

Министерство Образования и Науки РФ
Российский Фонд Фундаментальных Исследований
Казанский (Приволжский) федеральный университет
Международный томографический центр СО РАН

VI Всероссийская конференция
"НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЯМР
В СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ"

при участии зарубежных ученых
с элементами школы для молодых исследователей

Сборник тезисов

Казань

6 – 9 апреля 2015 г.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

- Гафуров И.Р.** – председатель, ректор КФУ, профессор, чл. корр. АНТ (Казань, КФУ)
Аганов А.В. - сопредседатель, профессор, академик РАЕН (Казань, КФУ)
Сагдеев Р.З. – сопредседатель, профессор, академик РАН (Новосибирск, МТЦ СО РАН)
Клочков В.В. – зам председателя, профессор (Казань, КФУ)
Аминова Р.М. – профессор (Казань, КФУ)
Анаников В.П. – профессор, член-корреспондент РАН (Москва, МГУ)
Антипин И.С. – профессор, член-корреспондент РАН (Казань, КФУ)
Арсеньев А.С. – профессор (Москва, ИБОХ)
Борисенко Н.И. – д.х.н., ЮФУ
Воронов В.К. – профессор (Иркутск, ИрГТУ)
Ильясов А.В. – профессор (Казань, ИОФХ КазНЦ РАН)
Ильясов К.А. – профессор (Казань, КФУ)
Каратаева Ф.Х. – профессор (Казань, КФУ)
Кривдин Л.Б. – профессор (Иркутск, ИрИОХ СО РАН)
Пирогов Ю.А. – профессор (Москва, МГУ)
Польшаков В.И. – профессор (Москва, МГУ)
Сергеев Н.М. – профессор (Москва, МГУ)
Скирда В.Д. – профессор (Казань, КФУ)
Тагиров М.С. – профессор (Казань, КФУ)
Толстой П.М. – профессор (Санкт-Петербург, СПбГУ)
Чижик В.И. – профессор (Санкт-Петербург, СПбГУ)
Галиуллина Л.Ф. – ученый секретарь, к.ф.-м.н. (Казань, КФУ)

ЛОКАЛЬНЫЙ ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

- Клочков В.В.** – председатель (Казань, КФУ)
Аганова О.В. (Казань, КФУ)
Блохин Д.С. (Казань, КФУ)
Ефимов С.В. (Казань, КФУ)
Ильясов К.А. (Казань, КФУ)
Каратаева Ф.Х. (Казань, КФУ)
Малинина Ю.В. (Казань, КФУ)
Петухова Л.Е. (Казань, КФУ)
Поляков Н.В. (Казань, КФУ)
Рахматуллин И.З. (Казань, КФУ)
Усачев К.С. (Казань, КФУ)
Хайрутдинов Б.И. (Казань, КФУ)
Юльметов А.Р. (Казань, КФУ)
Галиуллина Л.Ф. – ученый секретарь (Казань, КФУ)

ПРОГРАММА

VI – ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НОВЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЯМР В СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ» ПРИ УЧАСТИИ ЗАРУБЕЖНЫХ УЧЕНЫХ С ЭЛЕМЕНТАМИ ШКОЛЫ ДЛЯ МОЛОДЫХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ

Казань 6 - 9 апреля 2015 года

6 АПРЕЛЯ

- 09.00 - 11.00** **Регистрация** (Холл 2 этажа института физики КФУ)
- 11.00 - 11.30** **Торжественное открытие конференции** (Ауд. 210 института физики КФУ)

Утренняя сессия. Пленарные доклады. (Ауд. 210 института физики КФУ)

- 11.30 - 12.00** Аганов А.В. ЯМР. Вехи истории. Магнитный резонанс сегодня. (Казань) (30 мин)
- 12.00 - 12.15** **Кофе-брейк** (Холл 2 этажа института физики КФУ)
- 12.15 - 13.35** Арсеньев А.С., Бочаров Э.В., Минеев К.С., Шенкарев З.О., Дубинный М.А., Надеждин К.Д., Гончарук С.А., Бочарова О.В. ЯМР мембранных белков. Проблемы и перспективы. (Москва) (40 мин)
Анаников В.П. Органическая химия нашего века: что самое интересное и какова роль структурных исследований? (Москва) (40 мин)
- 13.35 - 14.30** **Обед** (Столовая института физики КФУ)

Вечерняя сессия. Пленарные доклады. (Ауд. 210 института физики КФУ)

- 14.30 - 15.40** Клочков В.В. Пространственное строение олигопептидов и лекарственных средств в растворе и в комплексах с моделями поверхности биологической мембраны по данным спектроскопии ЯМР. (Казань) (30 мин)
Бузник В.М. Материаловедческие применения ЯМР на примере авиационных и арктических материалов. (Москва) (40 мин)
- 15.40 - 16.00** **Кофе-брейк** (Холл 2 этажа института физики КФУ)

Доклады фирм-спонсоров конференции. (Ауд. 210 института физики КФУ)

- 16.00 - 17.20** Качала В.В. Современные решения Bruker в ЯМР спектроскопии. (фирма «Bruker») (20 мин)
Кузнецов Д. Новый настольный ЭПР-спектрометр EMXnano: идеальный инструмент характеристики поляризационных агентов для ДПЯ и других применений. (фирма «Bruker») (20 мин)
Чазов А.И. "Новые ЯМР спектрометры JEOL серии Zeta и системы

автоматической пробоподготовки на основе on-line ТФЭ Spark Holland"

(фирма «Элемент») (10 мин)

Michal Malon "Applications of Ultrafast Solid-State NMR Spectroscopy"

(фирма «Элемент») (30 мин)

17.20 - 18.00 Круглый стол (Ауд. 210 института физики КФУ)

18.00 - 18.30 Презентация Международного Центра Магнитного Резонанса

(Холл 2 этажа института физики КФУ)

18.30 - 19.30 Фуршет (Столовая института физики КФУ)

Ежедневно проводятся мастер-классы на спектрометрах Avance-III HD 700 МГц и Avance-II 500 МГц фирмы Bruker в лабораториях ЯМР института физики КФУ (ком. 104,106). Время проведения назначается по согласованию с оргкомитетом.

7 АПРЕЛЯ

Утренняя сессия. Пленарные доклады. (Ауд. 210 института физики КФУ)

10.00 - 11.20 Матвеев В.В., Маркелов Д.А., Чижик В.И. Исследование молекулярной подвижности в ионных жидкостях и растворах дендримеров методами ЯМР-релаксации и компьютерного моделирования. (Санкт-Петербург) (40 мин)

Tolstoy P.M., Pylaeva S., Allolio C., Koeppel B., Denisov G.S., Limbach H.-H., Sebastiani D. Proton transfer in a short hydrogen bond caused by solvation shell fluctuations: NMR/UV and ab initio MD study. (Санкт-Петербург) (40 мин)

11.20 - 11.40 Кофе-брейк (Холл 2 этажа института физики КФУ)

11.40 - 13.00 Калабин Г.А., Ивлев В.А., Васильев В.Г., Горяинов С.В., Нифтуллаев Ф.Ю., Прокопьев А.С., Абрамович Р.А. Количественная спектроскопия ЯМР ¹H в экспертизе лекарственных препаратов, нутрицевтиков и парафармацевтиков. (Москва) (40 мин)

Тоукач Ф.В. Возможности спектроскопии ЯМР в структурных исследованиях природных углеводов. (Москва) (40 мин)

13.00 - 13.20 Кофе-брейк (Холл 2 этажа института физики КФУ)

13.30 - 16.00 Экскурсия в Свяжск

16.00 - 18.00 Товарищеский ужин

8 АПРЕЛЯ

09.00 - 11.00 Выставление постеров (Холл 2 этажа института физики КФУ)

Утренняя сессия. Пленарные доклады. (Ауд. 210 института физики КФУ)

- 09.00 - 11.00** Сергеев Н.М., Гришин Ю.К., Рознятовский В.А., Сергеева Н.Д. Спектроскопия ЯМР ^2H при природном содержании дейтерия. (Москва) (40 мин)
 Волков В.И. Методы ЯМР в исследовании полимерных электролитов для электрохимических источников тока. (Черноголовка) (40 мин)
 Пирогов Ю.А. Локальная мультядерная ЯМР спектроскопия в магнитно-резонансной томографии. (Москва) (40 мин)
- 11.00 - 11.15** **Кофе-брейк** (Холл 2 этажа института физики КФУ)
- 11.15 - 13.15** Польшаков В.И. Методы ЯМР в конструировании лекарственных препаратов. (Москва) (40 мин)
 Селиванов С.И. Использование ядерного эффекта Оверхаузера для изучения конформационной подвижности изоаналогов стероидных гормонов. (Санкт-Петербург) (40 мин)
 Афонин А.В., Ващенко А.В. Использование спектроскопии ЯМР для количественной оценки энергии внутримолекулярных водородных связей. (Иркутск) (40 мин)
- 13.30 - 14.30** **Обед** (Столовая института физики КФУ)

Вечерняя сессия. Устные сообщения. (Ауд. 210 института физики КФУ)

- 14.30 - 16.10** Klochkov A.V., Alakshin E.M., Gazizulin R.R., Kuzmin V.V., Safiullin K.R., Tagirov M.S. ^3He NMR in porous structures. (Казань) (20 мин)
 Махиянов Н. Исследование микроструктуры 'суспензионного' бутилкаучука с помощью протонной спектроскопии ЯМР. (Нижнекамск) (20 мин)
 Садыков Б.Р., Кушнарев Н.А., Земский Д.Н., Калабин Г.А. Разработка количественных подходов анализа нефти и нефтепродуктов методом ЯМР ^1H и их адаптация к низкочастотным спектрометрам. (Москва) (20 мин)
 Сахаров Б.В., Хасанова Н.М., Волков В.Я. Совместное измерение и комбинированная обработка сигналов СИ и эха в серии КПМГ для оценки компонентного состава тяжёлых нефтей. (Оболенск) (20 мин)
 Миннегалиев М.М., Аминова Р.М., Махиянов Н. Константы магнитного экранирования ядер ^1H и ^{13}C и локальная структура цис-1,4-полибутадиена: расчет и эксперимент. (Казань) (20 мин)
- 16.10 - 16.30** **Кофе-брейк** (Холл 2 этажа института физики КФУ)
- 16.30 - 17.50** Негребецкий В.В. Динамическая стереохимия новых соединений гипервалентных элементов 14 группы. (Москва) (20 мин)
 Сальников Г.Е., Маматюк В.И., Тормышев В.М., Генаев А.М., Рогожникова О.Ю., Троицкая Т.И., Трухин Д.В., Фадеев Д.С., Halregi N.J. Триарилметанолы с объемными заместителями. Экспериментальное установление механизма обращения конфигурации

спирали two-ring flip методом NOESY/EXSY. (Новосибирск) (20 мин)
Тюмкина Т.В., Исламов Д.Н., Халилов Л.М. ЯМР спектроскопия пятичленных металлациклов. (УФА) (20 мин)
Шернюков А.В., Генаев А.М., Сальников Г.Е., Шубин В.Г. Изучение методом ЯМР реакции некаталитического бромирования бензола. (Новосибирск) (20 мин)

18.00 - 19.00 **Постерная сессия** (Холл 2 этажа института физики КФУ)

19.00 - 19.15 **Объявление победителей конкурса стендовых докладов молодых ученых** (Холл 2 этажа института физики КФУ)

9 АПРЕЛЯ

Утренняя сессия. Устные сообщения. (Ауд. 210 института физики КФУ)

09.00 - 11.00 Панов В.О., Сергеева О.Н., Губский И.Л., Ахвердиева Г.И., Стрельцова О.Н., Тарачкова Е.В., Шимановский Н.Л., Тюри И.Н. Гепатропный препарат для магнитно-резонансной томографии: мода, реклама или прорыв в диагностике поражений печени? (Москва) (20 мин)

Ильясов К. А., Коноплева Л. В., Недопекин О. В. Верификация результатов МР трактографии аксональных трактов. (Казань) (20 мин)

Ушаков В.Л., Завьялова В.В., Пойда А.А., Орлов В.А., Верхлютов В.М., Соколов П.А., Величковский Б.М.. Сравнительная оценка пространственной структуры и крупномасштабных функциональных сетей головного мозга человека при когнитивной нагрузке и в состоянии покоя. (Москва) (20 мин)

Viktagirov T.B., Gafurov M.R. Scalar coupling in Overhauser driven DNP: a computational study of Fremy's salt in water. (Казань) (20 мин)

Волков В.Я., Сосунова Е.В., Сахаров Б.В. Импульсная последовательность типа КПМГ с возрастающими интервалами между 180°-ными импульсами для исследования гетерогенных систем. (Серпухов) (20 мин)

Колягин Ю.Г., Якимов А.В, Иванова И.И. Особенности регистрации спектров ЯМР ВМУ 119Sn на оловосодержащих цеолитах. (Москва) (20 мин)

11.00 - 11.20 **Кофе-брейк** (Холл 2 этажа института физики КФУ)

11.20 - 13.00 Парфенова Л.В., Ковязин П.В., Закирова И.В., Нифантьев И.Э., Халилов Л.М., Джемилев У.М. ЯМР спектроскопия в исследовании структуры и динамики биметаллических интермедиатов каталитических систем типа Циглера-Натта. (Уфа) (20 мин)

Ходов И.А., Ефимов С.В., Клочков В.В. Определение пространственного строения малых биологически активных конформационно подвижных молекул в растворах с учетом эффектов

косвенного переноса намагниченности. (Иваново) (20 мин)

Котенков С.А., Тарасов Р.В., Гнездилов О.И., Мунавиров Б.В., Филиппов А.В. Эффект куркумина на бислои фосфолипидов в присутствии холестерина по данным спектроскопии ЯМР. (Казань) (20 мин)

Хайрутдинов Б.И., Ермакова Е.А., Идиятуллин Б.З., Тарасова Н.Б., Файзуллин Д.А., Зуев Ю.Ф. Структура белка дефензина сосны обыкновенной по данным спектроскопии ЯМР и компьютерного моделирования. (Казань) (20 мин)

Галиуллина Л.Ф., Рахматуллин И.З., Аганова О.В., Аганов А.В., Ключков В.В. Исследование пространственной структуры лекарственных средств, а также их комплексов с модельными мембранами в растворе методами ЯМР спектроскопии. (Казань) (20 мин)

13.30 - 14.30 **Обед** (Столовая института физики КФУ)

15.00 - 16.30 **Посещение музея Е.К. Завойского, лабораторий МЦМР** (кафедра радиоспектроскопии и квантовой электроники, главное здание КФУ)

16.50-17.30 **Закрытие конференции** (Ауд. 210 института физики КФУ)

А.В. Аганов
Казанский (Приволжский) федеральный университет
Albert.Aganov@ksu.ru

ВЕХИ ИСТОРИИ. МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС СЕГОДНЯ

Возможности наблюдения резонансного поглощения электромагнитных волн веществом, помещенным в магнитное поле, стали очевидными после успешных экспериментов по пространственному квантованию проекции магнитного момента атома (1922, О.Штерн, В.Герлах), теоретических работ о квантовых переходах между магнитными подуровнями атома под влиянием равновесного излучения (1922 г. А.Эйнштейн, П.Эренфест) и работы Я. Дорфмана (1923), в которой был предсказан фотомангнитный эффект - резонансное поглощение электромагнитных волн парамагнетиками. Весьма важной была работа И. Валлера (1932) по теории парамагнитной релаксации. Но первая попытка, так же как и вторая – по детектированию поглощения электромагнитных волн в парамагнетиках (К. Гортер. 1936 , 1942) были безуспешными. Первые наблюдения резонансных переходов на магнитных подуровнях позволили И. Раби (1937) предложить метод определения ядерных магнитных моментов в молекулярных пучках, а З. Альварецу и Ф. Блоху - провести измерения магнитного момента нейтрона (1940). В архивных материалах Е. Завойского имеются записи результатов наблюдения ЯМР на протонах в мае-июне 1941 г., но они были невозпроизводимыми, не были опубликованы, и обстоятельства не позволили продолжить работу. В 1944 г. Е.К. Завойским (январь, докт. дисс., J.Phys.USSR,1945) сделано открытие электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) вещества в конденсированном состоянии, обусловленного магнитными моментами электронов. Я. Френкель (1945) – предложил первую теоретическую интерпретацию ЭПР. В 1945-1947 г.г. последовала серия работ, определившая дальнейшее развитие ЭПР (Е. Завойский, С. Альтшулер, Е. Козырев). Зарубежные публикации появились в 1947-1948 г.г. (Б. Блини и др.)

