РАЗРАБОТКА ДАТЧИКА ROYAL HFX

А.Зенс, Р.Крауч, Т.Бергерон, М.Фрей, JEOL USA Inc.

УДК 543.429.23; ББК 02.00.16

Т.Миямото, А.Номура, Ю.Хорино, Т.Нишида, JEOL RESONANCE Inc.

В статье сообщается о разработке датчика ЯМР для ядер ^1H , ^{19}F , X. Использована схема с применением магнитной связи для гибкого управления экспериментом, когда наблюдается одно из трех ядер, а два других – развязаны. Установлено, что реализация этой схемы в обычном датчике ЯМР обеспечивает преимущества по сравнению с методами емкостной связи. Широкие спектральные возможности такого датчика позволяют исследовать структуру почти всех типов химических веществ, содержащих ядра ^1H и ^{19}F , что делает его действительно универсальным средством ЯМР-спектроскопии.

Преимущества использования магнитной связи при проведении эксперимента с $^1\text{H}^{19}\text{F}^{13}\text{C}$ описаны Зенсом и соавторами в [1]. В настоящей статье мы описываем расширение этой схемы при разработке первого широкополосного датчика для экспериментов с $^1\text{H}^{19}\text{FX}$.

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ И ТЕОРИЯ

Как указано в работе [1], основной концепцией является использование индуктивной связи для разделения высокочастотного резонанса катушки образца на две моды, соответствующие наблюдаемым частотам для ^1H и ^{19}F . Было установлено, что индуктивная связь превосходит емкостную схему типа использованной Хаазе [2], так как, когда цепь находится в магнитно-развязанном состоянии, минимальная емкость переменных приводит к неприемлемо высоким потерям. В магнитно-связанном режиме индуктивные и емкостные схемы по существу равнозначны.

Используемая в настоящей работе индуктивная схема предусматривает два режима – связанный и развязанный, которые показаны на рис.1 как ортогональные друг другу. Для реализации этой схемы разработаны две катушки. Первая катушка, аналогичная катушке Алдермана и Гранта [3], служит для наблюдения за образцом и обнаружения резонанса спинов, то есть ^1H и ^{19}F . Вторая катушка – вспомогательная или холостая – служит для соединения с катушкой образца и разделяет основную картину резонанса на две моды, резонируя посередине между частотами ^{19}F и ^1H . В связанном режиме магнитные поля вспомогательной катушки и катушки образца взаимодействуют, создавая две моды. Положение их пиков зависит от угла поворота вспомогательной катушки, влияющего на значение параметра k, который характеризует взаимодействие между двумя катушками (рис.3).

На рис.2 обе катушки показаны в непосредственной близости друг от друга. Красная стрелка указывает на-

Рис.1. Схематическое представление двух ортогональных режимов магнитно-связанного контура H/F

Рис.2. Вспомогательная катушка и катушка образца

Рис.3. Взаимодействие вспомогательной катушки и катушки образца

правление поворота вспомогательной катушки для перехода между связанным и развязанным режимами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ^1H И ^{19}F

На рис.4 показана зависимость между вспомогательной частотой и коэффициентом заполнения схемы (CFF) [4]. Коэффициент заполнения схемы является мерой ее эффективности и не зависит от добротности и коэффициента заполнения образца для заданного режима датчика. При этом можно изменять эффективность связанного режима в пользу одного из режимов или одного из ядер. В табл.1 показаны значения длительности 90-градусного импульса $\text{PW}(90)$ и мощности для HFX-зонда в развязанном и связанном режимах. Представленные данные указывают на то, что вспомогательная частота схемы была настроена так, чтобы показатели ^{19}F превышали показатели ^1H . Для связанного режима мы хотели сохранить меньшие значения 90-градусного импульса $\text{PW}(90)$ для ^{19}F , чтобы иметь возможность эффективно наблюдать большую область химического сдвига этих ядер.

Чтобы установить оптимальные значения $\text{PW}(90)$, должен был быть разработан механизм измерения вспомогательной частоты в датчике. Значение вспомогательной частоты в датчике отличается от ее величины вне датчика из-за наличия металлических объектов, таких как экран Фарадея и др. По той же причине вспомогательная частота зависит от ориентации области образца.

