2 Quantitative hochauflösende NMR-Spektroskopie

2.1 Reaktions- und Prozeßmonitoring in der Verfahrenstechnik

Bei der Auslegung thermischer Trennverfahren werden in der Verfahrenstechnik thermodynamische Modelle zur Berechnung von Phasengleichgewichten eingesetzt um die Eigenschaften fluider Mischungen zu beschreiben. In der Regel können die Eigenschaften jedoch nur unzureichend aus den Stoffdaten der reinen Komponenten berechnet werden. Neben den Reinstoffdaten werden weitere anpaßbare Parameter benötigt, die das makroskopische Verhalten der Komponenten in der Mischung beschreiben. Diese Parameter werden in der Regel aus experimentellen Untersuchungen abgeleitet.

Die Gültigkeit und Voraussagefähigkeit vieler Modelle ist allerdings stark eingeschränkt, wenn chemische Wechselwirkungen zwischen den Komponenten einer Mischung dazu führen, daß Assoziate oder Komplexe gebildet werden, meist über Wasserstoffbrücken. Eine differenzierte, mikroskopische Berücksichtigung chemischer und physikalischer Wechselwirkungen ist die Grundlage erweiterter Modelle, die zur Beschreibung solcher Mischungen herangezogen werden [Pra99, Pol00]. Die experimentellen Untersuchungsmethoden müssen dann entsprechend differenziert sein, um ein möglichst realistisches Bild der physikalisch chemischen Vorgänge als Grundlage für die Modellierung zu liefern.

Zusätzlich zu differenzierten Angaben zur Thermodynamik sind reaktionskinetische Untersuchungen nötig, sobald ein Phasengleichgewicht von chemischen Reaktionen begleitet wird. Dieses ist etwa für die Beschreibung von hybriden, integrierten verfahrenstechnischen Prozessen von großer Bedeutung, die ein aktuelles Forschungsgebiet darstellen. Hier werden Reaktion und Stofftrennung gezielt in einem einzigen verfahrenstechnischen Apparat kombiniert (Reaktivtrennverfahren). Nur eine komplexe, schnelle Analytik kann hier zum Verständnis der Vorgänge beitragen. Während die Überlagerung von Reaktion und Stofftrennung in einer solchen Anwendung beabsichtigt ist, wird die Existenz überlagerter chemischer Gleichgewichte und Reaktionen bei der Betrachtung konventioneller thermischer Trennverfahren oft vollständig ignoriert. An dieser Stelle besteht der dringende Bedarf zur Korrektur der entsprechenden Modellbildung und nach der Erweiterung der experimentellen Möglichkeiten. Die genannten Punkte machen deutlich, wir vordringlich der Einsatz analytischer Techniken ist, die ein differenziertes und zugleich realistisches Bild über die Eigenschaften komplexer Mehrkomponentenmischungen geben.

2.1.1 Prozeßanalytische Methoden

Prozeß-Sensorik ist wichtig für die Optimierung der Produktionsanlagen. Die Forderung nach einer reproduzierbaren Produktqualität unter optimaler Nutzung von Anlagen, Rohstoffen und Energie ist heute mehr denn je eine wichtige Grundlage für die Wettbewerbsfähigkeit der Chemischen und Pharmazeutischen Industrie. Eine gute Prozeßführung unter Einsatz

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

zuverlässiger Automation ist wichtig für den globalen Wettbewerbsvorteil [Gas99, Mai10a]. Prozeßanalytik ist ein Instrument des Informationsmanagements in der Chemischen und Pharmazeutischen Industrie [Mai10b].

Für die Untersuchung der thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften fluider Mischungen sind zunächst quantitative Informationen über individuelle Komponenten als Funktion der Zeit von Interesse. Daneben können auch qualitative Informationen über einer Mischung z. B. hinsichtlich des Vorhandenseins von Nebenprodukten wichtig sein, um eine Verfahren umfassend zu beurteilen. Hier eignen sich viele analytische und instrumentell analytische Methoden, die mit hinreichender Auflösung und Genauigkeit arbeiten, wie zum Beispiel volumetrische, chromatographische oder spektroskopische Verfahren [Has96, Asp96].

Das Bedürfnis nach quantitativen Aussagen über eine Mischung umfaßt aber nicht nur den Nachweis von Hauptkomponenten und Nebenprodukten. So kann die Identifizierung kurzlebiger Übergangsstufen, die während einer Reaktion auftreten, ebenso von Interesse sein, wie die Charakterisierung von Komplexen und Assoziaten in einem Gleichgewicht unter gegebenen Zustandsbedingungen. In diesem Fall muß die Möglichkeit zu Messungen unter den gegebenen Reaktions- und Prozeßbedingungen bestehen, denn eine Probenentnahme führt in der Regel zu einer Veränderung der Mischung und verfälscht so die analytischen Informationen. Hinzu kommt, daß die analytische Methode selbst starken Einfluß auf die Probenparameter haben kann. So beeinflußt etwa ein chromatographischer Prozeß die „wahre“ Zusammensetzung der Probe durch die veränderten Umgebungsbedingungen für die Komponenten.

Vor diesem Hintergrund sind fast ausschließlich *nichtinvasive* Methoden anwendbar. Zu diesen zählen verschiedene Methoden der optischen Spektroskopie in verschiedenen Wellenlängen (UV/VIS, NIR, IR, etc.) unter Einsatz verschiedener Techniken (Absorption, Streuung, Raman-Effekt, Fluoreszenz) oder die NMR-Spektroskopie, die im Radiofrequenzbereich arbeitet.

2.1.2 Quantitative hochauflösende Online-NMR-Spektroskopie als Methode der Wahl

In der Kernmagnetischen Resonanz-Spektroskopie (NMR-Spektroskopie, *Nuclear Magnetic Resonance*) tritt eine Verfälschung der analytischen Resultate durch die Prozeßbedingungen nicht auf. Die Technik zählt heute zu den wichtigsten instrumentell analytischen Methoden in den Naturwissenschaften und der Medizin. Wegen ihrer Fähigkeit zerstörungsfrei zu eindeutigen wesentlichen und strukturellen Informationen zu kommen, ist sie aus der Chemie, Biochemie und Pharmazie (hochauflösende NMR an Flüssigkeiten), der Physik und Materialforschung (Festkörper-NMR) und der Medizin (Kernspintomographie) nicht mehr wegzudenken. Zur Untersuchung komplexer, reagierender Mischungen ist sie die Methode der Wahl [Has96, Mai03a, Mai04a, Mai04b, Ber07a, Ber07b, Mai07b, Mai08].

