

— XXVIII. Országos Tudományos Diákköri Konferencia —
— Kémiai és Vegyipari Szekció —
— Szeged, 2007. április 2-4. —

SZALAY ZSÓFIA

Folyamatszimulációs módszer kidolgozása
összetett spinrendszerek dinamikus NMR
spektrumának számolására

Témavezető: Rohonczy János
ELTE Szervetlen Kémiai Tanszék



———— Eötvös Loránd Tudományegyetem —————
———— Természettudományi Kar —————

Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	3
Hőmérsékletfüggő NMR spektrumok szimulációja.....	4
A hőmérsékletfüggő NMR spektroszkópia.....	4
Néhány szó az NMR spektroszkópiáról.....	4
Dinamikus NMR.....	6
Dinamikus NMR spektrumok szimulációja.....	8
„Statikus” NMR spektrumok számolása.....	8
A sűrűségmátrix-módszer.....	10
Közismert DNMR spektrumot számoló programok és jellemzőik.....	12
Az MC-DNMR program elméleti háttere.....	15
A dinamikus jelenség statisztikus leírása.....	15
A dinamikus jelenség értelmezése a vektormodell keretein belül.....	15
Az időskála felosztása.....	17
Általánosítás csatolt spinrendszerekre.....	19
Bázis- és sajátfüggvények.....	19
Dinamikus fid illetve spektrum számolása.....	22
Cserepontok kezelése több mag esetén.....	25
A kifejlesztett program néhány jellemzője.....	27
Általános jellemzők.....	27
A program alapszerkezete.....	30
Lokális osztályok és eljárások.....	30
Megosztás több processzoron.....	34
Gyakorlati példák.....	36
Kinetikai teszt: szimuláció egy magra.....	36
Vektormodell tesztje: AB spinrendszer.....	37
N,N-dimetil-acetamid.....	38
Anilinszármazék szimulációja.....	40
Izopropil-csoport szimulációja.....	41
Összefoglalás.....	44
Felhasznált irodalom.....	46

Bevezetés

Az NMR spektrumok szimulációja (kémiai eltolódások és csatolási állandók alapján) első ránézésre egyszerűnek tűnhet, mivel az elektronszerkezet-számításoktól eltérően a Hamilton-operátor véges bázison reprezentálható. Ez a bázis n db feles spinű mag esetén 2^n méretű, tehát 10-15 magnál nagyobb rendszerekre már csak speciális esetekben (molekulaszimmetriát figyelembe vevő egyszerűsítésekkel) számolható ki a spektrum. Még ennyi mag is memóriakapacitás-problémát okoz olyan esetekben, amikor a vizsgált rendszerben valamilyen magcsere folyamat játszódik le és annak időállandója összemérhető a spektrum detektálási idejével. E csere folyamatok eredményeként az NMR spektrumok jellegzetes hőmérsékletfüggő jelalakváltozást mutatnak. E jelenségek vizsgálatával és leírásával foglalkozik a dinamikus NMR spektroszkópia. Ezen esetekben a szokásos időfüggetlen Schrödinger-egyenlet helyett az időfüggőt kell megoldani, amelyhez az ún. sűrűségmátrix-formalizmust alkalmazzák. Ekkor a megoldandó egyenletrendszer a Hilbert-tér helyett (amelynek dimenziója 2^n) Liouville-térben írható fel, amelynek dimenziója 2^{2n} . Ennek köszönhetően a spektrumszimuláló programok fejlesztésének fő iránya a sűrűségmátrix effektív méretének csökkentésére irányul (pl nulla elemek elhagyása, szimmetria kihasználása).

Jelen dolgozat témája egy olyan, folyamatszimuláción alapuló DNMR spektrumok szimulációjára alkalmas program kifejlesztése, amely lényegesen kisebb memóriaigényű a korábbiaknál, és így alkalmas sokkal nagyobb spinrendszerek számolására is. Ez elsősorban annak köszönhető, hogy a szimuláció algoritmusai alapjaiban eltér a hagyományos programokétól. A csere folyamatok félig fenomenologikus - félig kvantummechanikai megközelítése helyett a rendszer statisztikus viselkedését modellezve, a nagy számok törvénye alapján becsüli meg a kísérleti spektrumot. Így a teljesíthetetlenül nagy memóriaigény elfogadható mértékűre csökken, megnő viszont a számoláshoz szükséges idő. A processzorok fejlődése és több gépen való párhuzamosítás lehetősége jelentősen lerövidítheti az ilyen futtatások idejét. Ez utóbbi lehetőség kihasználására az elkészített programot több processzoron való futásra is alkalmassá tettük.

A dolgozatban először az NMR és DNMR spektroszkópia elméletének néhány idevágó megállapítását tekintjük át. Ezután a közismert szimulációs módszerekről lesz szó. A harmadik részben a kifejlesztett program alapjául szolgáló modell ismertetése és annak elméleti értelmezése következik. Ezután röviden ismertetjük a fontosabb programozástechnikai részleteket. Végül néhány szimulációs példán keresztül szemléltetjük az algoritmus teljesítőképességét.

Hőmérsékletfüggő NMR spektrumok szimulációja

A hőmérsékletfüggő NMR spektroszkópia

Néhány szó az NMR spektroszkópiáról

Az NMR jelenség alapja az, hogy a 0-nál nagyobb spinű magok mágneses tér távollétében degenerált állapotai mágneses térben felhasadnak (Zeeman-felhasadás). Ez a felhasadás a mag I mágneses momentuma esetén $2I + 1$ energiaszintet eredményez, amelyek egymástól azonos távolságra vannak. Tehát feles spinű mag esetén (és a továbbiakban csak ezekről lesz szó) két megkülönböztethető spinállapot keletkezik, amelyeket α és β állapotoknak nevezünk. A felhasadás mértéke

$$\Delta E = \hbar \gamma_N B \quad (1)$$

ahol B a külső mágneses tér nagysága és \hbar a Planck-állandó. A γ_N giromágneses faktor az adott izotópra jellemző anyagi állandó. A $\Delta E = h\nu$ összefüggés szerint, az energiakülönbségnek megfelelő ν frekvencia a mágneses tér nagyságával arányosan nő, tipikusan MHz nagyságrendbe esik. A B mágneses tér nem egyezik meg a spektrométer B_0 homogén mágneses terével, mivel azt a mag körüli elektronfelhő leárnyékolja, módosítja. Az árnyékolás is arányos a B_0 térrel, tehát az energiakülönbség a következő képlettel írható le:

$$\Delta E = \hbar \gamma_N B_0 (1 - \sigma) \quad (2)$$

ahol σ a kémiai árnyékolási tényező (tenzor, ami oldatban skalárként kezelhető). Ez tipikusan 10^{-6} nagyságrendű, ezért ppm-ben szokás megadni. A gyakorlati NMR paraméterek között az árnyékolás helyett kémiai eltolódást szokás megadni, aminek képlete:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_L} = \sigma_{ref} - \sigma \quad (3)$$

ahol, ν az adott mag, ν_{ref} a referencia Larmor-frekvenciája, ν_L pedig a mag rezonanciafrekvenciája.

Az NMR spektroszkópiában az elektronfelhő magspinre gyakorolt hatása mellett a spinek egymással való kölcsönhatását is figyelembe kell venni. Ezek a kölcsönhatások a különböző csatolási állandókkal (pl. dipoláris, spin-spin, kvadrupol csatolás) írhatók le. Az oldat NMR-ben ezek közül elsősorban a spin-spin csatolás mérhető, ennek mérőszáma a csatolási állandó (J_{ij}) [1].

Az ún. vektor-modellben [1] a spinállapotokat ($I = 1/2$ esetén α és β állapotot) vektorokkal szimbolizáljuk, amelyek hossza $\hbar\sqrt{I(I+1)}$. Ezek mágneses térben úgy állnak be, hogy z-

irányú vetületük $I_z = m\hbar$. Ez megfelel annak, hogy az I és I_z kvantummechanikai impulzuszómomentum-operátorok sajátértékei $\hbar\sqrt{I(I+1)}$ illetve $m\hbar$ ($m = -I, -I+1, \dots, I-1, I$). Mivel a I operátor komponensei egymással nem kommutálnak, a (mágneses tér iránya által kitüntetett) z irány sajátállapotai nem sajátállapotai I_x és I_y operátoroknak. Emiatt a vektorok x és y komponense a z mellett meghatározhatatlan, ezek az xy sík bármely irányába állhatnak, így az adott spinkvantszámhoz tartozó vektorok egy kúp felszínén helyezkednek el. Továbbá, ezek a vektorok nem „állnak”, mivel forgatónyomaték hat rájuk mágneses momentumuk miatt. Ennek megfelelően mindkét kúpon ν_L frekvenciával precesszálnak (azonos irányba), ahol a Larmor-frekvencia:

$$\nu_L = \gamma_N B_0 (1 - \sigma) \cdot (2\pi)^{-1}. \quad (4)$$

Észrevehető, hogy $\Delta E = h\nu_L$, ahol ΔE a két állapot energiájának különbsége.

A továbbiakban, az egyszerűség kedvéért vizsgáljunk egyetlen izolált magot¹. Ilyenkor a két állapotot α ($m = 1/2$) és β ($m = -1/2$) szimbólummal szokás jelölni. A modell szerint mágneses térben az egyes magoknak megfelelő vektorok két kúp mentén helyezkednek el. Ezek populációja termodinamikai egyensúlyban a Boltzmann-statisztika szerint:

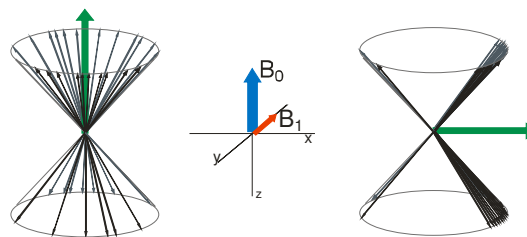
$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right) \quad (5)$$

ahol N_α és N_β a két szint populációja, ΔE a fent leírt (pozitív) energiakülönbség, k_B a Boltzmann-állandó, T a hőmérséklet. A vektorok eredője a makroszkópikus mágnesezettség vektor (M). Ez egyensúlyban z irányú és hossza (5) egyenlet szerint nem nulla, ugyanakkor másik két komponense az egyenletes eloszlás miatt kiátlagolódik (az xy sík degenerált).

Az NMR mérés során először minden magot gerjesztünk egy B_1 erősségű, ν_L frekvenciájú, pulzussal. A besugárzás hatására két folyamat indul meg: egyrészt a rezonancia miatt lehetségessé válik az átmenet az α és β állapotok között és a két energiaszint populációja adott idő elteltével (90°-os pulzus) kiegyenlítődik. Ezzel párhuzamosan, a B_1 tér hatására megszűnik a degeneráltság az xy síkban, és a vektorok összesöprődnek (1. ábra). Tehát a 90°-os gerjesztést követően az M vektor x irányba mutat, és ezután magára hagyva így precesszálnak tovább.

¹ Ez nem azt jelenti, hogy a rendszerünk egyetlen magból áll, hanem azt, hogy az összes magfajtából csak egyet tekintünk, aminek a kölcsönhatása többivel elhanyagolható.

Ezt a vektort detektáljuk x irányban, aminek eredménye egy szinuszgörbe lenne. A különböző relaxációs folyamatok miatt (ezek részletei meghaladják a jelen dolgozat kereteit) a gerjesztés megszűnését követően fokozatosan visszaáll az egyensúlyi állapot: csökken a vektorok mozgásának koherenciája



1. ábra Spinek vektormodellben egyensúly esetén, valamint B_1 változó mágneses tér jelenlétében.

(*spin-spin* relaxáció, T_2) és visszaáll a Boltzmann-eloszlás (*spin-rács* relaxáció, T_1). Ezek eredményeként a detektált jel (*free induction decay*, *fid*) intenzitása exponenciálisan csökken, a folyamat időállandója T_2^* , a látszólagos relaxációs idő. Ezek az időállandók oldatban jellemzően néhány másodperc nagyságúak. Az így kapott *fid*-ből Fourier-transzformációval kapjuk meg a Lorentz-görbékkel álló spektrumot (a frekvencia függvényét).

Az egyetlen frekvencián kiadott RF pulzus (mivel viszonylag rövid) - függetlenül a kémiai árnyékoláskülönbségektől - a vizsgált izotópfajta összes magját egyszerre gerjeszti, viszont a hosszú detektálás (néhány másodperc) alatt a magokat már különböző, egyedi frekvenciával észleljük. Ennek megfelelően a *fid* exponenciálisan lecsengő szinuszok szuperpozíciója. [1]

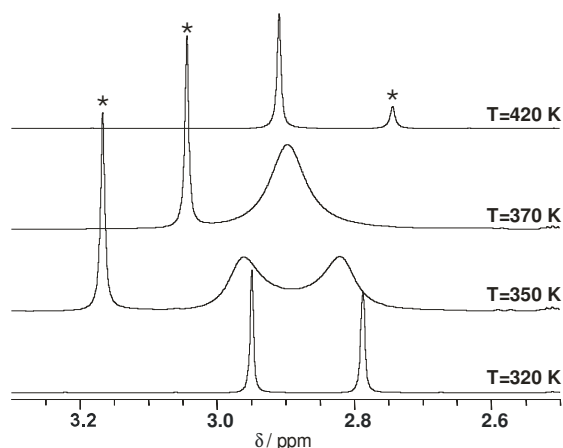
Dinamikus NMR

Az előző fejezetben, amikor kijelentettük, hogy egyetlen mag *fid*-je lecsengő szinuszgörbe, feltételeztük, hogy a detektálás ideje alatt nem változik meg a két spinállapot energiakülönbsége, vagyis a (4) egyenlet szerint a σ árnyékolási tényező állandó. Előfordulhat azonban, hogy a mag körüli elektronfelhő megváltozik, azaz a mag valamilyen „kémiai” reakcióban vesz részt. Ez lehet például egy kötés körüli forgás, izomerizáció, vagy bármilyen egyéb egyensúlyi reakció (pl. sav-bázis egyensúlyban proton disszociáció). Ha egy ilyen reakció sebességi együtthatója (k) nagyságrendekkel kisebb, mint a látszólagos relaxációs idő reciproka (azaz a mérés időskálájához viszonyítva a reakció lassú), akkor mindkét reaktáns (izomer stb.) spektrumát külön detektáljuk az egyensúlyi összetételnek megfelelő intenzitásarányban. Amennyiben k nagyságrendekkel nagyobb, mint $1/T_2^*$, azaz a reakció gyors, akkor nem tudunk különbséget tenni a specieszek között és a szinuszok átlagát detektáljuk (például szabadon forgó metil-csoport három „ekvivalens” hidrogénje, vagy vizes oldatban a savas protonok vízzel összeolvadó jele). A két szélsőséges eset között nyilvánvalóan van átmenet, amikor a k és $1/T_2^*$ összemérhető, ekkor széles, esetleg

alapvonalba vesző, jeleket kapunk [2-3]. Amikor DNMR spektrumok szimulációjáról beszélünk, akkor az ilyen kinetikai folyamatoknak a spektrumok alakjára gyakorolt hatását szeretnénk leírni.

Az NMR spektrumok több okból függhetnek a felvétel hőmérsékletétől. Egyrészt a jelintenzitás a Boltzmann-statisztika miatt a hőmérséklet csökkentésével nő, de ez a jelek intenzitásarányát nem változtatja meg jelentősen, csak a jel/zaj viszony javul. Az oldószer viszkozitásának hőmérsékletfüggő változása a jelek szélességére gyakorol hatást. A kémiai eltolódás is függhet a hőmérséklettől (pl. víz jele a 2. ábrán), de a leglátványosabb az a változás, amikor a hőmérséklet változtatásával a jelek alakja változik meg a spektrumban. Ez akkor következhet be, ha az oldószer (és a spektrométer műszaki) paraméterei által meghatározott hőmérséklettartományon belül egy, az adott molekulát (magot) érintő csere folyamat sebessége annyit változik, hogy az a spektrumban is érzékelhető változást okoz. Ideális esetben a két elkülönülő jeltől a hőmérséklet növelésével eljuthatunk a teljesen össze-

olvadt (kiátlagolt) jelig, de az is elég (lehet), ha csak megkezdődik a jelek kiszélesedése (akár az elkülönülés, akár az összeolvadás irányában). Például az N,N-dimetil-acetamid esetén (2. ábra) alacsony hőmérsékleten két elkülönülő N-metil-jelet detektálunk. A minta melegítésével ezek fokozatosan szélesednek, majd szinte belevesznek az alapvonalba (koaleszcencia), egybeolvadnak, majd az átlagos kémiai eltolódásnál kiemelkednek és végül itt kiélesednek. Ilyen esetekben a vál-



2. ábra Az N,N-dimetil-acetamid ^1H NMR spektruma négy különböző hőmérsékleten (250 MHz készüléken). A *-gal jelölt csúcsok az oldószerben (d_6 -DMSO) oldott víz jelei.

tozás kinetikai paraméterei is meghatározhatók, ha több hőmérsékleten is felvesszük a spektrumot. A legegyszerűbb összefüggés szerint, két szinglett jelet érintő egyetlen csere folyamat koaleszcencia állapotában

$$k_c = \pi \cdot \sqrt{0,5} \cdot \Delta\nu \quad (6)$$

ahol k a sebességi együttható, $\Delta\nu$ a két jel frekvenciájának különbsége [4]. Ebből az Eyring-Polányi egyenlet alapján kölcsönös csere esetén megkaphatjuk a reakció aktiválási szabadentalpiáját a koaleszcenciahőmérsékleten (h , k_B , R a szokásos állandók, $\kappa = 1$, T_c a koaleszcenciahőmérséklet):

$$\Delta G_c^{++} = RT_c \ln \left(\frac{hk_c}{\kappa k_B T_c} \right) \quad (7)$$

Ennek a képletnek nagy hibája, hogy csak abban az esetben használható, ha mindkét jel szinglett, továbbá meg tudjuk állapítani a két elkülönülő jel eltolódását. Ez már önmagában elég speciális helyzetet jelent. A módszer további hibája, hogy a koaleszcencia hőmérsékletének meghatározása is pontatlan, és a kapott mennyiség (ΔG^{++}) még mindig hőmérsékletfüggő. Többféle mágneses térben meghatározva a koaleszcenciahőmérsékleteket már megkaphatjuk az aktiválási paramétereket, de ez sem általánosan alkalmazható megoldás. Bonyolultabb esetekben ezért mindenképpen szükségessé válik a teljes spektrumsorozat szimulációja [5].