На рис.5 показан график S_{11} высокочастотного канала, когда датчик работает в связанном режиме. Обратите внимание, что когда резонанс катушки образца настраивается на более высокую частоту, амплитуда нижнего резонанса уменьшается и перемещается к центру графика. Настройка катушки образца на еще более высокую частоту приводит к аналогичному явлению с более низким резонансом, кото-

Рис.4. Зависимость квадратного корня коэффициента заполнения схемы от вспомогательной частоты. Обратите внимание, что коэффициент заполнения повышается для определенных ядер по мере того, как увеличивается разница вспомогательной частоты и частоты наблюдения

Рис.5. Графики зависимости S_{11} от частоты катушки образца в связанном режиме. При более высокой частоте резонанса катушки образца амплитуда левого резонанса на графиках уменьшается. При переходе на вспомогательную частоту эта амплитуда равна нулю. Графики позволяют определить вспомогательную частоту в связанном режиме

рый сдвигается еще ближе к центру графика с уменьшением амплитуды (рис.5б и 5в). Равная нулю амплитуда соответствует вспомогательной частоте, когда вспомогательная катушка больше не взаимодействует с катушкой образца [5]. Используя этот метод измерения, мы можем определить необходимую частоту вспомогательной катушки в датчике. Как было отмечено выше, обычно мы устанавливаем значение этой частоты несколько выше, чтобы оптимизировать длину 90-градусного импульса $PW(90)$ для ^{19}F по отношению к $PW(90)$ для ^1H в связанном режиме.

На рис.6 показаны детали вспомогательной катушки, сконструированной на базе медного контура, который не компенсируется по чувствительности. Было установлено, что такая катушка не влияет на линейную форму спектра датчика. Форма сапфирового чипа конденсатора [6] была

модифицирована путем механической шлифовки, чтобы он умещался в датчике в пространстве между катушкой образца и экраном Фарадея. Отметим, что модифицированный чип припаян к микросхеме с помощью выравнивающего приспособления (не показано на рис.6).

ТЕСТИРОВАНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Изначально целью проекта было создание стандартного устройства ЯМР, которое бы без снижения скорости обеспечивало датчику JEOL ROYAL дополнительную возможность одновременной развязки ^1H и ^{19}F . В табл.2 приведены данные, полученные для такого датчика. Показательно, что добавление вспомогательной катушки не ухудшило ни один из параметров производительности датчика. Дополнительно потребовалось провести только тестирование

Рис.6. Детали конструкции вспомогательной катушки. Ширина сапфирового чипа уменьшается путем механической обработки. После этого чип (в центре справа) припаивается к катушке с помощью выравнивающего приспособления

Рис.7. Сумматор-делитель с развязкой 90 дБ между каналами ^{19}F и ^1H

Рис.8. Спектр датчика ROYAL HFX

связанного режима работы. Для развязки $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ было необходимо испытание с помощью сумматора-делителя, чтобы гарантировать, что шум от развязки в ^1H или ^{19}F не попадает в другой канал (рис.7). На рис.8 показана линейная форма спектра датчика при анализе однопроцентного CHCl_3 , что важно для обычных 2D-экспериментов, которые позволяют проводить этот датчик.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Рис.9 наглядно демонстрирует возможность развязки датчика ROYAL HFX. Ширина полосы развязки 64 кГц, обо-

Таблица 1. Мощность и длительность 90-градусного импульса PW(90) датчика ROYAL HFX

Мощность	32,5 Вт	32,5 Вт
Наблюдение	^1H	^{19}F
Измерение	PW(90)	PW(90)
Развязанный режим	7,01 мкс	8,67 мкс
Связанный режим	11,17 мкс	9,84 мкс

Таблица 2. Быстродействие датчика ROYAL HFX

Режим наблюдения	PW(90), мкс	Сигнал/шум
^1H развязанный	6,6	893
^1H связанный	9,8	552
^{19}F развязанный	7,7	845
^{19}F связанный	9,4	666
^{31}P , тетрафенил-порфирин	15	156
^{13}C ASTM	12	291
^{15}N , формамид	24	43

значенная с помощью адиабатической развязки, достаточна для всех ядер ^{19}F в этой сложной молекуле. Увеличить ширину полосы позволяет консольный секвенсор

Рис.9. Возможность развязки датчика ROYAL HFX показана на примере молекулы 1, 1, 2, 3, 3, 3-гексафторпропилэтилового эфира. Чтобы отделить ^{19}F от ^1H , используется традиционная развязка с адиабатической последовательностью. При необходимости можно расширить диапазон развязки с помощью консольного секвенсора JEOL JNM-ECZ500R

Рис.10. При проведении экспериментов H/F следует учитывать уровень шума в спектрах при развязке. Спектры ^{31}P и ^{13}C показывают, что уровень шума остается постоянным при переходе от режима без развязки к полной развязке одновременно для ^1H и ^{19}F

JNM-ECZ500R. На рис.10 показано, что уровень шума для ядер ^{31}P и ^{13}C не увеличивается при включении каналов развязки спектрометра. На рис.11 представлена ароматическая область при наблюдении ядер ^{13}C в спектре вориконазола. При одновременной развязке $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ спектр заметно упрощается, позволяя определить структуру. На рис.12 демонстрируется возможность гетероядерной многосвязной корреляционной спектроскопии (HMBC) с развязкой ^{19}F и без таковой при наблюдении ^{15}N .