Die NMR-Spektroskopie beruht auf Wechselwirkungen elektromagnetischer Strahlung im Radiofrequenzbereich mit Atomkernen, die bei starken äußeren Magnetfeldern auftreten. Elektronenströme in der molekularen Umgebung der untersuchten Kerne führen zu spektralen Verschiebungen und Feinaufspaltungen der gewonnenen Signale, aus denen sich eine Fülle chemischer und physikalischer Informationen ablesen lassen. Diese Informationen ermöglichen in der Regel die eindeutige Zuordnung funktioneller Gruppen und ihre Anordnung im Molekül

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

sowie deren räumliche Orientierungen. Aufgrund der Langlebigkeit der angeregten Zustände erhält man besonders hochaufgelöste Spektren. In der Regel lassen sich strukturell ähnliche Komponenten noch gut unterscheiden, wenn optisch spektroskopische Methoden aufgrund unzureichender Spezifität versagen. Eine wichtige Eigenschaft ist, daß die Intensitäten der NMR-Signale unter geeigneten Voraussetzungen proportional zur Anzahl der beobachteten Kerne sind, so daß sich gleichzeitig quantitative Aussagen machen lassen. Bei der Quantifizierung intermediärer, kurzlebiger Analyten oder Strukturen nur unter Prozeßbedingungen existieren, kommt die Technik dann ohne Kalibrierung aus. Hier ergeben sich enorme Vorteile gegenüber den optisch spektroskopischen Methoden.

2.2 Hochauflösende NMR-Spektroskopie an technischen Mischungen

Die Signale in konventionell aufgenommenen NMR-Spektren werden in der Regel nicht durch die Lösungsmittelmatrix beeinflußt, was bei vielen anderen spektroskopischen Verfahren beobachtet wird. Dort bereitet die Zuordnung der NMR-Peaks gegen ein Referenzsignal in der Regel keine Schwierigkeiten, und die chemischen Verschiebungen sind weitestgehend unabhängig von der Zusammensetzung der Probe.

Dieses ist anders in technischen Mischungen, die in der Regel nicht verdünnt werden können, um die Probe durch die Probenvorbereitung nicht zu beeinflussen. Die im Vergleich zum Routine-NMR-Experiment außerordentlich hohe Probenkonzentration in unverdünnten, technischen Mischungen oder in reinen Lösungen bringt zunächst einen beträchtlichen Vorteil für das NMR-Experiment. Aufgrund hoher Konzentrationen können ^{1}H-NMR-Spektren in der Regel mit einem einzigen Akquisitionspuls in ausreichender Empfindlichkeit und gutem Signal-zu-Rausch-Verhältnis aufgenommen werden. Mit nur einem einzigen oder sehr wenigen Pulsen sind oft sogar hinreichend starke ^{13}C-NMR-Spektren für die Hauptkomponenten einer Probe zu erhalten – sogar in einem Invers-Meßkopf bei direkter ^{13}C-Beobachtung und *Invers Gated Decoupling*. Im Spektrum erscheinen jedoch auch bevorzugt intensive Signale für das Lösungsmittel, und die Empfängerverstärkung muß um ein entsprechendes Maß zurückgenommen werden, was nicht ohne Auswirkungen auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis für die kleineren Signale der interessierenden Analyten hat.

Die für Routinemessungen übliche Probenvorbereitung in deuterierten Lösungsmitteln ist für technische Proben mit Schwierigkeiten verbunden, da ihre Untersuchung in der Regel weder das Auflösen in deuterierten Lösungsmitteln noch einen Zusatz desselben erlaubt, ohne die Eigenschaften der Probe oder der zu beobachtenden Reaktionen dadurch nachteilig zu beeinflussen. Unter der Annahme, dieses sei akzeptabel, scheidet aber auch die Zugabe geringerer Mengen (2–10 %) deuterierter Komponenten aus, wenn in einer Online-Anbindung des NMR-Gerätes an technische Anlagen mit beträchtlichen Probenmengen gearbeitet wird. Hier stehen nicht zuletzt Kostengründe im Vordergrund. Alle Vorteile, die sich aus dem Vorhandensein von Deuterium ergeben, fallen für technische Proben fort. Ferner sollen Isotopeneffekte vermieden werden, die zur Beeinflussung von Reaktionskinetiken und zur Verfälschung der Ergebnisse führen können [Hah95].

Dennoch können technische Mischungen meist ohne Einschränkung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie untersucht werden, wie diese Arbeit zeigt. Die Aspekte werden in den folgenden Abschnitten weiter erläutert.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

2.2.1 Verzicht auf deuterierte Lösungsmittel

Lock

Durch das Ausbleiben des Deuteriumsignals muß zunächst auf eine elektronische Feld-Frequenz-Stabilisierung (*Lock*) verzichtet werden. Die enorme B_0-Stabilität moderner Kryomagneten erlaubt jedoch in der Regel Akquisitionszeiten über mehrere Stunden auch ohne Lock und es kommt kaum zu nennenswerten Linienverbreiterungen (vgl. Kapitel 4.1.1).

Shim

Da auch das routinemäßige Homogenisieren des Magnetfelds des NMR-Probenkopfs (*Shimmen*) auf das Vorhandensein von Deuterium ausgelegt ist, steht diese Technik nicht zur Verfügung. Für alle NMR-Messungen muß das B_0-Feld zeitlich und räumlich homogen sein. Die geforderte räumliche Homogenität des Magnetfelds liegt im ppb-Bereich! Während des Arbeitens am NMR-Spektrometer muß die Homogenität des Magnetfelds im aktiven Probenkopfbereich von Zeit zu Zeit optimiert werden. Störungen können zum einen durch Verrücken von ferromagnetischen Materialien in der Umgebung des NMR-Spektrometers herrühren, zum anderen entscheidet auch die magnetische Suszeptibilität der Probe selbst über den Übergang der Feldlinien in die Probe sowie den Verlauf durch sie hindurch. Disperse Bereiche (Tropfen, Blasen, Feststoffanteile, etc.) sollten vermieden werden. Die Füllhöhe der NMR-Röhrchen sollte möglichst gut reproduziert werden.

