Dimensionen (Modulation mit $\cos \pi J_{12} t$), die übrigen drei Terme zu einer Antiphase-Dublettstruktur (Modulation mit $\sin \pi J_{12} t$).

Die Graphen geben uns zusätzlich Informationen über die Phasen der Signale. Wird eine Cosinustransformation bezüglich beider Dimensionen t_1 und t_2 angewendet, so werden die Signale in positiver Absorption sein, falls der Modulationsfaktor eine gerade Zahl von Sinustermen (gerade Zahl durchgezogener Linien) in beiden Intervallen, t_1 und t_2 , aufweist^[7]. Somit entsprechen die Graphen (a), (d) und (e) Signalen, die in beiden Frequenzdomänen absorptiv sind, während die Graphen (b) und (c) zweidimensionale dispersive Beiträge beschreiben. Für $\beta = 90^\circ$ sind nur die Terme (b) und (e) ungleich Null, während die Wege (a), (c) und (d), die kurze, punktierte Pfeile und somit einen Faktor $\cos \beta$ aufweisen, verschwindende Intensitäten haben. Deshalb erhalten wir für $\beta = 90^\circ$ vom Term (e) ein rein absorptives Kreuzmultiplett in Antiphase und vom Term (b) ein rein dispersives In-Phase-Diagonalmultiplett. Diese Regeln wurden natürlich bereits früher aufgestellt^[7], aber bis jetzt war es nicht möglich, sie durch bloßes Betrachten eines Satzes einfacher Graphen abzuleiten.

Um das Schicksal eines Zweispinsystems in einem COSY-Experiment vollständig zu beschreiben, bräuchte man nicht weniger als dreißig Operator-Entwicklungs-Graphen ausgehend vom Term I_{1x} sowie dreißig weitere Graphen ausgehend vom Term I_{2x} . Glücklicherweise ist keine derart erschöpfende Beschreibung notwendig, da wir alle Wege vernachlässigen können, die nicht zu den In-Phase-Magnetisierungen I_{1x} oder I_{2x} führen. Insbesondere können wir Wege ignorieren, die Antiphasen-Terme wie $2 I_{1x} I_{2x}$ oder Produkte wie $2 I_{1x} I_{2x}$ ergeben, sowie Wege, die zu den longitudinalen Termen I_{1z} und $2 I_{1z} I_{2z}$ führen. Es ist deshalb ein einfaches Unterfangen, die fünf Graphen von Abbildung 3 auszuwählen, die für das Verständnis des COSY-Experiments wichtig sind.

6. Die NOESY-Pulssequenz

Abbildung 4 zeigt den Operator-Entwicklungs-Graphen, der für die Beschreibung eines Kreuzpeaks in der zweidimensionalen Austausch- oder Kern-Overhauser-Spektroskopie (NOESY) relevant ist. Wir betrachten ein Zweispinsystem, das zusätzlich zur dipolaren Wechselwirkung D_{12} eine aufgelöste skalare Kopplung J_{12} aufweist. Wenn wir mit dem Term I_{1x} beginnen und unser Augenmerk in der Detektionsperiode auf den Term I_{2x} richten, können wir sofort den Ausdruck (11) aus dem Graphen herauslesen.

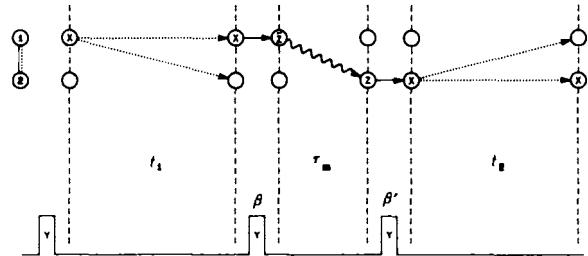


Abb. 4. Evolution eines Zweispinsystems mit skalarer und dipolarer Kopplung in einer NOESY-Pulssequenz. Es wird nur der Weg gezeigt, der zu einem Kreuzpeaksignal führt, das von der Kreuzrelaxation (Overhauser-Effekt) herrührt.

Bei diesem Beispiel ist die Transformation, die durch die Wellenlinie ausgedrückt wird, mit einem Wechsel des Vorzeichens verbunden ($I_{1x} \rightarrow -I_{2x}$), da $-\sigma_{12}$ negativ ist. Dies ist eine charakteristische Eigenschaft von kleinen Molekülen mit kurzen Korrelationszeiten $\tau_c < 1/\omega_0$. Für Makromoleküle würde sich das umgekehrte Vorzeichen ergeben^[7].

$$\sigma(t_1, t_2) = I_{2x} \cos \Omega_1 t_1 \cos \pi J_{12} t_1 \sin \beta (-\sigma_{12} \tau_m) \times \sin \beta' \cos \Omega_2 t_2 \cos \pi J_{12} t_2 \quad (11)$$

In Anbetracht der enormen Beliebtheit der NOESY-Methode ist es wichtig, sich der Tatsache bewußt zu sein, daß in Systemen mit skalaren Kopplungen folgenschwere Artefakte auftreten können. Abbildung 5a zeigt, was passiert, wenn ein Antiphasen-Term $2 I_{1y} I_{2x}$ durch den zweiten Puls (β) in den Term $2 I_{1y} I_{2x}$ umgewandelt wird. Der Term $2 I_{1y} I_{2x}$ entspricht einer Überlagerung von Null- und Doppelquantenkohärenzen^[21]. Der Phasencyclus, der im NOESY-Experiment angewendet wird, ist einem Filter gleichzusetzen, der im Intervall τ_m nur Populationen und Nullquantenkohärenzen zurückbehält. Dies führt zu einer Aufspaltung von $2 I_{1y} I_{2x}$ in $\frac{1}{2}(2 I_{1y} I_{2x} - 2 I_{1x} I_{2y})$, was in Abschnitt 7 noch in allen Einzelheiten besprochen werden wird. Die zwei daraus folgenden, in Abbildung 5a gezeigten Wege geben Anlaß zu irreführenden Beiträgen zu den Diagonal- und Kreuzpeakmultipletts^[23]. Der letztere Beitrag hat die Form (12). Der

