

Kleine Magnete für NMR-Spektroskopie vor Ort**

Ernesto Danieli, Juan Perlo, Bernhard Blümich und Federico Casanova*

Die hochauflösende NMR-Spektroskopie ist eine der leistungsstärksten analytischen Techniken zur präzisen Bestimmung von molekularer Struktur und Dynamik. Die Untersuchung großer Moleküle wie Proteine erfordert eine hohe Empfindlichkeit und hohe spektrale Auflösung, welche beide durch starke Magnetfelder erreicht werden. Solche Felder werden von wuchtigen, supraleitenden Magneten erzeugt, die mit extremem technischem Aufwand von Jahr zu Jahr stärker und größer werden, um immer größere Moleküle untersuchen zu können. Die enorme Größe der supraleitenden Magnete, ihre Empfindlichkeit gegenüber harschen Umgebungsbedingungen und ihre Instandhaltungs- und Betriebskosten erfordern die Aufstellung in Speziallabora abseits von chemischen Abzügen und Produktionslinien, wo einfache Geräte benötigt werden, die Zugang zu mittelgroßen Molekülen ermöglichen.

Robuste NMR-Magnete können aus permanentmagnetischem Material hergestellt werden, so wie es bei NMR-Magneten der sechziger und siebziger Jahre der Fall war. Um hohe Auflösung mit Standardprobenröhrchen zu erhalten, waren die Permanentmagnete damals in etwa so groß wie die supraleitenden Magnete heute und wogen mehrere hundert Kilogramm. Wenn man, um kleine portable Magnete zu bekommen, das Magnetvolumen bei gegebener Magnetfeldstärke verkleinern würde und berücksichtigt, dass Permanentmagnete heute Feldstärken von 2 T erzeugen können, so würde die NMR-Spektroskopie mit kleinen Magneten heute nur dreimal weniger empfindlich sein als die NMR-Spektroskopie mit standardmäßigen, supraleitenden Magneten bei 7 T^[1] (siehe die strichpunktuierten Linien in Abbildung 1). Ein solcher Preis ist ein akzeptables Zugeständnis für ein kleines und tragbares NMR-System. Doch auch eine Verringerung des Probenvolumens beeinträchtigt bei einer Verkleinerung des Magneten das Signal-Rausch-Verhältnis.

Für jede Magnetgeometrie ist das Verhältnis zwischen der Größe des Magneten und der Größe des sensitiven Volumens eine Konstante. Wenn das Magnetvolumen verringert wird, wird auch der Bereich des homogenen Magnetfeldes kleiner. Verkleinerte man beispielsweise den Magneten des bekannten Varian T-60-Spektrometers mit einem ungefähren Volumen von 1 m³ auf handliche Größe, würde die Empfindlichkeit um etwa drei Zehnerpotenzen abnehmen (Kreis in Ab-

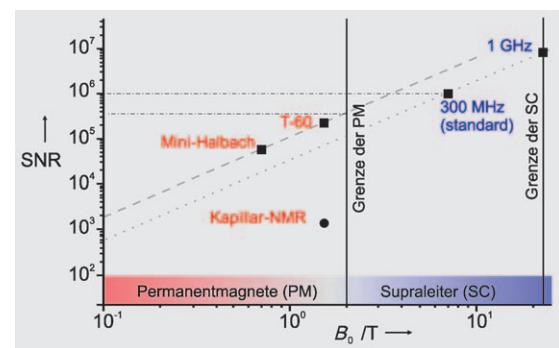


Abbildung 1. Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) von Permanentmagneten und supraleitenden Magneten als Funktion der Feldstärke B_0 . Die Quadrate zeigen das SNR für Wasser in einem NMR-Röhrchen mit 5 mm Durchmesser. Die gestrichelten und gepunkteten Linie stehen für Soleinoidspulen- und Birdcage-Resonatoren, die mit Permanentmagneten bzw. supraleitenden Magneten verwendet werden.^[1] Die Kreise stehen für den SNR-Wert eines reduzierten Probenvolumens für den Fall, dass eine Kapillare von 0.3 mm Durchmesser verwendet wird.^[2]

bildung 1). Obwohl dieser Schritt für sehr kleine Probemengen irrelevant ist (Kapillar-NMR), ist ein derartiger Empfindlichkeitsverlust für die meisten Anwendungen nicht zu akzeptieren.