Eine Feldhomogenisierung ohne deuterierte Lösungsmittel kann heue mit Hilfe des ^{1}H-*Fieldmapping* erfolgen [van94, Bar97b, Suk97, Mai03b, Mai06b, Cla09]. Für das Verfahren wird mindestens eine PFG-Spule (z-Achse) mit zugehörigem Gradientenverstärker benötigt, über den moderne Spektrometer in der Regel verfügen. Bei manchen Geräten kann auch eine Shimgradientenspule in der *Homospoil*-Technik eingesetzt werden. Das *Autoshimmen* erfolgt in zwei Schritten. Im ersten Schritt erfolgt eine Analyse der wichtigen z-Gradienten, die als Protonen-*Shimmap* wiedergegeben werden. Dieses geschieht durch vergleichende Analyse der gradienteninduzierten Phasenverschiebungen eines starken NMR-Signals (meist eines dominanten Lösungsmittelsignals) unter Ortsauflösung in z-Richtung. Es werden nacheinander systematisch alle Shimgradienten (meist $z1$–$z6$) variiert, um das Profil einzelner Verläufe durch Differenzbildung zu erhalten. Ein solches Experiment dauert nur wenige Minuten. Die Shimmap beschreibt die effektive Stärke aller z-Gradienten entlang der z-Achse für den verwendeten Probenkopf und die dort eingebrachte Probe. Shimmaps lassen sich in eine Datenbank für verschiedene Probenköpfe, Meßtemperaturen und Lösungsmittel- bzw. Probenklassen einstellen und können dann zu einem späteren Zeitpunkt wieder eingesetzt werden. Voraussetzungen für das Erstellen einer Shimmap ist eine hinreichende Optimierung der transversalen Shimgradienten (Spule mit x- und y-Komponenten), die sich in Vorversuchen bei der Einrichtung des Probenkopfes erreichen läßt.

Die Information kann im zweiten Schritt dazu genutzt werden, die Shimgradienten $z1$–$z6$ analytisch einzustellen. Für einen optimierten Shim der aktuellen Probe sind in der Regel zwei bis drei Iterationen notwendig, die durchschnittlich 30–60 Sekunden in Anspruch nehmen. Sowohl für das *Fieldmapping* als auch den *Autoshim* stehen Programmroutinen zur Verfügung,

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

die äußerst robust arbeiten. Durch Veränderung verschiedener Parameter kann das Verfahren an die entsprechenden Probe angepaßt werden.

Zur Vorbereitung des Fieldmapping wurden die besten Ergebnisse mit folgender Vorgehensweise gewonnen: Bevor mit den Online-Experimenten begonnen wird, wird bei der Einrichtung des Probenkopfes eine konventionelle Standardprobe zur *Lineshape*-Analyse (5 Gew.-% Chloroform in Aceton-d6) eingebracht und auf konventionelle Weise geshimmt (alle transversalen und longitudinalen Komponenten). Zur Vorbereitung einer Protonenshimmap wird die Lösung gegen eine nicht-deuterierte Probe ausgewechselt (5 Gew.-% Chloroform in Aceton-h6) wobei die magnetische Suszeptibilität im Probenraum unverändert bleibt. Von dieser Probe kann eine Protonenshimmap gewonnen werden, die danach auch für die technische Mischung zur Verfügung steht [Mai03b].

Fast immer kommt man mit der Methode zu guten Ergebnissen – auch bei völliger Fehleinstellung der Shimgradienten. Da das Verfahren auf Phasenverschiebungen und nicht auf Frequenzverschiebungen basiert, ist es auch für technische Mischungen geeignet, in denen keines der intensiven NMR-Signale dominiert und die Analytensignale in der gleichen Größenordnung liegen wie das Lösungsmittelsignal. Auch für Proben mit extrem hohem Säuregehalt (reine Essigsäure, konzentrierte Salpetersäure, Proben mit bis zu 20 Gew.-% Schwefelsäure, wie in den Anwendungsbeispielen) führt das Autoshimming zu sehr guten Ergebnissen. Dieses ist für die Online-NMR-Spektroskopie von großer Bedeutung.

Ferner kann die Technik auch im Fluß der Probe erfolgreich eingesetzt werden. In Problemfällen wäre auch eine Variation der Pulssequenz denkbar, der eine Bewertung der Phasenverschiebung selektiv angeregter Signale zugrundeliegt.

2.2.2 Lösungsmittelunterdrückung

Eine Konsequenz aus der Untersuchung konzentrierter technischer Proben ist, daß die Vorverstärkung der Impulsantwort vor der Digitalisierung entsprechend herabgesetzt werden muß, was das Signal-zu-Rausch-Verhältnis des Spektrums ungünstig beeinflußt. Die Amplituden der dominanten Signale dürfen den Wandler keinesfalls übersteuern, was zu nichtlinearen Verzerrungen im transformierten Spektrum führt und es gänzlich unbrauchbar macht. Da die dominanten Signale meist von Lösungsmittelprotonen herrühren, ist es naheliegend, die Signalintensität im Experiment oder bei der Datenverarbeitung zu beeinflussen und im Spektrum mehr oder weniger zu unterdrücken. Dazu werden in der Literatur vielseitige Varianten der Lösungsmittelunterdrückung beschrieben [Fre88, Gue91, Alb98a].