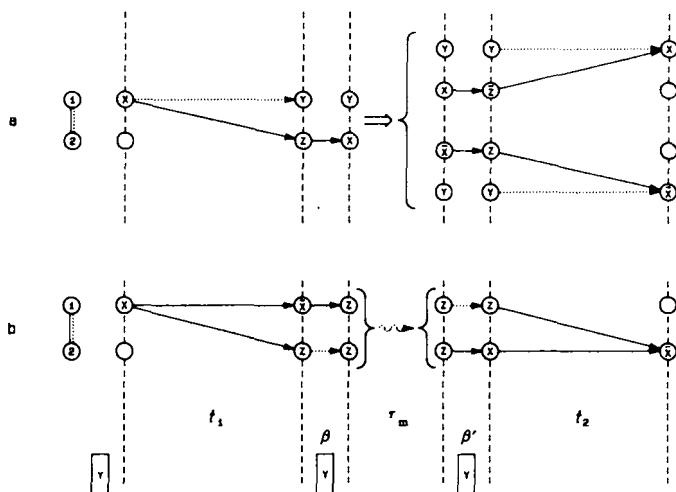


Abb. 5. Wege, die bei einem Zweispinsystem mit dipolarer und skalarer Kopplung zu unerwünschten Signalen in einem NOESY-Spektrum führen. a) Zwei Wege, die über Nullquantenkohärenzen führen, wobei der Pfeil \Rightarrow die Wirkung des Phasencyclus symbolisiert. b) Weg, der über longitudinale Zweispinordnung führt.

$$\sigma(t_1, t_2) = -I_{2x} \cos \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1 \sin \beta \\ \times \frac{1}{2} \sin \beta' \cos \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \quad (12)$$

Faktor $\frac{1}{2}$ in (12) entsteht durch die vom Phasencyclus erzeugte Aufspaltung in zwei Terme. Benutzt man eine Cosinus/Cosinustransformation, so daß der für das NOESY-Experiment erwünschte Weg von Abbildung 4 zu reiner zweidimensionaler Absorption führt, wird das Nullquantenmultiplett, das vom Weg gemäß Abbildung 5a herrührt, in beiden Dimensionen dispersiv sein. Die Präzession der Nullquantenkohärenz im Intervall τ_m unter der Wirkung der chemischen Verschiebung wurde in Gleichung (12) nicht berücksichtigt. Wie in Abschnitt 12 diskutiert werden wird, würde ihre Berücksichtigung zu einem Faktor $\cos(\Omega_1 - \Omega_2)\tau_m$ führen.

Eine weitere potentiell wichtige Quelle für Artefakte in NOESY-Spektren von Systemen mit skalaren Kopplungen ist in Abbildung 5b dargestellt. Der Antiphase-Term $-2I_{1x}I_{2z}$ kann ungewollt in longitudinale Zweispinordnung $2I_{1z}I_{2z}$ umgewandelt werden, die in der Folge zu $2I_{1z}I_{2x}$ werden kann. Dies führt zu einem Beitrag der Form (13),

$$\sigma(t_1, t_2) = -I_{2x} \sin \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1 \sin \beta \cos \beta (1 - \varrho_{12} \tau_m) \times \cos \beta' \sin \beta' \sin \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \quad (13)$$

in der der Faktor $(1 - \varrho_{12} \tau_m)$ denjenigen Bruchteil der Zwei-spinordnung beschreibt, der im Intervall τ_m nicht zerfallen ist. Es ist klar, daß eine genaue Eichung der Pulse $\beta = \beta' = 90^\circ$ (oder besser, der Einsatz von zusammengesetzten Pulsen) zur Unterdrückung dieses unerwünschten Weges führt^{24}.

7. Doppelquantenfiltertes COSY

Im doppelquantengefilterten COSY-Experiment (Abb. 6), wird am Anfang des Intervalls Δ ein Term $2 I_+ I_-$ erzeugt.

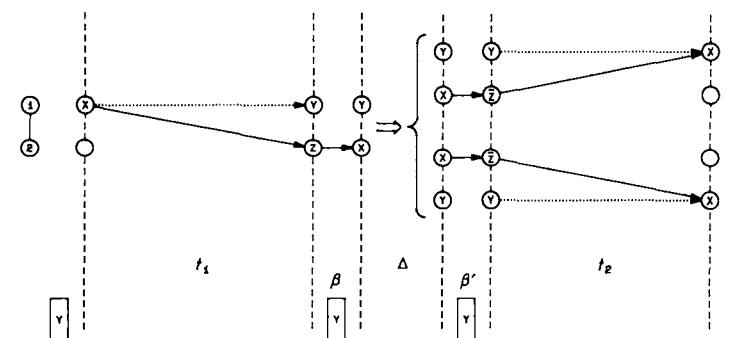


Abb. 6. Entwicklung eines Zweispinsystems in einem doppelquantengefilterten COSY-Experiment. Die zwei Wege führen zu einem Diagonal- und einem Kreuzpeak. Der Pfeil \Rightarrow symbolisiert die Wirkung des Phasencyclus.

Der Phasencyclus wählt die im Term $2I_1, I_{2x}$ enthaltene Doppelquanten Kohärenz aus und führt so zur Transformation (14), die durch einen kurzen Doppelpfeil (\Rightarrow) symbolisiert wird.

$$2 \mathbf{I}_{1x} \mathbf{I}_{2x} \Rightarrow \frac{1}{2} (2 \mathbf{I}_{1x} \mathbf{I}_{2x} + 2 \mathbf{I}_{1y} \mathbf{I}_{2y}) \quad (14)$$

Diese Transformation kann leicht nachvollzogen werden, indem man die kartesischen Operatoren in Linearkombinationen von Verschiebungsooperatoren (shift operators) überführt, $I_{1y} = -i \frac{1}{2}(I_1^+ - I_1^-)$ und $I_{2x} = \frac{1}{2}(I_2^+ + I_2^-)$, die Nullquantenkomponenten $I_1^+ I_2^-$ und $I_1^- I_2^+$ aus dem durch Produktbildung entstandenen Ausdruck eliminiert, nur die Doppelquantenterme $I_1^+ I_2^+$ und $I_1^- I_2^-$ behält und schließlich die verbleibenden Verschiebungsooperatoren in kartesische Operatoren rücktransformiert [vgl. (118) von Sørensen et al.^[2]].

Die Aufspaltung eines Terms in zwei Produkte, wie es (14) verlangt, ist in Abbildung 6 symbolisch dargestellt. Der obere Weg führt zu einem Diagonalpeak, der untere zu einem Kreuzpeak. Beide Wege sind offensichtlich mit denselben trigonometrischen Modulationstermen verbunden. Diese Symmetrie erklärt, weshalb Diagonal- und Kreuzpeaks eines Zweispinsystems in einem doppelquantengefilterten COSY-Experiment, anders als in einem herkömmlichen COSY-Experiment (Abb. 3), identische Phasen und Multiplettstrukturen aufweisen.