A 2. ábrán a csillaggal jelölt csúcsok az oldószerben oldott víz jelei. Ezek kémiai eltolódásának változása hasonló hőmérsékletfüggő cserefolyamat, mint a dimetil-acetamid esetében. A különbség annyi, hogy ennél a folyamatnál nem határozhatók meg a folyamatban részt vevő specieszek, és az összetett egyensúly eredménye a hőmérséklettel változó kémiai eltolódás. Az ehhez hasonló jelenségeket általában nem soroljuk a DNMR jelenségek körébe.

Dinamikus NMR spektrumok szimulációja

„Statikus” NMR spektrumok számolása

A dolgozat tárgya egy olyan program, amely dinamikus NMR spektrumok szimulációjára alkalmas. Ennek számolási módszere a „statikus” körülmények (tehát ahol a detektálás ideje az esetleges cserefolyamatok sebességi állandójával nem összemérhető) között felvett spektrumok számolási módszerére épül, ezért először érdemes áttekinteni ennek fontosabb pontjait.

Az egydimenziós „statikus” NMR spektroszkópia spektrumszámítási módszereit és egyenleteit a 60-es évekre kidolgozták. Az eljárás a szokásos kvantummechanikai formalizmust veszi alapul: az időfüggetlen Schrödinger-egyenlet alapján a rendszer lehetséges sajátállapotainak (ψ_i) energiái a Hamilton-operátor sajátértékei; a jelek frekvenciája ezen energiák különbségeinek felel meg.

Konkrétan a Hamilton-operátor (relaxáció nélkül) a következő alakba írható [4,6]:

$$\hat{H} = \sum_i \nu_i \hat{I}_{zi} + \sum_i \sum_{i < j} J_{ij} \hat{I}_i \hat{I}_j \quad (8)$$

ahol v_i az i mag kémiai eltolódása, J_{ij} az i és j mag közötti csatolási állandó, \hat{I}_k ill. \hat{I}_{zk} a k magra ható impulzus-operátor ill. ennek z irányú komponense. Ez az operátor már Planck-állandóval osztva van, azaz a sajátértékei közvetlenül a frekvenciák lesznek.

A következő lépés a Hamilton-operátor kifejtése egy alkalmas bázison. A természetes bázist az ún. szorzatfüggvények adják, amelyek alakja $\varphi_i = \alpha\alpha\beta\beta\dots\alpha$, azaz olyan spinsajátfüggvény-szorzatok, amelyben a k . tényező a k . mag spinfüggvénye. Ilyen függvényből n darab feles spinű mag esetén 2^n van, ami ugyan véges teljes bázis (ellentétben az elektronszerkezet-számításoknál használt végtelen vagy nem teljes bázisokkal), de exponenciálisan nő a rendszer méretével, ami általános esetben jelentősen korlátozza a rendszer méretét (20 magra - pl. 20 csatoló hidrogént tartalmazó molekulára – kb. 10^6 méretű bázist jelent, amin a Hamilton-operátor mátrixának memóriagigénye kb. 4 Tb lenne egyszerűsítések nélkül).

Az impulzusmomentum-operátorok hatása a bázisfüggvényekre egyszerű szabályokhoz vezet, amelyek alapján a szorzatbázison a Hamilton-operátor mátrixának elemei a következőképpen alakulnak:

$$H_{kk} = \langle \varphi_k | \hat{H} | \varphi_k \rangle = \sum_i m_i v_i + \sum_i \sum_{i < j} J_{ij} D_{ij} \quad (9)$$

és az offdiagonális elemekre:

$$H_{kl} = H_{lk} = \langle \varphi_k | \hat{H} | \varphi_l \rangle = \sum_i \sum_{i < j} J_{ij} F_{ij} \quad (10)$$

ahol $D_{ij} = 1$ illetve -1 , ha a k . bázisfüggvényben az i . és a j . spinfüggvény paralel ill. antiparalel és $F_{ij} = 1$, ha a k . és l . bázisfüggvény eredő spinkvantumszáma azonos és pontosan az i . és a j . spinfüggvényben különböznek, egyébként nulla [4]. Ezek alapján könnyen belátható, hogy a mátrixnak csak azon H_{ij} elemei lesznek nullától különbözőek, ahol a φ_i és a φ_j bázisok eredő spinkvantumszáma azonos (azaz azonos számú β -t tartalmaznak). Tehát, ha a bázisfüggvényeket eredő spinkvantumszám szerint csoportosítjuk, akkor a mátrix szerkezete blokkdiagonális lesz, és a sajátvektorok is az egyes blokkokhoz rendelhetők lesznek. Ennek megfelelően beszélhetünk adott *szinthez* tartozó (adott eredő spinkvantumszámú) bázis ill. sajátfüggvényekről.

A blokkdiagonális alak másik előnye, hogy ezzel némi memóriaterület spórolható. Ugyanis nem kell egyszerre a teljes mátrixot a memóriában tárolni, elég egy blokkot, amelyhez n darab mag esetén a k . szinten $\binom{n}{k}$ méretű bázis tartozik. Ezt a nyereséget azonban nem szabad

túlbecsülni, a 3. ábrán látható, hogy a legnagyobb ($k = n/2$) bázis mérete ugyanúgy exponenciálisan nő, mint a teljes mátrix esetén (csak az alap 2 helyett 1,9).

Az előbbiek alapján felépített mátrix diagonalizálásával megkapjuk a rendszer sajátállapotait (ψ_i) és a hozzájuk tartozó energiákat (frekvenciákat). A spektrum szimulációjához szükség van még az intenzitások kiszámítására:

$$A_{kl} = \left| \langle \psi_k | \hat{I}_+ | \psi_l \rangle \right|^2 \quad (11)$$

ahol \hat{I}_+ az ún. léptető (gerjesztő) operátor (i az imaginárius egység):

$$\hat{I}_+ = \hat{I}_x + i\hat{I}_y = \sum_j \hat{I}_{xj} + i\hat{I}_{yj} \quad (12)$$

Az egy maghoz tartozó léptetőoperátor hatása a két spinfüggvényre (j ill. k csak azt szimbolizálja, hogy azonos ill. különböző maghoz tartoznak, φ a tetszőleges bázisfüggvény lehet):

$$\hat{I}_{+j} |\alpha_j\rangle = 0 \text{ és } \hat{I}_{+j} |\beta_j\rangle = \alpha_j \text{ illetve } \hat{I}_{+j} |\varphi_k\rangle = 0. \quad (13)$$

Mivel a bázisfüggvények is és a sajátfüggvények is ortonormált bázist alkotnak, az átmenet tiltott, amennyiben a két sajátfüggvénynek nincs olyan komponense, amelyik pontosan egy bázisfüggvényben tér el. Mivel a Hamilton-operátor mátrixa totálspinkvantszám szerint blokkdiagonális, az átmenetek csak a szomszédos szintek között lehetnek megengedettek ($\Delta I_{tot} = 1$). A konkrét intenzitásokat, ezek figyelembe vételével, a (11) egyenlet alapján lehet kiszámítani [4].

A sűrűségmátrix-módszer

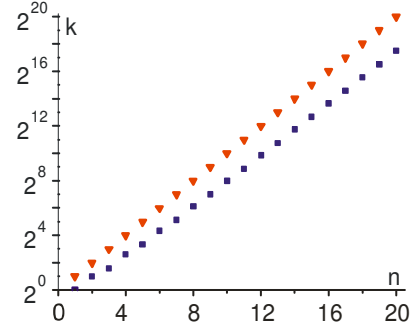
A hőmérsékletfüggő NMR-spektrumok számolása a statikushoz képest csak egyetlen bonyodalmat jelent: a folyamatok időbeli lefolyása miatt a rendszer időfüggő Schrödinger-egyenletét kell megoldani [5,7]:

$$i\hbar \frac{\partial \psi_i}{\partial t} = \hat{H} \psi_i \quad (14)$$

ahol a ψ_i sajátfüggvények már az időtől is függenek (tehát ezek nem azonosak az előző részben ψ -vel jelölt függvényekkel).

A dinamikus NMR spektrumok szimulációjára általánosan elterjedt módszer az sűrűségmátrix formalizmuson alapul. Ennek központjában a sűrűségmátrix áll:

$$\rho = \frac{1}{N} \sum_j |\psi_j\rangle \langle \psi_j| \quad (15)$$



3. ábra A legnagyobb méretű mátrix dimenziója a rendszer méretének függvényében: a teljes Hamilton-mátrix (piros) és blokkdiagonális felbontással (kék) logaritmusos skálán.

azaz

$$\rho_{kl} = \frac{1}{N} \sum_j \langle \varphi_k | \psi_j \rangle \langle \psi_j | \varphi_l \rangle = \frac{1}{N} \sum_j c_{jk} c_{jl}^* \quad (16)$$

feltéve, hogy a sajátvektorok ortonormáltak és

$$\psi_p = \sum_f c_{pf} \varphi_f. \quad (17)$$

Ekkor az \hat{I}_+ operátorok várhatóértékét (ami maga a spektrum) a következő összefüggés adja:

$$Y(\nu) = \text{Trace}(\rho \cdot \hat{I}_+). \quad (18)$$

Az egyenletben az ismeretlen a sűrűségmátrix. Ez a Liouville-Neumann-egyenlet megoldásával kapható meg:

$$i\hbar \frac{\partial \rho}{\partial t} = [\rho, \hat{H}_{tot}] \quad (19)$$

Ahol a jobb oldalon a két operátor kommutátora szerepel. A megoldáshoz szükséges Hamilton-operátort ketté szokás választani a statikus spektrumoknál bevezetett, szigorúan kvantummechanikai alagra épülő, izolált spinrendszert leíró \hat{H} operátorra és a környezettel (oldószerrel, más molekulákkal) való kölcsönhatást leíró tagokra. Ez utóbbiak fenomenologikus alapon bevezetett tagok, ezért nincs értelme a kommutátoron belül kezelni őket. Az így kapott differenciál-egyenletrendszer:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -2\pi \cdot i \cdot [\rho, \hat{H}] + \hat{R}\rho \quad (20)$$

ahol az \hat{R} operátor alakja a relaxációs modelltől függ. Ez írja le az összes mechanizmus szerinti relaxációt és a kémiai változásokat. Az ebből levezethető differenciál-egyenletrendszer (a legelterjedtebb Wangness-Bloch-Redfield-féle fenomenologikus relaxációs modell szerint [8]):

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -2\pi \cdot i \cdot [\rho, \hat{H}] + \frac{\rho^0 - \rho}{T_1} + \frac{\rho}{T_2^*} + \sum_r \frac{\rho^{r_2} - \rho^{r_1}}{\tau_r} \quad (21)$$

ahol ρ^0 a sűrűségmátrix a $t = 0$ pillanatban, T_1 és T_2^* a már bevezetett spin-rács és spin-spin relaxációs idők, az r indexű összegzés a lehetséges reakciókra vonatkozik, az egyes reakciók időállandója τ_r , a számlálóban szereplő két mátrix pedig a kicserélődés előtti (r_1) és utáni (r_2) állapot sűrűségmátrixát jelöli. Az egyenletrendszer ismeretlenje a ρ mátrix, amelynek mérete $2^n \times 2^n$. Ezt a mátrixot egyetlen 2^{2n} méretű „szupervektorba” rendezve áttérhetünk a Liouville-térbe. Itt a differenciálegyenletrendszer alakja:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -i \cdot (L_0 + L_1)\rho + R(\rho - \rho^0) + X\rho \quad (22)$$

ahol az L_0 , L_1 , R és X a időfüggő és az időfüggetlen statikus („izolált”) Hamilton-operátor, valamint a relaxációs és a kicserélődési operátorok szuperoperátor megfelelői. Kémiai egyensúlyt feltételezve élhetünk a kvázistacionárius közelítéssel [9], azaz:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 = (L + R + X)\rho - C \quad (23)$$

ahol C tartalmazza a korábban definiált operátorok hatását ρ -tól független tagokra. Ennek a lineáris egyenletrendszernek a megoldása szolgáltatja az eredményt, azaz a ρ sűrűségmátrixot, amelyből a (18) egyenlet alapján számolható a spektrum. Ez gyakorlatilag az $(L + R + X)$ mátrix diagonalizálását jelenti, aminek mérete (alapértelmezés szerint) $2^{2n} \times 2^{2n}$.

A számolás időigénye megfelelő algoritmussal rövidíthető (pl. az L mátrix frekvenciafüggő, de mégsem kell minden frekvencián újradiagonalizálni [7]), a memóriaigény azonban már nagyobb probléma. A statikus spektrumok számolásánál láttuk, hogy az ottani H mátrix blokkdiagonális. Ez a tulajdonsága természetesen itt is megmarad, tehát az eredő spinkvantumszám szerint itt is blokkokra bomlik a mátrix. Ez a nyereség, amint azt az 3. ábra mutatja, csupán egy-két további magot adhat a rendszerhez. A nagy memóriaigény a módszer legnagyobb hátránya és általában a dinamikus NMR spektrumok szimulációjának legfőbb gátja. Például, már egy olyan egyszerű molekula, mint a glükóz ^1H NMR spektrumait sem lehet ezzel a módszerrel szimulálni, mivel a rendszerben csak a két anomer hatos gyűrűt feltételezve $7 \times 2 = 14$ magot jelent. Azért kell megszorozni kettővel, mert a sűrűségmátrix módszernél minden magot bele kell számítani a spinrendszerbe, ami valamelyik komponensben benne van. Tehát a glükóznál mind a hét hidrogén a két állapotban külön számít. (Csak a hét C - H hidrogén számít, mivel nehézvízes oldatban az O - H hidrogének jelei a vízzel összeolvadnak, mintha nem is a molekulához tartoznának.) Így a teljes mátrix mérete 10^{16} nagyságrendbe esik, ami egyszerűsítés után is 10^8 nagyságrendet jelent, ami már önmagában Gb-nyi memóriát igényel. Ha már nem csak ezt a két izomert szeretnénk figyelembe venni, vagy nem vizes oldatban lett felvéve a spektrum, a mátrix mérete is nő (a redukált mátrix is 10^{15} méretű 2×12 magra).

Közismert DNMR spektrumot számoló programok és jellemzőik

Az ismertetett elven működő NMR spektrumokat számoló programoknak sokféle változata van, mind dinamikus, mind egyszerű spektrumok számolására. Ebben a fejezetben ezek néhány jellemzőjét ismertetjük.

A korai programok még nem a spektroszkópiai paramétereiből számolták a spektrumokat, csupán a megjelenő csúcsokra illesztettek többnyire Lorentz-görbét. A számítógépek

fejlődésével ezt a módszert kiszorították azok a programok, amik már ténylegesen a kémiai eltolódások és csatolási állandók alapján, az előző részben ismertetett kvantummechanikai elven számolták ki a spektrumot. Ilyen módszerrel teljesen általános esetben a 1990-es évek elején 8-9 magot tartalmazó rendszerekre általánosan használható programok jelentek meg [10-14]. Az exponenciálisan növekvő memóriaigény nyilvánvalóvá tette, hogy a számítógépek fejlődése nem elegendő, ezért különböző módszereket fejlesztettek ki a molekulák szimmetriájának kihasználására [15-17]. Például egy metil-csoport három hidrogénjét a „hagyományos” módon $2^3 = 8$ bázissal lehet leírni, de a valóságban csak 4 állapota van, ami a bázis méretét rögtön a felére csökkenti. A másik lehetséges egyszerűsítés, hogy az egymással nem csatoló csoportokat elkülönülten kezelik, ezáltal igen jelentős megtakarítás érhető el. Ilyen egyszerűsítő módszerekkel akár 20 magból álló (megfelelő szimmetriával rendelkező) spinrendszerek statikus spektrumai is szimulálhatók (pl. Win-Daisy [15]). Ezen programok többsége valamilyen iterációs algoritmus segítségével a spektrumparaméterek meghatározására is alkalmas.

A dinamikus spektrumokat számoló programokat az 1970-es évekre fejlesztették ki. Ezek közül a legelterjedtebbek a DNMR sorozat programjai voltak [18-20]. Ez kezdetben (DNMR3-ig) még nem iterált, csak a spektrumparaméterekből szimulált egy spektrumot. Az utolsó ismert változata (DNMR5, [20]) már iterációra is képes, a DNMR3 változathoz képest azonban más jelentős fejlődésen nem ment keresztül. Ezzel a programcsomaggal néhány (tipikusan 2-4) csatoló mag spektrumát lehet kiszámolni úgy, hogy ezek között tetszőleges (elsőrendű) cserefolyamatok lehetnek.

Hasonló elven működik az NMRLoop programcsomag [21] DNMR szimulációs része is. Apró változtatásokkal (pl. statikus sajátvektorok használata a szorzatfüggvények helyett) a Liouville-mátrix méretét kb. negyedére csökkentették, de ez a szimulálható rendszer maximális méretét nem sokkal javítja. Itt is lehetőség van speciális spinrendszerek szimulációjára.

A Bruker BioSpin GmbH TopSpin programjának - témavezetőm által kifejlesztett - dinamikus NMR spektrumokat számoló TEDDY modulja [22] is a sűrűségmátrix blokkosításán és a Liouville-Neumann-egyenlet (19) kvázistacionárius megoldásán alapul. A program tetszés szerinti spinrendszert, pseudo-spinnel jellemzett spin-csoportokat és ugyancsak tetszőleges, akár több magot is érintő cserefolyamatot tud kezelni. Ugyanakkor a fent ismertetett memóriakorlát ez esetben is fennáll.

Az utóbbi években kifejlesztett új szemléletű programcsomag a MEXICO [23]. Ennek működéséhez új módszereket is kifejlesztettek [24] (más relaxációs modellt és kinetikai

leírást használ), de alapvetően még ez is a sűrűségmátrix-módszerre épül. A MEXICO3 programmal az általánosan szimulálható magok száma nagyjából megegyezik a DNMR5 teljesítőképességével. A program egyelőre csak két spinrendszer kezelésére alkalmas (tehát egyetlen egyensúlyi reakció írható le vele) és iterációs algoritmust sem építettek bele.

Megemlítendő még a WinDNMR 7.1 program is [25], amely elsősorban oktatási céllal készült. Ez meghatározott spinrendszerek (AB, AB₂, ABX, ABX₃, AA'BB', AA'XX') dinamikus spektrumait képes szimulálni és emellett alkalmas tetszőleges, legfeljebb 8 magból álló spinrendszer statikus spektrumának kiszámítására is [26]. A DNMR számoló rész akár 4 (szinglettek esetén 8) állapotot is tud kezelni és sokféle gyakran előforduló csoportra kifejlesztették. Ez a program a kvantummechanikai modellt csak alkalmazza, nem az alapján számol. A speciális spinrendszerekre általánosan megadható egyenletekből számolja ki a frekvenciákat, majd ezek alapján építi fel a sűrűségmátrixot.