В 1945 г. две группы исследователей в США - Э. Парсел, Р. Торри, Р. Паунд и Ф. Блох, В. Хансен, М. Паккард впервые обнаружили резонансные явления на атомных ядрах в конденсированных средах (статьи опубликованы в декабре 1946 г). 1947 годом датировано открытие ферромагнитного резонанса (Е. Завойский, Дж. Гриффитс - США).

Серия последующих основополагающих работ: Н. Бломберген - теория ЯМР релаксации (1947-1948), наблюдение химических сдвигов (1949, 1950 – В. Найт, В. Диккинсон, В. Проктор и т.д.), спин- спиновых мультиплетов (1950 – В. Проктор, Х. Гутовский, и др.), создание метода спинового эха (1950 – Э.Хан) и описание химического обмена (1953 - Х. Гутовский и др.) определили уникальные возможности метода ЯМР (венцом которого является МРТ), позволившие получить выдающиеся результаты, отмеченные 13 Нобелевскими премиями.

Первое наблюдение в СССР ЯМР было опубликовано в 1948 г. (К.В. Владимирский, ФИ АН СССР), но далее исследования были прерваны. Продолжены они были много позже - в 1953-1957 г.г. В СССР первые спектрометры ЯМР были созданы физиками МГУ в 1955-1957г.г. (С.Д. Гвоздовер, Н.М.Померанцев, Н.М.Иевская, Ю.С.Константинов, А.В.Кессених и др.) и ЛГУ (группа Ф.И. Скрипова и П.М. Бородина). П.М. Бородину принадлежит первенство по применению в химии спектроскопии ЯМР на ядрах ^{19}F . Первые ЯМР спектрометры на протонах для широких исследований были созданы одновременно в 1960 г (публикации 1961 г.) в Казани на химическом факультете Казанского университета (Ю.Ю. Самитов) и в Москве, в ИХФ АН СССР (Л.Л. Декабрун, В.Ф. Быстров и др.). С этого времени и берет начало в СССР применение спектроскопии ЯМР ^1H в химии (группа Ю.Ю. Самитова) и в биологии (группа В.Ф. Быстрова, который перешел в ИБОХ СССР (РАН). В настоящее время, ее возглавляет его ученик А.С. Арсеньев. Несколько позже были созданы спектрометры ЯМР группой Э. Липпмаа (Таллинский политехнический Институт, в последующем перешедшей в Институт кибернетики АН ЭССР). Естественно, начиная с 1959 года, велись разработки промышленных спектрометров (группы А.Н.Любимова и А.Ф. Вареника вначале при ЦЛА ЧМ, а с 1964 - в СКБ ИОХ АН СССР (РАН), г. Москва и группа Ю.Л. Клеймана (СКБ АП АН СССР г. Ленинград)). Были и другие попытки наладить серийное производство ЯМР спектрометров. В целом, отечественные лабораторные и промышленные образцы по своим параметрам соответствовали зарубежным аналогам того времени. В те годы начали поступать и импортные приборы. Ряд отечественных ЯМР лабораторий в середине 1960-х г.г. преодолели почти 10 летнее отставание в ЯМР спектроскопии. Но наступала эра импульсной спектроскопии ЯМР с Фурье преобразованием.

В Казани в группе Ю.Ю. Самитова продолжались разработки специализированных спектрометров серии ЯМР КГУ-1, -2, -3, -4, -5, в том числе, для промышленности и ИОФХ КФ АН СССР (КНЦ РАН), где Ю.Ю. Самитовым в 1965 году была создана лаборатория радиоспектроскопии. В 1961-70 гг. группа ЯМР химфака КГУ обеспечивала исследования структуры и динамики в химии не только в учреждениях Казани, но и во многих научных центрах СССР. После приобретения ЯМР спектрометра НА-100D (Вариан, 1969 г.) в КГУ он был модернизирован под решение задач фосфорной химии, а следующий спектрометр (нового поколения) – WH-90 (Брукер, 1978 г.) был модифицирован под задачи ДЯМР. На этом закончились конструкторские разработки в области спектроскопии ЯМР высокого разрешения в Казани (в других центрах еще раньше), но конструкторские разработки спектрометров ЯМР специального назначения в КФУ ведутся весьма успешно и поныне. Прекратились и попытки создания промышленных ЯМР спектрометров высокого разрешения. Впрочем, так произошло во всем мире. Долгое время на рынке соперничали с переменным успехом три фирмы - Вариан (США), Брукер (Германия) и Джеол (Япония). А теперь и «Вариан» остался лишь в воспоминаниях – фирма поглощена фирмой «Аджилент» (США), производство спектрометров ЯМР и ЭПР прекращено.

Наряду с конструкторскими разработками велись обширные исследования по нескольким направлениям. Собственно, структурные исследования (установление корреляции спектр - структура), в том числе, релаксационные измерения, которые

курировал Ю.Ю. Самитов, теоретические расчеты спектральных параметров ЯМР (Р.М. Аминова), динамический ЯМР (А.В. Аганов). После кончины Ю.Ю. Самитова в 1987 году основные ЯМР исследования сместились на физический факультет, где были созданы 2 новые современные лаборатории спектроскопии ЯМР под другие задачи – исследования объектов биомедицинского назначения (А.В. Аганов, В.В. Ключков). В этой же группе продолжает работать Р.М.Аминова. А структурные исследования остались на химфаке (ХИ им. Бутлерова) в лаборатории ЯМР (рук. И.С Антипин, Ф.Х. Каратаева). Ш.К. Латыпов возглавляет лаб. радиоспектроскопии в ИОФХ. К.А. Ильясов переключился на другую тематику – МРТ человека.

Магнитный резонанс сегодня бурно развивается во всем мире. В совокупности в 2014 г. опубликовано 25 тысяч статей с применением ЯМР и ЭПР, по сравнению с 1999 годом число статей удвоилось. Удвоение числа публикаций по ряду областей применения произошло за более короткий срок (в биологии, медицине – за 7 лет, в области медицины – 5 лет, нефтегазовых технологиях – 5 лет – 10 лет). Наблюдается удвоение числа публикаций в химии (в 2014 году – 5 тыс. публикаций - за 10 лет), в ДЯМР 1000 публикаций - за 10 лет, в ЯМР метабономике (450 ст. в 2014 году) – за 5 лет. Несколько сбавились темпы роста публикаций в области исследования белков и нуклеиновых кислот – наблюдается удвоение за 20 лет (2500 - в 2014 г.) В России ведущие центры магнитного резонанса достаточно успешно развиваются. К тем, которые были у истоков МР в СССР (университеты МГУ, Ст.Петербургский ГУ и КФУ), академические институты (ИХФ, ИОХ, ИБОХ, ИОНХ, ИНЭОС) присоединились ИПХФ(Черноголовка), институты СО РАН (Институт Катализа, МТЦ. ИОХ, ИНХ – Новосибирск, ИХ – Иркутск), ИОФХ и КФТИ Каз НЦ РАН. Впервые 200 центров мира по всем областям применения ЭПР входят МГУ, ИХФ, КФУ (данные с 1960 г.), по данным только за последние 10 лет в это число вошли ИОХ и ИНЭОС РАН, Москва. По всем областям ЯМР в топ –200 входят МГУ, ИОХ, ИНЭОС, Ст.Пб. ГУ, КФУ. В области биологии и медицины – ИОХ, МГУ, ИБОХ. По областям применения ЯМР (выборка произведена с учетом тематики КФУ) в первые топ -100 мира вошли: ДЯМР (КФУ), градиентный ЯМР (КФУ), высокочастотный ЯМР при сверхнизких температурах (КФУ), структурная биология – ИБОХ. В области применения ЭПР и ЯМР в биомедицинских исследованиях в числе Российских лидеров МТЦ СО РАН и МГУ. Однако, в области медицины ЭПР и ЯМР, включая ЯМР метабономику (метабономику) исследования практически не ведутся.

1. С.А.Альшулер, Б.М. Козырев. Электронный парамагнитный резонанс. 1961 и архивные материалы Е.З. Завойского.
2. А. Леше. Ядерная индукция..Москва, ИЛ, 1963 г.-668 с.(перевод с немецкого издания 1957 г.).
3. А.В.Кессених, Магнитный резонанс . Парадоксы предыстории и ранняя история. Новости ЯМР в письмах,2004, № 1-2, с 1585 – 1600.
4. А.В.Аганов. Жизнь в науке и наука жизни (магнитный резонанс и его люди). Казань, КФУ. -2013,--353 с.
5. А.В.Кессених. ЯМР, ЭПР и теория конденсированных систем магнитных диполей. Вк. Научное сообщество физиков СССР1050-1960 гг.под ред В.И.Визгина и А.В.Кессениха. Ст. Петербург.2005, в.1. , с 300-386.
6. Э.И.Федин. «Золотое клеймо неудачи». Там же 2007, в.2. с .366-394.

В.П. Анаников

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского, Российской академии наук,

Ленинский пр. 47, Москва

val@ioc.ac.ru

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НАШЕГО ВЕКА: ЧТО САМОЕ ИНТЕРЕСНОЕ И КАКОВА РОЛЬ СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ?

Способность углерода соединяться с большинством химических элементов и образовывать молекулы различного размера, состава и строения обуславливает огромное многообразие органических соединений. Активное развитие органического синтеза в последние десятилетия привело к формированию эффективного инструментария, настроенного на целенаправленное создание органических молекул.

Ключевое значение для развития органической химии имел стремительный прогресс в области физико-химических методов исследования, таких как, спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, электронная микроскопия и ряд других. В настоящее время с помощью нового оборудования химии-органики успешно решают целый ряд сложнейших методических задач и достигли заметных успехов по ряду ключевых практических критериев. Часто обсуждаемыми вопросами являются абсолютная селективность реакции, отсутствие побочных продуктов, 100% выход, атомная экономичность, универсальность, многообразие продуктов, реакции без защитных групп, универсальность синтетических процедур и доступность исходных соединений.

В настоящей лекции в порядке дискуссии будут рассмотрены ближайшие перспективы развития органической химии и исследования механизмов органических реакций.

Список литературы

В.П.Анаников, Л.Л.Хемчян, Ю.В.Иванова, В.И.Бухтияров, А.М.Сорокин, И.П.Просвирин, С.З.Вацадзе, А.В.Медведько, В.Н.Нуриев, А.Д.Дильман, В.В.Левин, И.В.Коптюг, К.В.Ковтунов, В.В.Живонитко, В.А.Лихолобов, А.В.Романенко, П.А.Симонов, В.Г.Ненайденко, О.И.Шматова, В.М.Музалевский, М.С.Нечаев,

А.Ф.Асаченко, О.С.Морозов, П.Б.Джеваков, С.Н.Осипов, Д.В.Воробьева, М.А.Топчий, М.А.Зотова, С.А.Пономаренко, О.В.Борщев, Ю.Н.Лупоносов, А.А.Ремпель, А.А.Валеева, А.Ю.Стахеев, О.В.Турова, И.С.Машковский, С.В.Сысолятин, В.В.Малыхин, Г.А.Бухтиярова, А.О.Терентьев, И.Б.Крылов, "Развитие методологии современного селективного органического синтеза: получение функционализированных молекул с атомарной точностью", *Успехи химии*, **2014**, 83 (10), 885 - 985.

DOI: 10.1070/RC2014v083n10ABEH004471

Open access full text: <http://zioc.ru/science/chemistry>

А.С. Арсеньев, Э.В. Бочаров, К.С. Минеев, З.О. Шенкарев, М.А. Дубинный, К.Д.

Наеждин, С.А. Гончарук, О.В. Бочарова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,

Москва

aars@nmr.ru

ЯМР МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Мембранные белки (МБ) являются наименее изученной методами структурной биологии частью генома (до 30%) и протеома. В тоже время они являются основными мишенями современных лекарственных средств и представляют значительный интерес не только для фундаментальной науки, но и для различных биотехнологических приложений. В настоящем сообщении рассмотрены основные этапы современной ЯМР спектроскопии для структурно-функциональных исследований МБ в растворе: 1) экспрессия изотопно-меченых белков, 2) выбор подходящей солюбилизирующей среды и рефолдинг, 3) получение спектральной информации, расчет пространственной структуры и анализ ее динамического поведения, 4) построение моделей функционирования МБ и их верификация на основе биохимических и других данных различных методов физико-химической биологии.

В докладе использованы примеры ЯМР исследований проведенных в 2010-2015 годах в лаборатории биомолекулярной ЯМР спектроскопии ИБХ РАН: 1) протонный насос бактериородопсин, 2) ряд рецепторных тирозин киназ (семейств ErbB, Eph, VEGFR), 3) рецептора нейротрофинов p75, и 4) потенциал чувствительного домена калиевого канала.

Исследования выполнены при финансовой поддержке (1,2,4) программы «Молекулярная и клеточная биология» РАН, (2) гранта РФФИ №14-14-00573 и (3) гранта РФФИ компи № 13-04-401.

А.В. Афонин, А.В. Ващенко

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, г. Иркутск

andvalaf@mail.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ЭНЕРГИИ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ

Энергия межмолекулярной водородной связи между донором водорода D и акцептором водорода A рассчитывается как разность энергий комплекса D•A и суммы энергий его составных частей D+A. Для внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) используется метод, основанный на построении зависимости между энергией водородной связи $E_{\text{НВ}}$ и величиной рассчитываемого или измеряемого параметра P вида (1):

$$E_{\text{НВ}} = A \times P + B \quad (1)$$

где A и B – коэффициенты линейного регрессионного уравнения.