Die Form des Kreuzpeakmultipletts ist durch die Modulationsterme von (15) bestimmt, die direkt vom unteren Weg in Abbildung 6 abgelesen werden können.

$$\sigma(t_1, t_2) = I_{2x} \cos \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{1,2} t_1 \sin \beta \frac{1}{2} \sin \beta' \cos \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{1,2} t_2 \quad (15)$$

Man beachte den Faktor $\frac{1}{2}$, der von der Aufspaltung in zwei Terme herröhrt. Der erfahrene Leser wird ein Kreuzpeakmultiplett erkennen, das in beiden Dimensionen bezüglich der Kopplung J_{12} in Antiphase ist. Wendet man nun eine Cosinus/Cosinustransformation an, so wird das Multiplett in beiden Dimensionen dispersiv sein. Reine zweidimensionale Absorption erhält man, indem man zu einer Sinus/Sinustransformation übergeht oder eine Phasenkorrektur von 90° in beiden Dimensionen, ω_1 und ω_2 , anwendet. Eine weitere Möglichkeit wäre, die Phase des ersten Pulses von y nach x zu verschieben, demzufolge vom Term $-I_{1y}$ auszugehen, der dann in der Evolutionsperiode in einen Term $2 I_{1y} I_{2z}$ mit der Modulation $\sin \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1$ umgewandelt würde. Gleichzeitig könnte man in der Detektionsperiode die y- anstelle der x-Komponente beobachten. In diesem Fall erhielte man sowohl in t_1 als auch in t_2 zwei durchgezogene Pfeile, und demzufolge würde man mit einer Cosinus/Cosinustransformation reine zweidimensionale Absorption erhalten.

Gleichung (14) und weitere von einer Doppelquantenfiltration herrührende Transformationen können in den Kurzschreibweisen (16) bis (19) angegeben werden.

$$yx \Rightarrow \frac{1}{2}(yx + xy) \quad (16)$$

$$xy \Rightarrow \frac{1}{2}(xy + yx) \quad (17)$$

$$xx \Rightarrow \frac{1}{2}(xx - yy) \quad (18)$$

$$yy \Rightarrow \frac{1}{2}(yy - xx) \quad (19)$$

Es ist interessant, diese Transformationen mit denjenigen zu vergleichen, die bei einer Nullquantenfiltration erzeugt werden, wie sie in der Mischzeit τ_m eines NOESY-Experiments sowie in einer Vielfalt von Experimenten geschieht, die einen z-Filter enthalten. Die Wirkung eines solchen Filters [(20)–(23)] kann vorausgesagt werden, indem man die kartesischen Operatoren durch Verschiebungsooperatoren ersetzt, die Doppelquantenterme $I_+^+ I_+^+$ und $I_-^- I_-^-$ eliminiert und

schließlich die verbleibenden Produkte $I_1^+ I_2^-$ und $I_1^- I_2^+$ in kartesische Operatoren rücktransformiert.

$$yx \Rightarrow \frac{1}{2}(yx - xy) \quad (20)$$

$$xy \Rightarrow \frac{1}{2}(xy - yx) \quad (21)$$

$$xx \Rightarrow \frac{1}{2}(xx + yy) \quad (22)$$

$$yy \Rightarrow \frac{1}{2}(yy + xx) \quad (23)$$

Solche Transformationen können in einfacher Weise analog zu denen der Abbildungen 5a und 6 graphisch dargestellt werden. In all diesen Fällen wird die Wirkung eines Phasencyclus durch einen kurzen Doppelpfeil (\Rightarrow) symbolisiert.

8. Tripelquantengefiltertes COSY

Wie man aus Abbildung 7 schließen kann, sind die Wege, die im tripelquantengefilterten COSY-Experiment eine Rolle spielen, etwas komplizierter. Die Gesamtwirkung einer Tri-

gnetisierung führen, da er eine Überlagerung von Tripelquantenkohärenzen und Dreispin-Einquantenkohärenzen erzeugt. Der zweite Weg in Abbildung 7 ist mit den Modulationstermen von (25) verbunden.

$$\sigma(t_1, t_2) = -I_{2z} \sin \Omega_1 t_1 \sin \pi J_{12} t_1 \sin \pi J_{13} t_1 \sin^2 \beta \\ \times \frac{1}{4} \sin^2 \beta' \sin \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \sin \pi J_{23} t_2 \quad (25)$$

Man erkennt eine Multiplettstruktur, die in ω_1 in Antiphase bezüglich J_{12} und J_{13} und in ω_2 in Antiphase bezüglich J_{12} und J_{23} ist. Die Symmetrie der drei oberen Wege in Abbildung 7 (je drei durchgezogene Pfeile) bedeutet, daß die Multiplettstrukturen und die Phasen der Diagonal- und Kreuzpeaksignale gleich sind. Benutzt man eine Cosinus/Cosinus-Transformation, so erscheinen alle Signale in reiner zweidimensionaler Absorption.

In Kurzschreibweise können Transformationen der Art von Gleichung (24), die die Wirkung einer Tripelquantensfiltration beschreiben, durch (26) bis (33) dargestellt werden.

$$xxx \Rightarrow \frac{1}{4}(xxx - xyy - yxy - yyx) \quad (26)$$

$$yxx \Rightarrow \frac{1}{4}(yxx + xxy + xyy - yyy) \quad (27)$$

$$xyx \Rightarrow \frac{1}{4}(xyx + xyy + yxx - yyy) \quad (28)$$

$$xxy \Rightarrow \frac{1}{4}(xxy + yxx + xyy - yyy) \quad (29)$$

$$yyx \Rightarrow \frac{1}{4}(yyx + xyy + yxy - xxx) \quad (30)$$

$$yxy \Rightarrow \frac{1}{4}(yxy + yyy + xyy - xxx) \quad (31)$$

$$xyy \Rightarrow \frac{1}{4}(xyy + xyy + yyx - xxx) \quad (32)$$

$$yyy \Rightarrow \frac{1}{4}(yyy - yxx - yxy - xyy) \quad (33)$$

Solche Transformationen können wie die in Abbildung 7 leicht graphisch wiedergegeben werden, wobei man jeweils mit einem Doppelpfeil die Gesamtwirkung eines Phasencyclus symbolisiert.

9. Tripelquantengefiltertes NOESY

Wir haben kürzlich gezeigt^[18, 19], daß es möglich ist, durch die Kombination der normalen NOESY-Pulssequenz mit einem Tripelquantenfilter Beweise für korrelierte dipolare Relaxation zu erhalten. Das grundlegende Phänomen, das wir hier hervorheben möchten, ist die spontane Umwandlung von Zeeman-Ordnung in longitudinale Dreispinordnung, ein Vorgang, der immer dann auftritt, wenn die Zeitabhängigkeit zweier dipolarer Wechselwirkungen D_{12} und D_{13} korreliert sind^[16-19]. Diese Art von Umwandlung wird durch einen Wellenlinienpfeil wie in Abbildung 8 symbolisiert. Der Term $-4 I_{1z} I_{2z} I_{3z}$ wird durch den dritten RF-Puls (β') in den Term $-4 I_{1x} I_{2x} I_{3x}$ umgewandelt. Die Gesamtwirkung einer Tripelquantensfiltration für diesen Term ist durch (26) gegeben und wird in Abbildung 8 rechts vom Doppelpfeil dargestellt. Die Terme sind in der (26) entsprechenden Reihenfolge gezeichnet, weisen aber entgegengesetzte Vorzeichen auf. Es kann ohne Schwierigkeiten aus der Abbildung abgelesen werden, daß der letzte Puls der Sequenz (β'') längs der x-Achse angewendet werden muß, da andernfalls keiner der vier Terme, aus denen sich die Tripelquantenkohärenz zusammensetzt, in eine beobachtbare Magnetisierung überführt werden könnte^[17, 19]. Von den vier Wegen der Abbildung 8 führen der zweite und der vierte zu Kreuzpeakmultipletts, der dritte zu einem Diagonalpeak-