A többi DNMR spektrumok szimulációjára alkalmas programban (például MestreS [27], iNMR [28], SpinWorks [29]) a dinamikus rész csak kiegészítőként szerepel. Ezek elsősorban spektrumfeldolgozó programcsomagok, amelyekkel statikus spektrumok paramétereinek illesztése mellett kis dinamikus rendszerek paramétereit is meg lehet becsülni. Így általában 2-4 magnál nagyobb rendszerek spektrumát nem lehet velük kiszámolni.

Látható, hogy a dinamikus spektrumok szimulációjának elsődleges korlátja, hogy a módszer memóriaigénye meghaladja a hagyományos spektrumszámoló módszerekét, és nem arányosan, hanem körülbelül exponenciálisan nő az állapotok számával. Ennek megfelelően a legismertebb programok is csak 1 - 4 általánosan csatolt mag 2 - 4 állapotának szimulációjára alkalmasak.

Az MC-DNMR program elméleti háttere

A dinamikus jelenség statisztikus leírása

A dinamikus jelenség értelmezése a vektormodell keretein belül

Az klasszikusnak számító módszerek fent említett korlátai a gyakorlatban azt jelentik, hogy már egyébként kicsinek tekintett molekulák (pl. glükóz) DNMR spektrumait sem lehet szimulálni. Ezért munkánk során arra törekedtünk, hogy nagyobb rendszerek spektrumait szimuláló programot tervezzünk és írjunk, amely (egyelőre) a rendszer esetleges szimmetriáját nem használja ki. A módszer memóriaigényének elvi felső határa a statikus rendszerek méretbeli korlátja, mivel az egyes rendszerek energiaszintjeinek meghatározását nem lehet megkerülni.

A program fizikai elve az első részben ismertetett vektormodellre épül. Az egyszerűség kedvéért vizsgáljunk ismét egyetlen magot és legyen ennek többféle lehetséges környezete. Ekkor, a vektormodell értelmében a detektálás során a makroszkópikus mágneszettségvektor által indukált jel (fid) exponenciálisan lecsengő szinusz lesz. A relaxáció csak exponenciális szorzót ad a fidben, ha feltételezzük, hogy minden magra azonos a relaxációs idő (ez a feltevés nagy hibát nem okoz a számolásnál). A spinek relaxációjától tehát átmenetileg eltekinthetünk. Így a fid egy szabályos szinuszgörbe lesz, amennyiben nincsen a detektálási idő alatt cserefolyamat.

Értelmezzük a „kémiai” változást (tehát a kémiai vagy izomerizációs reakció, cserefolyamat stb. bekövetkezését) úgy, hogy az a precesszió sebességéhez képest elhanyagolható idő alatt következik be (azaz a molekuláris folyamatokat elválasztjuk a spinek viselkedését befolyásoló illetve leíró folyamatoktól). Ekkor, a körpályán mozgó vektor (és így a fid szinuszának) frekvenciája egyik pillanatról a másikra megváltozik, de közben megtartja pillanatnyi fázisát. Így a továbbiakban az új frekvenciával precesszál tovább, a korábbi állapotától kizárólag a fázisa függ. Ezt a tulajdonságot fogjuk kihasználni a programban.

Tehát képletszerűen: detektálás alatt a csere előtt az eredő mágneszettségvektor ω_1 frekvenciával precesszál, majd t_k pillanatban a frekvencia hirtelen ω_2 -re vált. A váltás során a vektor nem ugrik, azaz a fázisokat illeszteni kell. Ezt az illesztést abból az összefüggésből lehet kiszámolni, hogy a váltás t_k pillanatában a vektor ugyanott van, bármelyik frekvencia szerint nézzük (a fázist a $t = 0$ pillanatra visszavetítve számoljuk):

$$\varphi_{k-1} + \omega_{k-1} \cdot t_k = \varphi_k + \omega_k \cdot t_k \quad (24)$$

Átrendezve:

$$\varphi_k = \varphi_{k-1} + (\omega_{k-1} - \omega_k) \cdot t_k \quad (25)$$

Az így kapott fid:

$$a \cdot \exp(i\omega_k t) \cdot \exp(i\varphi_k) \quad (26)$$

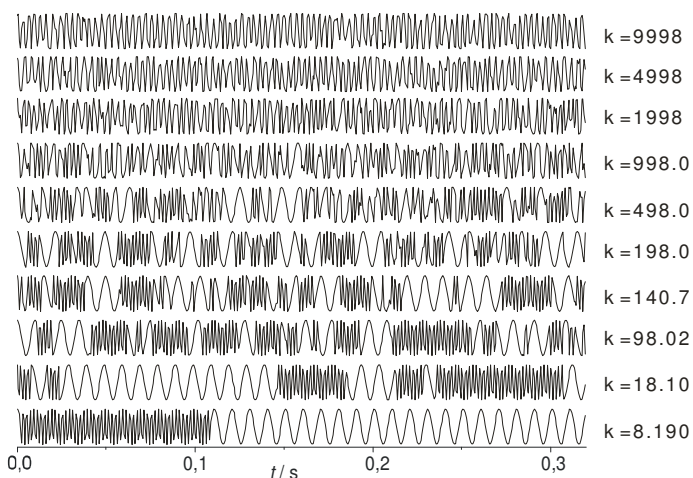
ha a relaxációt nem vesszük figyelembe (a a jel intenzitása). Mivel a második exponenciális tag időtől független, az amplitúdóba beépíthető:

$$a \cdot \exp(i\omega_k t) \cdot \exp(i\varphi_k) = y \cdot \exp(i\omega_k t) \quad (27)$$

ahol az y a fázisinformációt is hordozó komplex *amplitudó*, a pedig az átmenet *intenzitása*.

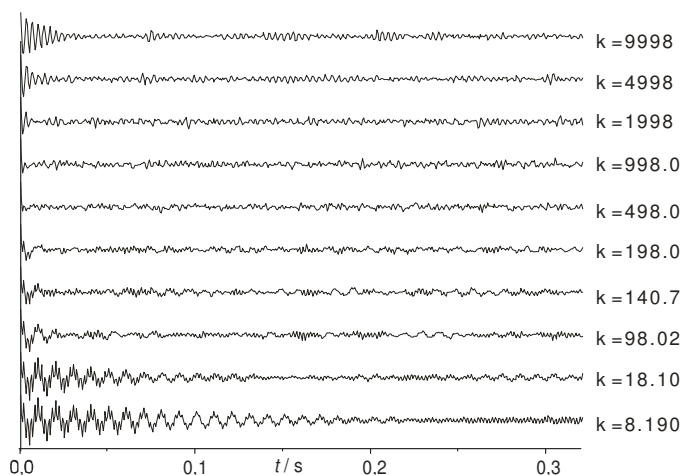
Így a cseréknél elég az amplitudót nyomon követni.

Vizsgáljuk meg az egy magból álló rendszer viselkedését a hőmérséklet függvényében. Elméletben minden rendszer lehűthető annyira, hogy minden cserefolyamat sebességi állandója a T_2^* reciprokánál (az effektív relaxáció-sebességénél) lényegesen kisebb legyen (feltételezzünk, hogy ez



4. ábra A melegítés hatása egy mag esetén. A két frekvencia: 100 és 500 Hz.

utóbbi nem függ a hőmérséklettől). Ekkor nagyon kicsi annak a valószínűsége, hogy bármely



5. ábra A melegítés hatása a fid hosszára (100 eset átlaga). A két frekvencia 500 és 100 Hz. Látható, hogy a koaleszcencia (1000 s^{-1}) környékén a fid lecsengése nagyon rövid.

molekula reagáljon, azaz bármely mag elektronfelhője megváltozzon. Ezért két elkülönülő jelet kapunk. A hőmérséklet növelésével k nő, és ezzel együtt nő annak a valószínűsége, hogy a detektálás ideje alatt megváltozik a detektált mag környezete és így frekvenciája. Ezért először néhány, majd sok, végül olyan sok csere játszódik le mérés közben, hogy már csak az átlaguk mérhető meg (4. ábra).

Az időben többféleképpen reagáló molekulák által adott jelek összegzésével kapott fid viselkedése az 5. ábrán mutatott lesz: alacsony és magas hőmérsékleten a relaxációt teljes

egészében elhanyagolva a lecsengés minimális, míg a köztes hőmérsékleten nagyon gyors lesz, mivel a különböző fázissal érkező vektorok statisztikusan kioltják egymást. Ez a fenomenologikus kép pontosan azt az eredményt jósolja, amit dinamikus NMR spektrumoknál megszoktunk: a köztes hőmérsékleteken a jel nagyon széles lesz.

A program a Monte Carlo szimulációk ismert módszerét veszi alapul [30]: nagy, de véges (és reprezentatív) sokaságon vett átlagból számolja ki a makroszkopikus paramétereket (jelen esetben az M mágnesezettség vektort több száz időpontban). Szűkebb értelemben az ilyen típusú modellszámításokat folyamatszimulációnak (*process simulation*) nevezik.

Az időskála felosztása

Vizsgáljuk a rendszer kinetikai viselkedését, függetlenül az NMR spektroszkópiától. Legyen a reakciók általános egyenlete:



ahol minden specieszből pontosan egy másik keletkezik és minden reakció elsőrendű. Ekkor a rendszer kinetikai viselkedését leíró egyenletrendszer egy egyenletének általános alakja [31]:

$$\frac{d[A_i]}{dt} = \sum_{j \neq i} -k_{ij}[A_i] + k_{ji}[A_j] = 0 \quad (29)$$

ahol a nem létező reakciókra $k_{ij} = 0$ és i és j befutja az összes indexet. A cél az, hogy meghatározzuk az aktuális állapot élettartamát vagy azt az időpillanatot, amikor a reakció pillanatszerűen bekövetkezik. Erre a program fejlesztése során két megoldást építettünk be, amelyeket *pillanatonkénti döntésnek* illetve *élettartam-meghatározásnak* nevezünk el.

A *pillanatonkénti döntés* módszerben azt határozzuk meg, hogy egy adott időpillanatban történik-e reakció vagy nem. Az időskálát felosztjuk Δt hosszúságú részekre és minden egyes időpillanatban, egy generált véletlenszám alapján eldől, hogy a rendszer a következő időpontban melyik molekulaállapotban lesz. A felosztás finomsága és az egyes reakciók sebességi együtthatói alapján a differenciális kinetikai egyenletből meghatározható, hogy az i . (aktuális) állapotból a j -be kerülés valószínűsége:

$$P_{ij} = \frac{[A_{i \rightarrow j}]}{[A_i]_0} \approx k_{ij} \Delta t, \quad (30)$$

ahol $[A_i]_0$ az i . speciesz egyensúlyi koncentrációja. Ekkor annak a valószínűsége, hogy az eredeti állapotban marad a rendszer:

$$P_{ii} = 1 - \sum_{j \neq i} k_{ij} \Delta t. \quad (31)$$

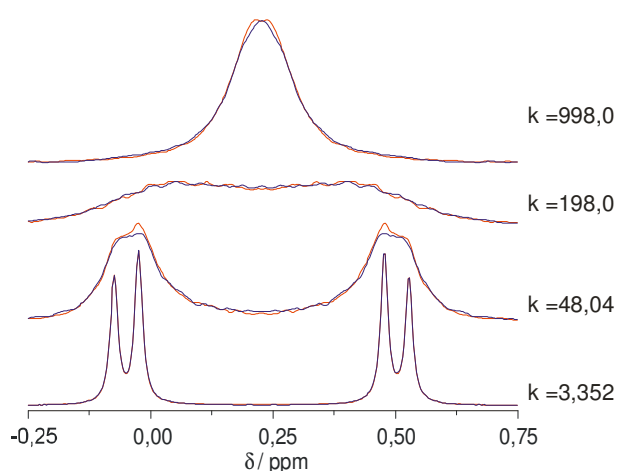
Ezekből a P_{ij} valószínűségekből felépülő mátrix a szimuláció során állandó, tehát nem kell az állapot minden újabb előfordulásánál újra kiszámolni. Ezzel a módszerrel minden egyes pontban elég egy darab egyenletes eloszlású véletlenszámot generálni. Hibája viszont, hogy az eredménye (és futási ideje) nagyon erősen függ Δt értékétől, és diszkrét időskálát használ.

Az *élettartam-meghatározás* esetén nem a csere létét vagy nemlétét, hanem az aktuális állapot (egyedi) élettartamát határozzuk meg. Ehhez exponenciális eloszlású véletlenszámot kell generálni a visszaalakulást (átmenetileg) nem feltételező integrált kinetikai egyenlet alapján:

$$\frac{[A_i]_t}{[A_i]_0} = \exp\left(-\sum_{j \neq i} k_{ij} t\right) \quad (32)$$

ahol $[A_i]_0$ az adott speciesz egyensúlyi koncentrációját jelenti. Látható, hogy ebben az összefüggésben is csak a vizsgált specieszt fogyasztó reakciók sebességi együtthatója szerepel. Ez azonban még nem mondja meg, hogy mi a következő állapot (ha kettőnél több molekulaállapot van). A párhuzamos reakciók kinetikai leírásából ismert [31], hogy a k_{ij} sebességi együtthatók aránya szabja meg, hogy milyen arányban keletkeznek a termékek (ahol j a termék indexe). Tehát kettőnél több állapot esetén még egy (ezúttal egyenletes eloszlású) véletlenszámot kell generálni, mivel a két szám nem korrelálhat. Ennek a módszernek előnye, hogy az időskála folytonos, és kevés csere esetén még így is kevesebb véletlenszámra van szükség, mintha kellően kis Δt -vel felosztott diszkrét skála minden pontján kellene egyet generálni.

A két módszert egy AB tesztrendszeren hasonlítottuk össze. A 6. ábrán két, azonos paraméterekkel de a két különböző módszerrel meghatározott cserehelyekkel, futtatott szimuláció eredményét ábrázoltuk. Látható, hogy a két spektrumsorozat eltérése statisztikus hibán belüli.



6. ábra A kétféle cserepontgeneráló módszer összehasonlítása egy AB spinrendszer néhány spektrumán. A piros spektrumok pontonkénti döntéssel (10000 ponttal), a kékkel élettartam-meghatározással lettek szimulálva.

Tehát a két módszer valamelyikével (a $t = 0$ kivételével) minden időpontra meg tudjuk határozni, hogy az éppen vizsgált speciesz melyik molekulaállapotban van. A kezdeti állapotot az egyensúlyi összetétel (állapotok közötti valószínűségi eloszlás) alapján határozhatjuk meg. Mivel a rendszer termodinamikai és kémiai egyensúlyban van, a

specieszek koncentrációja időben állandó (azaz a változásuk 0). Az így (29) alapján felírt egyenletrendszer ugyan alulhatározott, de hozzátéve a

$$\sum_i [A_i] = 1 \quad (33)$$

feltételt, a kapott lineáris egyenletrendszert megoldva megkapjuk az egyes állapotokban való tartózkodás valószínűségét (relatív koncentrációját).

Tehát minden elsőrendű, egy kiindulási specieszből egy terméket adó reakciósor esetén fel tudjuk osztani az időskálát úgy, hogy az tükrözze a vizsgált rendszer dinamikus egyensúlyi állapotát. Egyféle felosztás még nem reprezentatív, de sok független felosztással kapott rendszer átlaga visszaadja az egyensúlyi összetételt.

Mielőtt továbblépnénk, vessünk egy pillantást NMR-es szempontból a reakció típusát korlátozó paraméterekre: a cserék időpontjának meghatározásához csak azt használtuk ki, hogy az egyes reakciók a vizsgált komponensre elsőrendűek. Tehát a többi reaktáns rendje tetszőleges lehet. Mivel kémiai egyensúly van, az olyan anyagok, amelyekkel a spektrumok számításánál nem foglalkozunk (pl. oldószer, vagy olyan anyagok, amik nem adnak jelet) tetszőleges hatványon befolyásolhatják a reakciót, hiszen koncentrációjuk állandó és a sebességi együtthatóba beépíthető. A spektrumot befolyásoló többi vegyület ebből a szempontból szintén hasonlóan kezelhető ennek a reaktánsnak a szempontjából. A nettó elsőrend mindenképpen követelmény az egyenletrendszerben szereplő specieszekre, mivel minden specieszre felírt kinetikai egyenletnek elsőrendűnek kell lenni. Ilyen esetekben viszont mindenképpen előre ismernünk kell az egyensúlyi összetételt. Összességében tehát a reakciókról elég azt megkövetelni, hogy a vizsgált komponensekre nézve pseudo elsőrendűek legyenek, a nem detektált (szimulált) anyagok tetszőleges hatványon befolyásolhatják a reakciókat.

Általánosítás csatolt spinrendszerekre

Bázis- és sajátfüggvények

Az NMR alapjelenség leírásánál ismertett vektormodell kiterjesztése több, dinamikus egyensúlyban levő magra nem triviális feladat. Az egy spin – egy vektor megfeleltetés lenne a kézenfekvő, ekkor minden molekulához annyi spinkúp tartozna, ahány magot tartalmaz. Ekkor az egyes kúpokon az eredő vektorok precesszálnak, de frekvenciájuk függ attól, hogy a molekula többi spinkúpján mekkora az energiakülönbség. Ezek egyike sem lesz sajátállapotban, így még egyetlen spinkúpon belül is sokféle energiaszint van, ami a teljes képet megbonyolítja, összezavarja.

Ennél a képnél egyszerűbb, és az eredeti modellhez jobban hasonlít, ha egy vektor egy, az összes mag spinjét tartalmazó függvénynek felel meg (pl. szorzatfüggvénynek vagy sajátfüggvénynek). Ekkor még mindig fennáll az a probléma, hogy míg egy mag esetén a két bázisfüggvény az egy magból álló rendszer Hamilton-operátorának sajátfüggvénye, addig több mag esetén ez korántsem igaz: a „tiszta” bázisállapotok (a továbbiakban: *szorzat-* vagy *bázisfüggvények*, φ_i) általános esetben nem sajátállapotai (a továbbiakban: *sajátfüggvények*, ψ_i) a rendszernek. A Hilbert-térben mindkét függvényrendszer teljes bázist alkot és ortonormált.