Наиболее доступным спектральным параметром, характеризующим образование водородной связи X–H...Y, является химический сдвиг мостикового атома водорода в спектре ЯМР ^1H . Известна формула (2), позволяющая производить эмпирическую оценку энергии межмолекулярной водородной связи $E_{\text{НВ}}$:

$$E_{\text{НВ}}^{\text{эмпирич.}} (\Delta\delta) = \Delta\delta + (0.4 \pm 0.2) \quad (2)$$

где $\Delta\delta$ – изменение химического сдвига мостикового атома водорода вследствие водородного связывания.

С целью обоснования применимости формулы (2) для ВМВС были произведены квантово-химические расчёты на уровне B3LYP/6-311++G(d,p) широкого ряда 2-замещенных 1-Н пирролов, обладающих ВМВС N–H...O, 2-замещенных фенолов, обладающих ВМВС O–H...O, изобензофуранонов и индандионов, имеющих ВМВС C–H...O, а также 2-замещенных 1-винилпирролов, в которых реализуется ВМВС C–H...N. Производился расчёт не только геометрических характеристик водородной связи, но и её топологических характеристик в рамках квантовой теории Бэйдера «Атомы в Молекулах» (QTAIM) и теории функции локализации электронов (ELF). Кроме того, эмпирические оценки величины $E_{\text{НВ}}$, полученные на основании данных ЯМР ^1H , сопоставлены с таковыми, полученными по данным ИК спектроскопии с использованием формулы (3):

$$E_{\text{НВ}}^{\text{эмпирич.}} (\Delta\nu_{\text{X-H}}) = 0.33 \sqrt{\Delta\nu_{\text{X-H}} - 40} \quad (3)$$

где $\Delta\nu_{\text{X-H}}$ – изменение частоты валентного колебания связи X–H, вызванное водородным связыванием.

Теоретические значения энергии ВМВС, оцениваемые на основании полученных геометрических характеристик, рассчитывались по известным уравнениям (3) и (4):

$$E_{\text{НВ}}^{\text{теоретич.}}(\varphi, R) = (-43.8 + 0.38 \varphi) \exp[-5.1(R - 2.4)] \quad (4)$$

$$E_{\text{НВ}}^{\text{теоретич.}}(r) = 6111 \exp(-3.6 r) \quad (5)$$

где R – расстояние $X \cdots Y$, r – расстояние $H \cdots Y$, φ – угол водородной связи (между связями $X-H$ и $H \cdots Y$).

Кроме того, были получены новые соотношения (6) – (8), связывающие энергию ВМВС с топологическими параметрами ВМВС, полученными из расчётов в рамках QТАИМ и теории ELF:

$$E_{\text{НВ}}^{\text{теоретич.}}(\rho^{\text{BCP}}) = 196.1 \rho^{\text{BCP}} - 1.8 \quad (6)$$

$$E_{\text{НВ}}^{\text{теоретич.}}(V) = 177.9 V - 0.5 \quad (7)$$

$$E_{\text{НВ}}^{\text{теоретич.}}(\theta_{\text{CVBI}}) = -51.9 \theta_{\text{CVBI}} - 5.3 \quad (8)$$

где ρ^{BCP} и V – электронная плотность и плотность потенциальной энергии электронов в критической точке (+3, -1) водородной связи (QТАИМ), θ_{CVBI} – индекс бифуркации внутренних и внешних электронов (ELF).

Использование эмпирических оценок величин $E_{\text{НВ}}$ по формулам (2) и (3) и теоретических оценок этих величин по формулам (6) – (8) приводит к взаимно согласующимся значениям, указывая на их достоверность. Это позволило сопоставить изученные ВМВС в энергетической шкале. Показано, что классические ВМВС $N-H \cdots O$ и $O-H \cdots O$, в зависимости от структурного фактора, могут быть классифицированы как слабые (1–4 ккал/моль), либо средние (4–11 ккал/моль) по своей энергетической значимости, тогда как неклассические ВМВС $C-H \cdots O$ и $C-H \cdots N$ всегда являются слабыми (1–3 ккал/моль).

Особого рассмотрения требуют трехцентровые водородные связи, которые слабее двухцентровых. Это выражается в высокочастотном сдвиге полосы валентного колебания связи $X-H$ в ИК спектре для молекул, обладающих трехцентровой ВМВС по сравнению с двухцентровой. При этом квантово-химические расчёты обнаруживают значительное увеличение расстояния $H \cdots Y$ для трехцентровых взаимодействий по сравнению с двухцентровыми. Тем не менее, химический сдвиг мостикового атома водорода возрастает при переходе от двухцентровых ВМВС к трехцентровым. Следовательно, указанные выше подходы для оценки энергии ВМВС на основании величины изменения химического сдвига $\Delta\delta$ при трехцентровом взаимодействии не применимы. Показано, что ослабление трехцентровых ВМВС отражается в уменьшении КССВ ${}^1\text{h}J(N, H)$ и ${}^2\text{h}J(N, N)$, передаваемых через водородную связь, значения которых уменьшаются в 1.5 – 2 раза в случае трехцентрового взаимодействия по сравнению с двухцентровым.

В.И. Волков

Институт проблем химической физики РАН, ИЦЧ РАН г.Черноголовка

vitwolf@mail.ru

МЕТОДЫ ЯМР В ИССЛЕДОВАНИИ ПОЛИМЕРНЫХ ЭЛЕКТРОЛИТОВ ДЛЯ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ИСТОЧНИКОВ ТОКА

В настоящее время широкое применение находят электрохимические источники тока, в частности, литиевые батареи и топливные элементы. Принципиально важной составной частью этих систем являются полимерные электролиты, которые должны обладать высокой ионной проводимостью. Особую актуальность приобретает выявление механизмов ионного транспорта в данных полиэлектролитах. В последнее десятилетие интенсивно проводится изучение состояния и подвижности ионов и молекул в литий проводящих полимерах и ионообменных мембранах различного типа, методами гетероядерной ЯМР спектроскопии, ЯМР релаксации и ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля (ЯМР ИГМП).

В предлагаемом докладе обобщены результаты ЯМР исследований процессов формирования транспортных каналов, механизмов взаимодействия ион-полимерная матрица и самодиффузии ионов и молекул в полиэлектролитах, выполненные в США, Япония, странах Евросоюза и России (ИПХФ РАН, НИФХИ им. Л.Я.Карпова, ИОНХ РАН) [1-5].

Рассматриваются следующие полиэлектролиты:

Ионообменные мембраны с различной химической природой полимерной матрицы (перфторированные мембраны, мембраны на основе сополимеров стирола с дивинилбензолом, мембраны на основе ароматических сульфосодержащих полиамидов, композитные мембраны) [1,2,5].

Полимерные электролиты для литиевых источников тока [3].

Трансляционные подвижности ионов, измеренные методом ЯМР с ИГМП, сопоставляются с данными по ионной проводимости, полученными методами импедансной спектроскопии. На основании установления взаимосвязи структуры полимеров, особенностей сольватации ионов, диффузионной подвижности ионов и молекул в различных пространственных масштабах предложены механизмы ионного транспорта.

Детально рассмотрены процессы гидратации в ионообменных системах и пористых средах. Рассчитанные числа гидратации в перфторированных

катионообменных мембранах составляют 2.3 ± 0.5 , 3.8 ± 0.5 , 3.5 ± 0.5 , 1.7 ± 0.5 и 1.3 ± 0.5 , 2.8 ± 0.5 , 2 ± 0.5 , 1 ± 0.5 для H^+ , Li^+ , Na^+ , Cs^+ -форм сульфо- и карбоксильных перфторированных мембран, соответственно. Числа гидратации для катионов Li^+ , Na^+ , Cs^+ также были оценены по зависимости 7Li , ^{23}Na и ^{133}Cs химических сдвигов от влажности. Эти значения находятся в хорошем согласии с данными протонного магнитного резонанса [1,2,3].

В последнее десятилетие пристальное внимание исследователей уделяется состоянию и подвижности воды в полиэлектролитах при температурах ниже 0 С. Этот интерес, прежде всего, связан с необходимостью эксплуатации мембранных топливных элементов при низких температурах. Данный вопрос интенсивно исследуется методами ДСК, рентгеноструктурного анализа, неупругого рассеяния нейтронов, диэлектрической спектроскопии. Наиболее важные результаты получены методами ЯМР спектроскопии, ЯМР релаксации и ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля.

В рамках кластерно-канальной модели Гирке и канальной модели, представленной в [4] для описания структуры транспортных каналов перфторированных сульфокатионитовых мембран, рассмотрены изменения поведения гидратных комплексов катионов и вращательной и трансляционной воды при температурах от 0С до -50С [3,5]. Данные по самодиффузии воды в ионообменных мембранах сопоставлены с соответствующими результатами в мембранах на основе целлюлозы, имеющих такие же размеры диффузионных каналов [6].

Предложена модель, позволяющая объяснить причину сохранения высокой подвижности молекул воды при температурах ниже 0С.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 13-03-00698-а.

Список литературы

1. В.И.Волков, Е.А.Сидоренкова, С.Ф.Тимашев, С.Г. Лакеев. *Ж.Физ.химии*, **67**, 914 (1993)
2. V.I.Volkov, A.A.Pavlov, E.A. Sanginov *Solid State Ionics*, **187**, 237 (2010)
3. В.И.Волков, А.А.Маринин *Успехи химии*, **82(3)**, 248-272 (2013).
4. С.Ф. Тимашев. *Физико-химия мембранных процессов*. Изд-во Химия, Москва, 1988. С. 240
5. V.I. Volkov, S.L.Vasilyak, I.-WW.Park, H.J.Kim, H.Ju, E.V.Volkov, and S.H.Choh. *Appl. Magn. Reson.*, **25**, 43 (2003)
6. V.I. Volkov, S.A. Korotchikova, I.A. Nesterov, H. Ohya, Q. Guo, J. Huang, J. Chen J. *Membr. Sci.* **110** (1996) 1-11.

Г.А. Калабин, В.А. Ивлев, В.Г. Васильев, С.В. Горяинов,
Ф.Ю. Нифтуллаев, А.С. Прокопьев, Р.А. Абрамович
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
kalabinga@mail.ru

**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР ^1H В ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, НУТРИЦЕВТИКОВ И
ПАРАФАРМАЦЕВТИКОВ**

Объекты. Лекарственные препараты (ЛП) и биологически активные пищевые добавки (БАД), рассматриваемые в докладе, в подавляющем большинстве являются органическими композициями. Они содержат в случае ЛП лекарственную субстанцию и вспомогательные вещества. Для БАД, являющихся, как правило, природными композициями, наряду с биологически активными соединениями также характерно присутствие ВВ. По функциональности БАД принято подразделять на нутрицевтики и парафармацевтики. К первым обычно относят композиции витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, аминокислоты, минеральные вещества, функциональное назначение которых, в первую очередь – покрытие недостатков жизненно необходимых пищевых веществ, коррекция обмена веществ, улучшение иммунного статуса. Парафармацевтики по форме производства и функциональности ближе к ЛП, поскольку производятся в аналогичной форме (таблетки, капсулы, настойки) на основе лекарственных и пищевых растений, морепродуктов, продуктов пчеловодства с целью профилактики и комплексного лечения болезней. Они отличаются от синтетических ЛП своим происхождением, широким диапазоном применяемых доз, значительно более низкой вероятностью развития токсических и побочных проявлений, безрецептурной реализацией.

Проблемы - доказательство подлинности и качества ЛП и БАД, значимость чего существенно возросла как в связи с ростом опасности распространения фальсификатов, так и ответственности за это (ФЗ-532 от 31 декабря 2014 года).

Методы. Количественная спектроскопия ЯМР ^1H – универсальный метод анализа органических компонентов ЛП и БАД [1, 2]. Это достигается благодаря

непревзойденной информативности метода, простоте пробоподготовки и быстрой измерительного цикла и иным достоинствам, среди которых наиболее важную роль играет отсутствие необходимости в стандартных образцах и простота валидации и верификации результатов. Пониженная чувствительность метода при выявлении нанограммовых количеств компонентов компенсируется использованием гибридных методик с масс-спектрометрией.

В докладе детально рассмотрены результаты анализа некоторых препаратов, относящихся к различным группам объектов:

- Новые методики анализа ЛП – фторорганических кровезаменителей, пептидных фармпрепаратов, суппозитория
- Количественный анализ нутрицевтиков на примере спортивных пищевых добавок и растительных масел
- Контроль подлинности и качества парафармацевтиков – ингибиторов фосфодиэстеразы-5, гинголидов-билобалидов, флавоногликозидов.

Выполненные исследования позволяют более обстоятельно обсуждать общие вопросы количественного анализа ЛП и БАД:

- Несвершенство фармакопейных методов анализа ЛП без привлечения спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии
- Возможности и ограничения методов КС ЯМР ^1H и двумерных методик COSY и DOSY в экспертизе ЛП и БАД, их селективность и метрологические характеристики для различных групп объектов.

Рассмотрены возможности адаптации некоторых алгоритмов применения методов ЯМР для экспертизы различных объектов с использованием низкочастотных спектрометров.

Список литературы

1. Guido F. Pauli. Quantitative ^1H NMR. Development and Potential of an Analytical Method: An Update / Guido F. Pauli, Tanja Gödecke, Birgit U. Jaki, and David C. Lankin // J. Nat. Prod. – 2012. – 75 (4) – pp. 834–851
2. Charlotte Simmler. Universal quantitative NMR analysis of complex natural samples / Charlotte Simmler, Jose´ G Napolitano, James B McAlpine, Shao-Nong Chen and Guido F Pauli // Current Opinion in Biotechnology. – 2014. – 25. – pp. 51-59

В.В. Клочков

Казанский федеральный университет

vladimir.klochkov@kpfu.ru

**ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ И
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАСТВОРЕ И В КОМПЛЕКСАХ С
МОДЕЛЯМИ ПОВЕРХНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ПО ДАННЫМ
СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР***

Важнейшей задачей химической и биологической физики является установление пространственного строения органических и биоорганических соединений. Известно, что биологическая активность протеинов связана с их пространственным строением. Изучение конформаций олигопептидов (короткие фрагменты протеинов ~ до 1,5 kDa) также важно, так как многие из олигопептидов обладают фармакологическими свойствами. Данные о пространственном строении комплексов: протеин – модель биологической мембраны, равно как и строение протеинов в растворе, позволяет подойти к фундаментальному пониманию механизмов протекающих на поверхности клеток. Сказанное в равной степени относится и к исследованию пространственного строения комплексов: лекарственное средство – модель биологической мембраны.