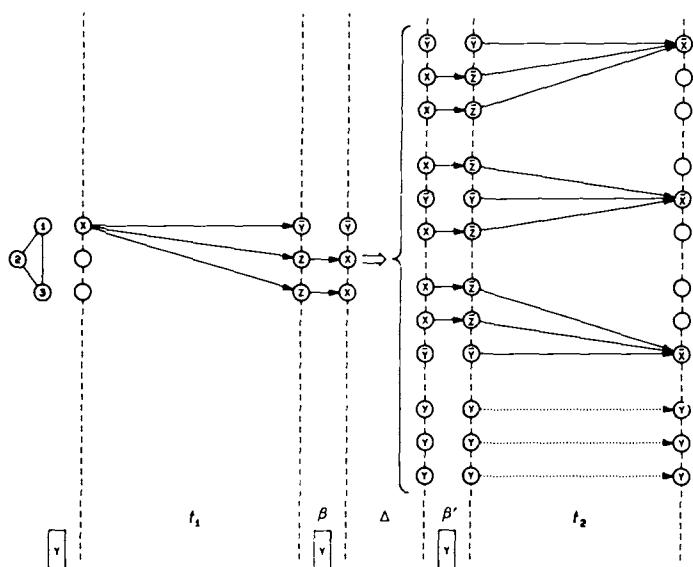


Abb. 7. Entwicklung eines Dreispinsystems in einem tripelquantengefilterten COSY-Experiment.

pelquantensfiltration kann vorausgesagt werden, indem man die kartesischen Operatoren unter Benutzung der Beziehungen $I_{1y} = -i\frac{1}{2}(I_1^+ - I_1^-)$ und $I_{2x} = \frac{1}{2}(I_2^+ + I_2^-)$ durch Verschiebungsooperatoren ersetzt, alle Terme außer den Tripelquantenkohärenzen $I_1^+ I_2^+ I_3^+$ und $I_1^- I_2^- I_3^-$ eliminieren und diese beiden in kartesische Operatoren rücktransformiert. Dieses Vorgehen führt zur Transformation (24).

$$4 I_{1y} I_{2x} I_{3x} \Rightarrow \frac{1}{4}(4 I_{1x} I_{2x} I_{3x} + 4 I_{1x} I_{2y} I_{3x} \\ + 4 I_{1x} I_{2x} I_{3y} - 4 I_{1y} I_{2y} I_{3y}) \quad (24)$$

Diese Aufspaltung eines Terms in vier Operatorprodukte wird in Abbildung 7 gezeigt. Obwohl dort die umgekehrten Vorzeichen wie in (24) auftreten, wurde die Reihenfolge der Terme der Klarheit halber beibehalten. Der erste Weg führt zu einem Diagonalmultiplett, während der zweite und der dritte Weg zu zwei verschiedenen Kreuzpeakmultipletts führen. Der vierte Term kann nicht zu beobachtbarer Ma-

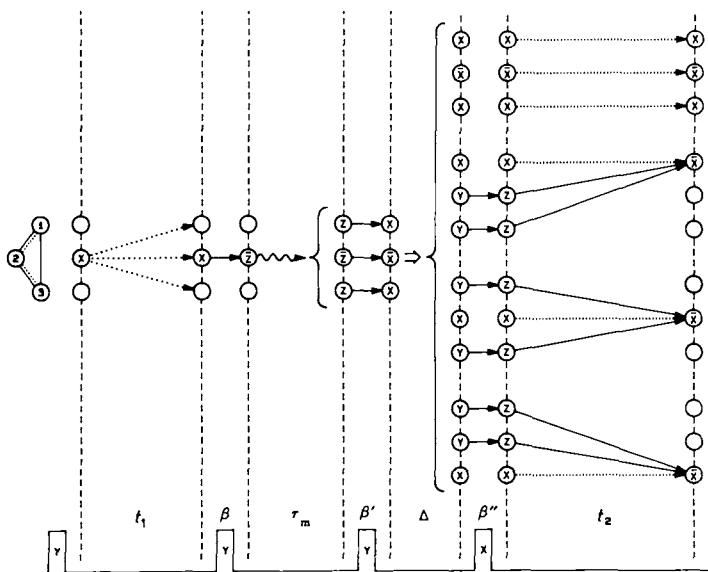


Abb. 8. Entwicklung eines Dreispinsystems mit drei skalaren Kopplungen und zwei teilweise korrelierten dipolaren Wechselwirkungen D_{12} und D_{23} in einer tripelquantengefilterten NOESY-Pulsesequenz. Der Pfeil \Rightarrow symbolisiert die Wirkung des Phasencyclus.

multiplett. Für den vierten Weg ergibt sich beispielsweise das Modulationsmuster (34).

$$\begin{aligned} \sigma(t_1, t_2) = & -I_{3x} \cos \Omega_2 t_1 \cos \pi J_{12} t_1 \cos \pi J_{23} t_1 \\ & \times \sin \beta \delta_{1223} \tau_m \sin^3 \beta' \frac{1}{4} \sin^2 \beta'' \\ & \times \cos \Omega_3 t_2 \sin \pi J_{13} t_2 \sin \pi J_{23} t_2 \end{aligned} \quad (34)$$

Die Amplitude ist proportional zur Kreuzrelaxationsgeschwindigkeit δ_{1223} . Die Messung dieser Geschwindigkeit kann Informationen über den Winkel zwischen den internuclearen Vektoren r_{12} und r_{23} liefern^[19]. Man erkennt eine In-Phase-Multiplettstruktur in der Dimension ω_1 und eine Struktur doppelter Antiphase in ω_2 . Man beachte die Symmetrie der drei unteren Wege in Abbildung 8. Alle drei Signale sind in reiner zweidimensionaler Absorption, falls wir eine Cosinus/Cosinustransformation anwenden, da in t_1 und t_2 alle Wege eine gerade Zahl von durchgezogenen Pfeilen aufweisen.