Um einen Speicherüberlauf in Analog-Digital-Wandler zu verhindern, können aber nur Verfahren eingesetzt werden, die das Lösungsmittelsignal in geeigneter Form vor oder während des Akquisitionsprozesses unterdrücken, nicht solche, die das Signal aus den aufgenommenen Daten später digital herausfiltern. Man unterscheidet dabei Verfahren, in denen die Magnetisierung der Lösungsmittelkerne verändert werden (Vorsättigung, Relaxation) von denen, in denen die Magnetisierung nicht verändert wird und nur Teile des Spektrums mit den zu unterdrückenden Signalen selektiv angeregt werden [Gue91, Alb98a]. Während ein ganze Reihe von Pulssequenzen beider Techniken qualitativ hervorragende Ergebnisse liefern, lassen sich für quantitative Untersuchungen nicht alle Sequenzen einsetzen.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Zu den Verfahren, die die Magnetisierung der Lösungsmittelkerne verändern, zählen Vorsättigungsmethoden sowie Relaxationsmethoden. Zur selektiven Vorsättigung wird ein langer aber energiearmer Puls (*Soft Puls*) auf die Lösungsmittelfrequenz eingestrahlt, bevor das gesamte NMR-Spektrum aufgenommen wird. Die Lösungsmittelprotonen werden dadurch selektiv gesättigt. Zur selektiven Vorsättigung werden ferner *Shaped Pulses* eingesetzt, die eine Unterdrückung von Multipletts bzw. mehrerer Lösungsmittelsignale gleichzeitig erlauben. Shaped Pulses mit einem gezielt berechneten Anregungsprofil können auf dem Akquisitionscomputer gezielt berechnet und in einem Speicherbaustein (*Wave Form Generator*) abgelegt werden. Die Akquisition erfolgt exakt mit dem aus dem Speicher ausgelesenen Wellenprofil [McC92b]. Vorsättigungsverfahren können leicht in ein- und mehrdimensionale Pulssequenzen eingebaut werden. Sie können aber zu Magnetisierungstransfer zu anderen Kernen führen und damit die Quantifizierbarkeit der Messungen infragestellen.

So haben Studien formaldehydhaltiger Mischungen mit austauschbaren Protonen an den endständigen –OH-Funktionen ergeben, daß die langen Vorsättigungszeiten weicher Pulse im Zeitbereich von einigen Sekunden zu drastischem Magnetisierungstransfer führen. Um Magnetisierungstransfer über NOE (*Nuclear* Overhauser Effekte) für quantitative Messungen vollständig auszuschließen, sollte auf Vorsättigungs-Sequenzen möglichst verzichtet werden. Wenn dieses nicht möglich ist, muß das Vorsättigungsprofil für den Einzelfall in geeigneten Vorstudien sorgfältig studiert werden. An vielen Systemen haben sich unsymmetrische Unterdrückungsprofile gezeigt, die im engen Zusammenhang mit der Phasenlage der Einstrahlung standen. In manchen Experimenten wurden benachbarte Analytensignale durch das Verfahren sogar verstärkt.

Ein anderes Verfahren zur Lösungsmittelunterdrückung nutzt Unterschiede in den Relaxationszeiten zwischen Lösungsmittel und den Analyten aus. Die WEFT-Technik (*Water Eliminated Fourier-Transfer*) basiert auf einer Inversion Recovery Pulssequenz auf T_1-Basis während dem WATR-Experiment (*Water Attenuation by Transverse Magnetization*) eine CPMG-Spin-Echo-Sequenz (Carr Purcell Meiboom Gill [Mei58]) auf T_2-Basis zugrundeliegt. Die Verfahren erlauben als einzige die ungestörte Beobachtung von Signalen in unmittelbarer Nähe der unterdrückten Signale. Nachteilig sind ebenfalls Unterdrückungen rasch austauschender Kerne sowie Beeinflussung der quantitativen Aussagekraft des NMR-Spektrums nach teilweiser Relaxation interessanter Analyten.

Auf modernen NMR-Konsolen, insbesondere für die Online-NMR-Spektroskopie, stehen eine ganze Reihe von Alternativen zur physikalischen Lösungsmittelunterdrückung zur Auswahl, wie etwa die WET-Technik (*Water Suppression Enhanced through T_1 Effects* [Ogg94, Sma95, Hwa95]) oder das WATERGATE-Verfahren (*Water Suppression by Gradient Tailored Excitation* [Pio92, Skl93, Hwa95]), die sich gut in mehrdimensionale Pulsfolgen integrieren lassen. Die Verfahren beruhen auf einer multiplikativen selektiven Anregung im Lösungsmittelbereich mit anschließender Zerstreuung der Phasenkohärenz. Durch Kombination mit *Shifted-laminar-Pulsen* lassen sich ferner ^{13}C-Satelliten der Lösungsmittelsignale effektiv reduzieren. Zu den Verfahren der selektiven Nichtanregung zählen auch binomiale Pulsfolgen [Gue91], die jedoch den Nachteil haben, einzelne Bereiche im Spektrum ebenfalls auszublenden. Daneben führen binomiale Pulsfolgen zu unerwünschten Phasenverzerrungen und damit zu Störungen der Grundlinie.

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Für eine große Zahl von Experimenten, die dieser Arbeit zugrundeliegen, wurde vorzugsweise die WET-Sequenz mit $\pi/2$-Gauss-Pulsen in Verbindung mit einem harten 90°-Anregungspuls eingesetzt. Das Gauss-förmige und monoton zu beiden Seiten abfallende Anregungsprofil stellt eine äußerst schmalbandigen Vorsättigungsbereich ohne Grundlinienverzerrung (*Wiggles*) sicher. In Vorexperimenten wurde für benachbarte Analytensignale jeweils betrachtet, bei welcher Distanz zwischen WET-Einstrahlungsfrequenz und Signalposition kein signifikanter Signaleinbruch erfolgt.

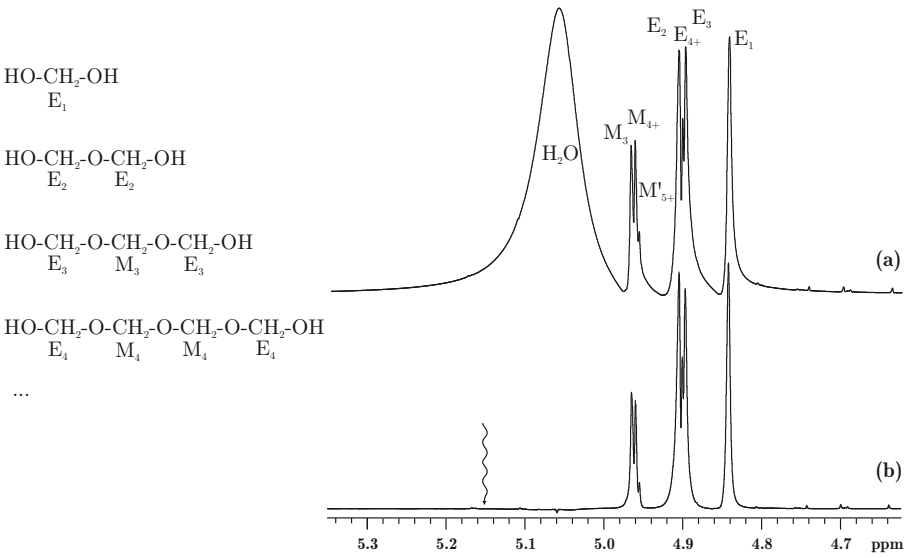

Abbildung 2.1: Wirkung der WET-Wasserunterdrückung in einer wäßrigen Formaldehydlösung. (a) ^{1}H-NMR-Spektrum einer 34,0 Gew.-%igen Lösung von Formaldehyd in Wasser bei $T = 293\,\mathrm{K}$ und pH 2,0. (b) $\pi/2$-Gauß-WET für 45 ms, entsprechend einer Wendepunktsbreite von 40 Hz (Einstrahlungsfrequenz siehe Pfeil).