ВЫВОДЫ

Новый датчик ROYAL HFX впервые обеспечивает гибкость эксперимента в ЯМР-спектроскопии. Никогда еще не было возможно проводить такое число исследований с помощью одного ЯМР-датчика. Простота использования и высокая чувствительность датчика обеспечат химикам улучшенные возможности анализа структуры. Настоящим прорывом стало использование магнитной связи для достижения этих возможностей. Более 30 лет разработчикам не удавалось создать датчик, который обладает такой гибкостью. Теперь

с помощью нового датчика химии могут быстро определять структуру молекул с ядрами от ^{31}P до ^{15}N .

ЛИТЕРАТУРА

1. **Bowyer P., Finnigan J., Marsden B., Taber B., Zens A.** Using magnetic coupling to implement ^1H , ^{19}F , ^{13}C experiments in routine high resolution NMR probes // J. Magn. Reson. Vol. 261. 2015. P. 190–198.
2. **Haase J., Curro N.J., Slichter C.P.** Double resonance probes for close frequencies // J. Magn. Reson. 135. 1998. P. 273–279.
3. **Alderman D.W., Grant D.M.** An efficient decoupler coil design which reduces heating in conductive samples in superconducting spectrometers // J. Magn. Reson. Vol. 36. 1979. P. 447–451.
4. **Taber B., Zens A.P.** Using Magnetic Coupling to Improve the $^1\text{H}/^2\text{H}$ Double Tuned Circuit // J. Magn. Reson. Vol. 259. 2015. P. 114–120.
5. **Marsden B., Lim V., Taber B., Zens A.** Improving the Mass-Limited Performance of Routine NMR Probes using Coupled Coils // J. Magn. Reson. Vol. 268. 2016. P. 25–35.

Рис.11. На примере спектров вориконазола показаны возможности определения структуры при одновременной развязке ^1H и ^{19}F

Рис.12. Датчик ROYAL HFX позволяет выполнять необычные сложные эксперименты. Например, при применении гетероядерной многосвязной корреляционной спектроскопии можно исследовать структуру в режимах ^1H - ^{15}N HMBC и ^1H - ^{15}N HMBC $\{^{19}\text{F}\}$

DEVELOPMENT OF ROYAL HFX PROBE

A.Zens, R.Crouch, T.Bergeron, M.Frey, JEOL USA Inc.

T.Miyamoto, A.Nomura, Y.Horino, T.Nishida, JEOL RESONANCE Inc.

We report in this article the development of a ^1H , ^{19}F , X NMR probe. Here we use circuitry that uses magnetic coupling to do on demand experiments where one of the three nuclei is observed and the other two are decoupled. The implementation of this circuitry in a routine NMR probe was found to be superior to capacitive coupling methods. The full broadband capability of this probe allows for the structure elucidation of nearly all types of chemical species that contain ^1H and ^{19}F nuclei and hence is a truly versatile and routine NMR probe.

The advantages of using magnetic coupling to do ^1H ^{19}F ^{13}C experiment are described by Zens et. al. [1]. In this paper we describe how this circuitry was extended to include ^1H ^{19}F X experiments in the development of the first ^1H , ^{19}F , X broadband probe.

GENERAL CONCEPTS AND THEORY

As described in [1], the basic concept is to use inductive coupling to split the high frequency sample coil resonance into two modes corresponding to the observe frequency for ^1H and ^{19}F . Inductive coupling was found to be superior to a circuit similar to the Haase circuit because the minimum capacitance of the variables in this circuit results in unacceptable losses when the circuit is in the uncoupled mode [2]. The inductive and capacitive circuits are essentially equivalent in the coupled mode.