10. Relaxationserlaubter Kohärenztransfer

Normalerweise wird angenommen, daß Korrelationsspektren (COSY) nur Informationen über das Vorhandensein oder Fehlen skalarer Kopplungen liefern: wird ein Kreuzpeak beobachtet, so wird dies als Beweis gewertet, daß die Spins der zugehörigen Kerne gekoppelt sind. Unter bestimmten Umständen kann man jedoch in COSY-Spektren Kreuzpeaks für Kerne beobachten, deren Spins nicht durch eine skalare Wechselwirkung gekoppelt sind. Abbildung 9 zeigt ein Vierspinsystem mit drei dipolaren Kopplungen D_{12} , D_{23} und D_{34} zusätzlich zu den beiden skalaren Kopplungen J_{12} und J_{34} . Ist die Zeitabhängigkeit der Wechselwirkungen D_{12} und D_{23} korreliert, so kann eine Kohärenz I_{2x} teilweise in eine Kohärenz doppelter Antiphase $4 I_{1z} I_{2x} I_{3z}$ überführt werden^[9, 10]. Die darauffolgende Entwicklung unter der kombinierten Wirkung der chemischen Verschiebung Ω_2 und der skalaren Kopplung J_{12} kann diesen Term in die Kohärenz

$-2 I_{2x} I_{3z}$ überführen, die durch den RF-Mischpuls mit dem Drehwinkel β teilweise in die Kohärenz $2 I_{2z} I_{3x}$ übergeht. Dieser Term entwickelt sich zu $-4 I_{2z} I_{3x} I_{4z}$, das schließlich durch die Wirkung von korrelierter Relaxation zwischen den Wechselwirkungen D_{23} und D_{34} in die Kohärenz $-I_{3x}$ überführt wird. Aus Abbildung 9 können die Koeffizienten dieses Vorgangs bestimmt werden [Gl. (35)],

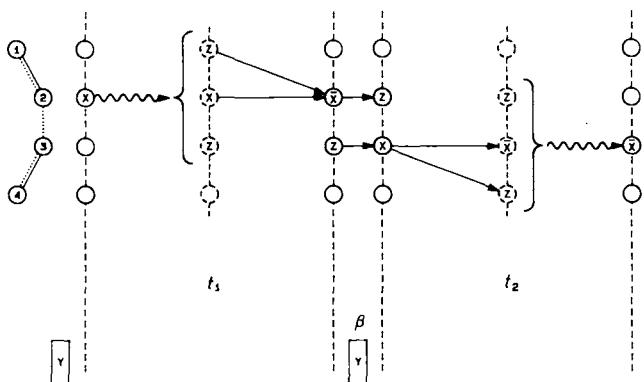


Abb. 9. Entwicklung eines Vierspinsystems mit zwei skalaren Kopplungen und drei teilweise korrelierten dipolaren Wechselwirkungen in der herkömmlichen COSY-Pulsesequenz. Es wird ein Weg gezeigt, der zu einem Kreuzpeak zwischen den Spins 2 und 3 führt, obwohl keine skalare Kopplung zwischen ihnen besteht. Die virtuellen Zustände sind durch gestrichelte Kreise symbolisiert und werden im Text besprochen.

$$\begin{aligned} \sigma(t_1, t_2) = & -I_{3x} f_{1223}(t_1) \sin \Omega_2 t_1 \\ & \times \sin \pi J_{12} t_1 \sin^2 \beta \sin \Omega_3 t_2 \sin \pi J_{34} t_2 f_{2334}(t_2) \end{aligned} \quad (35)$$

wobei die Funktionen $f_{1223}(t_1)$ und $f_{2334}(t_2)$ die Umwandlung von In-Phase-Magnetisierung in Antiphasen-Kohärenz und umgekehrt beschreiben^[10]. In beiden Intervallen von Abbildung 9, t_1 und t_2 , zeigen wir, in Analogie zu Abbildung 2, die Wirkung der Relaxation einerseits und die Wirkung der chemischen Verschiebung und der skalaren Kopplung andererseits als zwei aufeinanderfolgende Schritte, getrennt durch einen „virtuellen Zustand“ in der Mitte des Intervalls. Dies ist gerechtfertigt, da die entsprechenden (Super)operatoren der Relaxation und der freien Präzession kommutieren. Selbstverständlich brauchen die virtuellen Zustände (gestrichelte Kreise) nicht unbedingt gezeichnet zu werden. Relaxation, chemische Verschiebung und skalare Kopplung wirken über die volle Dauer der Intervalle.

Der Modulationsterm von Gleichung (35) beschreibt ein Kreuzpeakmultiplett, das bei den chemischen Verschiebungen der Spins I_2 und I_3 zentriert ist, d. h. $(\omega_1, \omega_2) = (\Omega_2, \Omega_3)$, und eine Antiphase-Struktur in ω_1 bezüglich der Kopplung J_{12} und in ω_2 bezüglich der Kopplung J_{34} aufweist. Bei oberflächlicher Betrachtung könnte ein solcher Kreuzpeak darauf hinweisen, daß $J_{23} \neq 0$ ist. Tatsächlich aber tritt im vorliegenden Fall trotz der Tatsache, daß J_{23} verschwindet, Kohärenztransfer auf. Der Mechanismus, der zu derartigen irreführenden Kreuzpeaks Anlaß gibt, kann als „Wimperiseffekt“ bezeichnet werden^[9, 10].

11. Refokussierung

Werden in den Pulssequenzen Refokussierungspulse verwendet, so müssen folgende Regeln beachtet werden:

- Refokussierungspulse eliminieren die Wirkung der chemischen Verschiebung; deshalb sollten keine waagerechten Pfeile (weder durchgezogene noch punktierte) in dem Intervall gezeichnet werden.
- Refokussierungspulse haben keinen Einfluß auf die Wirkung der homonuklearen skalaren Kopplungen; deshalb muß für jede homonukleare skalare Kopplung ein durchgezogener (aktiv) oder punktierter (passiv) geneigter Pfeil gezeichnet werden.
- Heteronukleare Kopplungen J_{IS} werden durch einen 180° -Puls, der entweder auf den I - oder auf den S -Spin angewendet wird, refokussiert. Es sollten weder durchgezogene noch punktierte, geneigte Pfeile für diese Kopplungen gezeichnet werden.
- Heteronukleare Kopplungen J_{IS} spielen eine Rolle, wenn 180° -Pulse auf beide Spins, I und S , angewendet werden. Deshalb sollten diese Kopplungen durch durchgezogene oder punktierte, geneigte Pfeile dargestellt werden.

Pulssequenzen, bei denen diese Regeln angewendet werden müssen, werden in den Abschnitten 12 und 13 besprochen.