Ha a sajátfüggvényeket tekintjük a vektormodellben egy darab vektornak, annak az az előnye, hogy jól meghatározható energiájuk van (mivel ezek a Hamilton-operátor sajátvektorai), és ezért a belőlük képzett pároknak adott frekvenciájuk van. Nézzük meg, hogyan működik ez a modell egy pillanatnyi (1)→(2) reakciónál: az (1) állapot sajátfüggvényei elvesztik értelmüket, és az új állapotban teljesen új sajátfüggvények jelennek meg. Ezek szokásos szorzatbázison vett együtthatói is teljesen megváltoznak. Egy adott sajátállapotból bármelyik új sajátállapotba kerülhet a rendszer és fordítva, egy új állapot bármelyik régeből keletkezhet és ezután ezek külön folytatódnak, tehát a számolási igény az idő előrehaladtával exponenciálisan nő. Mivel a „rég” állapotok frekvenciája általános esetben különböző, a sajátvektorok különböző fázissal fognak megérkezni, mindegyiket fel kell még osztani (tehát ki kell fejezni az (1) sajátfüggvényeit a (2) sajátfüggvényei alkotta bázison), és ez a sűrűségmátrix módszerrel összemérhető méretű mátrixot produkálna. Ráadásul ezeket az együtthatókat a fid számolása során végig fel kell használni, azaz a tárhelyigény ennek sokszorososa lesz. Tehát az a megoldás, hogy a vektormodellben a sajátfüggvényeket tekintsük egy vektornak, kudarcba fullad.

Azzal, hogy nem a sajátfüggvényeket vesszük a vektormodell vektorainak, elveszítjük azt az előnyt, hogy pontosan ismerjük a frekvenciájukat. Viszont, ha az egy szorzatfüggvény – egy vektor hozzárendelést vesszük alapul, akkor sokkal fontosabb előnyhöz jutunk: feltételezhető, hogy a pillanatreakció alatt semelyik magspin sem változik meg. Tehát, a szorzatfüggvényeknél megvan az a tulajdonság, ami a sajátfüggvényeknél hiányzott: ezek a reakciók alatt is megmaradnak, átvihetők egyik rendszerből a másikba. Sőt, ezek a fázisukat sem veszítik el a változás alatt. Nincsen viszont egyértelműen hozzájuk rendelhető frekvencia. Ha az egyes szintek energiáját a Hamilton-operátor várható értékével helyettesítjük, az hibás eredményre vezet (pl. egy forgó metin-csoport dublett-dublett jele még magas hőmérsékleten is dublett marad szinglett helyett), tehát minden egyes frekvenciával külön kell a fidet számolni, és ezeket megfelelő súlyozással összegezni. A modell lényege ezen a súlyozás meghatározása.

Kvantummechanikából ismert, hogy amennyiben egy ψ_p sajátfüggvény a φ bázison a

$$\psi_p = \sum_f c_{pf} \varphi_f \quad (34)$$

alakban fejthető sorba, akkor, mivel a Hamilton-operátor hermitikus és mindkét függvényrendszer ortonormált,

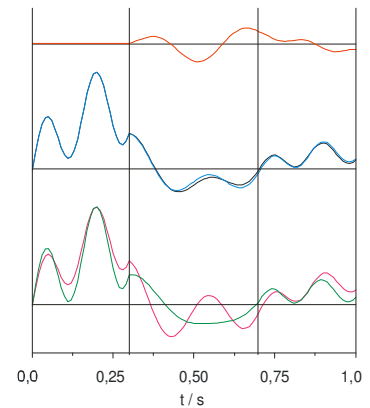
$$\varphi_f = \sum_p c_{pf} \psi_p \quad (35)$$

Így annak a valószínűsége, hogy a φ_f állapotban lévő rendszer a ψ_p sajátállapotban van: c_{pf}^2 (az együtthatók valósak, ezért az abszolútérték elhagyható). Ebből egy adott frekvenciájú ($\psi_p \rightarrow \psi_q$) átmenet valószínűsége meghatározható. A vektormodellben láttuk, hogy ahhoz, hogy jelet detektáljunk, az szükséges, hogy két vektor, amelyek spinkvantumszámának különbsége egy, azonos frekvenciával precesszáljon. Jelen tárgyalásban egyetlen vektorpárnak sincs meghatározott szögsebessége, csak adott frekvencia-eloszlása. Tehát a két sajátállapot együttes előfordulásának valószínűsége fogja meghatározni a hozzájuk rendelhető átmenet valószínűségét.

A (34) képletben az összegzés f indexe csak azokon a bázisfüggvényeken fut végig, amelyekre az eredő spinkvantumszám megegyezik ψ_p eredő spinkvantumszámával. Ugyanis a Hamilton-mátrix blokkdiagonális szerkezete miatt az ettől eltérő spinkvantumszámú szorzatfüggvények együtthatója mindenképpen nulla lesz. Ebből (az időnyereségen kívül) az az előny származik, hogy a különböző eredő spinkvantumszámú állapotok egymástól függetlenek. Tehát a két sajátállapot együttes előfordulásának valószínűsége az aktuális bázisállapotok esetén $c = c_{pf}^2 \cdot c_{qe}^2$, ahol φ_e és φ_f a két bázisállapot és ψ_q és ψ_p pedig a két sajátállapot. Ezt a kifejezést beszorozva a $\psi_q \rightarrow \psi_p$ átmenet intenzitásával, megkapjuk az átmenet intenzitását az adott φ_e , φ_f bázispár spektrumában:

$$y = c_{pf}^2 \cdot c_{qe}^2 \cdot \left| \langle \psi_p | I^+ | \psi_q \rangle \right|^2 = c \cdot a. \quad (36)$$

Előfordulhat, hogy degenerált sajátfüggvények is vannak, ekkor ezek összevonhatók, és így kis mértékben csökkenthető a szimuláció ideje. A különböző bázisállapotokhoz tartozó a együtthatók viszont semmiképpen nem vonhatók össze, mivel a cserék képleteiben ezek szorzatai szerepelnek (7. ábra).



7. ábra Két különböző bázispárhoz tartozó függvények által adott fidek: a két bázispár külön számolva (alsó sor), ezek összege (kék) és az összevontan számolt fid (középső sor). Felső sor: a kétféleképpen számolt fid különbsége (10X nagyítás).

Dinamikus fid illetve spektrum számolása

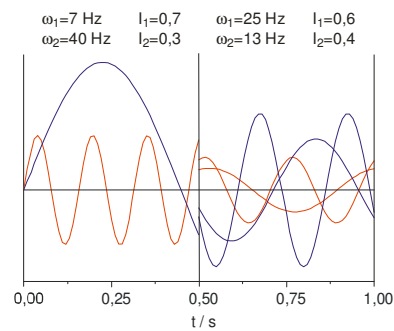
Az előző részben ismertetett alapon, a fid számolásánál minden csere után a kiszámolandó fidszálak száma megszorozódik a lehetséges frekvenciák számával. Ha ezt így kellene végigszámolni, akkor a szükséges számolás mennyisége a cserék számával exponenciálisan nőne. Ez a probléma a következő megfontolás alapján, elegánsan megkerülhető: kihasználhatjuk, hogy az új frekvenciák valószínűségi eloszlása független a vektor addigi frekvenciájától, amint azt a (36) képlet mutatja (csak az új állapot együtthatói szerepelnek).

Vizsgáljunk egyelőre egy olyan cserét, ahol két frekvenciából másik kettő lesz. A fenti érvelés szerint a szimuláció során a 8. ábrán látható (komplex) görbéket kell kiszámolni. Észrevehető, hogy a második szakaszban egy-egy nagyobb és kisebb frekvenciájú kék és piros görbe van, amelyek frekvenciája megegyezik. A trigonometrikus függvényekre vonatkozó azonosságokból következik, hogy két azonos frekvenciájú és intenzitású, de különböző fázisú szinusz összege egy azonos frekvenciájú, kisebb intenzitású és más fázisú szinusz:

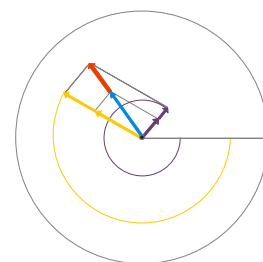
$$\sin(\alpha + \omega t) + \sin(\beta + \omega t) = 2 \sin\left(\frac{\alpha + \beta}{2} + \omega t\right) \cos\left(\frac{\alpha - \beta}{2}\right). \quad (37)$$

Az összeadhatóság különböző intenzitások esetén is igaz, csak ott nem tiszta szinusszá alakul. Ekkor az összeadást úgy értelmezhetjük, hogy a két azonos frekvenciával precesszáló vektor helyett az összegükkel számolunk (9. ábra).

A második szakaszban tehát egy-egy kék és piros görbe összeadható, és ezzel a négy új görbéből ismét két görbe lesz, azaz minden időszelvényben csak annyi frekvenciával kell számolni, amennyi az aktuális állapotban van. Tehát nem jön hozzá semmilyen szorzó az „előéletéből”, ezáltal elkerülhető az exponenciális növekedés a szinuszgörbék kezelésében.

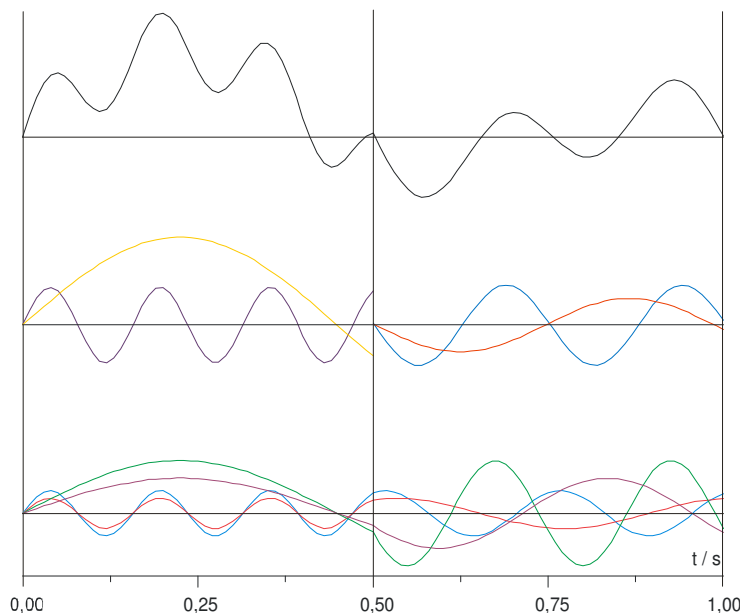


8. ábra Egy két magból álló spinrendszer egy bázispárjához tartozó jelek felhasadása pillanatreakció után. A piros és a kék szinuszgörbe az eredeti állapot két görbéje, mindkettő két újabb (azonos színű) szinuszban folytatja a precessziót. A görbék fázisukban illesztve vannak, a látszólagos ugrás annak köszönhető, hogy az intenzitások összege adja ki a korábbit..



9. ábra Az azonos frekvenciájú, különböző fázisú jelek együttkezelésének értelmezése a vektormodellben. Az ábrázolt sík az xy sík. Az azonos fázissal induló sárga és lila vektor a váltás időpontjában más fázisban lesz. Ezeket vektoriálisan összeadva az eredetnél kisebb vektort kapunk. Ezt ismét két részre bontjuk, és a két új vektor (kék és piros) azonos fázissal indul tovább.

Térjünk vissza még egy gondolat erejéig erre a rendszerre. A csere során összesen négyféle magcsoport jelent meg, az ezek által adott fidet mutatja az 10. ábra alsó négy görbéje. (Így az is látható, hogy a fázisuk valóban megmarad a csere pillanatában.) Ezeket a csere előtt úgy „csoportosítottuk”, hogy a zöldet és a lilát, illetve a pirosat és a kéket kezeltük együtt. A csere pillanatában ez a két összevont görbe (sárga ill. sötétlila) komponenseire hasadt, és a kapott négy görbét most már az új frekvenciájuk szerint csoportosítottuk, azaz a kéket a zölddel és a pirosat a szürkével. Ezeket összeadva kapható meg a fid (10. ábra, legfelső görbe). Azaz általánosságban azt mondhatjuk, hogy vesszük az egyes időintervallumokon lehetséges frekvenciák összes kombinációját, majd



10. ábra Egy kétfrekvenciájú bázispár önálló görbéi (alsó sor), ezek összegei frekvenciák szerint (középső sor) és a teljes fid. A frekvenciák megegyeznek a 8. ábra frekvenciáival.

ezeket minden egyes időszel-
ben másképp (az aktuális szeletnek megfelelően) csoportosítjuk, és ezzel takarítunk meg (rengeteg) számolási időt.

Tehát általánosan: egy adott bázisállapotpárra a k . csere t_k időpontja előtt ω_q^k , utána ω_p^{k+1} jelöli a frekvenciákat ($p = 1 \dots, q = 1 \dots$ nem feltétlenül ugyanannyi darab). Az intenzitásokat a_p , a komplex amplitudókat y_r^l (r . frekvencia az l . csere után), a sajátfüggvénypár előfordulási valószínűségét c_p jelöli. Adott új frekvencia fidjét a korábbi frekvenciákból az abba történő váltások összege adja:

$$fid_{k+1} = \sum_p \sum_q (a_p c_p y_q^k \exp(i(\omega_p^{k+1} t + \delta_{pq}^k))) = \sum_p a_p \left(\sum_q c_p y_q^k \exp(i(\omega_q^k - \omega_p^{k+1}) t_k) \right) \exp(i\omega_p^{k+1} t) \quad (38)$$

amiből a zárójeles részt intenzitásnak nevezve:

$$fid_{k+1} = \sum_p a_p y_p^{k+1} \exp(i \cdot \omega_p^{k+1} \cdot t) \quad (39)$$

Az intenzitás számolása is tovább egyszerűsíthető:

$$y_p^{k+1} = \sum_q c_p y_q^k \exp(i \cdot (\omega_q^k - \omega_p^{k+1}) \cdot t_k) = c_p \exp(-i\omega_p^{k+1} t_k) \sum_q y_q^k \exp(i\omega_q^k t_k) \quad (40)$$

A képletben az intenzitások komplex mennyiségek, a többi valós. Az átrendezés után látható, hogy a két mag esetében levont következtetések az általános esetben is igazak maradnak:

- Az azonos frekvenciájú részletek együtt számíthatók, mivel az idő- és ω_q^k -függő rész kiemelhető az összegzésből.
- Az új fázis számolásánál az új és a régi frekvencia szerinti rész szétválasztható, tehát utóbbit elég egyszer kiszámolni. Az is megállapítható, hogy mivel csak az előző ciklus mennyiségei szerepelnek a képletben, már akkor ki lehet számolni.

Ha a relaxációt, mint exponenciális szorzót figyelembe vesszük, akkor a kapott fid:

$$fid_k(t) = \sum_p a_p y_p^{k+1} \exp(i \cdot \omega_p^{k+1} \cdot t) \exp\left(-\frac{t}{T^*}\right) \quad (41)$$

ahol a jelölések a fent definiáltaknak felelnek meg.

Innentől kétféle út lehetséges. Az első szerint a program csak a fidszempontokat számolja ki, ennek valós és képzetes részét összefűzi minden időintervallumra, és összegzi minden bázispárra és független felosztásra. Ekkor az időskála adott pontjaiban kell kiszámolni a fidet, tehát itt a t már diszkrét változó. A t pontban a fid képlete (ha $t_k < t < t_{k+1}$):

$$fid_{k+1}^R[t] = \sum_p a_p \left(\operatorname{Re}(y_p^{k+1}) \cos(\omega_p^{k+1} \cdot t) - \operatorname{Im}(y_p^{k+1}) \sin(\omega_p^{k+1} \cdot t) \right) \exp\left(-\frac{t}{T^*}\right) \quad (42)$$

illetve

$$fid_{k+1}^I[t] = \sum_p a_p \left(\operatorname{Im}(y_p^{k+1}) \cos(\omega_p^{k+1} \cdot t) + \operatorname{Re}(y_p^{k+1}) \sin(\omega_p^{k+1} \cdot t) \right) \exp\left(-\frac{t}{T^*}\right) \quad (43)$$

ahol a felső indexben I ill. R a mennyiség valós ill. képzetes részét jelöli. Az intenzitások valós része:

$$\operatorname{Re}(y_p^{k+1}) = c_p \left(\cos(\omega_p^{k+1} t_k) \operatorname{Re} \left(\sum_q y_q^k \exp(i \omega_q^k t_k) \right) + \sin(\omega_p^{k+1} t_k) \operatorname{Im} \left(\sum_q y_q^k \exp(i \omega_q^k t_k) \right) \right) \quad (44)$$

illetve a képzetes rész:

$$\operatorname{Im}(y_p^{k+1}) = c_p \left(\cos(\omega_p^{k+1} t_k) \operatorname{Im} \left(\sum_q y_q^k \exp(i \omega_q^k t_k) \right) - \sin(\omega_p^{k+1} t_k) \operatorname{Re} \left(\sum_q y_q^k \exp(i \omega_q^k t_k) \right) \right) \quad (45)$$

Az összegzés valós és képzetes részét pedig tagonként lehet számolni:

$$\operatorname{Re} \left(\sum_q y_q^k \exp(i \omega_q^k t_k) \right) = \sum_q \left(\operatorname{Re}(y_q^k) \cos(\omega_q^k t_k) - \operatorname{Im}(y_q^k) \sin(\omega_q^k t_k) \right) \quad (46)$$

és

$$\operatorname{Im} \left(\sum_q y_q^k \exp(i \omega_q^k t_k) \right) = \sum_q \left(\operatorname{Re}(y_q^k) \sin(\omega_q^k t_k) + \operatorname{Im}(y_q^k) \cos(\omega_q^k t_k) \right) \quad (47)$$

Az y_q^k pedig az előző időszakaszban kiszámolt intenzitás, kivéve a legelső időszakaszt (nincs előző szakasz). A fidet 0 fázissal kell indítani minden szinuszra, hiszen a vektormodell szerinti billentés után a frekvenciától függetlenül az x irányba áll a makroszkópikus mágnesezettségvektor (azaz $\text{Re } y_0^k = 1$ és $\text{Im } y_0^k = 0$ értékekkel kell indulni).

Ezután a *fid*ből diszkrét Fourier-transzformációval megkapható a spektrum. Ennek a megoldásnak legfontosabb előnye, hogy egy felosztásra a fid minden pontját csak egyszer kell kiszámolni (akkor, amikor beleesik az időszakba), tehát viszonylag gyors.