The inductive circuit used here can be described pictorially as shown in Fig.1, the two distinct modes, coupled and

uncoupled, are shown as being orthogonal to each other. To implement this circuit we have constructed two coils. The first coil is similar to an Alderman – Grant coil [3]. It serves as the sample observe coil and detects the resonance of the spins, i.e. ^1H and ^{19}F . The second coil is what we call the idler coil. This coil is used solely to couple to the sample coil and split the fundamental resonance into two modes. To accomplish this idler coil is resonated half way between the ^{19}F and ^1H resonances. In the coupled mode the magnetic axis of the idler coil overlaps with the magnetic axis of the sample coil creating two modes. The degree of separation of the two peaks depends on the degree of rotation of the idler coil which can increase or decrease the k value, the amount of coupling between the two coils. Fig.3 shows this interaction.

Fig.2 shows the sample coil and idler in close proximity to each other. The red arrow shows that we can rotate the idler coil in a manner that couples and decouples the interaction between the two coils.

Fig.1. Pictorial view of the two orthogonal modes of the magnetically coupled H/F circuit

Fig.2. Sample coil and idler coil in close proximity

Fig.3. Idler coil interaction with the sample coil

PRACTICAL ASPECTS OF OBSERVING AND ^1H AND ^{19}F

Fig.4 illustrates the relationship between the idler frequency and the circuit fill factor (CFF) [4]. The circuit fill factor is a measure of the circuit efficiency and is independent of the Q and sample fill factor for a given mode in the probe. Here one can adjust the efficiency of the coupled mode to favor one mode or nuclei over the other. Table 1 shows the PW(90) values and powers for the HFX probe in both the decoupled and coupled modes. The data here clearly indicates that the idler frequency of the circuit was set to favor ^{19}F performance over ^1H performance. For the coupled mode we wanted to keep the PW(90) values shorter for ^{19}F so as to be able to efficiently observe the larger chemical shift region of ^{19}F .

In order for the idler frequency to be set such that PW(90) values can be adjusted for optimal usage a mechanism to measure the idler frequency in the probe had to be devised. The idler frequency in the probe is different than when it is outside the probe due to the presence of metallic objects like the Faraday screen etc. We have also noted that the idler frequency is dependent on its orientation the sample region for the same reason.

Fig.5 shows the S11 plot of the high frequency channel when the probe is in the coupled mode (Fig.5a). Note here that when the sample coil resonance is tuned to a higher frequency the amplitude of the lower resonance decrease and also moves towards the center of the plot.

Tuning the sample coil to yet a higher frequency results in a similar action with the lower resonance moving further towards the center of the plot and the amplitude moving lower, Fig.5b and Fig.5c. Here when the amplitude goes to zero this is the idler frequency because the idler is no longer interacting with the sample coil [5]. Using this measurement method we can determine the frequency that the idler coil needs to be set at on the bench in order for it to have the correct frequency when it is in the probe.

Fig.4. The square root of the circuit fill factor versus the idler frequency. Note that the fill factor improves for a particular nucleus the further the idler frequency is away from its observe frequency

Fig.5. Plots of coupled mode S_{11} amplitude versus sample coil tune frequency. Note here that the amplitude is decreasing for the left resonance in the plots as the sample coil frequency is moved to a higher frequency. When the left most resonance goes to zero amplitude it will be at the idler frequency. This plot allows us to determine the idler frequency in the coupled mode

As stated earlier we usually set this frequency slightly higher so as to optimize the ^{19}F PW(90) over that of the ^1H PW(90) in the coupled mode.

Fig.6 shows the components used in the construction of the idler coil. Here the idler coil is constructed from a single copper loop that is not compensated in terms of susceptibility. The nonspin line-shape of the probe was found not to be impacted by the presence of this coil. The sapphire chip capacitor [6] shape was modified by the use of a rotary grinding tool so that it could fit in the available space in the probe between the sample coil and the Faraday shield. Note here that the modified chip is soldered to the chip using an alignment fixture (not shown).

Fig.6. Components used for idler coil construction. Note here that the sapphire chip is modified with a grinding tool to a smaller width. This chip (right of center) is then soldered to the single turn coil using an alignment fixture

TESTING AND PERFORMANCE

From the outset the goal of this HFX development project was to produce a routine NMR that had the same performance at the JEOL ROYAL Probe but with the additional capability of simultaneous ^1H and ^{19}F decoupling. Table 2 shows the data accumulated for this probe. What is remarkable here is that none of the routine performance numbers have been impacted by the addition of the idler coil. The only additional test required for the probe are those related to the coupled mode of operation. For $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ decoupling, test with the diplexer combiner are needed to insure that noise from the decoupling in either ^1H or ^{19}F doesn't leak into the other channel. See Fig.7. Fig.8 shows the nonspin line-shape for the

Fig.7. Diplexer combiner with 90 dB of isolation between the ^{19}F and ^1H channels

Fig.8. Non-spin line-shape spectrum for ROYAL HFX probe

probe on 1% CHCl_3 . This is important to emphasize for the routine 2D experiments that this probe enables.