12. Mehrquanten-Entwicklung

Bisher haben wir Experimente besprochen, in denen Mehrquantenkohärenzen nur vorübergehend während kurzer Intervalle auftreten. Läßt man solche Kohärenzen sich entwickeln, so sind ihre Präzessionen unter der Wirkung der chemischen Verschiebungen durch die Ausdrücke von Sørensen et al.^[21] [dort Gl. (90)] und Ernst et al.^[17] [dort Gl. (5.3.38)] beschrieben. Für die Doppelquantenkohärenzen finden wir (36) oder in symbolischer Schreibweise (37).

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}\{xx - yy\} &\rightarrow \frac{1}{2}\{xy + yx\} \rightarrow -\frac{1}{2}\{xx - yy\} \\ &\rightarrow -\frac{1}{2}\{xy + yx\} \end{aligned} \quad (36)$$

$$\begin{cases} xx \\ yy \end{cases} \rightarrow \begin{cases} xy \\ yx \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \bar{x}x \\ \bar{y}y \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \bar{x}y \\ \bar{y}x \end{cases} \quad (37)$$

Die Transformationen werden graphisch durch waagerechte Pfeile symbolisiert (Abb. 10). Um eine Verwechslung mit den Pfeilen für die Präzession einzelner Spins unter der Wirkung der chemischen Verschiebung zu vermeiden, werden an diesen Pfeilen die Frequenzen $(\Omega_i + \Omega_j)$, die den Summen der chemischen Verschiebungen entsprechen, angegeben. Durchgezogene Pfeile entsprechen den Modulationsfaktoren $\sin(\Omega_i + \Omega_j)t$, punktierte Pfeile den Faktoren $\cos(\Omega_i + \Omega_j)t$.

In Abbildung 10 sind zwei Operator-Entwicklungs-Graphen abgebildet, die in einem INADEQUATE-Experiment (*Incredible Natural Abundance Double-Quantum Transfer Experiment*) auftreten können. Dieses Experiment hat sich für die Korrelation von Signalen benachbarter ^{13}C -Kerne als nützlich erwiesen^[11, 12]. Der zweite Weg von Abbildung 10 a führt zu einer Komponente der Form (38), der erste Weg von Abbildung 10 b zu einer der Form (39).

$$\begin{aligned} \sigma(t_1, t_2) = I_{2x} \sin \pi J_{12} \tau_p \sin \beta \frac{1}{2} \cos(\Omega_1 + \Omega_2)t_1 \\ \times \sin \beta' \cos \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \end{aligned} \quad (38)$$

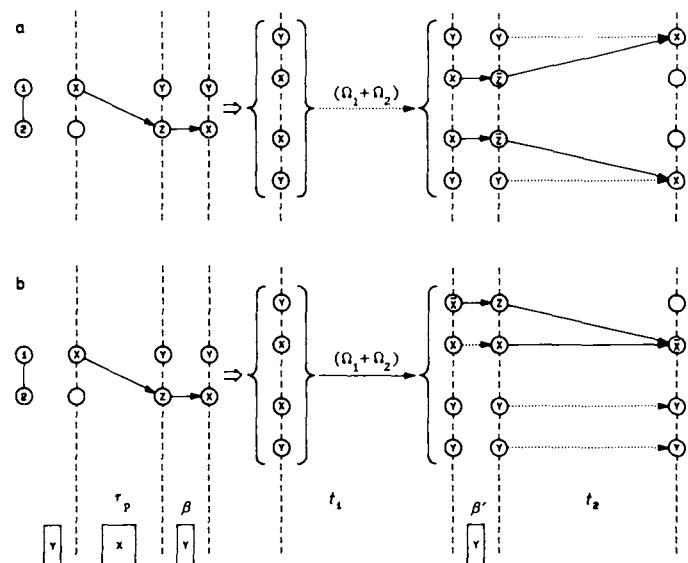


Abb. 10. Zwei mögliche Entwicklungen eines Zweispinsystems in einem Doppelquantenexperiment (INADEQUATE-Pulssequenz). Die Pfeile \Rightarrow symbolisieren die Wirkung des Phasencyclus. Modulationsfaktor der Transformation a) $\cos(\Omega_1 + \Omega_2)t_2$, b) $\sin(\Omega_1 + \Omega_2)t_2$.

$$\begin{aligned} \sigma(t_1, t_2) = -I_{2x} \sin \pi J_{12} \tau_p \sin \beta \frac{1}{2} \sin(\Omega_1 + \Omega_2)t_1 \\ \times \sin \beta' \cos \beta' \sin \Omega_2 t_2 \sin \pi J_{12} t_2 \end{aligned} \quad (39)$$

Es ist klar, daß der durch (39) beschriebene Weg, der mit einem Modulationsfaktor von $\sin(\Omega_1 + \Omega_2)t_1$ behaftet ist, nur dann eine Rolle spielen kann, wenn $\beta' \neq 90^\circ$ ^[12].

Für Nullquantenkohärenzen gehorcht die freie Präzession den Regeln (40)^[21], die in symbolischer Schreibweise durch (41) wiedergegeben werden. In diesem Falle entsprechen durchgezogene und punktierte Pfeile den Modulationsfaktoren $\sin(\Omega_i - \Omega_j)t$ beziehungsweise $\cos(\Omega_i - \Omega_j)t$.

$$\begin{aligned} \frac{1}{2}\{xx + yy\} &\rightarrow \frac{1}{2}\{yx - xy\} \rightarrow -\frac{1}{2}\{xx + yy\} \\ &\rightarrow -\frac{1}{2}\{yx - xy\} \end{aligned} \quad (40)$$

$$\begin{cases} xx \\ yy \end{cases} \rightarrow \begin{cases} yx \\ \bar{x}y \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \bar{x}x \\ \bar{y}y \end{cases} \rightarrow \begin{cases} \bar{y}x \\ xy \end{cases} \quad (41)$$

Hinsichtlich der skalaren Kopplungen ist es wichtig, sich zu erinnern, daß die Wechselwirkungen zwischen den aktiven Spins wirkungslos sind, da der Kopplungs-Hamilton-Operator mit den Mehrquantenkohärenzen kommutiert. Deshalb sollten skalare Kopplungen zwischen den aktiven Spins (also durchgezogene oder punktierte, geneigte Pfeile) nicht in den Graphen erscheinen. Skalare Kopplungen zu passiven Spins führen zu Transformationen, die durch Sørensen et al.^[21] [dort Gl. (94)] und Ernst et al.^[17] [dort Gl. (5.3.39)] beschrieben wurden.