Рассмотрены подходы к исследованию пространственного строения биоорганических соединений в растворах, таких как одномерная ЯМР ($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) спектроскопия, включающая анализ величин остаточного диполь-дипольного взаимодействия между ядрами $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (^1DCH), и двумерная ЯМР NOESY спектроскопия (спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера). Последняя ограничено применима к молекулам, удовлетворяющим условию быстрого движения ($\omega_0 \cdot \tau_c \ll 1$, где ω_0 – частота ларморовой прецессии, τ_c – время корреляции молекулярного движения) (как пример, олигопептиды). Предложен метод описания пространственной структуры олигопептидов на основе определения межъядерных расстояний (NOESY ЯМР спектроскопии) путем перевода исследуемого низкомолекулярного соединения из разряда малых молекул (условие быстрого движения) в разряд молекул, подпадающих под условие медленного движения за счёт образования комплекса олигопептидов с мицеллами поверхностно-активного вещества додецилсульфата натрия (ДСН).

* Данное сообщение представляет собой обзор исследований, проведенных в лаборатории ЯМР спектроскопии Института физики в последние годы.

Для установления факта конформационной однородности (или неоднородности, за счет реализации нескольких конформеров вращения вокруг $-\alpha\text{CHR}-\text{C}(\text{O})-$ и $-\text{NH}-\alpha\text{CHR}-$ связей) основной цепи олигопептидов рассмотрено использование CP/MAS ЯМР ^{13}C спектроскопии этих соединений в твердой фазе.

В работе демонстрируется приложение оговоренных подходов в ЯМР спектроскопии к исследованию пространственного строения олигопептидов и лекарственных средств в растворах и в комплексах с их участием. В качестве исследуемых рассмотрены модельные соединения, содержащие от двух до десяти аминокислотных остатков: GluTrp, GlyGlyGly, GlyGlyHis, GlyGlyTyr, GluCysGly и n-Ас-Ser-Phe-Val-Gly-OMe и VIKKSTALLG.

На основании величин остаточного диполь-дипольного взаимодействия $1\text{D}(\text{C},\text{H})$ и данных о межпротонных расстояниях (спектроскопия ЯМР NOESY), впервые установлена пространственная структура циклоспорина CsA (подавляет отторжение пересаженных тканей) в анизотропной среде и в комплексе с мицеллой на основе поверхностно-активного вещества – (ДСН).

Экспериментальные исследования (спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , двумерная ЯМР спектроскопия) показали, что молекулы холестерина образуют молекулярный комплекс с мицеллами додецилсульфата. Исследованы методом динамической ЯМР спектроскопии производные витамина В-6: фосфониевые соли, содержащие пиридиновый фрагмент; эфиры семичленных ацеталей пиридоксина. Определены термодинамические параметры наблюдаемых конформационных процессов.

Впервые определено пространственное строение (координаты атомов в pdb формате) фрагментов пептида PAP248-286 (ВИЧ усиливающий пептид) в растворе и в комплексе с моделью заряженной поверхности биологической мембраны: PAP248-261, PAP266-272, PAP262-270, PAP274-284. Установлено наличие вторичной структуры в олигопептидах PAP262-270 и PAP274-284 в комплексе с мицеллами ДСН. Определены конформации и геометрические параметры (координаты атомов в pdb формате) альцгеймеровских бета-амилоидов $\text{A}\beta 1-40$, arc- $\text{A}\beta 1-40$ (E22G), $\text{A}\beta 10-35$, $\text{A}\beta 13-23$, $\text{A}\beta 16-22$ и их комплексов с модельными биологическими мембранами в растворе. Впервые установлено наличие вторичной структуры в растворе с мицеллами ДСН для бета-амилоидов $\text{A}\beta 16-22$, $\text{A}\beta 13-23$, $\text{A}\beta 10-35$ и arc- $\text{A}\beta 1-40$ (E22G).

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности, а также средств, выделенных Казанскому университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности.

L.B. Krivdin

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Siberian Branch, 1 Favorsky St., 664033 Irkutsk, Russia
krivdin_office@irioch.irk.ru

RECENT ADVANCES IN THE COMPUTATION OF CHEMICAL SHIFTS AND SPIN-SPIN COUPLING CONSTANTS

Recently, a vast amount of interest has been focused on structural and stereochemical applications of various computational schemes used to calculate chemical shifts and spin-spin coupling constants. Among a variety of theoretical approaches used for this purpose there are two groups of methods, namely those based on the Density Functional Theory (DFT) and those stemming from the wave function formalism within the Moller-Plesset Perturbation Theory. Within the latter, two most promising approaches are those based on the Coupled Clusters theory (CC2, EOM-CCSD, CCSD, CCSD(T) and CC3) and, on the other hand, those based on the general Polarization Propagator theory (SOPPA, SOPPA(CC2), SOPPA(CCSD)). In this laboratory, extensive studies of the stereochemical behavior and stereochemical applications of spin-spin coupling constants of different types including ^1H - ^1H , ^{13}C - ^1H , ^{13}C - ^{13}C , ^{31}P - ^1H and ^{77}Se - ^1H were performed in the recent decade in a large number of saturated carbocycles, nitrogen-containing heterocycles, organic phosphines and phosphine chalcogenides, selanylalkenes, five- and six-membered selenium-containing heterocycles, and even in much larger molecular systems like selenosugars.

The second line of our studies is the calculation of magnetic shieldings (chemical shifts) of "heavy nuclei" like ^{29}Si , ^{31}P , ^{77}Se and ^{125}Te to reveal intra- and intermolecular coordination effects at the ZORA-GIAO-DFT level of approximation demonstrating that the contribution of the relativistic spin-orbit interaction mechanism was of crucial importance in the calculation of ^{29}Si , ^{31}P , ^{77}Se and ^{125}Te NMR chemical shifts. Also, it has been found that the main three factors affecting the accuracy and computational cost of the GIAO-DFT calculation of NMR chemical shifts are as follows: the geometrical factor, the most efficient functionals and basis sets and the use of the Locally Dense Basis Set approximation. It has been demonstrated that in the calculation of NMR chemical shifts the best result has been achieved with the KT3 GGA functional of Keal and Toezer in combination with Jensen's pcS-3 basis set (GIAO-DFT-KT3/pcS-3), and this is indeed a very encouraging result for the future studies in this field.

Acknowledgements. Financial support from the Russian Scientific Fund (Grant No. 14-13-00215) is greatly acknowledged.

В.В. Матвеев, Д.А. Маркелов, В.И. Чижик

СПбГУ, Санкт-Петербург

v.matveev@spbu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ПОДВИЖНОСТИ В ИОННЫХ ЖИДКОСТЯХ И РАСТВОРАХ ДЕНДРИМЕРОВ МЕТОДАМИ ЯМР-РЕЛАКСАЦИИ И КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В первой части доклада рассматриваются физические основы теории спин-решеточной релаксации дипольных ядер ^{13}C и ^1H в вязких жидких системах и обсуждаются возможности использования температурных зависимостей скоростей релаксации, $1/T_1$, для определения характеристических времен переориентации (τ_c) как молекул и ионов в целом, так и отдельных функциональных групп. На примере трех ионных жидкостей с алкил-имидазольевым катионом: [bmim]PF₆, [bmim]BF₄, [emim]CH₃COO, - показано, что

-- данные по релаксации ядер ^{13}C позволяют непосредственно вычислять значения τ_c для любой из функциональных групп катиона без необходимости привлечения дополнительных экспериментов типа NOE [1].

-- температурные зависимости скоростей релаксации ядер ^{13}C имеют аналогичный характер для аналогичных групп катиона и отражают, в основном, переориентацию катиона как целого.

-- скорости релаксации для ядер ^1H также позволяют определять величины τ_c для переориентации катиона в области относительно высоких температур, в то время как при низких температурах основным механизмом релаксации становится спиновая диффузия. На примере ионной жидкости [emim]CH₃COO показано, что значения τ_c , получаемые из данных ^{13}C и ^1H численно совпадают для большинства функциональных групп катиона [2].

Во второй части доклада рассматриваются возможности того же подхода для изучения сегментальной подвижности макромолекулы дендримера в растворе с целью проверки предсказаний аналитических расчетов и компьютерного моделирования [3,4]. Как показали эксперименты, возможности современного оборудования в совокупности с доступным температурным диапазоном оказываются достаточными для достижения

области максимума в температурных зависимостях скоростей ядер ^1H у большинства функциональных групп дендримера в растворе.

Сопоставление выводов теории с экспериментальными данными позволило установить, что, благодаря своей древовидной структуре, дендримеры являются, в большей или меньшей степени, жесткоцепными полимерами. Более того, благодаря наличию жесткости на изгиб, ориентационная подвижность, проявляющаяся в поведении $1/T_1$, определяется крупномасштабными движениями ветви, начинающейся с сегмента, к которой принадлежит наблюдаемая группа. Поэтому при смещении наблюдаемой группы от периферии к центру дендримера ее ориентационная подвижность замедляется, что фактически опровергает гипотезу о том, что ориентационная подвижность в дендримере наиболее чувствительна к внешнему окружению наблюдаемых групп. Таким образом, часто встречающееся в литературе использование величин времен релаксации T_1 для заключения о наличии или отсутствии полой сердцевины в дендримерной макромолекуле является ошибочным. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты № 13-03-01073 и 14-03-00926).

Список литературы

1. Matveev V. V. ^{13}C NMR relaxation and reorientation dynamics in imidazolium-based ionic liquids: revising interpretation / V.V. Matveev, D.A. Markelov, E. A. Brui, V. I. Chizhik, P. Ingman, E. Lähderanta. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2014. – V. 16. – P.10480-10484.
2. Матвеев В. В. Молекулярная подвижность функциональных групп противоионов в ионной жидкости ацетат 3-метил-1-этил-имидазолия по данным ЯМР-релаксации ядер ^1H и ^{13}C / В.В. Матвеев, Д.А. Маркелов, В.И. Чижик, Р. Ингман, Э. Ляхдеранта. // *Изв. РАН. Сер. хим.* – 2013. – №9. – С.1985-1990.
3. Markelov D.A. Average Relaxation Time of Internal Spectrum for Carbosilane Dendrimers. NMR studies / D.A. Markelov, V. V. Matveev, P. Ingman, E. Lähderanta, N.I. Boiko // *J. Chem. Phys.* – 2011. – V. 135. – P.124901.
4. Markelov D. A. Molecular Dynamics Simulation of Spin-lattice NMR Relaxation in Poly-L-lysine Dendrimers. Manifestation of the Semiflexibility Effect. / D. A. Markelov, S. G. Falkovich, I. M. Neelov, M. Yu. Ilyash, V. V. Matveev, E. Lähderanta, P. Ingman, A. A. Darinskii // *Phys.Chem. Chem. Phys.* – 2015. – 17. P.3214-3226.

Ю.А. Пирогов

МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва

Yupi937@gmail.com

ЛОКАЛЬНАЯ МУЛЬТИЯДЕРНАЯ ЯМР СПЕКТРОСКОПИЯ В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

С помощью новых методов МРТ визуализации, разработанных на физическом факультете и в Центре магнитной томографии и спектроскопии (ЦМТС) МГУ [1-6], были проведены исследования малых лабораторных животных на 7-Тл биоспектротомографе фирмы Bruker BioSpec 70/30 URS. Их целью было изучить возможности целевой доставки фармпрепарата к очагам онкологического или ишемического поражения головного мозга [4] и научиться неинвазивно (без хирургического вмешательства, *in vivo*) определять по спектру ЯМР степень поражения тканей живых организмов [5,6], снимая так называемый метаболический портрет ткани.

Наиболее интересными оказались результаты, полученные при совместном применении опций магнитно-резонансной томографии и ЯМР спектроскопии. Последняя на 7-Тл сканере может реализоваться не только на протонах, но и на ряде тяжелых ядер – ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P . Благодаря этому удается локализовать в интересующей ткани воксел с поперечным размером около 2.5-3 мм и произвести в нем измерения спектров ЯМР как на протонах, так и на тяжелых ядрах. По расположению в спектре (химическому сдвигу) и амплитуде спектральных линий, ответственных за характерные метаболиты ткани, можно судить о степени ишемизации ткани, типе опухолевых образований, в реальном времени измерять *in vivo* локальные метаболический портрет и температуру внутренних органов [5-7]. Такой подход комбинированного применения МРТ и ЯМР спектроскопии (так называемая локальная ЯМР спектроскопия) являет собой неинвазивные аналоги биопсии, метаболомики и внутритканевой термометрии. Особенно важными представляются принципиально новые результаты по изучению кинетики фторуглеродных препаратов в организме животного в режиме локальной ЯМР спектроскопии одновременно на протонах и ядрах ^{19}F . При введении перфтордекалина (или перфторана) в кровеносную систему обнаружена локализация

препарата сначала в почках, а через день после инъекции в печени и селезенке, буферных кроветворных органах.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ №14.604.21.0060 (RFMEFI60414X0060).

Список литературы

1. Н.В.Анисимов, С.С.Батова, Ю.А.Пирогов. Магнитно-резонансная томография: управление контрастом и междисциплинарные приложения. Под ред. Ю.А.Пирогова. – М.: МАКС Пресс, 2013, 244 с.
2. Н.В.Анисимов, Л.В.Губский, В.В.Гладун, Ю.А.Пирогов. Управление контрастом и информационные технологии в магнитно-резонансной томографии. Под ред. Ю.А.Пирогова. – М.: Изд-во Московского ун-та. 2005. 143 с.
3. А.Ю.Юдина, А.А.Богданов, Ю.А.Пирогов. Магнитно-резонансная томография в изучении ангиогенеза и его молекулярных маркеров. Под ред. Ю.А.Пирогова. – М.: Изд-во Московского ун-та. 2008. 142 с.
4. G.V.Yusubalieva, V.P.Baklaushev, O.I.Gurina, M.V.Gulyaev, Yu.A.Pirogov, V.P.Chekhonin. Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol.153(1). P.163-169.
5. М.В.Гуляев, Л.В.Губский, Э.А.Черкашова, Н.В.Анисимов, Чжоу Фушан, Ю.А.Пирогов. Журнал радиоэлектроники: электронный журнал. 2013. № 1. URL <http://jre.cplire.ru/jre/jan12/9/text.pdf>.
6. М.В.Гуляев, Р.Т.Таирова, Л.В.Губский, Ю.А.Пирогов, В.И.Скворцова. Материалы 3-го Евразийского конгресса «Медицинская физика-2010». 2010. МГУ. Москва. С.72.
D.Silachev, I.Pevzner, L.Zorova, E.Plotnikov, M.Gulyaev, Yu.Pirogov, N.Isaev, V.Skulachev, D.Zorov. The FEBS Journal. 2012. Vol. 279. P.364.

В.И. Польшаков

Факультет фундаментальной медицины, Московский Государственный университет
имени М.В. Ломоносова, Москва
vpolsha@mail.ru

МЕТОДЫ ЯМР В КОНСТРУИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Создание нового лекарственного препарата – длительный многостадийный процесс, в ходе которого из десятков тысяч исследуемых соединений только единицы получают разрешение для применения в медицинской практике. Появление новых заболеваний, развитие лекарственной устойчивости к уже используемым препаратам, и выявление у них неустановленных ранее побочных эффектов требует разработки все новых лекарственных средств. Современные рациональные методы конструирования физиологически активных соединений, основанные на знании строения и функций биологических мишеней, призваны повысить вероятность создания перспективных соединений для дальнейших углубленных исследований. Эти методы основаны на поиске или дизайне химических соединений, способных достаточно прочно связываться с биомишенью, меняя ее функциональные свойства.

