

Kernspin-interactie-engineering in de vaste-stof-NMR

Manipuleren in Euclidische en spinruimte

Ze maken tienduizenden omwentelingen per seconde en worden bestookt met op maat gemaakte radiofrequente (rf) puls vormen. Het is de dagelijkse routine voor vaste stoffen tijdens NMR (*nuclear magnetic resonance*) -experimenten in het Goudsmit-paviljoen te Nijmegen. Het meten van kernspinmagnetisatie levert informatie over de structuur en dynamica op moleculair niveau. Kernspins wisselwerken echter op allerlei manieren met hun omgeving. In dit verhaal laat ik zien dat spinsystemen zo gemanipuleerd kunnen worden dat alleen de bijdragen van beoogde omgevingsinteracties zichtbaar worden. Dennis Grimminck

152

Vaste-stof-NMR aan protonen

Als het om signaal en beschikbaarheid gaat, is het proton, de waterstof-atoomkern, de favoriete NMR-kern. Het proton in een magneetveld kan zich in twee quantumtoestanden bevinden, spin up en spin down. Bij een sterk veld neemt de relatieve bijdrage van de up-toestand toe, wat we in het laboratorium waarnemen als een kleine magnetisatie van de vaste stof langs het veld.

Wat we met NMR meten, is het gedrag van deze magnetisatie in de tijd na het geven van een rf-puls. Tijdens de rf-puls worden up- en down-toestanden gemengd tot een collectieve quantumsuperpositietoestand met een kleine netto kernspinrelatie, in een klassiek beeld voor te stellen als het gedeeltelijk uitrichten van de kernspins. Dit wordt het exciteren

van coherentie genoemd. In het laboratorium meten we na de puls een roterende, of beter gezegd precederende, magnetisatie om het magneetveld die (milli)seconden lang aanhoudt. Al die tijd blijft de collectieve quantumsuperpositietoestand dus bestaan!

De crux is dat de frequentie van precessie gelijk is aan het energieverval van de up- en down-toestand gedeeld door Plancks constante. Beïnvloeding van het proton door de moleculaire omgeving verandert deze energietoestanden en daarmee de precessiefrequentie. Het bepalen van de precessiefrequenties in de magnetisatiebeweging levert dus direct informatie over de chemische omgeving van de protonen.

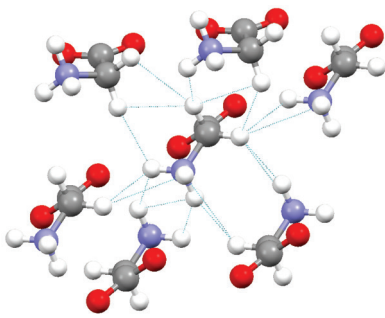
Met chemische omgeving bedoe-

len we de elektronendichtheid van het waterstofatoom en de invloed van andere atoomkernen met kernspin in de nabijheid. Figuur 1 geeft een voor-

Dennis Grimminck (1985) voltooide in 2008 cum laude zijn studie scheikunde aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Als interdisciplinair promovendus bij het instituut voor moleculen en materialen (Nijmegen) onderzoekt hij het gebruik van evolutionaire algoritmen voor NMR-data-analyse en experimentoptimalisatie. Daarnaast onderzoekt hij botsingsverbreding in zuurstofspectra aan de hand van een volledig quantummechanische beschrijving.



l.grimminck@science.ru.nl

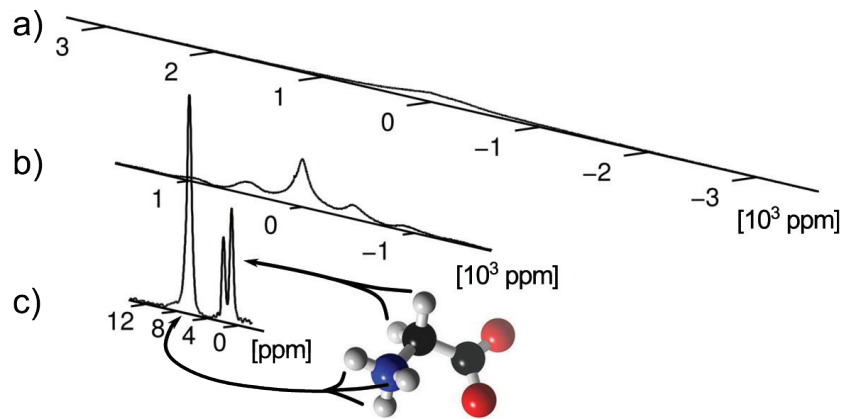


Figuur 1 Een kristalstructuur van het aminozuur glycine (wit = waterstof, rood = zuurstof, blauw = stikstof, zwart = koolstof) uit de Cambridge Structural Database. De stippellijnen geven een aantal intermoleculaire proton-proton-interacties aan. Intramoleculaire proton-proton-interacties zijn niet aangegeven.