A másik lehetőség a spektrum kiszámítására, hogy a „detektálást” nem diszkrétizáljuk. A fidszleteket folytonos Fourier-transzformációval spektrumdarabokká alakítjuk, és ezeket összegezzük. Ekkor a fenti képletet kell exponenciálissal beszorozni és integrálni minden frekvenciára:

$$Y_{k+1}(\omega) = \frac{1}{t_{k+1} - t_k} \int_{t_k}^{t_{k+1}} \sum_p a_p y_p^{k+1} \exp(i \cdot \omega_p^{k+1} \cdot t) \exp\left(-\frac{t}{T^*}\right) \exp(-i \cdot \omega \cdot t) dt \quad (48)$$

átalakítva:

$$Y_{k+1}(\omega) = \frac{1}{t_{k+1} - t_k} \sum_p a_p \int_{t_k}^{t_{k+1}} y_p^{k+1} \exp\left(\left(i \cdot \omega_p^{k+1} - i \cdot \omega - \frac{1}{T^*}\right) \cdot t\right) dt \quad (49)$$

kiintegrálva

$$Y_{k+1}(\omega) = \sum_p \frac{a_p y_p^{k+1}}{T^{*-1} - i(\omega_p^{k+1} - \omega)} \left(\exp\left(i \cdot (\omega_p^{k+1} - \omega) \cdot t_k - \frac{t_k}{T^*}\right) - \exp\left(i \cdot (\omega_p^{k+1} - \omega) \cdot t_{k+1} - \frac{t_{k+1}}{T^*}\right) \right) \quad (50)$$

bevezetve a $\Delta t_k = t_{k+1} - t_k$ és a $\Delta \omega_p = \omega_p^{k+1} - \omega$ jelöléseket és átrendezve:

$$Y_{k+1}(\omega) = \frac{\exp(-T^{*-1} t_k)}{\Delta t_k} \sum_p \frac{T^{*-1} + i \Delta \omega_p}{T^{*-2} + (\Delta \omega_p)^2} a_p y_p^{k+1} \exp(i \cdot \Delta \omega_p t_k) \left(1 - \exp\left((i \cdot \Delta \omega_p - T^{*-1}) \Delta t_k\right)\right) \quad (51)$$

Aminek a valós része adja a spektrumot. Az ilyen elven működő szimuláció is gyakorlatilag ugyanazt az eredményt adja, mint az előző. A probléma vele, hogy lényegesen lassabban működik, ugyanis minden időintervallumra ki kell számolni és össze kell adni a spektrum minden pontját, ami lényegesen több számolást jelent, mint a fid szimulációja.

Cserepontok kezelése több mag esetén

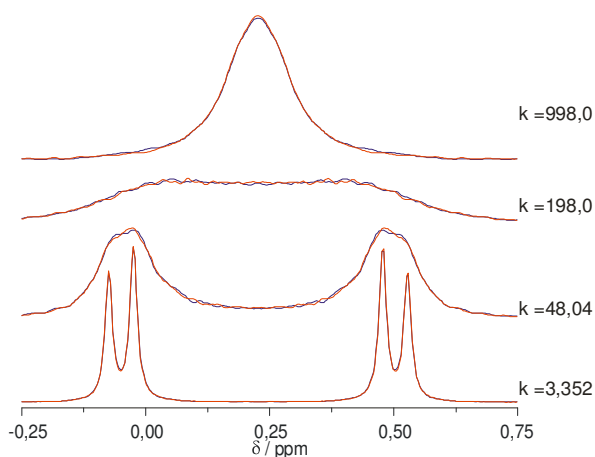
A fid számolásának legfontosabb tényezője, hogy a reakciók időpontjai megfelelően legyenek meghatározva. Ezekon az időpontokon múlik, hogy a program futása során a független mérések ténylegesen kellően függetlenek legyenek, és az eredmény tükrözze a reakció sebességét is. Ezeket a pontokat a magok számától függetlenül kell generálni, tehát itt is

érvényesek az egy magot vizsgáló részben leírtak. Egynél több mag esetén az az újabb kérdés merül fel, hogy a különböző bázispárok spektrumait azonos vagy különböző felosztással számoljuk-e.

A kevesebb számolást igénylő megoldás szerint még a spektrumszámolás megkezdése előtt generálhatjuk azokat a pontokat (pillanatok), ahol majd a reakciók meg fognak történni. Ezeket a determinált „életutakat” tárolhatjuk és ezután minden bázispárra ezekkel a pontokkal számolhatunk. Tehát, ha a rendszer szempontjából nézzük, akkor így a szimuláció molekuláris viselkedés alapján csoportosítja a molekulákat és ezen csoportok spektrumát számolja ki az előzőekben ismertetett elvek szerint. (Az már csak programozástechnikai kérdés, hogy a legkülső ciklus nem a felosztások (*scanek*), hanem a bázispárok szerint megy.) Ennek a módszernek az a hátránya, hogy kellően sok *scan* és gyors cserefolyamatok esetén az eltárolandó adat mennyisége nagyon nagy lehet (az időpontokon kívül még azt is tárolni kell, hogy melyik a következő állapot).

A másik megoldás, hogy minden bázispárhoz külön cserepontokat számol a program. Ekkor, az előzővel ellentétben, a szemléletmód az, hogy a bázispárok (illetve a molekulák, amikhez ezek tartoznak) egymástól függetlenül reagálnak, nincsen megkötés arra, hogy ha van egy olyan $\varphi_2 \rightarrow \varphi_1$ átmenet, ami például 0,5 s után változtat környezetet, akkor mindenképpen legyen egy ilyen $\varphi_3 \rightarrow \varphi_1$ átmenet is. Így nincs szükség a cserepontok tárolására, egyszerűen akkor kell őket generálni, amikor szükség van rájuk. Ennek a módszernek előnye az is, hogy mivel minden bázispárhoz külön „életút” tartozik, egyenletesebb az eloszlás és így elméletileg kevesebb független számolás is elegendő lehet.

A két módszer összehasonlításából az derül ki, hogy a spektrumok eltérése hibahatáron belül van (11. ábra). A különbségek elsősorban a futás idejében és a tárhelyigényben várhatók: az egyetlen puffert használó módszer lényegesen kevesebb véletlenszám generálást igényel, viszont rengeteg adatot kell hozzá tárolni.



11. ábra A kétféle szemléletű taktika összehasonlítása egy AB spinrendszer néhány spektrumán. A piros spektrumok bázispáronként különböző cserepontokkal lettek szimulálva, a kék egyfélével.

A kifejlesztett program néhány jellemzője

Általános jellemzők

Az előzőekben ismertetett elven működő, DNMR spektrumokat szimuláló programot Java programozási nyelven írtuk meg. Ennek fontosabb részleteiről lesz szó ebben a fejezetben.

A program célja, hogy olyan spektrumokat szimuláljon, amelyeknél a detektálás ideje alatt valamilyen, a magok kémiai környezetét érintő változás történik. Emellett még alkalmas egyállapotú rendszerek spektrumainak szimulációjára is („statikus spektrumok”).

Az algoritmus bemeneti paraméterei:

- az általános spektroszkópai paraméterek (spektrum szélessége, felbontása, közepe, detektálási idő, apodizációs függvény)
- szimulációs paraméterek (scanek, hőmérsékletetek, magok és molekulaállapotok száma)
- statikus NMR paraméterek (minden állapothoz a kémiai eltolódások, csatolási állandók)
- reakcióparaméterek (aktiválási paraméterek, hőmérséklet-adatok)
- egyéb kapcsolók (számolás módja, időskála felosztás típusa, régebbi fájlok használata, megosztás több processzoron stb.)

Ezeket a paramétereket a program egy előre definiált könyvtárban lévő fájlból olvassa be és ugyanebbe a könyvtárba kerülnek az eredményt tartalmazó fájlok. Az eredmények és az esetlegesen megtartott mellékeredmények lehetnek:

- a kiszámolt (komplex) spektrumok (vagy fidek). Ezek száma elméletileg tetszőleges lehet (a korlátozás elsősorban időbeli).
- a szimulált rendszer „átlagos állapotát” leíró adatsor (az állapotokat megszámozva és ezeket minden időpontra átlagolva).
- a pillanatreakciók időpontjait és termékeit leíró fájl vagy az aktiválási paramétereiből számolt, reakció-valószínűségi mátrix (ha minden bázispárra külön életutat számoltunk).
- a „statikus” Hamilton-operátor sajátértékei és sajátvektorai, valamint az átmenetek intenzitásai minden molekulaállapotban.
- a futás megszakadása esetén *tempout* fájl, ami tartalmazza az utolsó végigszámolt bázispárt és az akkor aktuális eredményt. Ezt a fájlt normál befejezés esetén a program törli.

A szimulált rendszerre vonatkozó megkötések:

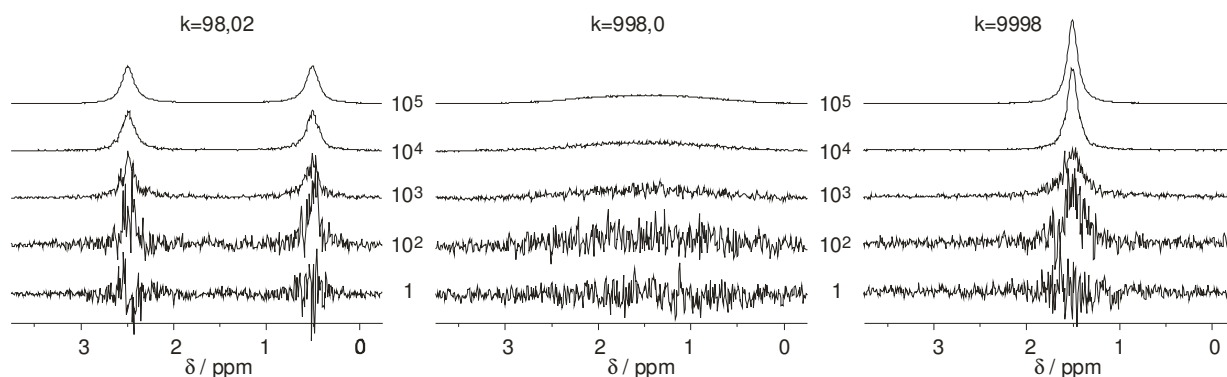
- specieszenként a szimulált magok száma legfeljebb 16-18 (elsősorban memóriafüggő, de a nagyobb rendszerek időben is sokkal tovább tartanak).
- a cserefolyamatokban részt vevő specieszek száma tetszőleges (futásidő nem függ tőle, a memória- és tárhelyigény csak egyenesen arányos vele).
- az egyes specieszek egymásba alakulása pszeudo elsőrendű reakcióval történik.
- minden vizsgált mag $\frac{1}{2}$ spinű, bármely más maggal tetszőlegesen csatolt (a programba még nincsenek beépítve olyan egyszerűsítések, amelyek kihasználják a rendszer szimmetriáját).

A program előnye a sűrűségmátrix-módszeren alapuló algoritmusokkal szemben, hogy memóriaiigénye lényegesen kisebb (2^{4an} helyett csak $a \cdot 2^{2n}$, ha a állapot és állapotonként n mag van a molekulában). Ez egyrészt jelentős előrelépést jelent a molekulaállapotok számában, nemcsak azért, mert a memóriaiigénye exponenciális helyett csak lineáris függést ad, hanem azért is, mert a „statikus” mátrixok diagonalizálását kivéve (ami a szimuláció idejének csak elhanyagolható töredéke) a futási idő gyakorlatilag nem függ az állapotok számától. Ez lehetővé teszi közepes méretű, sok állapottal rendelkező rendszerek viszonylag gyors szimulációját.

A szimulált molekula mérete nominálisan körülbelül kétszer akkora lehet, mint a sűrűségmátrix-módszernél. Ez a névleges szorzó akkor jelenti a valódi korlátot, hogyha kölcsönös cserefolyamatról van szó, egyébként a programmal, mivel az állapotok száma csak lineárisan növeli a memóriaiigényt, kétszeresnél nagyobb molekulák is számolhatók. A korlátot elsősorban az egyedi frekvenciák kiszámolásához diagonalizálandó mátrix mérete jelenti, ami miatt a maximális molekulaméret a becslések szerint kb. 16-18 mag lehet. Ekkor az állapotok száma még mindig lehet kettőnél több is.

A program hátránya, hogy futási ideje nagyon hosszú lehet. Ennek egyik oka, hogy minden bázispárra végig kell számolni azt a párezer fidet, aminek az átlaga adja az eredményt. Tehát a futási idő exponenciálisan nő a molekula méretével (ugyanakkor gyakorlatilag független az állapotok számától). A másik probléma, hogy nemcsak a molekula méretével, hanem a hőmérséklet (azaz a sebességi együttható) növelésével is arányosan nő a futási idő. Ugyanis egy scan számolási ideje attól is függ, hogy hány reakció történik a detektálási időben. Ez elsősorban az új fázis kiszámításának tudható be. Ha fidet számolunk (és utána Fourier-transzformáljuk), akkor annak számolási ideje csak a fázisszámolások miatt függ a cserék számától, mivel az egyes pontokat csak egyszer kell kiszámolni. (Ha rögtön a spektrumot

szimuláljuk, akkor minden időszelvényben a teljes spektrumot ki kell számolni, tehát gyors reakciókra még hosszabb futási időre lehet számítani.)



12. ábra A scanszám növelésének hatása a spektrumok jel/zaj viszonyára. A legelső spektrum ($n_s = 1$) 10%-os kicsinyítéssel.

A hosszú futási idő másik oka, hogy sok független számolás (*scan*) szükséges a reprezentatív mintavételhez, mivel a program statisztikusan határozza meg a makroszkópikus mágnesezettség x irányú vetületének várható értékét (folyamatszimuláció). A *scanek* számának növelésével a spektrum jel/zaj viszonya nő (12. ábra), és ekkor nő a futási idő is. Itt a zaj nem az elektronikus zaj, mint a spektrumfelvételnél, hanem a számolási módszer statisztikus hibája.

Elvileg a szimuláció tisztasága mérhető úgy, hogy a szimuláció során a két spektrumot számolunk (egy *scan* az egyikhez, egy a másikhoz) és a kettő különbségnegyzetét kiintegrálva kapunk egy mérőszámot a mintavétel jóságára: Ennek az értéknek kell minél kisebbnek lenni, és ha adott küszöbszám alá kerül, akkor a szimuláció leállhat. Ez, a scanszámot automatikusan állító eljárás, a program egy korábbi verziójában benne volt és működött. A jelenlegi verzióban már nincs benne, mert a szimulációs algoritmus legkülső ciklusa nem a *scanek*, hanem a bázispárok szerint fut. Emiatt a *scanek* száma előre meghatározandó bemeneti paraméterre vált, és a nem kellő minőségű spektrum esetén újra kell indítani a szimulációt (és utána a kettőt összeadni).

A fent ismertetett kontrollálási módszer azon a problémán nem segít, hogy a futási idő nagyon hosszú. Ezt megoldandó, a programnak elkészült egy olyan változata, ami ki tudja használni a többprocesszoros gépek adta előnyöket, illetve több gépen is képes egyszerre, szinkronizáltan futni.

A program alapszerkezete

Lokális osztályok és eljárások

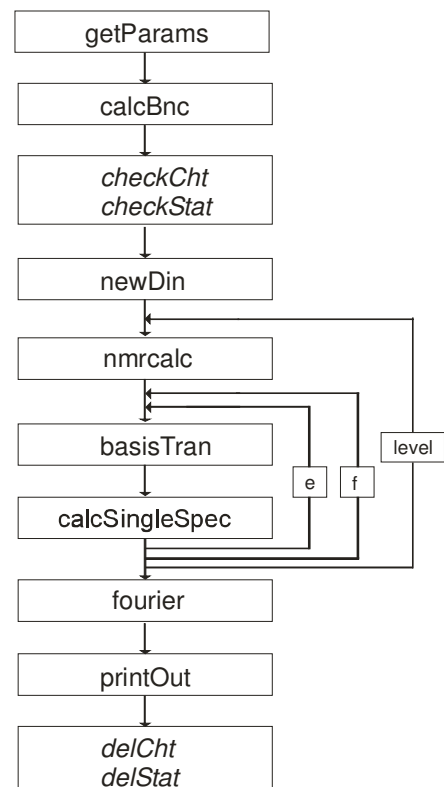
A Java objektumorientált nyelv, ennek megfelelően a program fő egységei az osztályok. Az alap MC-DNMR program összesen három helyi osztályt tartalmaz: `DinLog`, `DinCalc`, `DinGraph`. A `DinLog` felel a fájlkezelésért és a felhasználóval való kommunikációért (üzenetek). A `DinGraph` csak a grafikus felületet kezeli, (ha szükséges). A számolás a `DinCalc` osztály `run` metódusában történik (13. ábra). Ez három részre bontható: a számolás előkészítése, a spektrum kiszámítása és végül az eredmények feldolgozása.

Az első részben a `getParams` metódus az input beolvasásán túl a bemeneti adatokat is ellenőrzi. Az adatok vagy az input fájl bármilyen hibája esetén (például: nincs megadva a magok száma, nem létezik a keresett input, stb.) a program hibaüzenettel leáll. Ezután létrehozza a számoláshoz szükséges kódolt bázisokat, illetve binomiális együtthatókat tartalmazó tömböket (`calcBnc` részben). Ezután következik a szükséges fájlok ellenőrzése (korábban kiszámolt statikus fájlok és a cserepontokat tartalmazó fájl megléte és kellő paramétere, ha valamelyikből régebbit használ). Ha minden rendben van, akkor kerülhet sor a `newDin` metódusra, ami a dinamikus számoláshoz szükséges fájlokat készíti el, ha szükséges (tehát nem egy régebbit használ).

A `run` metódus következő lépése a spektrumszámolás közvetlen előkészítése (esetleges korábbi template törlése, a statikus paraméterek kiszámítása a nulladik szinten). Ezután indul a tényleges szimuláció, ami tulajdonképpen a `calcSingleSpec` eljárás sorozatos meghívása minden bázispárra (e, f), totál spinkvantumszám (`level`) szerinti rendezve (13. ábra). Ezt a ciklust követi az esetleges Fourier-transzformáció illetve, ha csak fidet szimulál, az exponenciálissal való szorzás (`fourier`).

A befejező részben először elmenti az eredményt és törli az addigi átmeneti eredményeket tartalmazó fájlokat.

A fenti áttekintés után érdemes kitérni a fontosabb eljárásokra:



13. ábra Az MC-DNMR program fő algoritmusának folyamat-ábrája.

A newDin menete három részre bontható: először kiszámolja a sebességi együtthatókat a megadott aktiválási paramétereiből és a kapott sebességeket a számoláshoz szükséges mátrixszá alakítja, majd meghatározza az eloszlást egyensúlyi állapotban, végül pedig meghatározza a cserék időpontját. (Az utolsó lépés kimarad abban az esetben, ha minden bázispárra különböző időpontokkal számolunk.) A programban lehetőség van több hőmérséklet spektrumait párhuzamosan számolni, ekkor az említett három lépést minden hőmérsékletre megismétlődik a newDin eljárásán belül.