Спектроскопия ЯМР является вторым по значимости, после рентгеновской кристаллографии, методом определения структуры биологически важных макромолекул, являющихся потенциальными мишенями действия лекарственных препаратов, но в отличие от рентгеновской дифракции, ЯМР позволяет определять структуру биомолекул в растворе, в своем функционально активном состоянии. Кроме того, спектроскопия ЯМР предоставляет уникальные возможности для изучения межмолекулярных взаимодействий, в частности, связывания низкомолекулярных соединений с биологическими мишенями. Методы ЯМР позволяют детектировать связывание и изучать взаимодействие белок-лиганд в широком диапазоне констант диссоциации лигандов – от 10^{-2} до 10^{-10} М⁻¹. На основе этих возможностей в последнее десятилетие быстрыми темпами стали развиваться методы ЯМР-скрининга физиологически активных соединений.

В сообщении представлены результаты применения современных методик ЯМР скрининга для поиска ингибиторов метионин γ -лиазы – фермента, участвующего в катаболизме метионина и цистеина у ряда бактерий и простейших эукариот, включая патогенные микроорганизмы. Его отсутствие у млекопитающих позволяет рассматривать этот фермент в качестве перспективной мишени для дизайна

потенциальных антибактериальных препаратов. В настоящее время в медицинской практике отсутствуют препараты, основанные на ингибировании активности метионин γ -лиазы. Работа включала этап виртуального скрининга библиотеки коммерчески доступных соединений *in silico* и последующий экспериментальный отбор соединений-лидеров, способных взаимодействовать с ферментом. Идентификация связывания проводилась с помощью методов разностной спектроскопии на переносе насыщения (STD) и WaterLOGSY. Для двух соединений-лидеров (рис. 1) с помощью метода WaterLOGSY определены константы связывания с ферментом. Проведенное исследование расширяет структурную группу потенциальных ингибиторов метионин γ -лиазы и позволяет перейти к дизайну соединений, обладающих более высокой ингибирующей активностью [1].

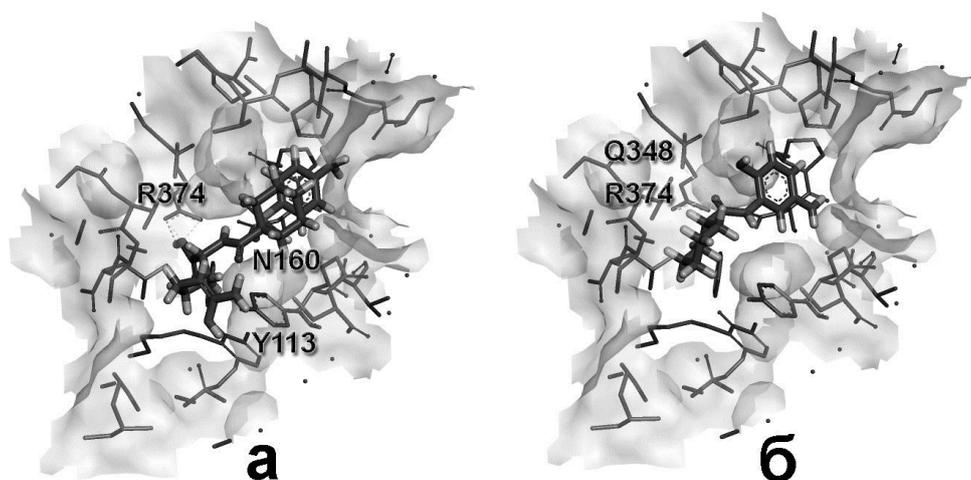


Рисунок 1. Положение молекул соединений-лидеров А3 (а) и С5 (б), найденных методами ЯМР-скрининга в кармане связывания *C. freundii* метионин γ -лиазы (код PDB 3JWB). Показаны только аминокислотные остатки фермента, удаленные не более 8Å от лигандов, а также фрагменты молекулярной поверхности, сформированной этими остатками.

В сообщении будут также представлены перспективы развития методов спектроскопии ЯМР для совершенствования подходов к дизайну новых физиологически активных соединений.

Работа выполнена за счет гранта Российского Научного фонда (14-14-00598) с использованием ресурсов суперкомпьютерного комплекса МГУ имени М.В.Ломоносова.

Список литературы

Батуев Е.А., Лизунов А.Ю., Морозова Е.А., Клочков В.В., Ануфриева Н.В., Демидкина Т.В., Польшаков В.И. ЯМР-скрининг потенциальных ингибиторов *Citrobacter freundii* метионин γ -лиазы // Молекулярная биология - 2014. - Т. 48, № 6. - С.1019-1029.

С.И. Селиванов

Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, С-Петербург.

nmr.group.spbu@gmail.com

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЯДЕРНОГО ЭФФЕКТА ОВЕРХАУЗЕРА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ИЗОАНАЛОГОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Эксперименты по измерению ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) являются одним из наиболее эффективных и широко используемых способов изучения пространственной структуры и внутримолекулярной подвижности молекул в растворе с помощью спектроскопии ЯМР [1]. Все структурные и динамические применения ЯЭО связаны с зависимостью скорости кросс-релаксации σ , определяемой диполь-дипольными взаимодействиями, от двух соответствующих параметров – межъядерного расстояния r и эффективного времени корреляции τ_c : $\sigma \sim \tau_c/r^6$. Такое простое соотношение является результатом целого ряда допущений, которые не всегда реализуются на практике. Среди них предположения о том, что исследуемая молекула является сферической и абсолютно жесткой, никогда не выполняются на практике. В последнее время проблемам регистрации и корректного анализа кросс-релаксационных данных было посвящено большое число работ, связанных преимущественно с изучением ЯЭО в макромолекулах [2], находящихся в условиях “предела спиновой диффузии” ($\omega_0\tau_c \gg 1$).

Однако, результаты этих работ не всегда справедливы в условиях реализации “предела экстремального сужения линий” ($\omega_0\tau_c \ll 1$), характерного для малых молекул в вязких растворителях. Для них долгое время считалось невозможным использование ЯЭО для количественных оценок межпротонных расстояний r_{ij} и работа велась лишь на качественном уровне. Значительный вклад в решение многих методических проблем регистрации и корректной обработки кросс-релаксационных данных для малых молекул внесли авторы работ [3, 4], в которых показано каким образом с помощью спектроскопии NOESY и калибровочного метода можно проводить измерение r_{ij} в жестких молекулах с достаточно высокой точностью ($\sim \pm 0.1 \text{ \AA}$).

В основе динамических приложений ЯЭО лежит нелинейная зависимость усредненного по времени наблюдаемого расстояния $\langle r_{ij} \rangle$ и его высокая чувствительность даже к небольшой населенности минорного конформера **B** (см. рис.1), в котором это расстояние оказывается короче, чем в основном конформере **A**: $r_{ij}^{(A)} > r_{ij}^{(B)}$. В этом случае наблюдаемая скалярная константа $\langle J_{H-H} \rangle$ оказывается менее чувствительной к населенности минорного конформера **B** из-за линейного характера зависимости $\langle J_{H-H} \rangle = f(P_B)$.

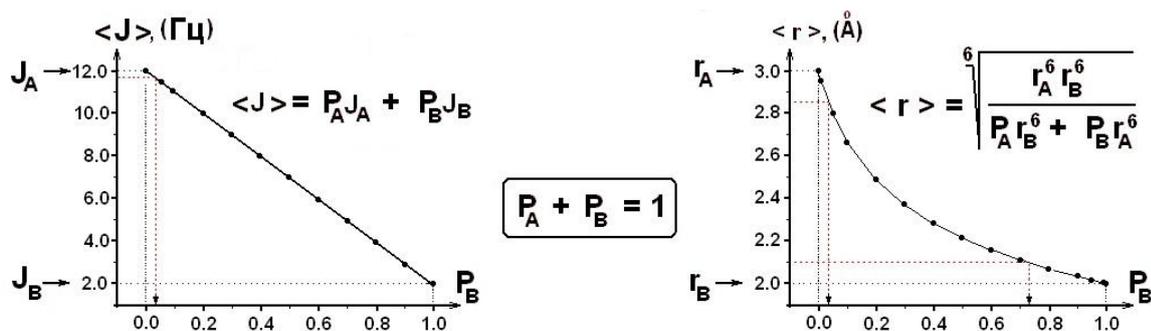


Рисунок 1. Линейная зависимость среднего значения скалярной константы $\langle J \rangle$ и нелинейная зависимость среднего значения наблюдаемого расстояния $\langle r \rangle$ от населенности конформера **B** при двухпозиционном обмене $A \leftrightarrow B$.

В данной работе на примере ЯМР-изучения в растворе модифицированных аналогов стероидных гормонов последовательно рассматриваются возможности использования ЯЭО для обнаружения быстрых конформационных равновесий и доказательства их характера. На основании использования ЯЭО в изоаналогах эстрогенов, имеющих *цис*-сочленение колец В/С и/или С/Д, были обнаружены конформационные равновесия, связанные с инверсией одного, двух или даже трех колец [5], а также проведена количественная оценка населенностей конформеров, которая сравнивается с аналогичными результатами, полученными на основании измерения наблюдаемых величин скалярных констант $\langle J_{H-H} \rangle$.

Благодарность

Автор выражает признательность сотрудникам Ресурсного Центра Магнитно-Резонансных методов исследования СПбГУ Гиндину В.А., Смирнову С.Н. и Иванову А.Ю. за оказанную помощь при выполнении ряда экспериментов и благодарит группу сотрудников кафедры природных соединений химического факультета СПбГУ и ее руководителя профессора Александра Григорьевича Шавву за предоставленную возможность спектрального исследования синтезированных ими стероидных гормонов, а также Ивана Сергеевича Подкорытова за критические замечания и стимулирующую дискуссию по проблемам интерпретации кросс-релаксационных данных.

Список литературы

1. D. Neuhaus, M.P. Williamson // The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis (2nd ed.), Wiley-VCH, New York, 2000.
2. G. Lipari, A. Szabo. // J. Am. Chem. Soc., **104** (17), 4546-4559 (1982)..
3. N.H. Andersen, H.L. Eaton, X. Lai. // Magn. Reson. Chem. 1989. V. 27, № 6. pp. 515-528.
4. M. Köck, C. Griesinger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **33**, 332-334 (1994).
5. S.I. Selivanov, A.G. Shavva // Russian J. Bioorg. Chem. 2002. V. 28, № 3. pp. 194-208.

Н.М. Сергеев, Ю.К. Гришин, В.А. Рознятовский, Н.Д. Сергеева

Химический факультет МГУ, Москва, лаборатория физико-химических методов

анализа строения вещества

sergeyev@nmr.chem.msu.ru

СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР ^2H ПРИ ПРИРОДНОМ СОДЕРЖАНИИ ДЕЙТЕРИЯ

Вопрос о применении спектроскопии ЯМР на ядрах дейтерия при природном содержании дейтерия имеет несколько практических аспектов. Во первых, он нашел широкое применение как метод сертификации пищевых продуктов (вин, соков, фруктов), основанный на измерении интенсивностей линий в спектрах ЯМР ^2H , что позволяет определить природное содержание дейтерия в различных группах и, таким образом, установить происхождение продукта (метод SNIF NMR см [1, 2]). Как правило, регистрация спектров ЯМР ^2H происходит с развязкой от протонов, поэтому важное значение имеет возможное проявление ядерного эффекта Оверхаузера $^2\text{H} - \{^1\text{H}\}$. Используя смешанный изотопмер воды HDO для растворов воды в нитрометане и диоксане, мы наблюдали ЯЭО $^2\text{H} - \{^1\text{H}\}$ в воде порядка 8-9 %, что возможно связано с коротким расстоянием H-D в изотопмере HDO [3]. Во-вторых, интересные приложения спектроскопии ЯМР ^2H при природном содержании дейтерия могут быть связаны с исследованием спектров ЯМР ^2H высокого разрешения. Нами были измерены времена релаксации T_1 для ядер дейтерия в нескольких дейтерированных соединениях (метанол- d_4 , бензол- d_6 , диметилсульфоксид- d_6) при повышенных температурах (в диапазоне 300-375 К). Во всех случаях наблюдался почти линейный рост времени T_1 с ростом температуры, подтверждающий увеличение подвижности молекул и уменьшение времени корреляции. Можно ожидать времен T_1 порядка 2-3 сек для дейтронов в небольших органических молекулах при температурах выше 350 К. Таким образом, для стандартной неоднородности магнитного поля порядка 0.5 Гц в спектрах ЯМР ^1H можно получить ширины линий порядка 0.1 Гц в спектрах ЯМР ^2H . Подобные высоко разрешенные спектры ЯМР ^2H дают информацию о химических сдвигах и константах спин-спинового взаимодействия $J(\text{H-D})$ (или $J(\text{H-H}) = (\gamma_{\text{H}}/\gamma_{\text{D}}) J(\text{H-D})$) при пренебрежении изотопными эффектами на константы спин-спинового взаимодействия), а также информацию о константах спин-спинового взаимодействия

между магнитно эквивалентными протонами, не наблюдаемых в спектрах ЯМР ^1H . При использовании спектров ЯМР ^2H для этанола, пропанола, 1,2-дихлорэтана и 1,4-диоксана нами были получены новые или более точные данные. Результаты этих исследований были отражены в недавней публикации [4].

