

Transportable hochauflösende NMR-Spektrometer**

Burkhard Luy*

Akquisition · Hochauflösende Spektroskopie ·
Magnetdesign · NMR-Spektroskopie ·
Transportable Spektrometer

Empfindlichkeit und Auflösungsvermögen moderner hochauflösender NMR-Spektrometer sind eng mit immer höheren Magnetfeldstärken verbunden, wie die Installation des ersten 1-GHz-Spektrometers in Lyon eindrucksvoll gezeigt hat. Für viele Anwendungen in der Chemie sind derart hohe Magnetfelder jedoch unnötig. Im Gegenteil, die hohen Anschaffungs- und Unterhaltskosten moderner NMR-Spektrometer mit supraleitenden Magneten verhindern oft den Einsatz dieser leistungsstarken Technik in der chemischen Forschung und anderen Bereichen, wie etwa bei der Qualitätskontrolle oder im Ingenieurwesen. Zudem gibt es viele Anwendungen, bei denen kein Transport der Probe zum Spektrometer möglich ist. Heutige hochauflösende Spektrometer sind zumeist sehr schwer und reagieren sehr empfindlich auf Änderungen der Umgebung, sodass entsprechende spektroskopische Analysen meist nicht durchgeführt werden können. Es besteht daher von der Anwendungsseite her ein hoher Bedarf an kleinen, kostengünstigen, transportablen und möglichst wartungsfreien hochauflösenden NMR-Spektrometern.

Das erste transportable NMR-Spektrometer wurde 1996 von der Gruppe um Blümich an der RWTH Aachen entwickelt: Die NMR-MOUSE war ein großer Durchbruch mit ihrem kleinen Permanentmagneten für die Polarisierung der Kernspins und mit einer schweren Kiste, die die Radiofrequenz(RF)-Verstärker und einen Laptop zur Kontrolle enthielt.^[1] Diesem Gerät folgte eine Reihe von Tisch-NMR-Instrumenten, z. B. einige Konfigurationen von ACT/Magritek, die Bruker-Minispac-Serie, Oxford Instruments MQC und klinisch orientierte Systeme von T2 Biosystems und nanoMR.

Allerdings sind alle Systeme, die derzeit verfügbar sind, für die Messung von Relaxationsraten entwickelt worden, was z. B. die Aufnahme von dreidimensionalen Bildern oder die Bestimmung des Gesamtfettgehaltes von Lebensmitteln ermöglicht. Diese Spektrometer mit ihren kleinen, relativ inhomogenen Magneten ermöglichen im Allgemeinen nicht die Auflösung von chemischen Verschiebungsunterschieden, d. h., sie können nicht für klassische NMR-spektroskopische Anwendungen verwendet werden. Um transportable NMR-Spektrometer mit einer Auflösung im Bereich chemischer Verschiebungen zu erhalten, müssen noch eine Reihe grundlegender Probleme beim Design der Magneten und der notwendigen Elektronik für die Aufnahme der Spektren überwunden werden.

Die drei hauptsächlichen technischen Probleme, die es für ein hochauflösendes NMR-Spektrometer mit voller Mobilität zu lösen gilt, sind:

- 1) das Design eines Magneten mit ausreichender Homogenität für die Aufnahme von Spektren, die die Auflösung von Signalen mit unterschiedlichen chemischen Verschiebungen ermöglichen,
- 2) die Stabilisierung des Magneten unter realen Anwendungsbedingungen,
- 3) die Entwicklung von Aufnahmetechniken, die die Nutzung leichtgewichtiger Elektronik ermöglichen.

In den letzten Monaten wurden beachtliche Fortschritte auf allen drei Gebieten erzielt, sodass nunmehr im Laufe des kommenden Jahrzehnts voll funktionsfähige hochauflösende NMR-Spektrometer mit hoher Mobilität erwartet werden dürfen.