A szükséges sebességi együtthatókat a program az Eyring-Polányi egyenlet alapján számolja ki a bemeneti adatokból:

$$k = \frac{\kappa \cdot k_B}{h} \cdot T \cdot \exp\left(-\frac{\Delta H^{++} - T\Delta S^{++}}{RT}\right) \quad (52)$$

ahol T a hőmérséklet, k_B , h , R a szokásos állandók, κ a transzmissziós koefficiens, ΔH^{++} és ΔS^{++} a reakció aktiválási paramétere. Ezt átrendezhetjük a következő formába:

$$k = \frac{\kappa \cdot k_B}{h} \cdot \exp\left(\frac{\Delta S^{++}}{R}\right) \cdot T \cdot \exp\left(-\frac{\Delta H^{++}}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) = \frac{A}{1/T} \cdot \exp(-G \cdot 1/T) \quad (53)$$

ahol

$$A = \frac{\kappa \cdot k_B}{h} \cdot \exp\left(\frac{\Delta S^{++}}{R}\right) \text{ és } G = \frac{\Delta H^{++}}{R} \quad (54)$$

A szükséges bementi adatok tehát az A preexponenciális tényező, a G entalpiatag valamint a hőmérsékletek reciprokai.

A cserék időpontjait generáló két módszer (pillanatonkénti döntés vagy élettartam meghatározás) különböző mátrixot igényel, amint azt az elméleti rész képletei (30-32) is mutatják. Pontonkénti döntés esetén a P mátrix offdiagonális elemei a k_{ij} sebességi együtthatók (30. egyenlet) a diagonális elemei pedig a (31) egyenlet szerint határozhatók meg. A gyakorlatban a P helyett P' mátrixszal számol a program, ahol

$$P'_{ij} = \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq i}}^j P_{ik} \cdot \quad (55)$$

Ez azért egyszerűbb, mert így csak azt kell meghatározni, hogy a generált véletlenszám a mátrix megfelelő sorának melyik két eleme közé esik.

Az élettartam-meghatározáson alapuló módszerben az offdiagonális elemek szintén a sebességi együtthatók (illetve ezek (55) egyenlet szerinti összege). Ezekre a csere utáni állapot meghatározásánál van szükség. A diagonális elemek kellenek az élettartam kiszámításához, ezek értéke:

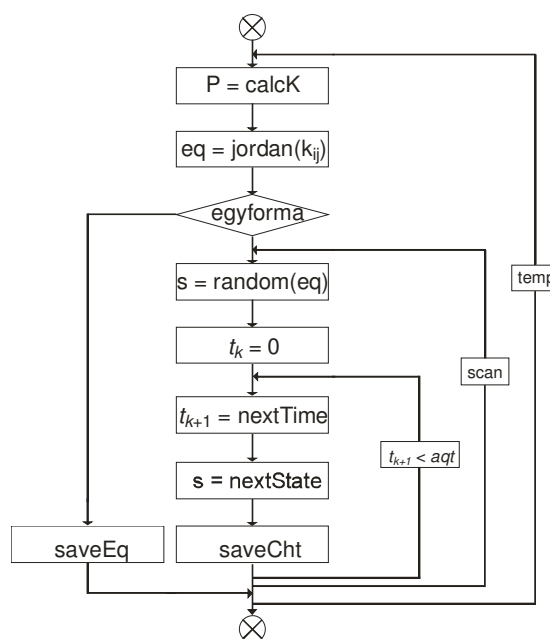
$$P'_{ii} = \left(\sum_{k=1}^j k_{ik} \right)^{-1} \quad (56)$$

Ekkor egy generált $0 \leq a < 1$ egyenletes eloszlású véletlenszám alapján a $k+1$. csere időpontja

$$t_{k+1} = t_k - P'_{ii} \cdot \ln a \quad (57)$$

képlettel határozható meg, ahol t_k a k . csere időpontja.

A mátrixok kiszámítása után a program az eredeti, reakciósebességi együtthatókat tartalmazó mátrix alapján meghatározza az egyensúlyi összetételt egyszerűsített Jordan-eliminációval [31] a (29) egyenletrendszerből (ez a mátrix többnyire kicsi). A diagonalizáció során gondot okoz, ha nullával való osztást végzünk (ez önmagában Java nyelvben nem szakítja meg a futást, csak rossz eredményt ad). Ennek elkerülésére a nem definiált (tehát eredetileg nulla sebességű) reakciók együtthatója nem nulla, csak nagyon kicsi (a detektálási idő reciprokának 0,001 része). Ilyen együtthatóval a reakció gyakorlatilag nem megy végbe.



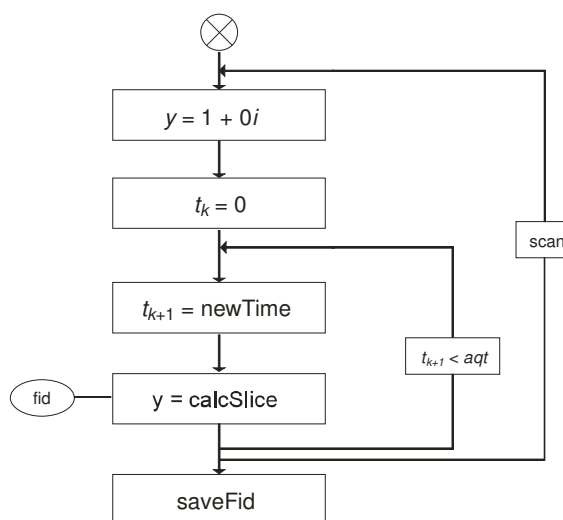
14. ábra A pillanatreakciók időpontját számoló newDin eljárás folyamatábrája.

Amennyiben bázispáronként különbözőképpen osztjuk fel az időskálát, a newDin eljárás ezen a ponton menti a P' mátrixot és az egyensúlyi összetételt, majd visszatér a run metódusba. Ha a bázispárokon közös felosztást feltételezünk, akkor a következő lépés a pillanatreakciók időpontjának meghatározása és mentése. Ez pontonkénti döntés esetén annyiból áll, hogy a program minden egyes scanhez végigmegy a felosztott időskála minden pontján és eldönti, hogy a következő állapotban hova kerül a rendszer, és amennyiben történik reakció, annak időpontját elmenti. Az élettartam meghatározásos módszernél pedig először egy exponenciális eloszlású véletlenszámot generál a program az (57) egyenlet szerint, ami alapján meghatározza az aktuális állapot elhagyásának időpontját, majd egy újabb véletlenszám és a P' mátrix (ld. (55) egyenlet) offdiagonális elemei alapján eldönti, hogy mi a következő állapot. Erre az utóbbi lépésre két állapot esetén nincs szükség, mivel egyértelmű.

A calcSingleSpec metódus az adott párhoz tartozó frekvenciák és azok valószínűsége, valamint a reakciók időpontjai alapján minden egyes scanre kiszámolja a fidszletet (vagy

spektrumot) az elméleti részben ismertetett (38-47) képlet szerint. Ehhez a frekvencia - intenzitás párokat a `basisTran` eljárás szolgáltatja, az időpontokat pedig beolvassa a `newDin` által létrehozott fájlból vagy újonnan generálja. Utóbbi esetben a 15. ábra `newTime` részlete a `newDin` eljárás legbelső részével egyezik meg.

Minden bázispár után mentésre kerül az addigi spektrumok összege (`saveFid`) és a három ciklusváltozó értéke (`level`, `e` és `f`).



15. ábra A `calcSingleSpec` eljárás folyamatábrája.

A `calcSingleSpec` eljárást megelőző két fontosabb metódusról (`nmrCalc` és `basisTran`) kell még szót ejteni:

Az `nmrCalc` eljárás a szokásos, statikus spektrumokat számoló programokkal megegyező módon számolja ki a spektrumparamétereket (frekvenciákat és átmeneti valószínűségeket). Az eredményt, azaz a Hamilton-mátrix sajátvektorait, sajátértékeit és az átmeneti valószínűségeket, az inputot is tartalmazó könyvtárban tárolja. Az eljárás egy C nyelvű SPIN nevű program [10] Java nyelvre történő átültetésével és módosításával készült. Az eljárás bementi paraméterei a molekulaállapotra érvényes kémiai eltolódások és csatolási állandók, valamint a totálspinkvantszám (szint). A metódusban az első lépés az adott szinthez tartozó mátrix felépítése a (9) és (10) egyenlet alapján, majd ennek diagonalizációja és mentése következik. Ezután beolvasásra kerül az előző szinten kiszámolt mátrix és e két mátrix alapján meghatározza és menti az átmeneti valószínűségeket (intenzitásokat) és frekvenciákat. (A nulladik szinten az intenzitásokat számoló rész előtt kilép az eljárásból.)

A `basisTran` eljárás meghatározza a bementi paraméterben megadott bázispár lehetséges átmeneteinek valószínűségét (frekvenciánként) minden egyes molekulaállapotra, azaz a fenti képletekben az $a_k^p - \omega_k^p$ párokat. Ehhez szükség van az `nmrCalc` által kiszámolt adatokra: a teljes szintpár minden átmenetének valószínűségére és frekvenciájára valamint a két bázisfüggvény együtthatóira. Az eljárás a felesleges számolás elkerülése érdekében az azonos frekvenciájú átmeneteket összevonja.

Megosztás több processzoron

Az MC-DNMR spektrumszámoló program statisztikus alapon közelíti a kísérleti spektrumot. Ennek legfontosabb következménye, hogy a pontossága a független számolások (*scanek*) számától függ, ami azt jelenti, hogy a jó eredmény sok időbe kerül. Memóriaigénye viszont sokkal kisebb, mint a hasonló célú, teljesen kvantummechanikai alapú, fenomenologikus programoké. A számolás időigénye csökkenthető, ha azt több gépen vagy processzoron megosztva végezzük. Erre a Java nyelv jól kezelhető lehetőséget nyújt az ún. RMI (*remote method invocation*) formájában [33].

A program legutolsó változatában a számolás a *scanek* szerint megosztható tetszőleges számú virtuális gépen. Ekkor a távoli gépen a `calcSingleSpec` eljárás hívható meg a szimuláció alatt (illetve a `newDin` előtte). Emellett a „fő” szál mellett megosztható még a statikus adatok számolása is, azaz az `nmrcalc` és a `basisTran` eljárások. A megosztás elvi vázlatát mutatja a 16. ábra.

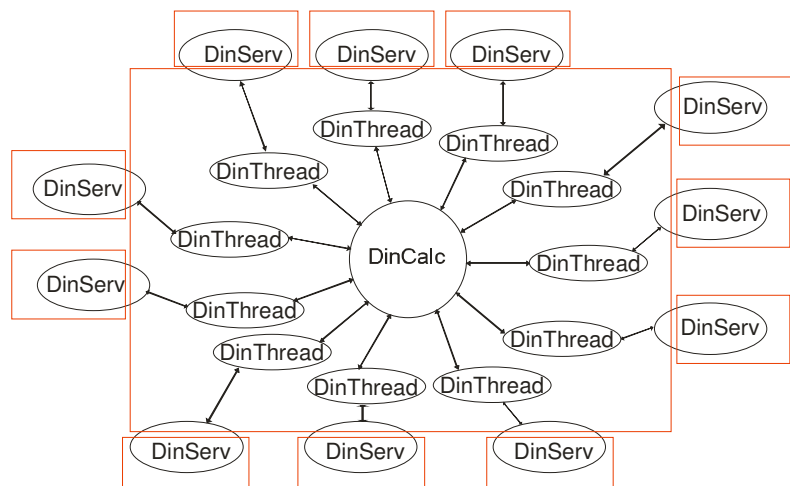
A program több gépen való futtatásához a következő új osztályokat kellett létrehozni:

`DinServ`, `DinThread`, `SerNo`.

Ezek közül a `DinThread` tulajdonképpen helyi osztály, a többszálúsításban játszik szerepet. A `DinServ` a távoli számolást végző osztály, azaz a `DinCalc` távoli változata (csak a távolról hívható eljárásokat

elérhetővé kellett tenni). A `SerNo` osztály a `DinServ` példányokat tartja számon, számolási feladata nincs.

A távoli virtuális gépek (azaz az egyes `DinServ` példányok) egymástól függetlenül futnak, ezért a hatékony kihasználás érdekében szükségessé vált a program többszálúsítása. Ezt a célt szolgálja a `DinThread` osztály, ami a `Thread` leszármazottja (tehát párhuzamosan futtathatók). Ezen osztály példányai tartják a kapcsolatot a távoli objektumokkal, azaz a `DinCalc` eljárásai mindig csak a `DinThread` a metódusait hívják meg közvetlenül és a `DinServ` minden távoli metódusának van megfelelője a `DinThread`-ben is. Ez alól kivételt képez a `calcSingleSpec`, a `newDin`, az `nmrcalc` és a `basisTran`, azaz a legfontosabb metódusok. Ezek mindegyike a



16. ábra Az MC-DNMR program megosztása több, hálózatba kapcsolt gépen. A téglalapok a különböző gépeket (processzorokat) jelentik, az ellipszisek az egyes példányokat.

`DinThread run` metódusában kerül meghívásra (ezért fut a program több szálon). Az egyes eljárásokban a megosztás a következő helyeken történt:

- A `DinCalc newDin` eljárásán belül a megosztás az egyensúlyi állapot kiszámolása után történik (14. ábra). Ekkor minden olyan paramétert átad a `DinServ`-nek (az egyensúlyi állapotot leíró tömb és a cserepontok generálásához szükséges mátrix), ami szükséges az eljárás folytatásához távoli gépeken.
- A spektrumszámolás eljárása egy az egyben megegyezik lokális `calcSingleSpec` metódussal. Az egyetlen probléma, hogy távoli esetben minden számolást végző `DinServ` osztálynak át kell az aktuális adni a bázispárhoz tartozó átmeneteket. Annak érdekében, hogy ezeket ne kelljen többször kiszámolni, a függetlenül futó szálat szinkronizálni kell egymással, azaz addig nem lehet elkezdni az újabb ciklust egyik gépen sem, amíg mindegyik el nem készül az aktuálissal. Ezt a szinkronizációt `DinThread` osztály metódusai biztosítják.
- Lehetőség van arra is, hogy a statikus paraméterek számolását is megosszuk több gépre. Ez két eljárást jelent: a `basisTran` és az `nmrcalc` metódusokat. Ekkor a megosztás állapotonként történik: néhány `DinServ` feladata ekkor kizárólag a rájuk osztott molekulaállapot statikus paramétereinek számolása. Ez (főleg a `basisTran`) a spektrumszámolással párhuzamosan zajlik, ezért érdemes ezeket a gépeket kizárólag spektrumszámolásra lefoglalni.

Hogy a négy eljárás közül pontosan melyiket hívja meg, azt egy egész típusú változó értéke szabja meg (a `run` metódusnak nem lehetnek bemeneti paraméterei). Ennek értékét, valamint az eljárások további paramétereit a négy „set” metódus állítja be (`setCalcSingleSpec`, `setNewDin`, `setNmrCalc`, `setBasisTran`), azokat a változókat, amikre a szimuláció során folyamatosan szükség van, még a főprogram előkészítő szakaszában beállítják a megfelelő metódusok (tehát nem kell minden eljárásban átadni például a spektrumpontok számát). Az eredményt alapértelmezésben az egyes szerverek tárolják, és csak a szimuláció végén másolja át a hívó gép `DinCalc` osztálya. Ezzel jelentősen csökken az adatforgalom.

Gyakorlati példák

Kinetikai teszt: szimuláció egy magra

A program működésének helyességét először a legegyszerűbb eseten, egy egyféle kémiai eltolódású, két molekulaállapotú rendszeren próbáltuk ki. Ennek leírására még a kvantummechanikai képre sincs szükség, a legegyszerűbb vektormodellel leírható a viselkedése (mivel csak egy mag van, a rendszer két szorzatfüggvénye egyben sajátfüggvény is).

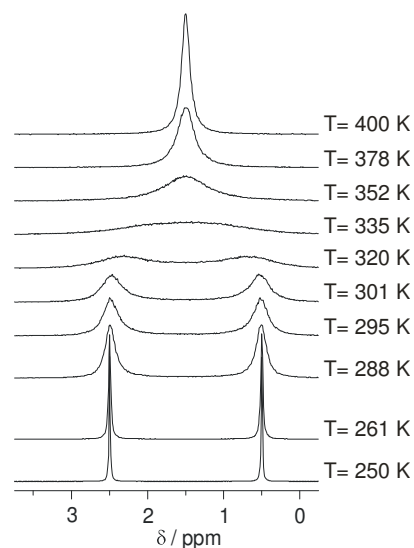
A szimulált spektrumokat mutatja a 17. ábra. A mag kémiai eltolódása a két állapotban 0,5 illetve 2,5 ppm. A két állapot közötti hipotetikus cserefolyamatok sebességi együtthatóit azonosnak tételeztük fel, amelynek paraméterei $A = 1,6 \cdot 10^6 \text{ K}^{-1} \text{ s}^{-1}$ és

$G = 4,4 \cdot 10^3 \text{ K}$, azaz az aktiválási paraméterek: $\Delta S^{++} = -79 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ és $\Delta H^{++} = 37 \text{ kJ/mol}$ (ld. (54) egyenlet). A hipotetikus hőmérsékletet 250 és 400 K között változtatva a spektrum teljes

T / K	k / s^{-1}	k_{-1} / s^{-1}
250	8,187	13,41
261	18,10	32,75
288	98,02	192,2
295	140,9	277,8
301	198,0	392,1
320	498,0	992,0
335	998,0	1992
353	1998	3992
378	4998	9992
400	9998	19992

1. táblázat Az egymagos rendszer sebességi együtthatói a hőmérséklet függvényében.