Hier beschreiben wir den Aufbau eines Permanentmagneten mit einem außergewöhnlich homogenen Magnetfeld B_0 , mit dem ¹H-NMR-Spektren von Lösungen in standardmäßigen NMR-Röhrchen mit 5 mm Durchmesser gemessen werden können (Abbildung 2). Mit einem Gewicht von nur 500 Gramm kann der Magnet zusammen mit dem Spektrometer an jeden Einsatzort transportiert werden, und die NMR-Messungen können je nach Bedarf und ohne Wartungskosten durchgeführt werden.

Um das Magnetvolumen um drei Zehnerpotenzen im Vergleich zum klassischen NMR-Magneten in C-Form zu verkleinern, wurden einzelne Magnetblöcke nach dem Prinzip von Halbach lückenlos zu einem Zylinder zusammengefügt.^[3] Die Halbach-Anordnung schafft ein großes Volumen zur Aufnahme der Proben (großes Verhältnis der Innen- zu Außendurchmesser eines Hohlzylindermagneten) und erzeugt ein Magnetfeld, das quer zur Zylinderachse gerichtet ist (Abbildung 2), sodass eine empfindliche Solenoidspule für die Anregung und Messung des Signals verwendet werden kann. Theoretisch würde das Magnetfeld eines unendlich langen Halbach-Magneten aus perfekten Magnetblöcken ideal homogen über die Länge des Probennröhrchens sein, und das Streufeld wäre null. Durch die endliche Länge des Magnetzyinders und die statistische Körnung der einzelnen, gesinterten Magnetblöcke kann die für spektroskopische Auflösung erforderliche Feldhomogenität um mehrere Größenordnungen nicht erreicht werden.^[4]

[*] Dr. E. Danieli, Dr. J. Perlo, Prof. Dr. B. Blümich, Dr. F. Casanova
Institut für Technische Chemie und Makromolekulare Chemie
RWTH-Aachen University
Worringerweg 1, 52074 Aachen (Deutschland)
Fax: (+49) 241-802-2185
E-Mail: fcasanova@mc.rwth-aachen.de

[**] Diese Arbeit entstand in Rahmen des DFG-Projekts CA660/3-1. E.D.
dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung. Wir danken Klaus
Kupferschläger für die technische Hilfe.

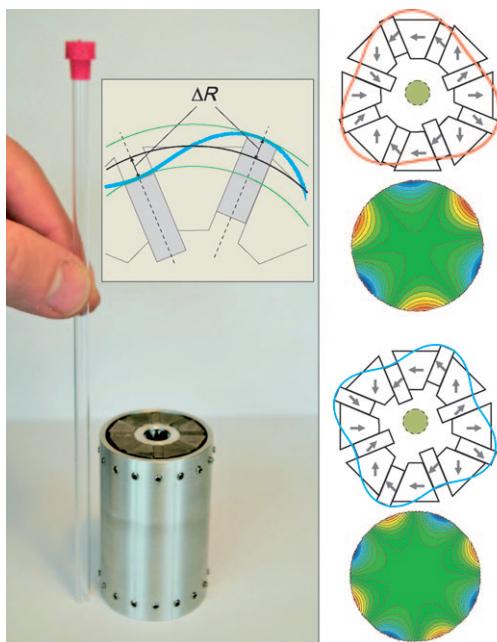


Abbildung 2. Foto eines Halbach-Magneten mit einer Feldstärke von 0.7 T, der aus rechteckigen und trapezförmigen SmCo-Blöcken besteht. Der Magnet ist 80 mm lang und weist Innen- und Außendurchmesser von 15 bzw. 35 mm auf. Verschiebt man die rechteckigen Magnete wie rechts eingezeichnet, werden Feldkorrekturen dritter und vierter Ordnung erzeugt, die in den darunterliegenden zweidimensionalen Feldabbildungen illustriert sind. Die Einblendung zeigt die Amplituden ΔR der Verschiebungen der Magnetquader, mit denen der Halbach-Magnet geshimmt wird.