Список литературы

1. M. L. Martin, G.J.Martin, in *NMR: Basic Principles and Progress*, v. 23, 1990, pp 1-61
2. M. A. Cremonini, D. Tacconi, V. Clementi, C. Luchinat, *J. Agric. Food Chem.*, 1998, 46, pp. 3943-3946
3. N.M. Sergeyev, N.D. Sergeyeva and W.T. Raynes, *J. Magn. Res.*, 1999, 137, 311-316
4. Н.М. Сергеев, С.М. Гердов, Ю.К. Гришин, В.А. Рознятовский, Вестник МГУ, сер. Химия, 2014, 55, 267-275

P.M. Tolstoy,¹ S. Pylaeva,¹ C. Allolio,² B. Koeppel,³ G.S. Denisov,¹ H.-H. Limbach,³
D. Sebastiani⁴

¹ St. Petersburg State University, St.Petersburg, Russia

² Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Prague, Czech Republic

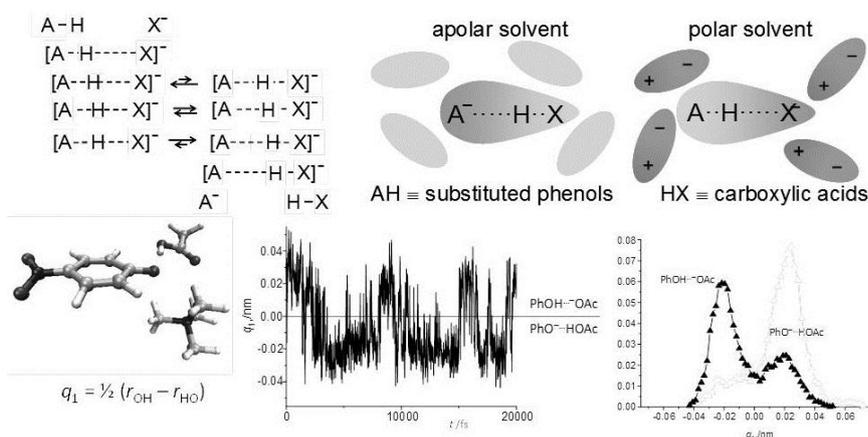
³ Institute of Chemistry and Biochemistry, Freie Universitaet Berlin, Germany

⁴ Institute of Chemistry, Martin-Luther Universitaet Halle-Wittenberg, Halle, Germany

peter.tolstoy@spbu.ru

PROTON TRANSFER IN A SHORT HYDROGEN BOND CAUSED BY SOLVATION SHELL FLUCTUATIONS: NMR/UV AND AB INITIO MD STUDY

Geometries of strong H-bonded complexes in solutions are susceptible to local electric fields, steric hindrances, and weak solvent-solute interactions. Thermal fluctuations of the surrounding solvent molecules lead to a constant re-arrangement of the H-bond geometry. As a result, a distribution of rapidly interconverting solvent configurations – “solvatomers” – is created. Interconversion is usually fast on the NMR time scale (signals of solvatomers are averaged) and slow on the optical time scale (signals of solvatomers observed as parts of the inhomogeneously broadened band). In this work we present the results obtained for neutral (OHN) and anionic (OHO⁻) strong H-bonded complexes dissolved in polar aprotic solvents by means of low-temperature NMR, combined NMR/UV-Vis, some IR spectroscopy and MD



simulations. Main types of interacting partners include carboxylic acids, phenols any pyridines. Using QC calculations and so called “H-bond correlations” we are able to interpret spectral features in terms of interatomic distances.

Analyzing the H-bond geometries we reconstruct an “adiabatic” proton transfer pathway (scheme in figure, top left), attempt to identify the essential solvent-solute interactions which could explain the experimentally observed trends (cartoon in figure, top right) and effects of thermal fluctuation of the solvent (example based on MD simulations in figure, bottom).

This work was partially funded by RFBR grant 14-03-00111, as well as by the German-Russian Interdisciplinary Science Center (G-RISC) funded by the DAAD.

Ф.В. Тоукач

ФГБУН Институт органической химии РАН, Москва

netbox@toukach.ru

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР В СТРУКТУРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРИРОДНЫХ УГЛЕВОДОВ

Спектроскопия ЯМР является одним из наиболее часто используемых методов в структурной химии природных соединений. Несмотря на востребованность информации по применению спектроскопии ЯМР для исследования природных соединений, исследователи часто недостаточно информированы по этому вопросу и не могут самостоятельно интерпретировать данные ЯМР в структурном аспекте. Предлагаемая лекция направлена на восполнение этого пробела и посвящена установлению строения биогликанов – природных полимерных макромолекул, обладающих регулярной структурой и построенных из остатков моносахаридов, аминокислот, полиолов и др. Знание строения биогликанов востребовано в иммунологии, биотехнологии и биологической классификации микроорганизмов и позволяет объяснить иммунный ответ на молекулярном уровне.

Спектроскопия ЯМР незаменима при установлении первичной структуры углеводных объектов. В рамках лекции дается обзор 10-15 наиболее востребованных экспериментов одномерного и двумерного ЯМР (COSY, TOCSY, ROESY, HSQC, НМВС и др. на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{31}P), с особым упором на интерпретацию спектров и визуализацию процесса их отнесения. Получение структурной информации из базовых двумерных экспериментов рассматривается на примере модельного объекта (сахарозы). Продвинутое возможности спектроскопии ЯМР демонстрируются в процессе полного установления строения полисахаридного О-антигена бактерии *Edwardsiella tarda* 1153 (структура разветвленного тетрасахаридного повторяющегося звена этого полимера, содержащая неуглеводные компоненты, установлена коллективом лаборатории химии углеводов ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН). За время лекции строение О-антигена (мономерный состав, аномерные и абсолютные конфигурации остатков, позиции образования связей, последовательность остатков, модификации остатков и их стехиометрия) устанавливается с применением нескольких разнородных спектров ЯМР. Предлагаемый материал является обзором образовательной направленности и включает в себя информацию по существующим методам, активное использование которых стало возможным после появления приборов ЯМР высокого разрешения, снабженных инверсными градиентными датчиками. Иллюстративный материал доступен в Интернет: <http://toukach.ru/rus/nmrglyco.htm>

T.B. Biktagirov, M.R. Gafurov
Kazan Federal University, Kazan
tibboniktagirov@kpfu.ru

SCALAR COUPLING IN OVERHAUSER DRIVEN DNP: A COMPUTATIONAL STUDY OF FREMY'S SALT IN WATER

Improving the sensitivity is one of the key efforts of modern NMR spectroscopy. One of the possible ways to achieve this is dynamic nuclear polarization (DNP). In this technique larger Boltzmann polarization of an electron spin under microwave irradiation is transferred to a reservoir of nuclear spins. In recent years, high signal enhancement was obtained through the Overhauser driven mechanism in solutions of some stable nitroxyl radicals at high magnetic fields (3.4 T and 9.2 T) which makes liquid DNP feasible for investigation of biologically relevant samples [1-4]. Amongst all the factors contributing to the Overhauser-DNP enhancement the coupling factors is of special interest since it reflects the very nature of the interaction between electron and nuclear spins. The precise way to extract that is a computational assessment, which can be based on both analytical theory (within so-called force-free hard-sphere model) and molecular dynamics (MD) simulation [5].

It is conventionally assumed that the Overhauser-DNP coupling factor in liquids is mostly determined by dipolar interaction between electron and nuclear spins, whereas the contribution of scalar (i.e. Fermi contact) term can be neglected [5]. Therefore, up to this point there were almost no attempts of quantitative comparison between the two contributions.

As we show in the present study, the accurate evaluation of the magnitude of scalar electron-nuclear interaction requires quantum mechanical treatment based on *ab initio* calculations. We develop a general approach which uses MD trajectories and density functional theory (DFT) calculations to assess the impact of the scalar mechanism to the Overhauser-DNP coupling factor. Here the MD simulations are performed for the nitroxyl radical Fremy's salt in aqueous solution, as followed by computation of both scalar and dipolar interaction between the electron spin and the solvent water protons. The corresponding spectral densities are obtained for derivation of the coupling factor and proton relaxivity field dependencies. The later are compared with the experimental results [3-4].

The proposed methodology can be potentially used for prediction of the scalar coupling to the Overhauser-DNP enhancement and nuclear relaxation rate for liquid solution of any paramagnetic polarizable agent.

Acknowledgments. The main part of this work was performed at Sabanci University, Turkey in collaboration with Dr. Deniz Sezer and Sami Emre Küçük.

1. Denysenkov, V. Liquid state DNP using a 260 GHz high power gyrotron / V. Denysenkov, M. J. Prandolini, M. Gafurov, et al. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2010. - 12. - P. 5786–5790
2. Hofer, P. Studies of dynamic nuclear polarization with nitroxides in aqueous solution / P. Hofer, G. Parigi, C. Luchinat, et al. // *J. Am. Chem. Soc.* - 2008. - 130. - P. 3254–3255
3. Turke, M. T. Comparison of Overhauser DNP at 0.34 and 3.4 T with Fremy's Salt / M. T. Turke, M. Bennati // *Appl. Magn. Reson.* - 2012. - 43. - P. 129-138.
4. Gafurov, M. Temperature dependence of the proton Overhauser DNP enhancements on aqueous solutions of Fremy's salt measured in a magnetic field of 9.2 T / M. Gafurov, Denysenkov, V., Prandolini, et al. // *Appl. Magn. Reson.* – 2012. – 43. – P. 119-128.
5. Sezer, D. Rationalizing Overhauser DNP of nitroxide radicals in water through MD simulations / D. Sezer // *Phys. Chem. Chem. Phys.* - 2014. - 16. - P. 1022-1032.

В.Я. Волков¹, Е.В. Сосунова², Б.В. Сахаров³

¹МГУ приборостроения и информатики, г.Москва

²Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, г.Москва

³ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, г.Оболенск

volkovobolensk@mail.ru

ИМПУЛЬСНАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ТИПА КПМГ С ВОЗРАСТАЮЩИМИ ИНТЕРВАЛАМИ МЕЖДУ 180°-НЫМИ ИМПУЛЬСАМИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕТЕРОГЕННЫХ СИСТЕМ

Классическая импульсная последовательность Карра-Парселла-Мейбума-Гилла (КПМГ): $90^\circ(-\tau-180^\circ-\tau)_n$ нашла исключительно широкое применение в различных ЯМР экспериментах. При этом в процессе каждого измерения интервал 2τ между 180° импульсами и, соответственно, сигналами эха в серии КПМГ остаётся одинаковым, что вполне приемлемо для образцов с достаточно медленными временами поперечной релаксации. При исследовании гетерогенных систем, которые характеризуются широкими спектрами времён релаксации, от микросекунд до десятков секунд, возникает несколько проблем. Для измерения быстрых времён T_2 , необходимо сокращать интервал τ между 180° импульсами до величин, сравнимых с длительностью самих импульсов, одновременно для измерения медленных времён релаксации приходится сильно увеличивать количество импульсов. Так уже при $2\tau = 100$ мкс и $T_{2\text{медл}} = 1$ секунда потребуется десять тысяч 180° -ных импульсов. Известны многочисленные примеры, когда в опытах применяли последовательности для получения 5000, 20000 и даже 32728 сигналов эхо [1], тем не менее, это не обеспечивало измерение самых быстрых времён релаксации. Кроме того, возникают два негативных эффекта, искажающих результаты измерений: а) большое число мощных ВЧ импульсов могут нагревать катушку датчика и образец, особенно при многократном накоплении сигналов; б) вполне вероятно, что часть ВЧ мощности «просачивается» в образец и изменяет населённости зеэмановских уровней энергии ядерных спинов у компонент с достаточно медленными временами спин-решёточной релаксации T_1 .

Ранее в работе [2] для уменьшения числа импульсов в серии КПМГ было предложено постепенно увеличивать интервал 2τ до предела, который определяется неоднородностью магнитного поля в объёме образца и коэффициентом самодиффузии. На практике удобнее составлять импульсную программу соединяя между собой циклы импульсов с разными τ_i : $90^\circ(-\tau_1-180^\circ-\tau_1)_{N1}(-\tau_2-180^\circ-\tau_2)_{N2}\dots(-\tau_j-180^\circ-\tau_j)_{Nj}$ (рис.1). На рис.2 представлены результаты измерения полных спадов поперечной намагниченности протонов микроцеллюлозы, соевой муки, ядер миндаля и кедрового орехов с помощью новой последовательности, включающей всего 270 180° -ных импульсов. Начальные участки спадов от 10 до 30÷55 мкс оцифровали с шагом 0,5 мкс, далее измеряли вершины сигналов эха при ширине строб-импульса 5мкс. У орехов полные спады $M_{\perp}(t)$ занимают интервал от 10 мкс до 1,5 секунд, т.е. перекрывают 5 порядков величины. Эти релаксационные кривые достоверно разлагаются на 5 ÷ 7 компонент, амплитуды которых коррелируют с содержанием белка, количеством разных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и влажностью орехов. На рис.3, 4, 5 представлена процедура разложения $M_{\perp}(t)$ для грецкого ореха. Измерения проводили на ЯМР анализаторе «Протон 20М», производства ЗАО СКБ «Хроматэк». В докладе также будут обсуждены методические вопросы формирования и математической обработки единой кривой спада поперечной намагниченности применительно к анализу ацетатных фильтров, капсулированных лекарств, пористых сред и других гетерогенных объектов.

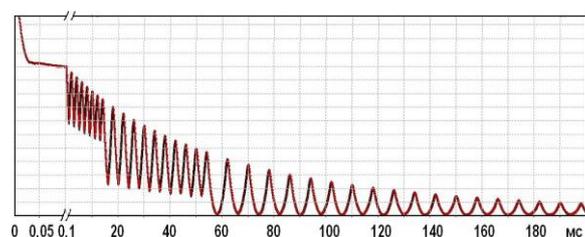


Рисунок 1.

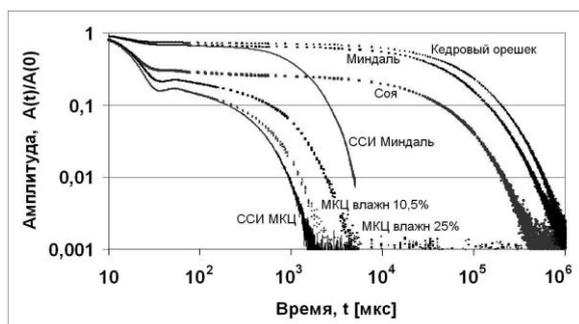


Рисунок 2.

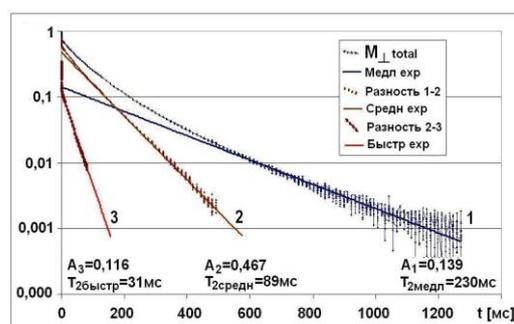


Рисунок 3.

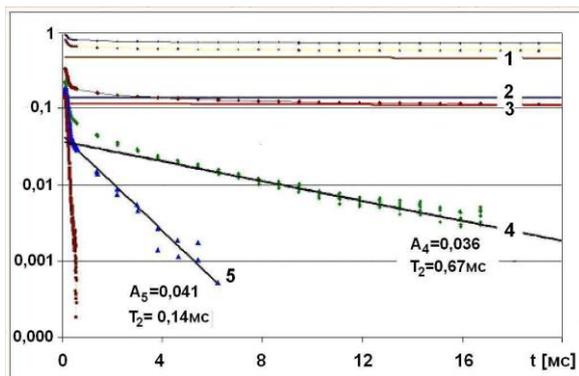


Рисунок 4.

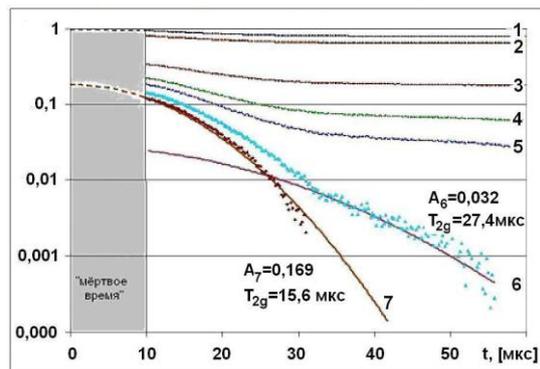


Рисунок 5.