Im dargestellten Beispiel (Abbildung 2.1) wurden die zu quantifizierenden Analytensignale nicht von WET beeinflußt, wenn sie mindestens 75 Hz von der Einstrahlfrequenz des Gaussförmigen Anregungsbereiches entfernt lagen. Das intensive Wassersignal konnte auch dann vollständig unterdrückt werden, wenn die WET-Einstrahlungsfrequenz nicht zentral auf dem Maximum des Wassersignals lag. Im Beispiel betrug dieser Offset $\Delta\nu = 20\,\mathrm{Hz}$ (vgl. Abbildung 2.1b). Dieses hat unter anderem den Vorteil, daß leichte Verschiebungen des Wassersignals in der reagierenden Mischung und infolge kleiner Temperatur- und pH-Änderungen keine Auswirkungen auf die Effektivität der Lösungsmittelunterdrückung haben. Sehr oft liegt das primäre Ziel der Signalunterdrückung technischer Mischungen eher in einer behutsamen Abschwächung intensiver Lösungsmittelsignalen als in ihrer vollständigen Unterdrückung, da Signalreste in geeigneten Integrationsverfahren mit berücksichtigt werden können (vgl. Kapitel 2.5.3).

Als Alternative zu Gauss-förmigen Pulsen, ist die Multipuls-Entkopplung *Seduce*-WET hervorzuheben, die speziell für äußerst schmalbandige Anregungsbereiche in der Unterdrückung entwickelt wurde [McC92b, McC92a, McC93].

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

2.2.3 Abstimmung des RF-Schwingkreises (*Tuning*)

Im NMR-Probenkopf ist die Probe von einer Radiofrequenzspule umgeben, die Bestandteil eines LC-Schwingkreises ist, einer resonanzfähigen, elektrischen Schaltung aus einer Spule (L) und einem Kondensator (C). Die magnetische Suszeptibilität der Probe, die insbesondere durch das Lösungsmittel beeinflußt wird, kann die Frequenzeigenschaften des Schwingkreises beeinflussen. Nach Einbringen der Probe erfolgt in der Regel die manuelle Feinabstimmung der im Probenkopf vorhandenen Spulen und Kondensatoren. Hierbei werden interaktiv die Frequenz des zu beobachtenden Kerns (*Tuning*) und die Impedanz der RF-Spule (Effektiver Widerstand im Wechselstrom, *Matching*) optimiert, bis die von der Probe reflektierte Radiofrequenzstrahlung minimal ist und ein Maximum an Strahlung von der Probe absorbiert wird. Dieses kann an einem Tuningmeter verfolgt werden oder es existieren automatisierte Verfahren mit Hilfe von Schrittmotoren.

Die Durchführung des insgesamt als Tuning bezeichneten Vorgehens ist zum einen wichtig, um mit möglichst hoher Empfindlichkeit zu messen. Zum anderen hängen die kalibrierten Pulslängen stark vom Tuning ab, insbesondere für mehrdimensionale NMR-Experimente. Die quantitative Aussagekraft einzelner NMR-Signale innerhalb eines Spektrums wird jedoch nicht direkt vom Tuning beeinflußt.

2.2.4 *Radiation Damping* bei hoher Probenkonzentration

Konventionelle NMR-Probenköpfe sind für Messungen geringer Substanzmengen in deuterierten Lösungsmitteln ausgelegt. Die ungewöhnlich hohe Dichte der NMR-aktiven Kerne technischer Proben in der Probenzelle kann jedoch besonders für empfindliche Kerne wie das Proton zu meßtechnischen Schwierigkeiten führen: Die in der Larmor-Frequenz rotierende Magnetisierung kann nach einer Pulsanregung in die Größenordnung der Feldkomponente des elektrischen Schwingkreises kommen und mit der Empfängerspule im NMR-Probenkopf wechselwirken. Der dadurch induzierte Strom ruft wiederum ein Radiofrequenzfeld B_{RD} hervorrufen, das gegenüber dem B_1-Feld um 90° phasenverschoben ist. Dieser Effekt wird als spontanes *Radiation Damping* bezeichnet [Sur49, Blo54]. Er führt zu einer zusätzlichen Dämpfung des FID-Signals neben den gewöhnlichen Relaxationseffekten (Spin-Spin- und Spin-Gitter-Relaxation). Für NMR-empfindliche Kerne in hoher Konzentration kann der Effekt beträchtlich sein. Ebenso ist er für höhere Feldstärken ($> 400\,\mathrm{MHz}$) zunehmend relevant. In den letzten Jahren wurde in der Literatur nur wenig über Radiation Damping diskutiert. Es wird aber vor dem Hintergrund der wachsenden Feldstärken in Zukunft vermutlich mit zunehmendem Interesse berücksichtigt werden müssen. Der Effekt wurde neuerdings umfassend auf Basis der nichtlinearen Blochschen Gleichungen untersucht und beschrieben [Blo57, Aug98a, Aug98b, Rou00, Aug00, Aug01].

Für die Dämpfungsrate τ_{RD} bzw. die reziproke Zeitkonstante T_{RD} gilt

$$\frac{1}{\tau_{\mathrm{RD}}} = T_{\mathrm{RD}} = \frac{1}{2\pi\xi M_0 Q\gamma} \tag{2.1}$$

wobei ξ der Füllfaktor des NMR-Probenkopfes ist (Verhältnis des aktiven Probenvolumens zum Volumen der RF-Spule, $Q = \omega L/R$ der Qualitätsfaktor der RF-Spule, M_0 die Gleichge-

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

wichtsmagnetisierung pro Einheitsvolumen und γ das magnetogyrische Verhältnis für den beobachteten Kern [Blo54].