Die neue, hier vorgestellte Anordnung der Magnetblöcke zu einem Halbach-Magneten verbindet drei Halbach-Ringe, deren Durchmesser so optimiert wurden, dass die Feldverzerrung infolge der endlichen Länge entlang der Zylinderachse hinreichend kompensiert wird. Um auch die von der Körnung des Magnetmaterials herrührenden Inhomogenitäten auszugleichen, besteht jeder Ring aus trapezförmigen Magnetblöcken, die auf Lücke gesetzt sind und in deren Lücken rechteckige Magnetquader radial verschoben werden können, um das Magnetfeld mechanisch zu shimmen (Abbildung 2).^[5] Durch geeignetes Verschieben der Magnetquader in jedem Ring wird das Magnetfeld radial moduliert, und je nach Zahl N der Quader können Magnetfeldkorrekturen variabler Amplitude gemäß der Geometrie der Kugelflächenfunktionen bis zur Ordnung $N/2$ unabhängig erzeugt werden. Als Beispiel zeigt Abbildung 2 die Verschiebungen der Magnetquader, die tessrale Korrekturen dritten (rot) und vierten Grades (blau) erzeugen, sowie die entsprechenden zweidimensionalen Magnetfeldverteilungen. Zum Shimmen wird das Magnetfeld mit Kernspintomographie (MRI) genau vermessen und anschließend in Kugelflächenfunktionen zerlegt.^[6] Durch Summation der Verschiebungen, die für die Korrektur eines jedes Terms benötigt werden, erhält man die endgültigen Stellungen der Korrekturmagnete.

Diese Variante des Halbach-Magneten wurde numerisch optimiert, um spektroskopische Auflösung im Sub-ppm-Bereich mit dem kleinsten Zylindermagneten zu erreichen, der zur Aufnahme eines standardmäßigen NMR-Probenröhr-

chens mit 5 mm Durchmesser geeignet ist. Die beweglichen Magnetquader können um bis zu 2 mm mit einer Genauigkeit von 1 μm verschoben werden. Dies ermöglicht die in Abbildung 3 dargestellten Bereiche der Shimkorrekturen ΔB_n für

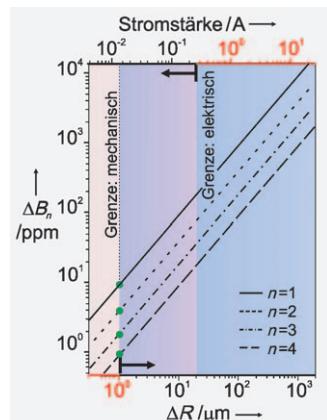


Abbildung 3. Effizienz und Präzision für mechanisches und resistives Shimmen, dargestellt als Stärke der Feldkorrektur der Ordnung n in Abhängigkeit der Regelgröße ΔR für mechanisches Shimmen. Die obere horizontale Achse bezeichnet die Stromstärken, die man brauchen würde, um identische Korrekturen mit resistiven Spulen zu erreichen. Ist maximale Homogenität mit mechanischem Shimmen erreicht, können weitere Verbesserungen mit elektrischem Shimmen bei Stromstärken von wenigen Milliampere erreicht werden (rosafarbener Bereich).