18. ábra spektrumainak szimulációjához az előző rendszeren annyit változtattunk, hogy a visszaalakulási reakcióra $A = 4,5 \cdot 10^6 \text{ K}^{-1} \text{ s}^{-1}$ és $G = 3,8 \cdot 10^3 \text{ K}$ értékeket állítottunk be (és csak 10000 scanból szimuláltuk) azaz a kinetikai paraméterek: $\Delta S^{++} = -70 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ és $\Delta H^{++} = 32 \text{ kJ/mol}$. Az ábrán látható, hogy alacsony hőmérsékleten a két jel intenzitása különböző, ami megfelel a kísérleti tapasztalatoknak (arányuk a két sebességi együttható 8:13



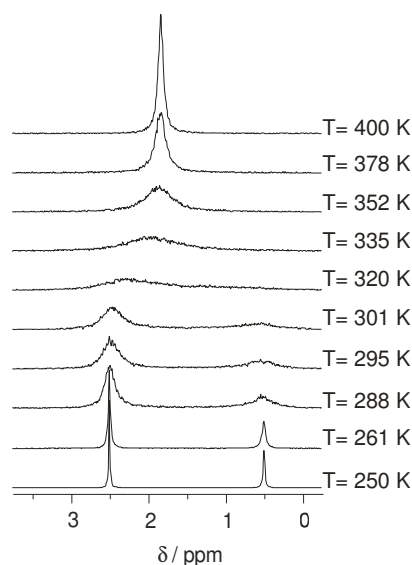
17. ábra Az egy magból álló kétállapotú rendszer szimulált spektrumai.

alakváltozása szimulálható. A pontos sebességi együtthatók az 1. táblázatban vannak feltüntetve (első két oszlop).

A többi paraméter értéke: 1 ppm = 200 Hz, a spektrum-pontok száma 512 pont, a spektrumszélesség 4 ppm. A scanek száma 100000, a reakciók időpontjainak generálása élettartam-meghatározással történt.

A modell helyességének vizsgálatához az is hozzátartozik, hogy a különböző sebességi együtthatójú párhuzamos folyamatokat is helyesen írja-e le. Ennek vizsgálatát ugyanezen az egyszerű spinrendszeren végeztük el. A

arányával megegyezik). Szintén a gyakorlattal megegyező, hogy magas hőmérsékleten a közös jel a különálló jelek súlyozott átlagánál jelent meg.



18. ábra Az egy magból álló kétállapotú rendszer spektrumai különböző sebességi együtthatójú egyensúlyi reakció esetén. Mérések száma csak 10000, a többi adat megegyezik a 17. ábra szimulációs adataival. A legelső spektrum 25, a második 40%-os kicsinyítéssel van ábrázolva.

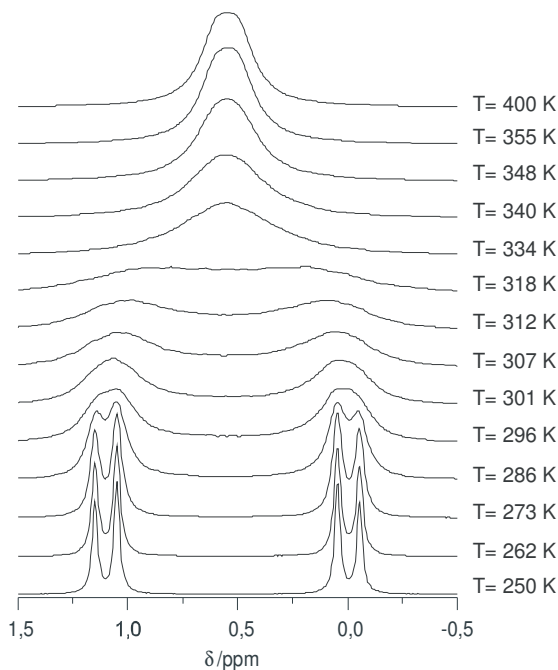
Vektormodell tesztje: AB spinrendszer

Az egymagos példa jó tesztrendszere a kinetikai modellnek, de nem igazolja a vektormodell statisztikus értelmezésének helyességét, mivel mind a két szorzatfüggvénye egyben sajátfüggvénye is a rendszernek. Ahhoz, hogy a bázispárok frekvenciafüggő útjainak valószínűségi viszonyokat figyelembevevő összegzését is vizsgálhassuk, minimum két, egymással csatolásban lévő magra van szükség. Erre szolgált egy kétállapotú AB (AX) spinrendszer. Ilyen spinrendszert alkot például egy gátolt forgású izolált metilén-csoport.

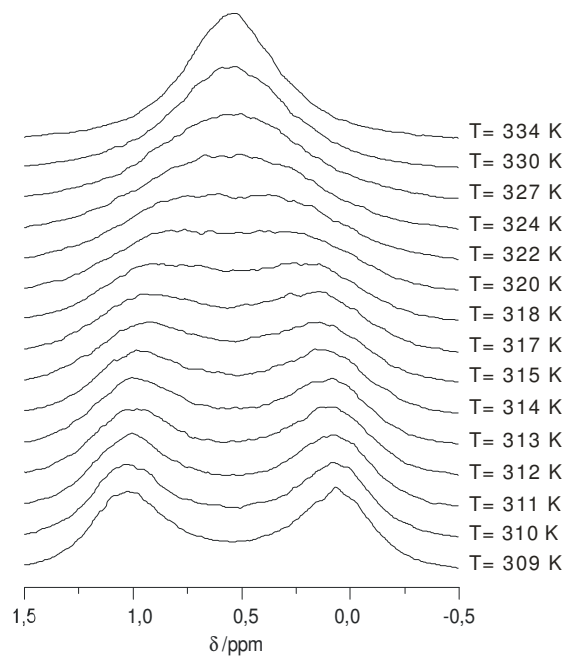
A spinrendszer spektrumparaméterei: a két eltolódás 0,1 és 1 ppm, a csatolási állandó 10 Hz (1 ppm 100 Hz). A szimulált tartomány 2 ppm, a spektrumközép 0,5 ppm-nél van. A két mag egymással kölcsönös cserére képes, tehát ez egy két molekulaállapottal rendelkező rendszer. A kinetikai paraméterek: $A = 4,37 \cdot 10^7 \text{ K}^{-1} \text{ s}^{-1}$ és $G = 5,75 \cdot 10^3 \text{ K}$ (tehát a sebességi együtthatók megegyeznek az egymagos szimulációnál használttal). A szimuláció 512 spektrumpontra lett kiszámolva 10000 scannel.

A szimulált spektrumok a 19. és a 20. ábrán láthatók. Megfigyelhető, hogy alacsony hőmérsékleten az AB spektrumrészlet vonalai elkülönülnek, a sebességi együttható növekedésével fokozatosan kiszélesednek, majd egyetlen szingletté olvadnak. Ebből két dolog a fontos: egyrészt eggyé olvadnak, másrészt szingletté. Az eggyé olvadást a vektormodell értelmezése nélkül is el lehet érni a frekvenciák megfelelő párosításával (de

automatikusan nem jön ki). Azonban a különböző molekulaállapotokhoz tartozó sajátfüggvények csoportosításával szimulált spektrumokban a jel dublett marad magas hőmérsékleten is. Ezért van szükség a számolásigényesebb megoldásra, nevezetesen, hogy a fázisok illesztése miatt bázisfüggvényekkel és ezek sokféle frekvenciájával kell számolni. Amint az ábrán látható, így már működik a szimuláció.



19. ábra Egy szimulált AB spinrendszer, mint a kvantummechanikával való konzisztencia tesztje.



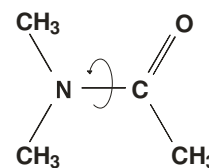
20. ábra A szimulált AB spinrendszer koaleszcencia közelében.

N,N-dimetil-acetamid

A szimuláció elvi tesztje után néhány valós molekulán is teszteltük az MC-DNMR programot. Az első példamolekula a dimetil-acetamid ($\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$). Ennek amidkötés körüli forgása a nitrogén nemkötő elektronpárjának konjugációja miatt szobahőmérsékleten gátolt,

aktiválási energiája azonban viszonylag kicsi. Emiatt $100\text{ }^\circ\text{C}$ felett már jelentős belső mozgás indul meg, és így hőmérsékletfüggő NMR spektroszkópiás vizsgálatra a molekula igen alkalmas.

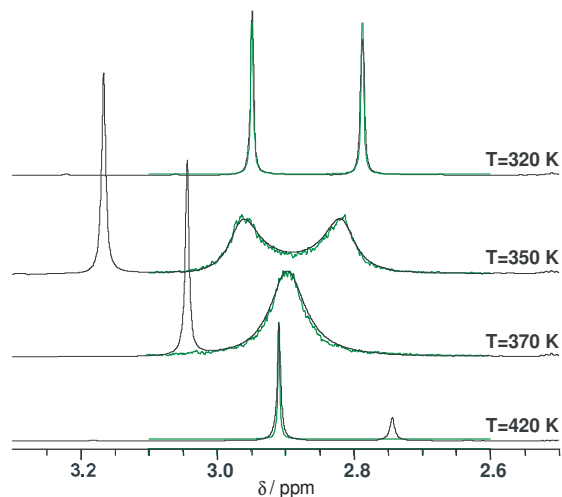
Az N,N-dimetil-acetamid spektrumát Bruker AVANCE 250 spektrométeren vettük fel, d_6 -DMSO oldószerben. A molekula NMR-spektrumában (22. ábra) szobahőmérsékleten három, közel azonos intenzitású szinglett jelenik meg 2,95; 2,79 és 1,96 ppm-nél (ez utóbbi az ábrákon nincs feltüntetve). Ezek közül a legkisebb kémiai eltolódású az acetyl-csoport hidrogénjeinek jele, a másik kettő pedig a nitrogénhez kapcsolódó két metil-csoporté. Amint



21. ábra Az N,N-dimetil-acetamid dinamikus szerkezete.

látható, a két N-metil-csoport jele élesen elkülönül egymástól még 320 K hőmérsékleten is. További melegítés hatására a két jel kiszélesedik, majd összeolvad, végül 420 K hőmérsékleten egyetlen éles szinglettet kapunk. (A változó kémiai eltolódású jel, a DMSO-ban oldott könnyűvíz jele.)

A dimetil-acetamid spektrumainak szimulációja egy korábbi illesztés eredményei alapján készült [22]. A két N-metil-csoport jelét vizsgáltuk csak (az acetil-csoport hidrogénjei ezzel nem csatolnak, tehát szétválaszthatók), ezen szimuláció eredményét mutatják a zöld spektrumrészletek a 22. ábrán. A rendszer modellezéséhez a három metil-hidrogént egy magként lehet kezelni, mivel ezeknek a csoportoknak nincs mérhető csatolási állandója semmilyen más maggal.



22. ábra A dimetil-acetamid szimulált (zöld) és kísérleti (fekete) spektrumai.

Továbbá elegendő egyetlen magot vizsgálni, mivel a kölcsönös csere miatt ez automatikusan megadja a másik mag spektrumát is és a két csoport hidrogénjei egymással sem csatolnak. Ezzel ugyan elveszítjük a rendszer kötelező szimmetriáját (nem feltétlenül lesz minden időpontban minden magnak párja a sokaságon), de kellően nagy mintavétel (elég sok scan) esetén ennek ki kell egyenlítődnie. Ezzel ezt a hatmagos problémát visszavezettük egy kétál-

T / K	k / s^{-1}	δ_1 / ppm	δ_2 / ppm	$1/T_2^* / s^{-1}$
320	6,5608	2,787	2,949	1,1
350	36,3418	2,812	2,968	1,3
370	198,935	2,814	2,971	1,1
420	1330,06	2,870	2,949	1,1

2. táblázat A dimetil-acetamid hőmérsékletfüggő spektrumainak szimulációjához használt paraméterek.

lapotú egymagosra. (Sűrűségmátrix-módszerrel történő szimulációval ez egyszerűsítve egy $n \times a = 2$ magos szimuláció).

A spektrum szimulációjához hasz-

nált paraméterek: spektrumközép 2,85 ppm, a spektrum szélessége 0,5 ppm, a spektrométer rezonanciafrekvenciája 250 MHz (tehát 1 ppm = 250 Hz). A spektrumpontok száma 1024, a scanek száma 10000 volt. A cserék időpontjait élettartam meghatározással számoltuk. A spektrumparamétereket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A kémiai eltolódások hőmérsékletfüggése miatt a szimulációkat egyesével kellett elindítani. Továbbá a korábbi illesztésből csak a sebességi együtthatók álltak rendelkezésre, ezért az aktiválási paraméterek kiszámítása helyett egyszerűen a kinetikai együtthatót adtuk meg.

Megállapítható, hogy a szimuláció jól illeszkedik a mért spektrumokhoz. Tehát a programban használt folyamatszimulációs algoritmus valós paraméterekkel is működik.

Anilinszármazék szimulációja

A következő példa az N,N-dimetil-para-nitrozo-anilin izomerizációs reakciója (23. ábra). A nitrozo-csoport szin-anti izomériája szobahőmérséklet környékén mérhető dinamikus jelenséget mutat [34].

Az N,N-dimetil-para-nitrozo-anilin kísérleti spektrumait adatbázisban [35] találtuk meg (24. ábra). Emellett az iteratív paraméteril-

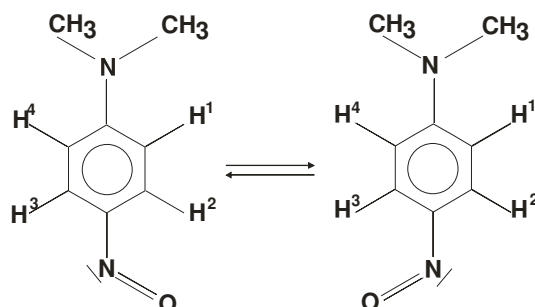
lesztést is elvégezték dinamikus spektrumsorozatra (25. ábra, [36]), ennek eredményei alapján indítottuk a szimulációt.

A spektrumban szobahőmérsékleten három jelcsoport különíthető el, A 3,14 ppm-nél az éles szinglett az N-metil-csoportok jele, a 6 és 9 ppm közötti jelek pedig az aromás gyűrű hidrogénjeihez kapcsolódnak. Ezek egymással csatolnak, és a C–N(O) kötés körüli forgás sebességétől függően két vagy négy jelet adnak.

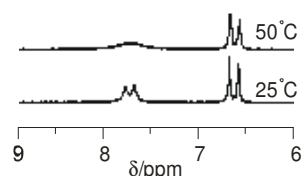
A szimuláció során kihasználtuk, hogy az aromás és az alifás hidrogének közötti csatolás elhanyagolható, tehát az aromás rész négy maggal modellezhető. Ezen négy mag között az izomerizációs reakció a következőképpen írható le: $1 \leftrightarrow 4$ és $2 \leftrightarrow 3$; ennek megfelelően kell a két állapotot definiálni.

Az irodalomban talált kémiai eltolódások (az első állapotot tekintve): $\delta(H_1) = 6,76$ ppm, $\delta(H_2) = 8,79$ ppm (az oxigénhez közeli hidrogén), $\delta(H_3) = 6,63$ ppm, $\delta(H_4) = 6,47$ ppm, a csatolási állandók: $J_{12} = 9,1$ Hz, $J_{14} = 2,5$ Hz, $J_{23} = 2,1$ Hz, $J_{34} = 9,5$ Hz [36].

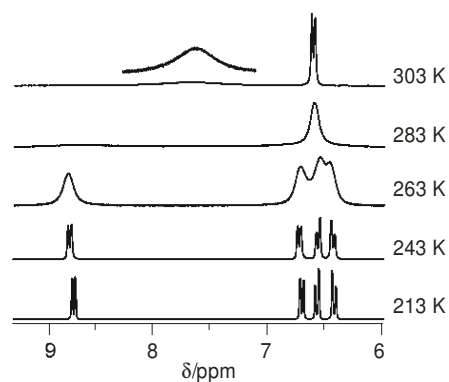
A szimuláció során ezeket a paramétereket használtuk fel, figyelembe véve a cserefolyamat során bekövetkező permutációt. A spektrumokat 10000 scannel szimuláltuk 1024 spektrumponttal. A spektrumközép 7,5 ppm, a



23. ábra Az n,n-dimetil-4-nitrozo-anilin szerkezeti képlete. A vizsgált reakció a nitrozo-csoport szin-anti izomériája.



24. ábra Az N,N-dimetil-para-nitrozo-anilin spektruma (csak aromás rész) 50 illetve 25 °C-on 90 MHz készüléken. [35].



25. ábra A MEXICO által szimulált spektrum [36]

spektrumszélesség 3 ppm. A spektrométer rezonanciafrekvenciáját a MEXICO szimulációban is használt 300 MHz-nek választottuk (ez eltér a 24. ábra spektrumaitól).

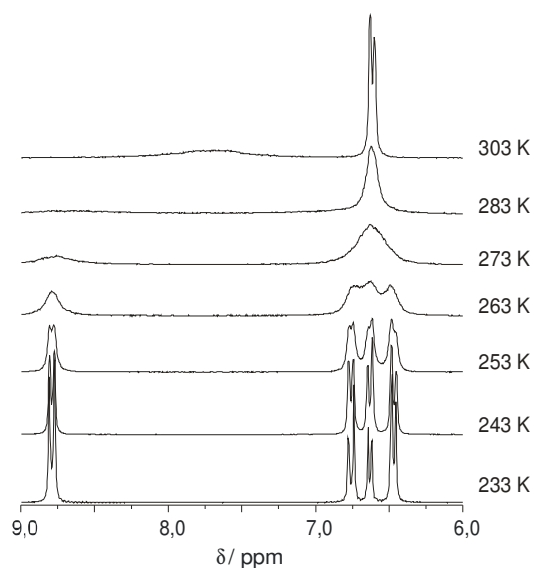
A szimulált spektrumokat mutatja a 26. ábra.

Látható, hogy a két spektrumsorozat azonos.

A szimulációhoz használt paramétereket tartalmazza a 3. táblázat ($A = 1,1371 \cdot 10^{12} \text{ K}^{-1} \text{ s}^{-1}$ és $G = 7629,3 \text{ K}$, azaz: $\Delta S^{++} = 33,233 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ és $\Delta H^{++} = 63,4299 \text{ kJ/mol}$).

T / K	k / s ⁻¹
243	6,40
253	24,5
263	84,0
273	258
283	716
303	4000

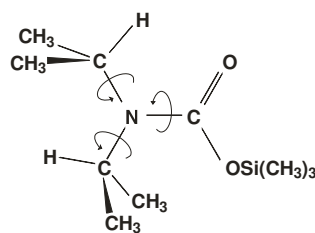
3. táblázat Az N,N-dimetil-para-nitrozo-anilin szimulációjához használt sebességi együtthatók.



26. ábra Az N,N-dimetil-para-nitrozo-anilin szimulált spektrumai. 10000 scan, 1024 spektrumpont.