Der wohl entscheidendste Faktor für die Realisierung transportabler NMR-Spektrometer ist das Design eines kleinen Magneten mit ausreichender Homogenität, um eine Auflösung chemischer Verschiebungen im sub-ppm-Bereich zu erzielen. Da Helium-gekühlte supraleitende Magnete und konventionelle Elektromagnete mit ausreichender Feldstärke sehr schwer zu transportieren sind, beruhen alle ernstzunehmenden Entwürfe auf Permanentmagneten. Einige Gruppen haben in letzter Zeit über solche Permanentmagnete berichtet (siehe z. B. Lit. [2]), ein Design mit herausragender Leistung verdient jedoch besondere Aufmerksamkeit: Danieli et al. entwarfen und bauten einen Magneten, der kleiner als eine Teetasse ist, mechanisch geschimmt werden kann und eine Protonenresonanzfrequenz von 30 MHz hat.^[3] Das grundlegende Design folgt dabei dem eines Halbach-Magneten mit

[*] Prof. Dr. B. Luy
Institut für Organische Chemie
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
und
Institut für Biologische Grenzflächen II
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen
(Deutschland)
Fax: (+49) 7247-824-842
E-Mail: Burkhard.Luy@kit.edu
Homepage: <http://www.ioc.kit.edu/luy/>

[**] Der Autor dankt dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für finanzielle Unterstützung (Heisenberg Programm LU 835/3,4,7 und Forschergruppe FOR 934).

zusätzlichen Anpassungen für mechanisches Shimmen (Abbildung 1). Das Gesamtgewicht des Magneten beträgt nur etwa 3 kg, und die erreichte Linienbreite mit konventionellen

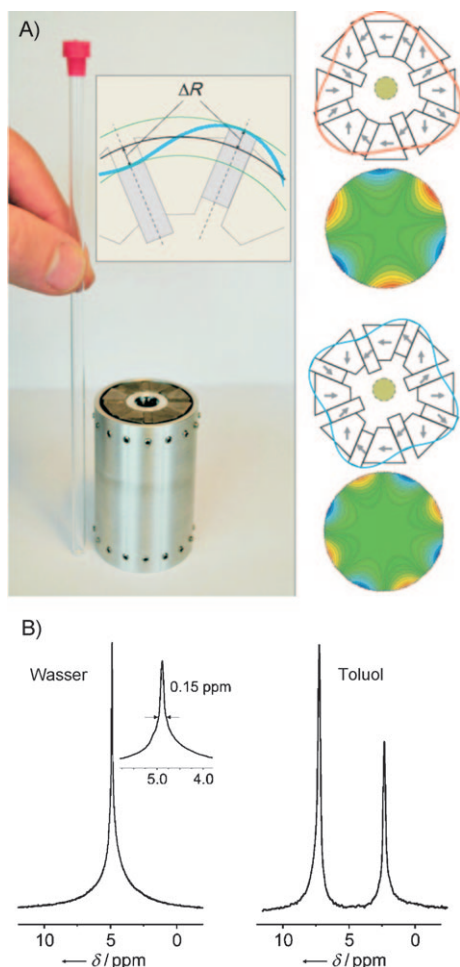


Abbildung 1. A) Die leichtgewichtige Konstruktion von sehr homogenen Magnetfeldern ist durch eine Halbach-Konfiguration mit beweglichen Shim-Komponenten möglich. Es sind der Magnet mit einem NMR-Röhrchen zum Vergleich (links) und die Anordnung der Einzelmagnete zum mechanischen Shimmen (oben und rechts) gezeigt. B) Das Design ermöglicht die Aufnahme von hochauflösenden Spektren mit 0.15 ppm Auflösung bei 30 MHz, gemessen mit einem konventionellen 5-mm-NMR-Röhrchen.^[3]

5-mm-NMR-Röhrchen ist ca. 0.15 ppm. Die erreichte Homogenität ist äußerst bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass keine elektrischen Shim-Spulen zur Homogenisierung verwendet werden. Dieses Magnetdesign zeigt die Zukunft der transportablen NMR-Spektroskopie. Der erwähnte Forschungsmagnet ist noch nicht ausreichend stabilisiert, um in echten Anwendungen Einsatz zu finden, aber dieses Problem wird derzeit in Zusammenarbeit mit ACT gelöst.