die Kugelflächenfunktionen verschiedener Ordnung, die sich auf den Probenrand bei $r = 2$ mm beziehen, zu überstreichen. Bemerkenswert ist die Linearität zwischen ΔB_n und der Amplitude ΔR der Verschiebung der Magnetquader, die in Abbildung 2 festgelegt ist. Dieses Verhalten entspricht den Feldkorrekturen von resistiven Shimspulen bei Änderung der Stromstärke. Zum Vergleich beider Shim-Methoden, zeigt die obere horizontale Achse in Abbildung 3 die notwendigen Stromstärken, die man für gleiche ΔB_n -Werte mit resistiven Shimspulen erzeugen müsste. Bei Nutzung des vollen Verschiebungsbereichs für die Quadermagnete können Feldinhomogenitäten von 20000 ppm korrigiert werden. Ein so großer Bereich ist wegen der erforderlichen hohen Stromstärken jenseits praktikabler Grenzen für elektrische Shims (blauer Bereich). Andererseits ist die Shimgenauigkeit begrenzt aufgrund der endlichen Präzision, mit die Magnetquader verschoben werden können. Die Genauigkeit des Shimmen bei gegebener mechanischer Präzision wird für Korrekturen höherer Ordnung n größer (Kreise in Abbildung 3). Während die erste und die zweite Shimordnung von einer weiteren Feinkorrektur durch elektrische Shims profitieren würden, eignet sich das mechanische Shimmen für hohe Auflösung im Sub-ppm-Bereich in den höheren Ordnungen.

Die Homogenität, die mit diesem Magneten erreicht wird, kann man aus den Spektren für Wasser und Toluol ersehen, die mit einem NMR-Röhrchen von 5 mm Durchmesser aufgenommen wurden (Abbildung 4). Die Linienbreite auf halber Höhe von 4.5 Hz (0.15 ppm) wurde mit dem Zylinder-

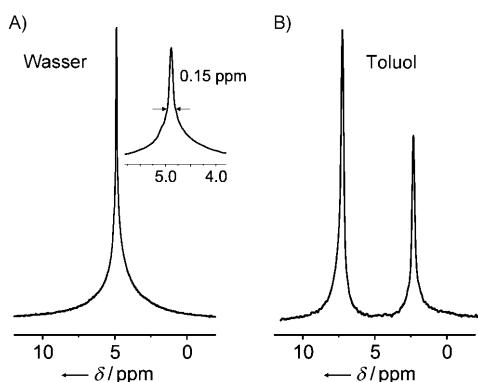


Abbildung 4. A) Spektrum von Wasser in einem herkömmlichen NMR-Röhrchen von 5 mm Durchmesser. Das Spektrum ist die Fourier-Transformierte des mit 16 Scans gemessenen freien Induktionszerfalls (FID) bei einer Acquisitionszeit von 536 ms und einer Wiederholungszeit von 10 s. B) Spektrum von Toluol als Fourier-Transformierte des mit 64 Scans aufgenommen FID.

dermagneten erhalten, bei dem nur die Gradientenspulen für eine Feinkorrektur der Terme erster Ordnung benutzt wurden. Diese Spektren beweisen, dass Miniaturmagnete, die aus einzelnen, nicht perfekten Magnetblöcken zusammengesetzt sind, für die hochauflösende NMR-Spektroskopie mit standardmäßigen Probenröhren geeignet sind. Da das neue Magnetsystem geringe bis keine elektrische Energie benötigt, kann es in Zukunft im Batteriebetrieb und mit der ganzen Elektronik auf einem Chip betrieben werden,^[7] sodass sich nun hochauflösende NMR-Spektroskopie zu einer mobilen Messmethode für den Einsatz vor Ort entwickeln kann.