Izopropil-csoport szimulációja

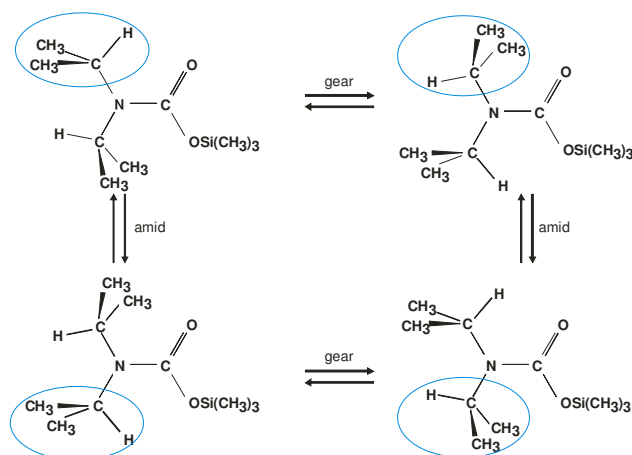
A harmadik tesztmolekula az N,N-diizopropil-karbaminsav-trimetilsziliészter (¹PrSiC, 27. ábra [37]) volt. Ennek a molekulának a belső mozgásai már önmagában is érdekesek [7] és a dinamikus szimulációknak is kihívást jelent. A lehetséges mozgások a C–N kötés körüli forgások. Ezek közül az izopropil-csoportok forgása csatolt. A metil-csoportok térigénye miatt ugyanis csak az



27. ábra Az N,N-diizopropil-karbaminsav-trimetilszililészter szerkezeti képlete

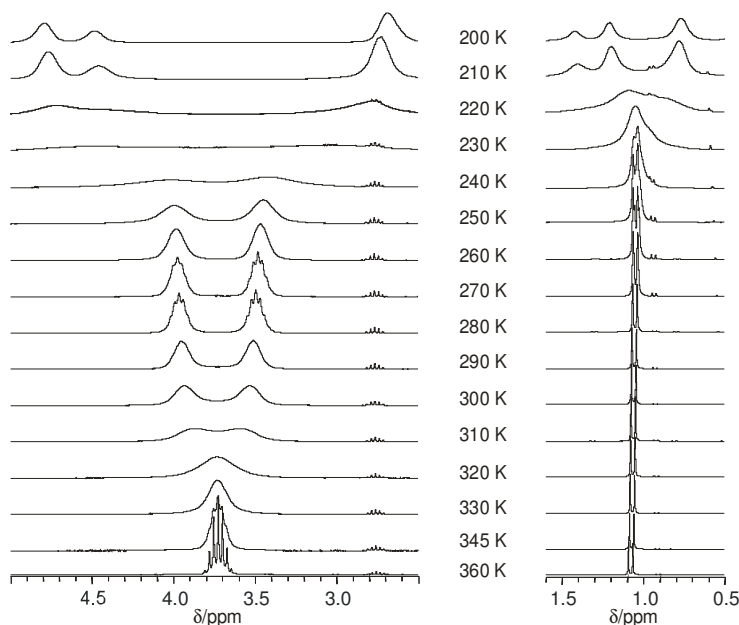
a két rotamer stabil, ahol a két hidrogén az amidkötés síkjában, „anti” helyzetben van (*gear* forgás). Az amidkötés körüli forgás ezektől függetlennek tekinthető (*amid* forgás). A lehetséges cserefolyamatok sémája látható a 28. ábrán.

Az ¹PrSiC ¹H NMR spektrumait Bruker AVANCE 250 spektrométeren d₆-DMSO oldatban vettük fel. A spektrumokban a trimetilszilil-csoport jele 0,3 ppm-nél van. Ez a többi hidrogénnel nem csatol, tehát a szimuláció során eltekinthetünk tőle. Az izopropil-csoport jelei pedig egy 1 ppm környéki dublett (CH₃) és egy 3-5 ppm közötti szeptett (CH). A csatolási állandó minden konformerre 7,0 Hz (ez nem függ a hőmérséklettől sem), tehát az izopropil-csoport tipikus AX₆ spinrendszert alkot.



28. ábra A N,N-diizopropil-karbaminsav-trimetilsziliészter konformációs reakciói.

Magas hőmérsékleten mindkét reakció gyors, tehát egyféle izopropil-csoportot detektálunk. A hőmérséklet fokozatosan csökkentve az amidkötés körüli forgás annyira lelassul, hogy a jelek koaleszkálnak, majd megjelenik a kétféle izopropil-csoportnak megfelelő csúcs. További hűtéssel a gear forgás is lassul, újabb koaleszcenciaállapot után megjelennek a „befagyott” molekuláknak megfelelő jelek. Ezek már nem



29. ábra Az $^1\text{PrSiC}$ kísérleti spektrumai. A két tartomány 5 – 2,5 ppm és 1,5 – 0,5 ppm. (A függőleges skála nem arányos.)

azonos intenzitásúak, intenzitásarányuk 3:2.

Az egyes rotamerekhez rendelhető eltolódásokat tartalmazza a 4. táblázat.

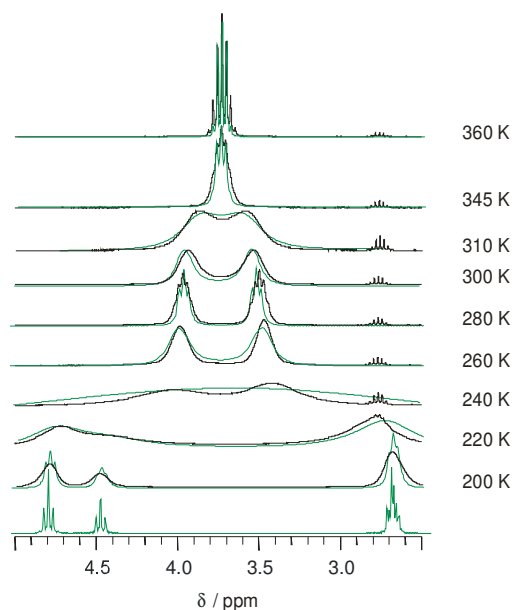
A szimulációk során ezeket az adatokat használtuk fel. A reakciók aktiválási paraméterei ([22]): az amidforgásra $\Delta S^{++} = -36,2 \text{ kJ K}^{-1}\text{mol}^{-1}$ és $\Delta H^{++} = 51,9 \text{ kJ/mol}$, ami alapján $A_a = 2,66 \cdot 10^8 \text{ K}^{-1}\text{s}^{-1}$ és $G_a = 6,25 \cdot 10^3 \text{ K}$. A gear forgásra pedig $\Delta S^{++} = 38,5 \text{ kJ K}^{-1}\text{mol}^{-1}$ és $\Delta H^{++} = 52,3 \text{ kJ/mol}$, ami alapján $A_l = 3,57 \cdot 10^{12} \text{ K}^{-1}\text{s}^{-1}$, $A_2 = 5,36 \cdot 10^{12} \text{ K}^{-1}\text{s}^{-1}$ valamint az exponenciálisban szereplő tagok $G_1 = G_2 = 6,29 \cdot 10^3 \text{ K}$. A mole-

	$\delta(\text{CH})$ (ppm)
1	4,77
2	4,62
3	2,73
4	2,72

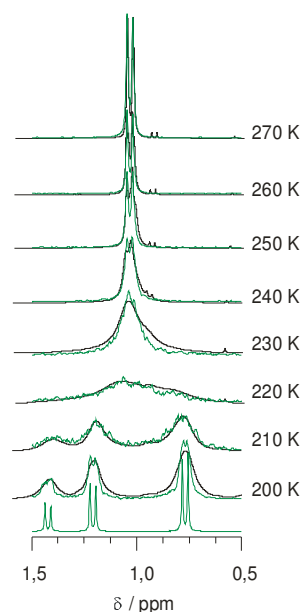
4. táblázat Az $^1\text{PrSiC}$ konformerjének eltolódás értékei. négy kémiai

kula cserefolyamatainak szimulációjához a két izopropil-csoportból elég egyet szimulálni (ahogy azt az N,N-dimetil-acetamidnál tettük), mivel egymással nem csatolnak. Ugyanakkor mind a négy állapotot figyelembe kell venni, tehát ez sűrűségmátrix-alapú szimulációval $7 \times 4 = 28$ magot jelent. A modern programokban a metilhidrogének ekvivalenciáját kihasználhatjuk, ezért nem kell ténylegesen felépíteni a $2,7 \cdot 10^8$ elemből álló mátrixot és így a spektrum még éppen számolható. A problémát elsősorban a CH-jel szimulációja okozza, mivel a metiljelek dublettjének szimulációjánál mindegy, hogy egy vagy hat jelként számoljuk. Az izopropil-csoport jelét sem befolyásolja a metiljelek kémiai eltolódásának kismértékű változása, mivel a nagy frekvenciakülönbség miatt a spinrendszer elsőrendű (AX_6).

A spektrumot két részletben szimuláltuk. A metiljeleket a 8 alacsonyabb hőmérsékleteken két maggal szimuláltuk (négy állapottal), a CH-jeleket szintén négy állapottal számoltuk ki néhány hőmérsékleten. A szimulációk során az egyszerűség kedvéért minden hőmérsékleten azonos kémiai eltolódással számoltuk az egyes csoportokat (ez kisebb eltéréseket okozhat). A spektrumpontok száma 1024, a scanek száma 1000 volt. A szimulált spektrumokat mutatja a 30. és a 31. ábra.



30. ábra Az izopropil-jelek szimulációja (zöld) és a kísérleti spektrumok (fekete). A legalsó spektrumot a cserefolyamatokat befagyasztva számoltuk.



31. ábra A metil-jelek szimulációja (zöld) és a kísérleti spektrumok (fekete). A legalsó spektrumot a cserefolyamatokat befagyasztva számoltuk.

Látható, hogy a szimulált és kísérleti spektrumok eltérése nem számottevő. Alacsony hőmérsékleten (200 – 220 K) az oldószer viszkozitásának változása miatt a kísérleti jelek szélesednek, ezért tűnik élesebbnek a szimulált spektrum.

Összefoglalás

A dolgozatban bemutatott MC-DNMR program dinamikus NMR spektrumok szimulációjára alkalmazható. A program készítésénél az volt a cél, hogy azzal olyan nagy spinrendszerek DNMR spektrumai is számíthatók legyenek, amelyek az NMR-es gyakorlatban használt programokkal elérhetetlenek.

A program alapja az NMR spektroszkópiában használatos vektormodell. Ennek keretein belül a dinamikus viselkedés modellezhető úgy, hogy a molekula állapota a detektálás egy pillanatában megváltozik, és eközben a spinállapotok nem változnak. Így a makroszkópikus mágneszettség-vektor fázisa nem, csupán precesszási frekvenciája változik meg. Sokféle váltási időponttal végigszámolva a spektrumot és ezeket összegezve megkapható a rendszer viselkedését NMR-es szempontból leíró spektrum.

E modell értelmezését olyan esetekre is kiterjesztettük, ahol az NMR elméletben rendszeresen használt szorzatfüggvények nem sajátfüggvényei a Hamilton-operátornak. Ekkor, a kvantummechanika posztulátumai szerint, a bázisfüggvényeknek nincsen jól meghatározható frekvenciája. Viselkedésük értelmezhető úgy, hogy a bázisfüggvényekhez a sajátfüggvények együtthatói alapján meghatározható valószínűséggel tartozik egy-egy frekvencia.

Feltételezve, hogy a bázisfüggvények a reakciók pillanataiban is megmaradnak, a fázisillesztés így is elvégezhető, csak a két molekulaállapot valószínűségi viszonyait kell figyelembe venni. Az azonos időszakban jelenlévő azonos frekvenciájú vektorok összeadhatók, és a további számolásokban együttesen kezelhetők, ezzel elkerülhető a számolási igény sokszoros növekedése minden egyes csere után. Ez az egyszerűsítés teszi lehetővé, hogy a program a futásidőigény robbanásszerű növekedése nélkül, reális időn belül lefuthasson.

Az MC-DNMR programban a kinetikus viselkedés leírására többféle modellt is beépítettünk: egyrészt a pillanatreakciók időpontja kétféle módon is meghatározható (a kinetikai egyenlet alapján az aktuális állapot megszűntének meghatározásával vagy időpontenkénti állapotválasztással) másrészt az is eldönthető, hogy többmagos rendszer esetén minden bázispárra ugyanazon vagy különböző molekuláris állapotok alapján számoljuk a spektrumot.

A megírt program helyességét öt sorozat szimulációval ellenőriztük. Az elméleti egyezést egyszerű, elméleti rendszereken ellenőriztük: a kinetikai modellt egy magra (két állapotban azonos illetve különböző sebességi együtthatókkal), a vektormodell értelmezésének átültetését pedig egy AB spinrendszeren (kölcsonös cserével). Valós kémiai példákon is teszteltük a rendszert, ezek a 2×1 maggal modellezhető N,N-dimetil-acetamid, a 2×4 magos

nitrozo-anilinszármazék és a 4×7 maggal leírható N,N-diizopropil-karbaminsav-trimetilszililészter ^1H spektrumai voltak. A tesztek igazolták a modell és a szimulációs program helyességét.

A kifejlesztett program a korábbi hasonló célú programoktól elsősorban szemléletében tér el. A részben kvantummechanikai, részben empirikus) leírást egy félig kvantummechanikai, félig statisztikus leírasmóddal helyettesíti. Ennek köszönhetően a számoláshoz szükséges memória jelentősen csökkent (2^{4ns} helyett $s \cdot 2^{2n}$), ami a számolási idő kismértékű növekedéséhez vezet (és több gépen való megosztással az idő még csökkenthető is). Ezáltal lehetővé válik olyan rendszerek spektrumainak szimulációja is, ami eddig hardveres korlátokba ütközött.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok témavezetőmnek, Rohonczy Jánosnak a lelkes témavezetésért és a rengeteg hasznos tanácsért, valamint Farkas Ödönnek, aki a szimulációk lefuttatásához lehetőséget biztosított.

Felhasznált irodalom

- [1] A. E. Derome: *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, Pergamon Press, Oxford, 1993
- [2] J. Sandstrom: *Dynamic NMR Spectroscopy*, Academic Press, London, 1982.
- [3] L. M. Jackman, F. A. Cotton: *Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*; Academic Press, New York, 1975.
- [4] Sohár Pál: *Mágneses magrezonancia spektroszkópia*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1976
- [5] J. I. Kaplan, G. Fraenkel: *NMR of Chemically Exchanging Systems*, Academic Press, New York, 1980
- [6] J. W. Emsley, J. Feeney, L. H. Sutcliffe: *High Resolution NMR Spectroscopy*, Pergamon Press, New York, 1965
- [7] Rohonczy J.: DNMR spektrumok total lineshape analízise IBM személyi számítógéppel *Kémiai Közlemények* **74** 161 (1992)
- [8] S. Szymanski, G. Binsch: *Journal of Magnetic Resonance* **81** 104 (1989)
- [9] K. Boulil, O. Henry-Rousseau, B. Boulil: *Journal of Chemical Education* **67** 662 (1990)
- [10] I. Gay: SPIN (1997). Letölthető: <http://www.sfu.ca/~gay>
- [11] E. Schumacher: specdos (1997). Letölthető: <http://www.chemsoft.ch/spec/spin.htm>
- [12] G. Haegele, R. Spiske, H.W. Hoeffken, T. Lenzen, U. Weber, S. Goudetsidis: *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **77** 262 (1993)
- [13] V. Lueg, G. Hägele, *Journal of Magnetic Resonance*, **26** 565 (1977)
- [14] R. Fuhler, Th. Lenzen, G. Hägele, *Computers & Chemistry* **19** 277 (1995)
- [15] H. Thiele, U. Weber, R. Spiske, G. Hägele: Win-Daisy leírása. Letöltve (2000): http://www.uni-ulm.de/uni/fak/natwis/orgchem/AKSiehl/Bruker_WWW/docucontr/doc005/document.htm
- [16] V.N. Zinin, A.V. Ilyasov, U. Weber, G. Hägele, H. Thiele, *Journal of Fluorine Chemistry*, **70** 2 289 (1995)
- [17] S. Szymanski: *Molecular Physics* **60** 897 (1987)
- [18] G. Binsch, *Journal of the American Chemical Society*, **1969** 91 1304
G. Binsch, D. A. Kleier, *QCPE* **11** 140 (1969)
- [19] D. A. Kleier, G. Binsch, *Journal of Magnetic Resonance* **3** 2 146 (1970)
D. A. Kleier, G. Binsch, *QCPE* **11** 165 (1970)
- [20] D. S. Stephenson, G. Binsch, *Journal of Magnetic Resonance* **32** 145 (1978)
D. S. Stephenson, G. Binsch, *QCPE* **11** 365 (1978)
- [21] V. F. Galat, Y. A. Strelenko: NMRLoop (1996). Letölthető: bloch.CChem.Berkeley.Edu:/pub/nmr/ms-dos/nmrloop/nmrloop.zip
- [22] Bruker TopSpin 2.0 DNMR manual. Honlap: www.bruker.de

- [23] A. D. Bain: MEXICO3 (2002) Letölthető: <http://www.chemistry.mcmaster.ca/bain/exchange.html>
- [24] Bain, A. D.; Duns, G. J. *Canadian Journal of Chemistry* 74 819 (1996)
- [25] H. Reich, Goldenberg, Gudmundsson, Sanders, Kulicke, Simon, Guzei, *Journal of American Chemical Society* **123** 8067 (2001)
- [26] H. Reich: WINDMR 7.1 (2006). Letölthető: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/plt/windnmr.htm>
- [27] MestreS (2006). Honlap: www.mestrec.com
- [28] iNMR (2006). Honlap: www.inmr.net
- [29] K. Marat: SpinWorks (2004). <http://www.umanitoba.ca/chemistry/nmr/spinworks>
- [30] L. M. Szobol: A Monte-Carlo módszerek alapjai, *Műszaki könyvkiadó, Budapest*, 1981
- [31] M. J. Pilling, P. W. Seakins: Reakciókinetika, *Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest*, 1997
- [32] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, B. P. Flannery: Numerical Recipes in Fortran, Cambridge *University Press, Cambridge* 1992
- [33] Nyékiné (szerk) Java 2 útikalauz programozóknak: 1.3, *ELTE TTK Hallgatói Alapítvány, Budapest*, 2001
- [34] P. D. Buckley, A. R. Furness, K. W. Jolley, D. N. Pinder *Australian Journal of Chemistry* **27**(1) 21
- [35] SDBSWeb: <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2006. 10. 30.)
- [36] A. D. Bain: Introduction To Chemical Exchange With The Mexico Program (2001) Letölthető: <http://www.chemistry.mcmaster.ca/bain/Intro.pdf>
- [37] J. Rohonczy, D. Knausz, B. Csákvári, P. Sohár, I. Pelczer, L. Párkányi: *Journal of Organometallic Chemistry* **340** 293 (1988)