APPLICATIONS DATA

Fig.9 clearly shows the decoupling capability of the ROYAL HFX probe. The 64 kHz of decoupling bandwidth indicated using adiabatic decoupling is sufficient to decouple all the ^{19}F nuclei in this challenging molecule. Additional band width can be achieved by using the JNM-ECZ500R console sequencer. In Fig.10 we show that the noise floor for ^{31}P and ^{13}C observe nuclei is not increased as we turn on the decoupler channels of the spectrometer. Fig.11 shows the aromatic region ^{13}C observe

Table 1. Power and PW(90) data for ROYAL HFX probe

Power	32.5 W	32.5 W
Observe	^1H	^{19}F
Measurement	PW(90)	PW(90)
Uncoupled	7.01 μs	8.67 μs
Coupled	11.17 μs	9.84 μs

Table 2. ROYAL HFX probe performance data

Observe mode	PW(90), μs	S/N
^1H Uncoupled	6.6	893
^1H Coupled	9.8	552
^{19}F Uncoupled	7.7	845
^{19}F Coupled	9.4	666
^{31}P TPP	15	156
^{13}C ASTM	12	291
^{15}N Formamide	24	43

spectra of Voriconazole. With simultaneous $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ decoupling the spectrum is clearly simplified allowing for structure verification. In Fig.12 we demonstrate the ability to acquire HMBC with and without ^{19}F decoupling while observing ^{15}N .

Fig.9. Here we are emphasizing the decoupling capability of the new ROYAL HFX Probe. The 1,1,2,3,3,3-Hexafluoropropyl ethyl ether molecule offers a decoupling challenge for ^{19}F . Here we use a conventional decoupling adiabatic sequence to decouple ^{19}F from ^1H . However, if needed we can extend this decoupling range by using the sequencer capabilities of the JEOL JNM-ECZ500R console

Fig.10. One of the important things to watch for in doing H/F experiments is the noise level in the spectra while decoupling. In these ^{31}P and ^{13}C observe spectra you can see that the noise floor remains constant while going from no decoupling (noise floor X3) to full decoupling with ^1H and ^{19}F simultaneously

CONCLUSION

The new ROYAL HFX Probe provides on demand capability which is a first in NMR. Never before have so many experiments been available in one NMR probe. The ease of use and sensitivity of the probe will allow chemist greater structure elucidation capabilities in a convenient and easy to use format. The use of magnetic coupling to achieve this capability was a breakthrough. For more than 30 years probe builders have struggled to build a probe that has this on demand capability. Now with this new capability chemist can quickly determine the structure of a much wider list of molecules that extends from ^{31}P to ^{15}N observe nuclei.

REFERENCES

1. **Bowyer P., Finnigan J., Marsden B., Taber B., Zens A.** Using magnetic coupling to implement ^1H , ^{19}F , ^{13}C

experiments in routine high resolution NMR probes. J. Magn. Reson. Vol. 261. 2015. P. 190–198.

2. **Haase J., Curro N.J., Slichter C.P.** Double resonance probes for close frequencies. J. Magn. Reson. 135. 1998. P. 273–279.
3. **Alderman D.W., Grant D.M.** An efficient decoupler coil design which reduces heating in conductive samples in superconducting spectrometers. J. Magn. Reson. Vol. 36. 1979. P. 447–451.
4. **Taber B., Zens A.P.** Using Magnetic Coupling to Improve the $^1\text{H}/^2\text{H}$ Double Tuned Circuit. J. Magn. Reson. Vol. 259. 2015. P. 114–120.
5. **Marsden B., Lim V., Taber B., Zens A.** Improving the Mass-Limited Performance of Routine NMR Probes using Coupled Coils. J. Magn. Reson. Vol. 268 2016 P. 25–35.

Fig.11. The ability to simultaneously decouple both ^1H and ^{19}F as a structure elucidation tool is exemplified by these spectra of Voriconazole

Fig.12. The ROYAL HFX probe has the ability to do unusual complex experiments on demand. Here we show the HMBC plots for ^1H - ^{15}N HMBC and ^1H - ^{15}N HMBC(^{19}F) further illustrating the structural elucidation capability of the ROYAL HFX Probe