Weitere Verbesserungen des Magneten in Bezug auf Stärke, Größe, Homogenität und Temperaturstabilität sind eine Frage der technischen Verfeinerung. Die Feldstärke kann durch Vergrößerung des Außendurchmessers erhöht werden. Für Magnete aus SmCo kann man eine Feldstärke von 1.5 T, entsprechend einer Protonenfrequenz von 60 MHz, mit einem Außendurchmesser von 7.5 cm erhalten. Dieses Material ist thermisch stabiler als NdFeB, doch müssen verbleibende Feldschwankungen aufgrund von Temperaturschwankungen des Magneten beseitigt werden, z.B. durch Stabilisieren der Magnettemperatur in Kombination mit einem Feld-Frequenz-Lock. Mit Magneten aus NdFeB können Feldstärken von bis zu 2 T erreicht werden; dies ist die derzeitige Grenze für solche Magnete. Die Homogenität kann durch zusätzliche elektrische Shimspulen, die mit eini-

gen Milliampere Stromstärke betrieben werden, gegenüber der mit mechanischem Shimmen erreichbaren Homogenität weiter verbessert werden (rosa Bereich in Abbildung 3). Ist die Grenze der Homogenität einmal erreicht, können geeignete Messmethoden eingesetzt werden, die die spektrale Auflösung bei schwacher räumliche Inhomogenität und zeitlichen Schwankungen des Magnetfeldes weiter verbessern.^[8] Letztlich sind bereits verschiedene Techniken zur Erhöhung der Empfindlichkeit in der Entwicklung, die Messungen geringer Konzentrationen oder von Heterokernen mit der kompakten Miniatur-NMR-Spektroskopie ermöglichen werden und darüber hinaus die Spektren von großen Molekülen durch chemische Selektivität bei der Übertragung von Magnetisierung vereinfachen können.^[9]

Eingegangen am 14. Januar 2010
Online veröffentlicht am 5. Mai 2010

Stichwörter: Analytische Methoden ·
Mobile NMR-Spektroskopie · Sensoren

- [1] D. I. Hoult, R. E. Richards, *J. Magn. Reson.* **1976**, *24*, 71–85.
- [2] V. Demas, J. L. Herberg, V. Malba, A. Bernhardt, L. Evans, C. Harvey, S. C. Chinn, R. S. Maxwell, J. Reimer, *J. Magn. Reson.* **2007**, *189*, 121–129; A. McDowell, E. Fukushima, *Appl. Magn. Reson.* **2008**, *35*, 185–195.
- [3] K. Halbach, *Nucl. Instrum. Methods* **1980**, *169*, 1–10.
- [4] G. Moresi, R. Magin, *Concepts Magn. Reson. Part B* **2003**, *19*, 35–43; H. Raich, P. Blümlein, *Concepts Magn. Reson. Part B* **2004**, *23*, 16–25; B. P. Hills, K. M. Wright, D. G. Gillies, *J. Magn. Reson.* **2005**, *175*, 336–339; R. C. Jachmann, D. R. Trease, L.-S. Bouchard, D. Sakellariou, R. W. Martin, R. D. Schlueter, T. F. Budinger, A. Pines, *Rev. Sci. Instrum.* **2007**, *78*, 035115.
- [5] J. Perlo, F. Casanova, B. Blümich, *Science* **2007**, *315*, 1110–1112.
- [6] E. Danieli, J. Mauler, J. Perlo, B. Blümich, F. Casanova, *J. Magn. Reson.* **2009**, *198*, 80–87.
- [7] H. Lee, E. Sun, D. Ham, R. Weissleder, *Nat. Med.* **2008**, *14*, 869–874.
- [8] B. Shapira, L. Frydman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7184–7185; D. Topgaard, R. W. Martin, D. Sakellariou, C. A. Meriles, A. Pines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 17576–17581; P. Pelupessy, E. Rennella, G. Bodenhausen, *Science* **2009**, *324*, 1693–1697.
- [9] a) H. W. Spiess, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 649–652; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 639–642; b) R. W. Adams, J. A. Aguilar, K. D. Atkinson, M. J. Cowley, P. I. P. Elliott, S. B. Duckett, G. G. R. Green, I. G. Khazal, J. López-Serrano, D. C. Williamson, *Science* **2009**, *323*, 1708–1711.