Список литературы:

1. Hercílio D.A. Honorato. ^1H low- and high-field NMR study of the effects of plasma treatment on the oil and water fractions in crude heavy oil / Hercílio D.A. Honorato, Renzo C. Silva, Cleiton K. Piumbini, et al. // Fuel, 92, 2012, p. 62–68
2. Volkov V.Y. Restore FID using modified CPMG pulse sequence / Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter // NMRCM 2013, July 8–12, Saint Petersburg, Russia, Book of Abstract, 2013, p.119.

Л.Ф. Галиуллина, И.З. Рахматуллин, О.В. Аганова, А.В. Аганов, В.В. Ключков
 Казанский (Приволжский) федеральный университет
 Lejsan.Galiullina@kpfu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, А ТАКЖЕ ИХ КОМПЛЕКСОВ С МОДЕЛЬНЫМИ МЕМБРАНАМИ В РАСТВОРЕ МЕТОДАМИ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

Одним из наиболее актуальных приложений ЯМР спектроскопии в медицине в настоящее время является исследование структуры и динамики молекул различных лекарственных препаратов. Известно, что фармацевтические свойства синтезируемых соединений зависят от конформационной структуры молекул в растворе. С другой стороны, процессы с участием лекарственных средств происходят в большинстве своем на поверхности клеточных мембран, поэтому не менее важной информацией для понимания механизма действия лекарственных препаратов является взаимодействие соответствующих соединений с фосфолипидными мембранами. ЯМР спектроскопия позволяет эффективно решать как задачу установления пространственной структуры молекул, так и изучать межмолекулярные взаимодействия соединений в растворе – среде, где происходит большинство биологических процессов, что делает данный метод незаменимым в подобных исследованиях.

Статины, в частности правастатин и симвастатин (рис. 1), играют важную роль в регуляции количества холестерина в организме. Для понимания механизмов действия подобных соединений необходимо исследовать их физико-химические свойства на молекулярном уровне. В данной работе было проведено исследование конформационной структуры правастатина и симвастатина, а также их взаимодействия с моделями клеточной мембраны на основе додецилсульфата натрия и бицелл ДМФХ/ДГФГ методами ЯМР спектроскопии.

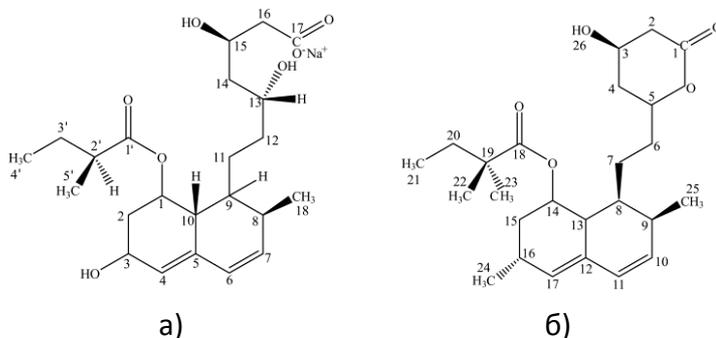


Рисунок 1. Химическая структура (а) правастатина и (б) симвастатина.

Методами двумерной ЯМР NOESY спектроскопии показано, что правастатин может формировать межмолекулярный комплекс с модельными биологическими

К.А. Ильясов, Л.В. Коноплева, О.В. Недопекин
Казанский (Приволжский) федеральный университет
kamil.ilyasov@googlemail.com

ВЕРИФИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МР ТРАКТОГРАФИИ АКСОНАЛЬНЫХ ТРАКТОВ

Магнитно-резонансная томография (МРТ) по тензору диффузии молекул воды позволяет получать информацию об анизотропии диффузии *in vivo* и тем самым находить локальные направления аксональных трактов в головном мозге человека. Пространственное разрешение клинических МРТ аппаратов при измерения диффузионно-взвешенных изображений в пределах $(2 \text{ мм})^3$, что недостаточно для визуализации отдельных аксонов, диаметр которых порядка 10 мкм. Однако для параллельных пучков аксонов с размером порядка размеров вокселя анизотропия диффузии позволяет определить локальное направление аксонов - диффузия поперек аксонов сильнее ограничена, чем вдоль аксонов. В зонах, где в пределах вокселя направления аксонов различаются, усредненная по вокселу информация не соответствует локальным направлениям аксонов. Пошаговые методы реконструкции траекторий аксональных пучков теряют их направления, что приводит к ошибкам в результатах трактографии. Измерения диффузии с высоким угловым разрешением (HARDI) позволяют идентифицировать направления нескольких пучков в пределах одного вокселя, а реконструкция траекторий трактов методами глобального трекинга позволяют обнаруживать пути прохождения аксональных пучков через зоны их пересечения [1]. Получаемые результаты достаточно хорошо соответствуют известной анатомической информации и подтверждаются инвазивными методами анализа, тем не менее оценка достоверности результатов аксональной трактографии в мозге живого человека остается нерешенной и весьма актуальной задачей, особенно с учетом данных о том, что индивидуальные анатомические особенности строения головного мозга коррелируют с рядом заболеваний.

Как было недавно показано, оценка достоверности прохождения аксонального тракта по заданной траектории может быть сделана на основе вероятности скачков вдоль выбранного пути и по энтропии Шенона [2]. Эти параметры сильно различаются на участках, где аксональные тракты параллельны друг-другу и на участках, где направление тракта имеет большую неоднозначности из-за пересечения трактов, в зоне локальных дефектов или из-за низкого отношения сигнал-шум (рис.1). Применительно

к данным, измеренным на пациентах с ишемией головного мозга, параметры вероятности и энтропии в зоне инсульта показывали нарушения целостности кортико-спинальных трактов, что коррелировало с данными трактографии и со степенью двигательных нарушений.

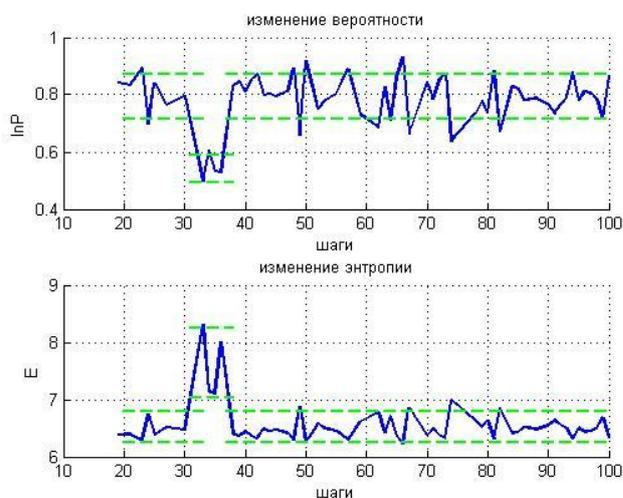


Рисунок 1. Изменение вероятности и энтропии в зоне пересечения трактов, симуляция, сигнал-шум =30.

сигнал-шум в экспериментальных данных. Измерения на МРТ аппаратуре, позволяющей получить диффузионно-взвешенные изображения с лучшим отношением сигнал-шум за счет проведения МРТ измерений в магнитом поле с напряженностью 3 Тесла, с большей амплитудой максимально возможных градиентов, использование технологии параллельного получения изображений, позволяет значительно повысить возможность детектировать более мелкие пучки аксонов и точнее находить их траектории в зонах пересечения.

Данная работа была выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 13-02-00925.

Список литературы

1. Ильясов К.А. Магнитно-резонансная томографии по тензору диффузии в исследовании микроструктуры и архитектуры белого вещества головного мозга / К.А.Ильясов, Аганов А.В., Крехер Б.В. Технологии живых систем. 2012 г., No.6, С. 3-15.
2. Il'yasov K.A. Verification of MRI-based fiber tracking results / K.A.Il'yasov, O.V.Nedopekin, L.V.Konopleva, A.R.Dabletshina, D.M.Nizamova. Book of Abstracts. International Conference "Magnetic Resonance: Fundamental Research and Pioneering Applications", Kazan, June 23-27, 2014, P.34.

Анализ результатов симуляция и измеренных на пациентах данных по тензору диффузии в свете оценки достоверности результатов показал, что существенным фактором лимитирующим возможность обнаружения трактов и для более точного поиска траекторий их прохождения в зоне пересечения является относительно низкое отношения



В.В. Качала

ООО «Брукер», Москва

vadim.kachala@bruker.com

СОВРЕМЕННЫЕ РЕШЕНИЯ BRUKER В ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) является одним из молодых и быстроразвивающихся методов исследования вещества. За прошедшие 30 лет метод стал одним из основных благодаря прогрессу в развитии аппаратной базы спектрометров и вычислительных мощностей компьютеров. В печати появляется все большее число публикаций, посвященных исследованиям процессов диффузии молекул методом ЯМР, также как и спектроскопии ЯМР твердого тела. В то же время работа с большим количеством спектральных данных требует специфических решений для их обработки и анализа, что существенно расширяет возможности метода.

В настоящем докладе рассмотрены возможности современной спектроскопии ЯМР в исследовании строения молекул, свойств материалов, а также наблюдения протекания различных процессов, в том числе химических реакций, на примерах, а также показаны эффективные способы решения таких задач с привлечением современных методик.

A.V. Klochkov, E.M. Alakshin, R.R. Gazizulin, V.V. Kuzmin, K.R. Safiullin, M.S. Tagirov
Kazan (Volga region) Federal University, 420008, Kremlevskaja 18, Kazan, Russia
klochkov@gmail.com

^3He NMR IN POROUS STRUCTURES

Nuclear magnetic resonance (NMR) of ^3He in porous media is a method of obtaining rich information about structure and properties of the porous substrates. The NMR characteristics of normal liquid ^3He strongly depend on size of volume where ^3He is located. The main reason for that is highly effective spin diffusion, which allows seeing space restriction starting from several mm sizes. Usually, the nuclear magnetic relaxation of liquid ^3He (both T_1 and T_2) takes place by means of fast spin diffusion from liquid ^3He to adsorbed ^3He and further effective surface relaxation in adsorbed layer of ^3He [1-5]. Thus, the ^3He spin kinetics and the spectral characteristics are strongly dependable on size of geometry filled by liquid ^3He . Additionally, the study of spin kinetics of ^3He in porous media at low temperatures is in the matter of interest due to direct magnetic coupling between ^3He and solid state substrate [2,6,7].

The main subject of the present work is the study of spin kinetics of ^3He in contact with different types of silica aerogels, charcoals, inverse opals, clay minerals and nanosized crystal powders of Van Vleck paramagnet PrF_3 . The typical geometry of the experiment presented in fig 1.

The spin kinetics of ^3He atoms in the silica aerogel was studied above the Fermi temperature of liquid ^3He . The magnetic relaxation times T_1 and T_2 for adsorbed, gaseous, and liquid ^3He in the 95%-porosity aerogel at a temperature of 1.5 K were obtained by means of pulse nuclear magnetic resonance techniques. It was found that T_1 in all three cases is proportional to the frequency, whereas T_2 is frequency independent. It is shown that the longitudinal relaxation proceeds due to the exchange motion in the solid adsorbed ^3He film. The intrinsic relaxation mechanisms in the liquid and gas phases are much weaker than the relaxation through the adsorbed surface layer [4, 8].

In the case of clay minerals, new method of determination of integral porosity of porous sample by the means of ^3He NMR was proposed and patented. Also, using inverse Laplace transform, the distribution of nuclear magnetic relaxation times of ^3He was obtained [9], which can be converted into pore size distribution, using specific models of relaxation.

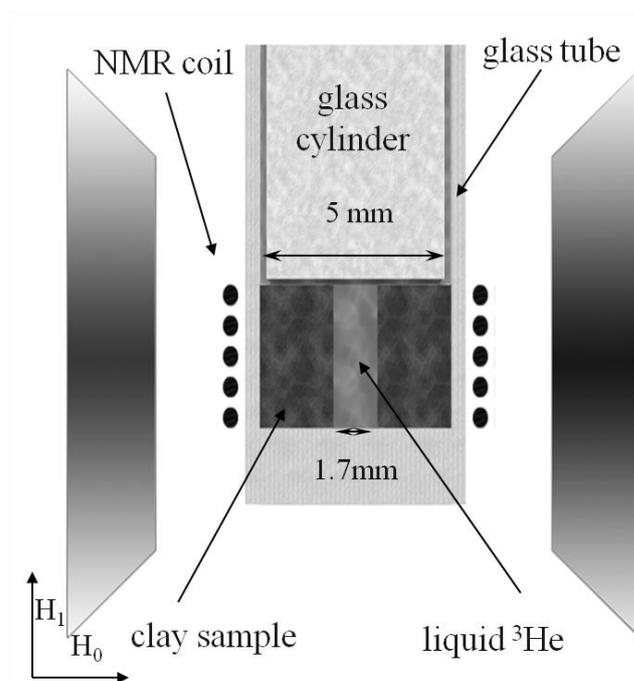


Figure.1. Typical geometry of the ^3He NMR experiment.

As a continuation of our works of studying cross-relaxation effects in the system “ ^3He - PrF_3 ” nanosized crystal powders of PrF_3 were synthesized. Spin kinetics of ^3He in the system “ PrF_3 - ^3He ” was investigated. The model of longitudinal magnetization relaxation of ^3He nuclei was proposed in this system [10,11].

This work performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of Kazan Federal University is partially supported by the Russian Fund for Basic Research project № 14-02-31361 mol_a.

- [1] V.V. Naletov, M.S. Tagirov, D.A. Tayurskii, M.A. Teplov, JETP. **81**, 311 (1995).
- [2] L.J. Friedman, P.J. Millet, R.C. Richardson, Phys. Rev. Lett. **47**, 1078 (1981).
- [3] L.J. Friedman, T.J. Gramila, R.C. Richardson, J. Low Temp.Phys. **55**, 83 (1984).
- [4] A.V. Klochkov et al., JETP Letters. **88.**, 823 (2008).
- [5] Brian P. Cowan. J. Low Temp.Phys. **50**, 135 (1983).
- [6] A.V. Egorov et al., JETP Letters. **39**, 584 (1984).
- [7] A.V. Egorov et al., JETP Letters. **86**, 416 (2007).
- [8] E.M. Alakshin et al., JETP Letters. **93**, 223 (2011).
- [9] R.R. Gazizulin et al., Appl. Magn. Resonance. **38**, 271 (2010).
- [10] M.S. Tagirov et al., J. Low. Temp. Phys. **162**, 645 (2011).
- [11] E.M. Alakshin et al., JETP Letters. **97**, 579 (2013).