Radiation Damping führt zu einer Reihe von Effekten, die in der Regel unerwünscht sind. So tritt durch die beschleunigte Relaxation intensiver Signale eine deutliche Linienverbreiterung auf, die oft mit einem nichtlinearen Phasenshift einhergeht. Das bedeutet, daß manche Signale nach der linearen Phasenkorrektur bei der Prozessierung des Spektrums verzerrte Phasenanteile behalten und damit eine Auswertung massiv stören. Der Effekt verhindert damit z. B. eine effektive Wasserunterdrückung. Ebenso führt Radiation Damping möglicherweise zu Fehlern bei Messungen der Relaxationszeiten (T_1 und T_2). Ferner hat Radiation Damping Einfluß auf die präzise Pulswinkelbestimmung. In der Literatur werden auch Artefakte in der mehrdimensionalen NMR-Spektroskopie sowie unerwartete Echos in Spin-Echo-Experimenten auf den Effekt zurückgeführt.

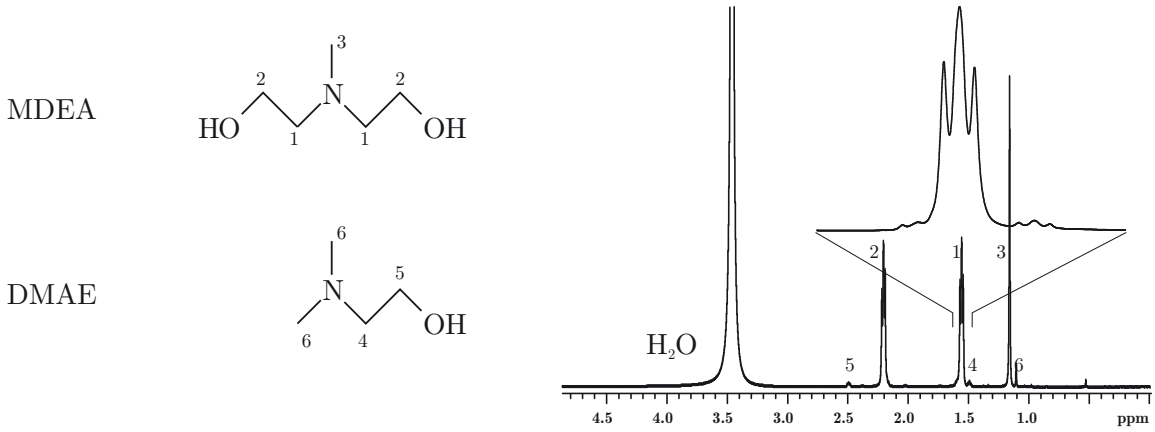

Abbildung 2.2: Verzerrung der Multiplettstruktur durch Radiation Damping am *N*-ständigen Methyltriplett einer CO_2-gesättigten Lösung von Methyldiethanolamin (MDEA) und einem Nebenprodukt (Dimethylaminoethanol, DMAE) in Wasser bei $T = 293\,\mathrm{K}$ und $p = 0{,}1\,\mathrm{MPa}$ (vgl. Kapitel 7).

Abbildung 2.2 zeigt das Radiation Damping am Methylentriplett einer CO_2-gesättigten Lösung von Methyldiethanolamin (MDEA) in Wasser bei 293 K und 0,1 MPa (vgl. Kapitel 7). Die für das Triplett erwarteten Binomialkoeffizienten 1:2:1 werden durch den Effekt gebrochen. Das mittlere Triplettsignal ist deutlich verbreitert. Der Effekt wird jedoch nicht für die schwächeren ^{13}C-Satelliten derselben Gruppe gefunden (vgl. auch [Fre88]). Untersuchungen der T_1-Relaxationszeiten ergeben für das mittlere Signal 0,456 s bei optimaler Abstimmung (*Tuning*) des Schwingkreises. Diese verlängern sich zu 0,501 s für einen mittelmäßig verstimmten und 0,517 s für einen stark verstimmten Schwingkreis, wodurch der Q-Faktor beeinflußt und das Radiation Damping weitestgehend unterdrückt wird. Ebenso werden für die randständigen Signale des Multipletts längere Relaxationszeiten gefunden als für das mittlere Signal. Der Effekt wird durch Verstimmen des Schwingkreises ebenfalls reduziert.

Radiation Damping kann ferner das Kalibrieren der Pulswinkel stören, wie Abbildung 2.3a und 2.3b zeigen. Die oben erwähnte Lösung von Methyldiethanolamin weist bei korrektem Abstimmen des RF-Schwingkreises starkes Radiation Damping auf. Dieses äußert sich bei zunehmender Pulszeit durch eine Verschiebung der Intensitätsmaxima in Richtung des 180 °-Pulswinkels. Der Effekt kann dadurch erklärt werden, daß die maximale Signalintensität zwischen 0 und 180 ° erst dann erreicht wird, wenn die Magnetisierung über die

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Transversalebene hinausgedreht wird ($\alpha > 90\,°$) und durch das Radiation Damping wieder entgegengesetzt in positive longitudinale Richtung und damit in die Transversalebene ($\alpha = 90\,°$) zurückgedreht wird. Da das Radiation Damping zwischen 0 und 180 ° kontinuierlich anwächst und zwischen 180 und 360 ° wieder abnimmt, kehrt sich der Effekt dort genau um und die Signalminima werden bereits früher als bei 270 ° erreicht. Ferner ist die starke Phasenverschiebung der Signale zu erkennen, die bei 180 ° am größten sind – besonders deutlich beim Wassersignal.

Es ist zu beachten, daß Pulswinkelkalibrierungen auf den 360 °-Durchgang zu beziehen sind, wobei 1/4 des Wertes für den 90 °-Puls verwendet wird. Die leichten Phasenverschiebungen, die gelegentlich bei 360 ° zu beobachten sind, gehen auf Relaxationseffekte während der Anregung zurück. Eine korrekte Phaseneinstellung ergibt sich ferner für sehr kleine Pulswinkel bei ca. 1/4 des 90 °-Pulses – wenn kein 90 °-Puls erforderlich ist. Kleine Pulswinkel eignen sich ferner zur Analyse der Linienbreite in der Shimkontrolle.