beeld van glycine in de vaste stof. De protonen in de (wit gekleurde) waterstofatomen wisselwerken met de elektronendichtheid van het atoom en worden zo indirect beïnvloed door de chemische bindingen. In figuur 1 zijn ook de intermoleculaire proton-proton (magnetische dipool-dipool)-interacties aangegeven met stippellijnen. Om de illustratie overzichtelijk te houden zijn de intramoleculaire proton-proton-interacties niet aangegeven.

Vanwege de lage gevoeligheid van de NMR-techniek moet er voldoende materiaal zijn om een sterk signaal te kunnen meten. In vaste-stof-NMR-experimenten wordt daarom vaak gemeten aan poeders. In dit verhaal gebruiken we glycine als modelsysteem voor proton-proton-interacties wegens de zeer sterke intramoleculaire interactie tussen de CH_2 -protonen, zie figuur 1.

Een meting van het magnetisatiegedrag van glycine in poedervorm levert een breed spectrum van precessiefrequenties, zoals te zien in figuur 2a. Dit wordt veroorzaakt door de hoekafhankelijkheid van de proton-proton-interacties, een aantal is aangegeven met stippellijnen in figuur 1. Het energieverval van up- en down-toestanden hangt af van de hoek met het magneetveld. In een poeder zijn alle oriëntaties aanwezig, dus is er een breed bereik aan precessiefrequenties. Het spectrum in figuur 2a heeft geen kenmerken waar informatie over moleculaire structuur aan kan worden ontleend.



Figuur 2 a) Spectrum van glycine in poedervorm. De magnetisatieontwikkeling is direct gemeten na de rf-puls. We gebruiken een ppm-schaal om de positie van de pieken onafhankelijk van de sterkte van het magneetveld weer te geven. De precessiefrequentie schalen namelijk recht evenredig met de magneetveldsterkte. b) Zelfde meting als in (a) maar dan terwijl het materiaal 12.500 omwentelingen per seconde onder de *magic angle* roteert. c) Experiment (b) met geoptimaliseerde rf-pulsvorm tussen meetpunten in. De verschillen in elektronenstructuuromgeving van de protonen zijn nu te onderscheiden.

Interactie-engineering

Proton-proton-interacties (koppelingen) overheersen dus de gemeten spectra. De typische tijdschalen van NMR laten echter toe het spinsysteem zo te manipuleren dat deze koppelingen effectief verdwijnen. Dat kan op twee manieren, zoals de ondertitel van dit artikel al aangeeft: we kunnen manipuleren in zowel Euclidische (x, y, z) als kernspin (deeltjestoestanden)-ruimte. In het eerste geval laten we het materiaal daadwerkelijk ronddraaien, in het tweede gebruiken we rf-pulsen, zie figuur 3.

Kernspins zijn ideale moleculaire toeschouwers, omdat hun toestanden maar zwak verstoord worden door normale chemische en fysische processen en omdat ze informatie geven over de lokale omgeving op moleculair niveau. Vaste-stof-NMR is dan ook een zeer bruikbare techniek voor het bestuderen van stoffen met bijvoorbeeld een wanordelijke structuur, proton-uitwisselingsprocessen, traag verlopende chemische reacties et cetera.

Gecreëerde coherenties blijven (milli)seconden lang bestaan. Dit levert voldoende gelegenheid om te meten en manipulaties uit te voeren. De precessiefrequentie van een proton in een typisch 11,7 tesla magneetveld is 500 megahertz. Wanneer dit proton door een nabijgelegen proton wordt beïnvloed, verandert deze frequentie met maximaal 30 kilohertz. Doordat het rf-veld nagenoeg de 500 megahertz frequentie heeft, ziet het gekoppelde proton het rf-veld ro-

teren met (maximaal) 30 kilohertz. Om het gekoppelde proton effectief te kunnen manipuleren moeten we dus binnen één precessie (ongeveer 30 microseconden) onze handelingen verrichten. Deze tijdschaal is al jaren prima bereikbaar voor elektronica. Het vormen van rf-pulsen en het detecteren van magnetisatie kan met een nauwkeurigheid van respectievelijk 0,2 en 0,0125 microseconden. Het maximum voor mechanische rotatie ligt momenteel bij een verbaazingwekkende 70.000 omwentelingen per seconde!