Für 1D- und speziell für 2D-NMR-Experimente wird zusätzlich zur Homogenität auch eine sehr hohe Feldstabilität benötigt. Die meisten Legierungen für Permanentmagneten zeigen eine temperaturabhängige Variation ihrer magnetischen Eigenschaften. Während diese Temperaturdrift für die meisten konventionellen Magnetanwendungen vernachlässigt werden kann, benötigt ein NMR-Spektrometer mit einer Auflösung im Bereich chemischer Verschiebungen eine Stabilität der Messfrequenz von ca. 1 Hz. Mit typischen Magnetfeldern, die der Larmor-Frequenz von mehreren zehn MHz entsprechen, muß die Stabilität des Feldes bei etwa 10^{-7} oder 0.1 ppm gehalten werden. Ein Prototyp für ein Niederfeld-NMR-Spektrometer, das diese Voraussetzungen erfüllt, wird gerade von Cudaj et al.^[4] auf Basis eines 20-MHz-Bruker-Minispec-Systems publiziert. Die enorme Stabilität und Homogenität des 80 kg schweren Permanentmagneten wird in diesem Fall durch die elektronische Kontrolle der Temperatur auf $\pm 0.001^\circ\text{C}$, durch die zusätzliche Nutzung eines elektrischen Shims mit zwölf Shim-Spulen und durch einen externen ^{19}F -Lock zur Korrektur von Feldfluktuationen erreicht. Mit diesem Aufbau ist es möglich, Protonenspektren mit aufgelösten *J*-Kopplungen zu messen und sogar 2D-NMR-Experimente durchzuführen (Abbildung 2). Das System scheint ein voll nutzbares, hochauflösendes Niederfeld-Tisch-NMR-Spektrometer zu sein. Seine Nutzung für mobile NMR-Spektroskopie wird jedoch begrenzt durch seinen relativ schweren Magneten und das klassische Fourier-Transformations-basierte Aufnahmeschema, das relativ sperrige und schwere Elektronik erfordert.

Abbildung 2 zeigt Beispiele für 1D- und 2D-NMR-Spektren. Teil A zeigt vier 1D-NMR-Spektren von Ethanol, aufgenommen mit einem prototypischen 20-MHz-Spektrometer und NMR-Röhrchen mit diversen Durchmessern (500 MHz, 5 mm; 3.5 mm; 5 mm; 10 mm). Teil B zeigt ein 2D-COSY-Experiment, aufgenommen mit dem 20-MHz-Spektrometer. Die Spektren zeigen die chemischen Verschiebungen in ppm auf der x- und y-Achse. Die chemische Struktur von Ethanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) ist unten dargestellt, mit den Protonen A, B, C, D und E markiert.

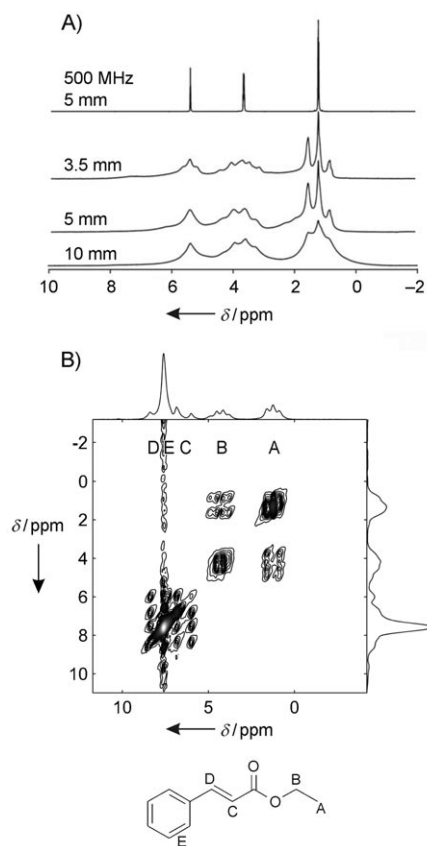


Abbildung 2. A) Beispielspektren von Ethanol, aufgenommen mit einem prototypischen 20-MHz-Spektrometer und NMR-Röhrchen mit diversen Durchmessern. Das entsprechende Spektrum, aufgenommen an einem modernen 500-MHz-Spektrometer, ist zum Vergleich gezeigt. B) Ein 2D-COSY-Experiment, aufgenommen mit 20-MHz-Spektrometer.^[6]