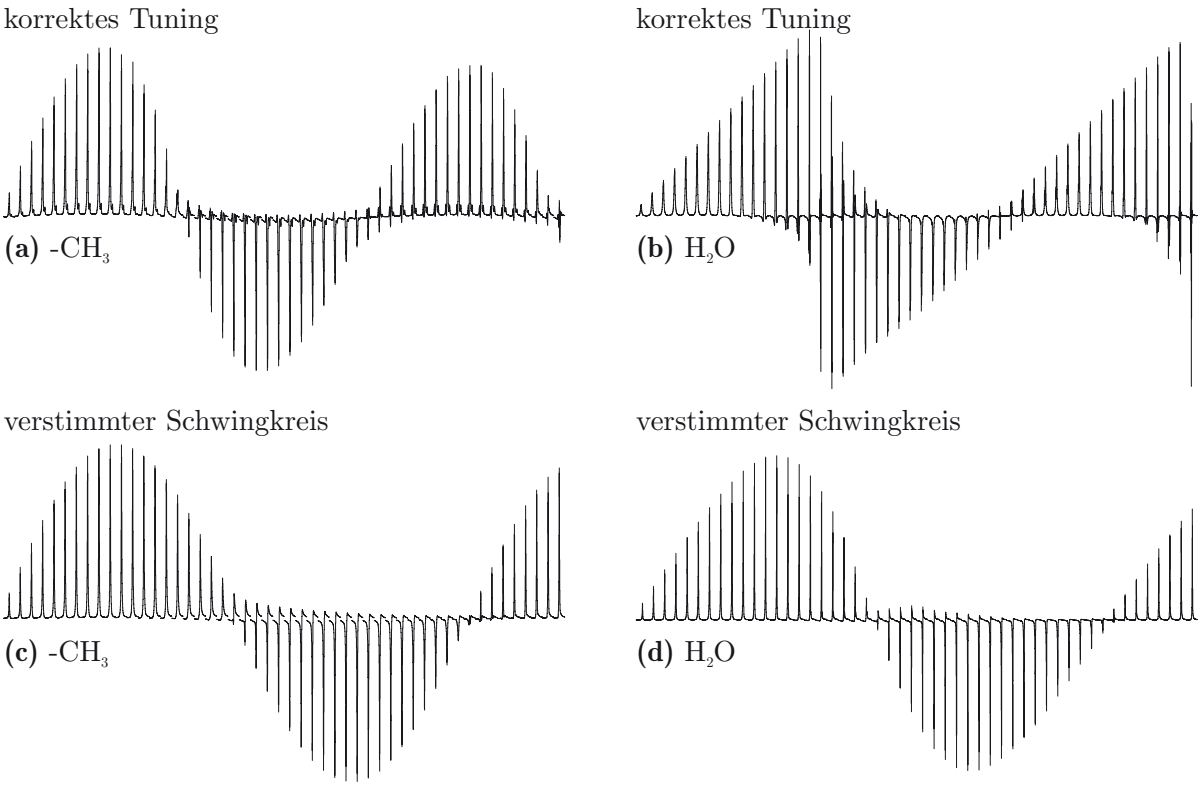

Abbildung 2.3: Pulswinkelvariation für das 400 MHz-Protonensignal (a) und (c) am CH_3-Signal des Amins und (b) bzw. (d) am Wassersignal einer CO_2-gesättigten Lösung von Methyldiethanolamin (MDEA) in Wasser bei $T = 293\,\mathrm{K}$ und $p = 0{,}1\,\mathrm{MPa}$. Oben: Korrektes Tuning, 90 °-Pulswinkel 5,7 μs, Unten: Stark verstimmter Schwingkreis führt zu einer Reduktion des Radiation Damping bei hinnehmbarer Verlängerung der Pulszeiten.

In Abbildung 2.3c und 2.3d ist auch zu erkennen, daß sich die Effekte des Radiation Damping durch bewußtes Verstimmen des RF-Schwingkreises weitestgehend vermeiden lassen. Der 90 °-Pulswinkel wächst dabei von 5,7 μs für den korrekt abgestimmten Schwingkreis auf 12,6 μs an. Es ist zu berücksichtigen, daß die Empfindlichkeit des Probenkopfes mit dem Verstimmen abnimmt, was in technischen Mischungen in Anbetracht der hohen Konzentrationen jedoch akzeptiert werden kann. Für weniger konzentrierte Analyten in Proben

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

mit Radiation Damping bei den Lösungsmittelsignalen (z. B. Wasser) mag das Vorgehen nicht immer akzeptabel sein. Das Vertunen ist jedoch dann angeraten, wenn bestimmte Pulssequenzen mit 90 °- und 180 °-Pulswinkeln benötigt werden. Eine gute Alternative ist die Verwendung sehr kleiner Anregungswinkel, bei denen Radiation Damping noch nicht in Erscheinung tritt. In der Literatur werden auch Probenköpfe mit veränderter Kopplung der RF-Schwingkreise beschrieben, die das Radiation Damping vermeiden und dennoch keine Empfindlichkeitseinbußen zeigen [Pic95].

Die durch Radiation Damping hervorgerufenen Signalverbreiterungen werden oft von einer nichtlinearen Phasenverschiebung begleitet, da das induzierte Wechselfeld B_{RD} gegenüber dem B_1-Feld um 90 ° phasenverschoben ist. Die betroffenen Signale lassen sich bei der Prozessierung dann nicht mehr befriedigend linear phasenkorrigieren (vgl. Kapitel 2.4.2). Besonders ungünstig wirkt sich dieses in wäßrigen Proben aus, z. B. in biologischen Systemen zur Untersuchung der Struktur und Dynamik von Proteinen, für die eine effektive Wasserunterdrückung wichtig ist. Phasenverschiebungen führen dort oft zu residuellen Wassersignalen mit Phasenshift.