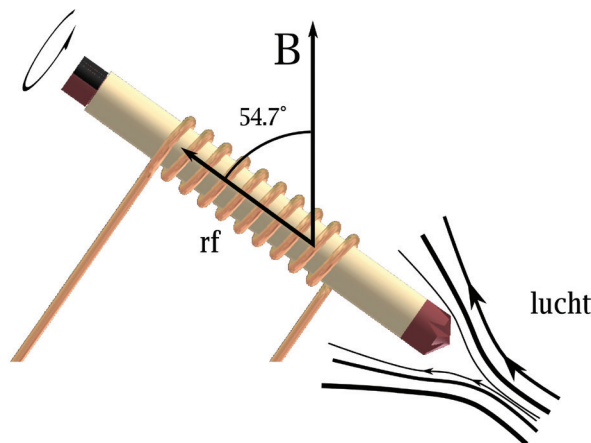
Ontkoppelen door rond te draaien

De belangrijkste dipool-dipool-interactie-energieterm is evenredig met

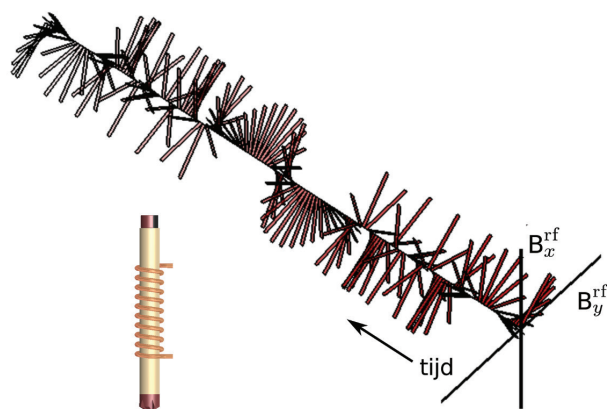
$$E_{\text{dip,dip.}} \propto (3 \cos^2 \theta - 1);$$

θ is hier de hoek van de stippellijntjes in figuur 1 met het magneetveld. Bij snelle mechanische draaiing van een protonhoudend materiaal, wisselen de posities van protonen dusdanig snel, dat de proton-proton-interacties alleen plaats lijken te vinden onder de hoek van de rotatieas.

Bij de *magic angle* van $\theta = 54,74^\circ$ wordt de interactie-energie echter nul; onder deze hoek ervaren de dipolen elkaars veld niet. In NMR-experimenten met vaste stoffen worden materialen dan ook vaak onder deze hoek rondgedraaid, zie figuur 3, zodat de proton-proton-interacties minimaal zijn. Zie figuur 2b om de invloed van deze rotatie op het spec-



Figuur 3 Schematische weergave van een spinner in de rf-spiraal. De spinner bevat het te bestuderen materiaal en wordt aangedreven door een luchtstroom. Het geheel staat onder de magic angle met magneetveld B .



Figuur 4 Visualisatie van een typische rf-pulsvorm die tussen meetpunten van de magnetisatie wordt gebruikt. Rechts is weergegeven hoe de richting van het rf-veld in de tijd verandert. De pulsamplitude is constant en de fase varieert. Deze weergave is ten opzichte van een roterend assenstelsel dat met het proton meedraait. Met de rf-spiraal links wordt het veld opgewekt.

trum van glycine te zien. We kunnen nu ook een belangrijk verschil tussen NMR aan vaste stoffen en vloeistoffen onderscheiden. In vloeistoffen, bijvoorbeeld glycine opgelost in water, kunnen de moleculen vrij ten opzichte van elkaar bewegen. De dipool-dipool-interactie wordt door deze bewegingen automatisch uitgemiddeld. Helaas is het oplossen van vaste stoffen niet de manier om achter de moleculaire structuur van de vaste stof te komen.

Ontkoppelen met rf-pulsen

Het gebruik van rf-pulsen voor het effectief laten verdwijnen van proton-protonkoppelingen is conceptueel erg uitdagend. Onder koppeling verstaan we quantumtoestanden die elkaar beïnvloeden. In ons geval zijn dat up- en down-toestanden van twee of meer protonen.