Die schwersten und auch den meisten Strom verbrauchenden elektronischen Bauteile in einem modernen NMR-Spektrometer sind die Hochleistungs-RF-Verstärker, die für die Erzeugung von kurzen Radiofrequenzpulsen verwendet werden, die die Basis der Fourier-Transformations-NMR-Spektroskopie bilden. Auch wenn die RF-Energie, die für die Anregung einer gegebenen Bandbreite benötigt wird, durch die Nutzung von geformten Pulsen signifikant reduziert werden kann,^[5] sind Hochleistungsverstärker mit hohem Gewicht immer noch unabdingbar. Doch auch hier war die Gruppe um Blümich erfindungsreich, mit der Entwicklung eines Aufnahmeschemas, das auf der Anwendung einer phasenmodulierten Folge von RF-Pulsen mit sehr niedriger Leistung in so genannten Frank-Sequenzen beruht.^[6] Das Signal, aus dem das NMR-Spektrum konstruiert wird, wird dabei während des Delays zwischen den Pulsen mit kleinen Flip-Winkeln aufgenommen. Die insgesamt benötigte RF-Leistung ist so gering, dass die Energie einer Knopfzelle ausreicht, um das Spektrometer zu betreiben, und die ganze Elektronik zum Betreiben eines NMR-Spektrometers könnte zukünftig in ein Gehäuse der Größe eines kleinen Laptops passen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Jahr 2010 mehrere Durchbrüche im Bereich der hochauflösenden Niederfeld-NMR-Spektroskopie gelungen sind. Neuartige, mechanisch schimmbare und sehr leichtgewichtige Magnete, wie etwa ein Teetassen-großer 30-MHz-Magnet mit 3 kg Gewicht, wurden realisiert, und ein Prototyp eines funktionsfähigen 20-MHz-Tisch-NMR-Spektrometers mit elektronischer Stabilisierung wurde gebaut. Zusammen mit einem Schema, das die Aufnahme von NMR-Spektren mit sehr geringer RF-Leistung ermöglicht, wird dies die Basis für zukünftige transportable Spektrometer bilden. Mit der Verfügbarkeit derart erschwinglicher und transportabler NMR-Spektrometer scheint die Zahl der zukünftig möglichen Einsatzgebiete der NMR-

Spektroskopie fast unbegrenzt. Ein offensichtlicher Anwendungsbereich wäre etwa die Qualitätskontrolle, die bereits heute die direkte Quantifizierung mit NMR-Spektroskopie nutzt; Niederfeld-NMR-Spektrometer könnten als standardmäßige, chemisch empfindliche Detektoren in der Flüssigchromatographie eingesetzt werden; im Ingenieurbereich wird es möglich sein, kontaktlos Tiefenprofile mit NMR-spektroskopischer Information zu untersuchen; schließlich, als eine persönliche Bemerkung, sollten kostengünstige NMR-Spektrometer eine adäquate, praktische Ausbildung von Studenten aller naturwissenschaftlichen Bereiche ermöglichen. Auf diese Weise würden zukünftige Generationen mehr über die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten der NMR-Spektroskopie erfahren und lernen, wie sie sich diese herausragende Technik für die Lösung ihrer spezifischen Probleme zunutze machen können.

Eingegangen am 23. September 2010

Online veröffentlicht am 10. Dezember 2010

-
- [1] G. Eidmann, R. Savelsberg, P. Blümner, B. Blümich, *J. Magn. Reson. Ser. A* **1996**, 122, 104–109.
 - [2] a) J. Perlo, F. Casanova, B. Blümich, *Science* **2007**, 315, 1110–1112; b) A. McDowell, E. Fukushima, *Appl. Magn. Reson.* **2008**, 35, 185–195; c) C. Hugon, F. D'Amico, G. Aubert, D. Sakellariou, *J. Magn. Reson.* **2010**, 205, 75–85.
 - [3] E. Danieli, J. Perlo, B. Blümich, F. Casanova, *Angew. Chem.* **2010**, 122, 4227–4229; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4133–4135.
 - [4] a) M. Cudaj, G. Guthausen, A. Kamlowksi, D. Maier, T. Hofe, M. Wilhelm, *WWMR Conference*, Florenz **2010**; b) M. Cudaj, G. Guthausen, A. Kamlowksi, D. Maier, T. Hofe, M. Wilhelm, *Nachr. Chem.* **2010**, 58, 1155–1157.
 - [5] K. Kobzar, T. E. Skinner, N. Khaneja, S. J. Glaser, B. Luy, *J. Magn. Reson.* **2008**, 194, 58–66.
 - [6] B. Blümich, Q. Gong, E. Byrne, M. Greferath, *J. Magn. Reson.* **2009**, 199, 18–24.