13. Relayed H-H-C-Transfer

Zum Abschluß werden wir ein Relayed-Experiment („re-layed magnetization transfer“), das einen homonuklearen Kohärenztransfer von einem Proton zu einem anderen und anschließend einen Transfer zu einem ^{13}C -Kern beinhaltet, besprechen. Die Pulssequenz von Abbildung 11 wurde kürzlich entwickelt, um die automatische Analyse von Molekül-

fragmenten durch Mustererkennung zu erleichtern^[13]. Das Kopplungsnetzwerk besteht aus einem „entfernten“ Protonenspin I_1 , einem „benachbarten“ Protonenspin I_2 , und einem Kohlenstoffspin I_3 . Der gezeigte Weg beginnt mit trans-

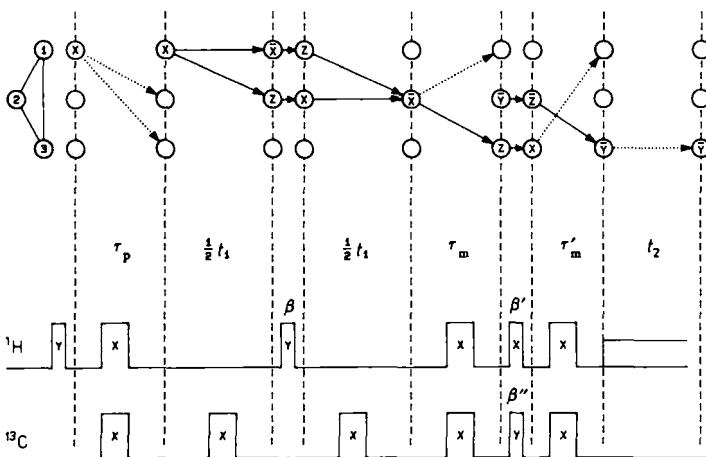


Abb. 11. Entwicklung eines heteronuclearen Spinsystems, bestehend aus einem entfernten Proton (I_1), einem benachbarten Proton (I_2) und einem ^{13}C -Kern (I_3). Die Pulssequenz ist dazu bestimmt, den Relayed-Kohärenztransfer $I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow I_3$ herbeizuführen. Es ist nur derjenige Weg aufgeführt, der zum Relayed-Signal führt.

versaler Magnetisierung I_{1x} des entfernten Protonenspins und endet mit einer Kohärenz $-I_{3y}$ des ^{13}C -Spins. Dieser Weg ist mit dem Modulationsmuster (42) behaftet.

$$\begin{aligned}\sigma(t_1, t_2) = & -I_{3y} \cos \pi J_{12} \tau_p \cos \pi J_{13} \tau_p \sin \Omega_{\frac{1}{2}} t_1 \\ & \times \sin \pi J_{12} \frac{1}{2} t_1 \sin^2 \beta \sin \Omega_{\frac{1}{2}} \frac{1}{2} t_1 \\ & \times \sin \pi J_{12} \frac{1}{2} t_1 \cos \pi J_{12} \tau_m \sin \pi J_{23} \tau_m \\ & \times \sin \beta' \sin \beta'' \cos \pi J_{13} \tau'_m \sin \pi J_{23} \tau'_m \cos \Omega_1 t_1\end{aligned}\quad (42)$$

Um die trigonometrischen Funktionen aus der Abbildung herzuleiten, verwendeten wir die Regeln (1) bis (4) von Abschnitt 11:

1. Aufgrund der Refokussierung der chemischen Verschiebung erscheinen in den Intervallen τ_p , τ_m , und τ'_m keine waagerechte Pfeile.
 2. Die homonukleare Kopplung J_{12} wird in den Intervallen τ_p , $1/2 \tau_1$ und τ_m durch geneigte Pfeile dargestellt, da sie nicht refokussiert wird.
 3. Die heteronuklearen Kopplungen J_{13} und J_{23} werden durch die 180° -Pulse, die in der Mitte der beiden Hälften der Evolutionsperiode auf die ^{13}C -Spins angewendet werden, refokussiert. Dies führt dazu, daß in diesen Intervallen weder J_{13} noch J_{23} eine Wirkung haben (weder durchgezogene noch punktierte, geneigte Pfeile).
 4. Die heteronuklearen Kopplungen J_{13} und J_{23} treten in den Intervallen τ_p , τ_m und τ'_m als durchgezogene oder punktierte, geneigte Pfeile auf, da sie nicht refokussiert werden.

Schließlich ist es offensichtlich, daß heteronukleare Wechselwirkungen ohne Einfluß bleiben, wenn der Protonenentkoppler eingeschaltet ist, so daß die Kopplungen J_{13} und J_{23} in t_2 nicht in Erscheinung treten.

Der Weg von Abbildung 11 ist nur einer von vielen möglichen, von denen die meisten zu unerwünschten Artefakten im Spektrum führen. Es ist die verwirrende Mannigfaltigkeit von Wegen in diesem Experiment, die der Antrieb war, die in

diesem Beitrag vorgestellte graphische Darstellung zu entwickeln. Die Besprechung des Relayed-Kohärenztransfers in allen Einzelheiten liegt jedoch außerhalb des Bereiches dieses Aufsatzes.

14. Zusammenfassung

In diesem Abschnitt sollen die wichtigsten Konventionen, die für die in diesem Beitrag vorgestellte graphische Darstellung des Produktoperatorformalismus gelten, kurz zusammengefaßt werden:

1. Ein kurzer, waagerechter, durchgezogener Pfeil bedeutet eine Rotation unter der Wirkung eines RF-Pulses (Koeffizient $\sin \beta$). Die entsprechenden Transformationen sind in den Gleichungen (1) und (2) wiedergegeben.
 2. Ein kurzer, waagerechter, punktierter Pfeil bedeutet das Unterbleiben einer Rotation unter der Wirkung eines RF-Pulses (Koeffizient $\cos \beta$).
 3. Das Fehlen eines kurzen, waagerechten Pfeils über einem Puls zeigt an, daß der entsprechende Term durch den angewendeten Puls nicht verändert werden kann (Koeffizient 1).
 4. Ein langer, waagerechter, durchgezogener Pfeil bedeutet eine Rotation unter der Wirkung der chemischen Verschiebung (Koeffizient $\sin \Omega_i t$). Die entsprechenden Transformationen sind in Gleichung (3) wiedergegeben.
 5. Ein langer, waagerechter, punktierter Pfeil bedeutet das Unterbleiben einer Rotation unter der Wirkung der chemischen Verschiebung (Koeffizient $\cos \Omega_i t$).
 6. Das Fehlen eines langen, waagerechten Pfeils zeigt an, daß die chemische Verschiebung refokussiert wurde (Koeffizient 1).
 7. Ein langer, durchgezogener, geneigter Pfeil bedeutet eine Rotation unter der Wirkung der skalaren Kopplung (Koeffizient $\sin \pi J_{ij} t$). Die entsprechenden Transformationen sind in den Gleichungen (4) und (5) wiedergegeben.
 8. Ein langer, punktierter, geneigter Pfeil bedeutet das Unterbleiben einer Rotation unter der Wirkung der skalaren Kopplung (Koeffizient $\cos \pi J_{ij} t$).
 9. Das Fehlen eines langen, geneigten Pfeils zeigt an, daß die skalare Kopplung refokussiert wurde (Koeffizient 1).
 10. Wellenlinienpfeile beschreiben Transformationen, die sich aus Relaxationsvorgängen ergeben. Sie sind in Abschnitt 4 behandelt.
 11. Ein kurzer Doppelpfeil (\Rightarrow) bedeutet eine Transformation, die von einem Phasencyclus verursacht wird, der einer Auswahl von Mehrquantenkohärenzen einer bestimmten Ordnung entspricht. Die entsprechenden Transformationen sind in den Gleichungen (16)–(19), (20)–(23) und (26)–(33) wiedergegeben.