Wanneer twee protonen in elkaars buurt zitten, veranderen de up- en down-toestanden van energie (lees: precessiefrequentie). Daarnaast ondergaan de toestanden ook een soort flip-flopbeweging; wanneer de spin van het ene proton omklapt, gebeurt dat tegelijkertijd met een ander, maar dan de andere kant op. Om de uitleg wat te vereenvoudigen verwisselen we een van de protonen voor een koolstof- 13 kern. Door het verschil in precessiefrequentie komt daar de flip-flopbeweging niet voor.

Het meest eenvoudige experiment voor het ontkoppelen van proton- en koolstoftoestanden is het aanleggen van een constant rf-veld resonant

met de koolstofkernspin. De up- en down-toestanden van koolstof gaan nu zo snel in elkaar over, dat het proton effectief geen verschil tussen koolstoftoestanden meer ervaart. Door nu bij de (vier keer hogere) protonfrequentie te meten, krijgen we het signaal van een proton zonder interactie met het koolstof.

In de situatie met twee gekoppelde protonen werkt deze aanpak niet. Een resonant rf-veld laat beide protonen van up- en down-toestanden wisselen waardoor ze ten opzichte van elkaar stil lijken te staan, daarnaast is er nog de aanwezigheid van de flip-flop-beweging veroorzaakt door de proton-proton-interactie. Een geschikte rf-veld-ontkoppeling moet dus in staat zijn de flip-floppen rf-veld up/down-wisselingen destructief te interfereren. Logischerwijs zijn hier meerdere rf-pulsen of een rf-pulsvorm voor nodig.

Tenslotte kan, in tegenstelling tot het vorige experiment, het meten ook niet bij een andere frequentie worden gedaan. Vandaar dat er in een proton-proton-ontkoppelingsexperiment tussen de magnetisatiemeetpunten in, met rf-veld gepulst wordt. Bij efficiënte ontkoppeling meten we een magnetisatie die zich gedraagt alsof er geen proton-protonkoppelingen zijn.

Realtime pulsoptimalisatie

De beschrijving in de vorige secties was gericht op geïsoleerde proton-proton-spinsystemen. In de praktijk vormen protonen echter vaak een

sterk gekoppeld netwerk, zoals geïllustreerd in figuur 1. Dit betekent ook dat protonprecessiefrequenties sterk uiteenlopen, waardoor alleen magic angle-rotatie of een pulssequentie niet toereikend is. In de state-of-the-art-experimenten worden mechanische draaiing en rf-pulsen dan ook gecombineerd.

In ons experiment aan glycine wordt de magnetisatie met een rf-puls onder een hoek met het magneetveld gebracht. De magnetisatieprecessie om het magneetveld start en er wordt afwisselend gemeten en gepulst. Ieder experiment wordt uitgevoerd met een andere pulsform. Een evolutionair algoritme (EA) bepaalt de volgende pulsform [1]. Figuur 4 visualiseert hoe gecompliceerd een pulsform kan zijn.

Het gebruik van een EA voor ons doel heeft een aantal voordelen. EA's kunnen overweg met een groot aantal parameters. Momenteel gebruiken we twaalf parameters om de faseform van de puls te parameteriseren. Een EA heeft voldoende aan een kwaliteitsgetal om een volgende probeeroplossing te bedenken. In ons geval willen we de duur van het magnetisatiesignaal maximaliseren. Op die manier minimaliseren we de incoherentie die ontstaat door de proton-proton-koppelingen. Tenslotte blijft een EA minder snel in een lokaal optimum hangen, omdat het een populatie aan probeeroplossingen optimaliseert.

Na 13 uur optimaliseren met 12 seconden per experiment zijn we van

het spectrum in figuur 2b naar 2c gekomen. In het resultaat zijn pieken zichtbaar geworden die corresponderen met de verschillende elektronenstructuuromgevingen van de protonen in glycine. Daarnaast is de winst in resolutie enorm vergeleken met figuur 2a!

Antwoorden en perspectieven

Ik heb kort laten zien hoe een state-of-the-art-NMR-experiment de mogelijkheid biedt om meer informatie over de lokale moleculaire structuur in vaste stoffen te verkrijgen. Figuur 2 is een overzichtelijke weergave van de behaalde winst met deze techniek. De nadruk heeft tot nu toe gelegen op het conceptuele begrip van de rol van rf-pulsen en magic angle-rotatie. Het is daarom goed ook de resultaten zelf in perspectief te zetten.