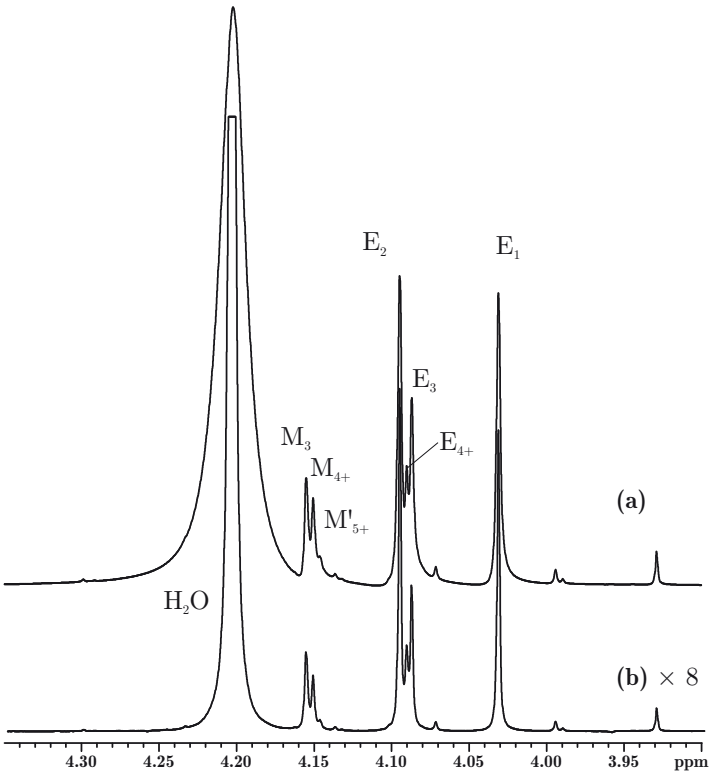

Abbildung 2.4: Aufhebung des nichtlinearen Phasenshift beim Wassersignal in einer Lösung von 34,01 Gew.-% Formaldehyd in Wasser durch gezieltes Verstimmen des Schwingkreises. 400-MHz-^{1}H-Spektrum bei $T = 293\,\mathrm{K}$ und pH 2,0: (a) NMR-Spektrum im abgestimmten Schwingkreis (vertikal nach oben verschoben), (b) um etwa Faktor 8 vergrößert dargestelltes NMR-Spektrum im verstimmten Schwingkreis (vgl. Kapitel 5.2.3 zur Signalzuordnung).

In einem Anwendungsbeispiel (siehe Abbildung 2.4) führt Radiation Damping zu einem nichtlinear phasenverschobenen Wassersignal, das die Quantifizierung der benachbarten Methylengruppen der Formaldehydspezies verhindert, die in diesem Beispiel angestrebt wurde (vgl. Kapitel 5). Das gezielte Verstimmen des RF-Schwingkreises führt auch hier zu schmaleren Signalen und zur Aufhebung des Phasenshifts. Es konnte durch vergleichende

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.

Integration aller Signale gezeigt werden, daß die Signalverhältnisse der Methylgruppen durch die Veränderung des RF-Schwingkreises nicht beeinflußt werden und sich sicher quantifizieren lassen.

2.2.5 Probenkonsistenz

Hinsichtlich der chemischen Eigenschaften und Korrosivität der zu untersuchenden Proben sind der Online-NMR-Spektroskopie nur wenig Grenzen gesetzt. Wäßrige Lösungen mit bis zu 20 Gew.-% Schwefelsäure, annähend reine Essigsäure, konzentrierte Salpetersäure sowie stark alkalische Lösungen wurden in der vorliegenden Arbeit auch bei erhöhten Temperaturen bis zu 400 K ausgiebig untersucht. Einschränkungen können durch die Wahl des Materials der Transportleitungen ergeben, die meist aus dem Kunststoff PEEK (Polyetheretherketon) gefertigt sind. Hier sind Unverträglichkeiten nur zu wenigen hochkonzentrierten organischen und anorganischen Säuren, Ethern und einigen chlorierten oder sulfonierten Verbindungen bekannt. Es hat sich dabei gezeigt, daß auch solche Lösungen noch hinreichend gute NMR-Spektren ergeben, die durch eine zusätzlich auftretende feste oder flüssige Phase dispergieren, besonders bei der ^{13}C-NMR-Spektroskopie (vgl. Kapitel 5.7.1).

Hinsichtlich der Viskositäten der Proben sind der NMR-Spektroskopie Grenzen gesetzt. Zum einen muß die Probe noch hinreichendes Fließverhalten aufweisen, um mit akzeptablem Vordruck durch die Probenleitungen transportiert zu werden. Zum anderen ist auch die Linienbreite der NMR-Signale von der Beweglichkeit der Probenmoleküle abhängig (vgl. Kapitel A.2.3).

2.3 Hochauflösende NMR-Spektroskopie an reagierenden Mischungen

In der überwiegenden Zahl der Fälle kommt es bei der Betrachtung chemischer Reaktionen neben der Umsetzung der Komponenten zu beträchtlichen Veränderungen der physikalisch chemischen Eigenschaften der Probe, wie. z. B. der magnetischen Suszeptibilität, dem pH-Wert, oder der Elektrolytkonzentration. Es lag daher anfangs die Befürchtung nahe, die sich verändernden Eigenschaften könnten sich während des Ablaufs der Messungen zunehmend negativ auf die Qualität der NMR-Spektren auswirken, die empfindlich mit den genannten Parametern zusammenhängt. Die eingesetzten Durchfluß-NMR-Meßköpfe haben diese Befürchtungen jedoch zerstreut. Durch die vorgegebene Form der Probenzelle haben die sich verändernden Parameter einen erstaunlich geringen Einfluß auf die Spektrenqualität – ein großer Vorteil gegenüber der Verwendung herkömmlicher Röhrchenprobenköpfe für die NMR-Spektroskopie an technischen Mischungen.

Solvatochrome Signalshifts von Proben-, Referenz- und Lösungsmittelsignalen durch die sich verändernde Lösungsmittelumgebung oder veränderten Austausch acider Protonen (vgl. Kapitel 9.2.1) können jedoch zu beträchtlichen Signalverschiebungen im Spektrum während einer ablaufenden Reaktion führen, wobei vereinzelt auch Signalüberlagerungen in Kauf genommen werden müssen. Abbildung 2.5 demonstriert einen Extremfall für eine solche Verschiebung im Rahmen der Reaktionsverfolgung von formaldehydhaltigen Mischungen (vgl. Kapitel 5).

Dieses Werk ist copyrightgeschützt und darf in keiner Form vervielfältigt werden noch an Dritte weitergegeben werden.
Es gilt nur für den persönlichen Gebrauch.