15. Folgerungen und Ausblick

Unsere graphischen Vorschriften dürften zur Rationalisierung einer breiten Palette von Pulssequenzen nützlich sein. Anhand der Graphen lässt sich ein „Gespür“ für die wichtigen Terme, d. h. für diejenigen Terme, die bestimmte Kohärenztransferprozesse durchlaufen und zu beobachtbaren Signalen beitragen, entwickeln. Es ist sehr einfach, einige

mögliche Wege zu skizzieren, um zu überprüfen, ob sie zu einem interessanten Signalbeitrag Anlaß geben. Die Operator-Entwicklungs-Graphen können nicht nur für qualitative Diskussionen genutzt werden, sondern ergeben auch die trigonometrischen Funktionen, die in der Zeitdomäne die Modulationsterme und damit in der Frequenzdomäne die Multiplettmuster und Phasen der Signale bestimmen. Tatsächlich sorgen die Graphen dafür, daß keine wichtigen Faktoren übersehen werden, und sie erleichtern eine „Buchhaltung“ der trigonometrischen Ausdrücke.

Es sind uns keine ernsthaften Beschränkungen unseres Ansatzes bekannt, außer natürlich, daß der Einsatz von Produktoperatoren mit Vorteil auf Systeme schwach gekoppelter Kerne beschränkt werden sollte (Erschwerungen, die in stark gekoppelten Systemen entstehen, wurden kürzlich besprochen^[25]). Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich, wenn man die Entwicklung von p -Quantenköhärenzen in Systemen mit mehr als p Spins beschreiben will. In diesen Fällen wird der Gebrauch von geneigten Pfeilen zur Beschreibung der Wirkung skalarer Kopplungen zu passiven Spins etwas verwirrend, und es könnte ratsam sein, spezielle Symbole für die x- und y-Komponenten einer Mehrquantenköhärenz und ihre Antiphase-Anteile zu definieren. So hätte wohl Abbildung 10 durch Einführung solcher Symbole vereinfacht werden können, zum Beispiel durch rechteckige Kästchen zur Kennzeichnung der Spins, die aktiv an der Doppelquantenköhärenz teilnehmen. Weitere Graphen könnten gezeichnet werden, um das Schicksal von Polarisationsoperatoren, Verschiebungsooperatoren und irreduziblen Tensoroperatoren zu schildern^[17]. Selbstverständlich müßte die Bedeutung der Pfeile von Fall zu Fall neu definiert werden.

Die Abbildungen für diesen Beitrag wurden von einem Computerprogramm gezeichnet, das entwickelt wurde, um die nötigen Symbole und verbindenden Pfeile an den passenden Stellen anzubringen. Im Prinzip wäre es möglich, die Regeln, die die Transformationen bestimmen, in das Programm einzubauen, obwohl es vernünftiger sein dürfte, dem Spektroskopiker etwas Entscheidungsspielraum zu lassen.

Wir hoffen, daß diese Graphen nicht nur in der Lehre von Nutzen sein werden, sondern auch den Weg für die Entwicklung neuer Experimente zu ebnen vermögen.

Wir danken Dr. Nicolau Beckmann vom Biozentrum der Universität Basel für seine nützlichen Kommentare und Irene Burghardt für ihre Hilfe bei der Übersetzung. Diese Forschung wurde zum Teil von der Spectrospin AG, Fällanden, Schweiz, dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der Kommission zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

Eingegangen am 16. Oktober 1989,
ergänzte Fassung am 15. Januar 1990 [A 756]

-
- [1] U. Fano, *Rev. Mod. Phys.* 29 (1957) 74.
 - [2] O. W. Sørensen, G. W. Eich, M. H. Levitt, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 16 (1983) 163.
 - [3] F. J. M. van de Ven, C. W. Hilbers, *J. Magn. Reson.* 54 (1983) 512.
 - [4] K. J. Packer, K. M. Wright, *Mol. Phys.* 50 (1983) 797.
 - [5] A. D. Bain, *J. Magn. Reson.* 56 (1984) 418.
 - [6] G. Bodenhausen, H. Kogler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 58 (1984) 370.
 - [7] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun: *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Clarendon Press, Oxford 1987.
 - [8] H. Kessler, M. Gehrke, C. Griesinger, *Angew. Chem.* 100 (1988) 507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 490.
 - [9] S. Wimperis, G. Bodenhausen, *Chem. Phys. Lett.* 140 (1987) 41.
 - [10] S. Wimperis, G. Bodenhausen, *Mol. Phys.* 66 (1989) 897.
 - [11] A. Bax, R. Freeman, S. P. Kempsell, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4849.
 - [12] T. H. Mareci, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* 48 (1982) 158.
 - [13] U. Eggensberger, G. Bodenhausen, *Anal. Chem.* 61 (1989) 2298.
 - [14] M. H. Levitt, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 3297.
 - [15] C. Radloff, R. R. Ernst, *Mol. Phys.* 66 (1989) 161.
 - [16] P. E. Fagerness, D. M. Grant, K. F. Kuhlmann, C. L. Mayne, R. B. Parry, *J. Chem. Phys.* 63 (1975) 2524.
 - [17] T. E. Bull, *J. Magn. Reson.* 72 (1987) 397.
 - [18] C. Dalvit, G. Bodenhausen, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7924.
 - [19] C. Dalvit, G. Bodenhausen, *Adv. Magn. Reson.* 14 (1990) im Druck.
 - [20] M. Goldman, *J. Magn. Reson.* 60 (1984) 437.
 - [21] G. Jaccard, S. Wimperis, G. Bodenhausen, *Chem. Phys. Lett.* 138 (1987) 601.
 - [22] C. Dalvit, G. Bodenhausen, *Chem. Phys. Lett.* 161 (1989) 554.
 - [23] S. Macura, Y. Huang, D. Suter, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 43 (1981) 259.
 - [24] G. Bodenhausen, G. Wagner, M. Rance, O. W. Sørensen, K. Wüthrich, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 59 (1984) 542.
 - [25] I. Burghardt, L. Di Bari, A. Bonvin, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.*, im Druck.
-