Er zijn verschillende typen experimenten die magic angle-rotatie en pulssequenties combineren. De meeste hiervan zijn gebaseerd op theoretische inzichten, dat wil zeggen het a priori bepalen van de pulsform op basis van interactiesymmetrieën.

Onze aanpak daarentegen kent evenveel vrijheid(sgraden) als het aantal gekozen parameters voor de pulsform. We hebben deze vrijheid dan ook ingezet voor het beantwoorden van een nog openstaand vraagstuk in het NMR-vakgebied, namelijk: werkt ontkoppelen bij zeer hoog rf-veld efficiënt of juist niet? Voor koppelingen tussen verschillende kernspins, denk aan het bovengenoemde koolstofproton voorbeeld, is dit namelijk wel het geval.

Figuur 2c is de uitkomst van het experiment bij zeer hoog rf-veld. Zeer hoog wil zeggen een factor drie à vier keer sterker dan bij conventionele NMR-opstellingen mogelijk is [2]. Vergeleken met de literatuur zijn de experimenten uitgevoerd bij relatief laag magneetveld en een lage magic angle-rotatiesnelheid. Dit is een minder gunstig experimenteel regime voor proton-proton-ontkoppeling. Toch kregen we een vergelijkbare resolutie, waarmee we lieten zien dat ontkoppeling bij zeer hoog rf-veld mogelijk en efficiënt is.

Andere openstaande vragen zijn: hoe

universeel toepasbaar is de gevonden pulsform? En wat is de invloed van imperfecties van de apparatuur? Onze aanpak waarin we het optimaliseren van spectrometerinstellingen hebben geautomatiseerd zal hier een belangrijke rol bij spelen.

Referenties

- 1 Dennis L. A. G. Grimminck *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **509**: 186–191, 2011.
- 2 Andreas Brinkmann *et al.*, *Chem. Phys. Lett.*, **485**: 275–280, 2010.

Erratum

Slingeruurwerk

In de Uitdaging over het slingeruurwerk in het vorige nummer van het NTvN is helaas een fout geslopen. Het juiste antwoord op vraag 2b moet zijn:

$$a_{eff} = \sqrt{g^2 + (V^2/R)^2}$$

Met dank aan een oplettende lezer.

vacatures in Delft
Banen met toekomst

Docent Natuurkunde Experimenten

Faculteit/afdeling	Technische Natuurwetenschappen afdeling Biotechnologie
Niveau	WO
Functie-omvang	32 - 38 uur (0,8 - 1,0 FTE)
Contract	1 jaar met uitzicht op verlenging
Salaris	Min € 2.379 - Max € 4.374,-

De Technische Universiteit Delft werkt aan nieuwe, baanbrekende inzichten en oplossingen voor urgente, maatschappelijke vraagstukken in de wereld. Dankzij de verschillende faculteiten en de unieke, vele onderzoekslaboratoria biedt de universiteit multidisciplinair onderzoek en onderwijs van wereldklasse.

In de functie van docent Natuurkunde Experimenten combineer je je natuurkundige kennis en ervaring met een flinke dosis innovativiteit en creativiteit. Je verzorgt onderwijs in de bacheloropleiding Technische Natuurkunde en in het service-onderwijs voor andere opleidingen van de TU Delft.

Je bent met name verantwoordelijk voor de onderwijsdelen waarbij gebruik wordt gemaakt van experimenten om natuurverschijnselen en techniek te demonstreren. Daartoe ontwikkel en onderhoud je 'college demonstratie opstellingen' en verzorg je die demonstraties. Dit zijn ook 'proefjes' die studenten zelf doen in een studio-classroom.

Je ontwikkelt een visie over de plaats van demonstraties in de opleiding. Afhankelijk van je interesse en ervaring speel je ook een rol bij het geven van colleges en instructies, bij het ontwikkelen van practicumopstellingen, bij het practicumonderwijs zelf, didactische vernieuwing, organisatorische aspecten van het onderwijs, etcetera. In deze functie werk je nauw samen met de Opleidingsdirecteur BSc en de docenten uit de verschillende afdelingen.

Voor meer informatie ga naar
www.vacaturesindelft.nl