Ю.Г. Колягин, А.В. Якимов, И.И. Иванова
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва
kolyagin@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ РЕГИСТРАЦИИ СПЕКТРОВ ВМУ ЯМР ^{119}Sn В ОЛОВСОДЕРЖАЩИХ ЦЕОЛИТАХ

Атомы олова, находящиеся в структуре оловосодержащих цеолитов, делают их уникальными высокоэффективными гетерогенными катализаторами целого ряда каталитических окислительно-восстановительных процессов [1]. Важнейшей проблемой усовершенствования данного типа каталитических систем является отсутствие доступных прямых методов наблюдения за активными центрами этих систем. Спектроскопия ЯМР ВМУ на ядрах ^{119}Sn , несмотря на высокую информативность, может быть использована только для материалов с изотопным обогащением ^{119}Sn . Это связано с низкой чувствительностью метода, которая в свою очередь обусловлена рядом факторов: малое содержание активных ядер (не более 2 мас.% Sn) в исследуемых материалах; значительные ширины линий (100Гц и более); длительные времена релаксации T_1 для ядер ^{119}Sn (десятки секунд и более). Данная работа была направлена на поиск эффективных спектральных методик для регистрации спектров ^{119}Sn и определение параметров их применимости к оловосодержащему цеолитам на примере цеолита со структурой BEA.

Образцы Sn-BEA с соотношением Si/Sn=200 и 100 были получены методом гидротермального синтеза по ранее описанной методике [2]. В случае изотопного обогащения в качестве источника ^{119}Sn использовался водный раствор $^{119}\text{SnCl}_2$. Полученный цеолит промывали, сушили и прокаливали на воздухе при 873К в течение 12 часов. При необходимости проводили дегидратацию образца под вакуумом при 523К в течение 3 часов.

Спектры ВМУ ЯМР на ядрах ^1H и ^{119}Sn регистрировались на спектрометре AVANCE-II 400МГц фирмы BRUKER в 4мм ВМУ-роторах (скорость вращения 12кГц). Для ядер ^{119}Sn были использованы четыре импульсные последовательности: прямая поляризация (DP, 90°-импульс), методика с переносом поляризации (CP, ^1H - ^{119}Sn) и их комбинации с методом последовательной рефокусировки эха (DP-CMPG и CP-CMPG, соответственно).

Методом спектроскопии ЯМР ВМУ ^{119}Sn были исследованы три формы цеолита: свежесинтезированный Sn-BEA, прокалённый гидратированный и прокалённый дегидратированный. На основании анализа спектров были выбраны наиболее информативные и эффективные спектральные методики для дальнейших исследований, а также определены состояния атомов олова в трёх различных формах материала. Было

показано, что в свеже синтезированном и прокалённом гидратированном образцах, олово находится в 6-координированном состоянии. При удалении воды из прокалённой формы олово переходит в 4-х координированное состояние.

Для свеже синтезированного и прокалённого гидратированного образцов наиболее эффективным являлось использование методики CP-CPMG. Это связано с тем, что в обоих образцах рядом с атомами олова присутствовало большое количество протонов, либо в виде органического темплата, либо в виде воды. При этом выигрыш в чувствительности составил от 5 до 8 раз (выигрыш по времени - 25-64 раза).

В случае прокалённого дегидратированного цеолита максимальный эффект достигался с использованием методики DP-CPMG. Почти полное удаление протонов и переход олова с симметричное тетраэдрическое окружение приводило к росту T_2 для атомов ^{119}Sn на более чем 2 порядка. Этот факт в сочетании с отсутствием необходимости использования развязки по ^1H , позволил сократить время регистрации спектра в более чем 1500 раз (рис.1).

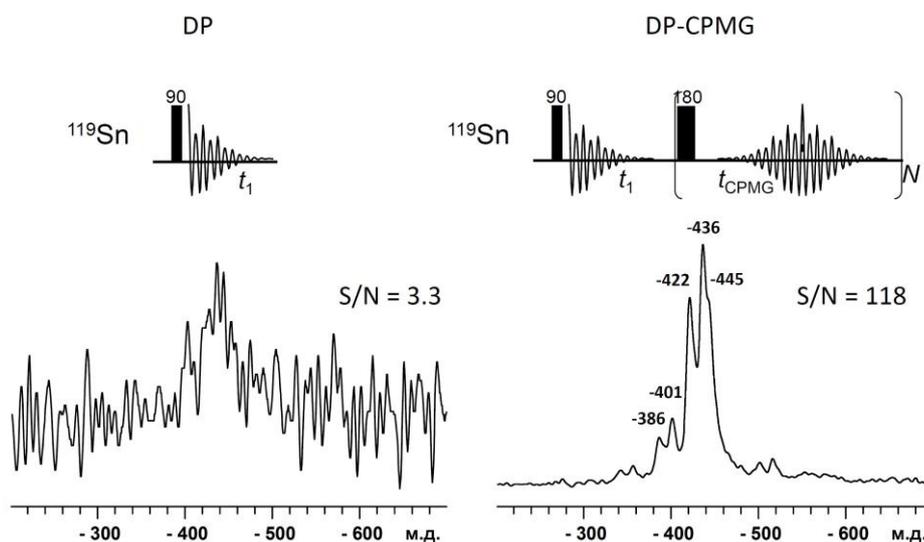


Рисунок 1. Сравнение DP и DP-CPMG спектров ЯМР ВМУ ^{119}Sn полученных для прокалённого дегидратированного цеолита Sn-BEA.

Полученные методики сделали возможным использование спектроскопии ЯМР ВМУ ^{119}Sn для цеолитных материалов с природным содержанием изотопа.

Исследования выполнены при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-23-00094).

Список литературы

1. Corma, A. Sn-Beta zeolites with borate salts catalyse the epimerization of carbohydrates via an intramolecular carbon shift / A. Corma, L. Nemeth, M. Renz, S. Valencia. // Nature. - 2001. - Т. 412. - С. 423-425.
2. Valencia, S. Three-dimensional framework of silica, titania, germania, and tin oxide; selective oxidation catalysts / S. Valencia, A. Corma // Патент США № 5968473. 1999.

С.А. Котенков, Р.В. Тарасов, О.И. Гнездилов, Б.В. Мунавиров, А.В. Филиппов

Институт физики КФУ, Казань

kotenkov.sergey@gmail.com

ЭФФЕКТ КУРКУМИНА НА БИСЛОИ ФОСФОЛИПИДОВ В ПРИСУТСТВИИ ХОЛЕСТЕРИНА ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Куркумин – натуральный полифенол, обладающий широким спектром фармакологических свойств. В работе представлены результаты исследования трансляционной подвижности и упорядоченности липидов димиростоилфосфатидилхолина (ДМФХ) в присутствии куркумина (КУРК) и холестерина (ХОЛ) методами ЯМР.

^2H и ^{31}P ЯМР спектры везикул ДМФХ имеют характерные формы для ламеллярной фазы липидов. Квадрупольное расщепление ^2H ЯМР спектров ДМФХ мало изменяется в сравнении с эффектом холестерина (0,15 кГц и 1,94кГц, соответственно). В трехкомпонентных бислоях ДМФХ-ХОЛ-КУРК также наблюдается увеличение квадрупольного расщепления, но оно в большей степени вызвано изменением концентрации холестерина, чем куркумина. Скорее всего, это связано с разными областями их взаимодействия с молекулами липидов ДМФХ. Латеральная диффузия ДМФХ снижается в 1.2-1.5 раз. Сравнение эффекта куркумина на латеральную диффузию фосфолипидов с холестерином показывает, что они влияют по-разному. Скорее всего, это вызвано разной растворимостью в липидных бислоях куркумина (до 10 моль%) и холестерина (до 66 моль%)

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта 2.2792.2011 в рамках государственного заказа Казанского (Приволжского) федерального университета 2014г.



Д.А. Кузнецов
ООО «Брукер», Москва
denis.kuznetsov@bruker.com

НАСТОЛЬНЫЙ ЭПР-СПЕКТРОМЕТР EMXNANO: ИДЕАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ХАРАКТЕРИЗАЦИИ ПОЛЯРИЗАЦИОННЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ ДПЯ

Изучение парамагнитных свойств поляризационных агентов, используемых для увеличения чувствительности ЯМР-измерений методом динамической поляризации ядер (ДПЯ), играет ключевую роль как для правильного выбора поляризационных агентов, так и для целенаправленного синтеза более эффективных материалов, и определения оптимальных условий их использования. Метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) является в этом случае незаменимым инструментом, позволяющим быстро и эффективно осуществлять характеристику поляризационных агентов, включая прямое измерение таких принципиально важных для ДПЯ их параметров, как компоненты g -тензора, времена релаксации, скорость СВЧ-насыщения, величина дипольного взаимодействия и концентрация электронных спинов.



Рисунок 1. Общий вид ЭПР-спектрометра EMXnano.

Большинство современных ЭПР-спектрометров исследовательского класса, обладающих необходимыми для данной задачи чувствительностью и функциональностью, представляют собой сложные стационарные системы, чрезвычайно дорогостоящие и требующие высокой квалификации рабочего персонала. Опираясь на свой уникальный опыт разработки инновационного оборудования, а также изучая советы и пожелания своих пользователей, компания Bruker создала в рамках

знаменитой серии EMX настольный вариант профессионального исследовательского ЭПР-спектрометра с применением самых передовых цифровых и микроволновых технологий.

Новый настольный ЭПР-спектрометр EMXnano объединяет в себе электромагнит специальной конструкции и сверхдобротный СВЧ-резонатор, что обеспечивает недостижимо высокие для данного класса приборов чувствительность и стабильность. В дополнение к этому, базовая комплектация прибора включает в себя встроенный частотомер и автоматизированный маркер для калибровки амплитуды измеряемого сигнала и g-факторов спектральных линий. В качестве опционального оборудования предлагаются УФ-облучатель, азотная температурная система, ячейки для разного типа образцов и т.д..

Со спектрометром поставляется полнофункциональное профессиональное программное обеспечение Xenon, устанавливаемое на всех моделях приборах серии Bruker EMX. Его основная особенность – дружелюбный к пользователю графический интерфейс и наличие множества процедур быстрой обработки спектральных данных, в том числе, функции $P_{1/2}$ -анализа (скорость СВЧ-насыщения образца) и запатентованной функции SpinCount для быстрого и точного количественного ЭПР-анализа без использования эталона.

Основные технические характеристики ЭПР-спектрометра EMXnano:

Частота микроволнового излучения	X-диапазон
Максимальная СВЧ-мощность	100 мВт
Концентрационная чувствительность	50 пмоль/л
Диапазон развертки магнитного поля	-1000 ... +6000 Гс
Разрешение по магнитному полю	4 мкГс
Однородность поля в объеме образца	50 мГс
Стабильность магнитного поля	10 мГс/час
Разрешение по оси развертки (поле или время)	до 250 000 точек

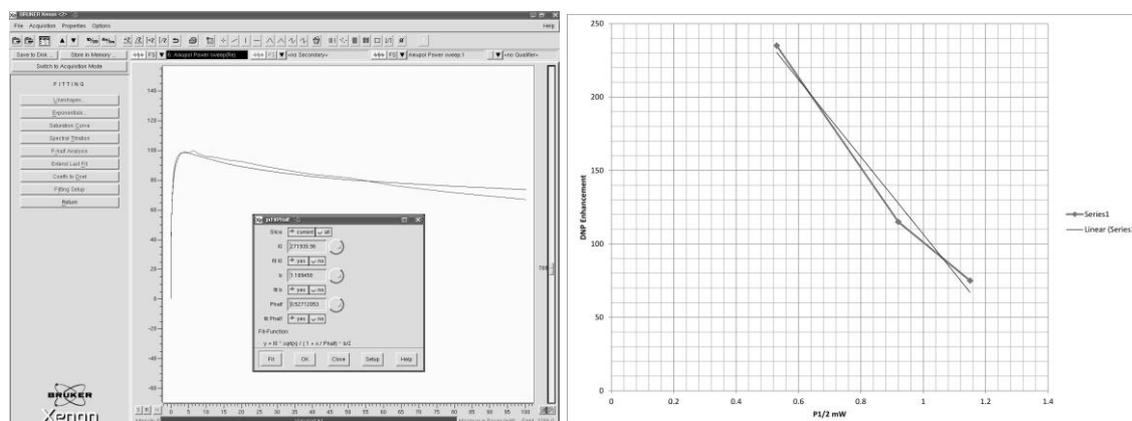


Рисунок 2. Пример использования EMXnano: Встроенная в ПО Xenon функция определения скорости СВЧ-насыщения помогает установить четкую зависимость эффективности метода ДПЯ от параметра $P_{1/2}$ поляризационного агента.



Michal Malon^{1,2}, Yusuke Nishiyama^{1,2}

¹ JEOL RESONANCE Inc., Akishima, Tokyo 196-8558, Japan

² RIKEN CLST-JEOL Collaboration Center, Yokohama, Kanagawa 230-0045, Japan
mmichal@jeol.co.jp

APPLICATIONS OF ULTRAFAST SOLID-STATE NMR SPECTROSCOPY

Solid-state NMR (Nuclear Magnetic Resonance) spectroscopy has become an important tool in structure analysis of small organic molecules, inorganic materials, organic polymers and biomolecules [1]. The performance of solid-state NMR has greatly increased with the advent of fast and ultrafast MAS (Magic Angle Spinning) technology providing great sensitivity and resolution [2]. Nowadays, fastest commercially available MAS probes achieve spin rates up to 110 kHz [3, 4]. This contribution will give several examples of applications of ultrafast solid-state NMR to structure elucidation and characterization of various compounds and materials [5-10].

References

1. Apperley D. C. *Solid State NMR: Basic Principles & Practice* / D. C. Apperley, R. K. Harris, P. Hodgkinson // Momentum Press, New York, USA, 2012.
2. Deschamps M. *Ultrafast Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance* / M. Deschamps // *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* – 2014. – V.81. – P.109-144.
3. Parthasarathy S. *Sensitivity and resolution enhanced solid-state NMR for paramagnetic systems and biomolecules under very fast magic angle spinning* / S. Parthasarathy, Y. Nishiyama, Y. Ishii // *Acc. Chem. Res.* – 2013. – V.46. – P.2127-2135.
4. Kobayashi T. *Study of intermolecular interactions in the corrole matrix by solid-state NMR under 100 kHz MAS and theoretical calculations* / T. Kobayashi, K. Mao, P. Paluch, A. Nowak-Krol, J. Sniechowska, Y. Nishiyama, D.T. Gryko, M. J. Potrzebowski, M. Pruski // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2013. – V.52. – P.14108-14111.

5. Nishiyama Y. Proton-nitrogen-14 overtone two-dimensional correlation NMR spectroscopy of solid-sample at very fast magic angle sample spinning / Y. Nishiyama, M. Malon, Z. Gan, Y. Endo, T. Nemoto // *J. Magn. Reson.* – 2013. – V.230. – P.160-164.
6. Ye Y. Q. Rapid measurement of multidimensional ¹H solid-state NMR Spectra at ultra-fast MAS frequencies / Y. Q. Ye, M. Malon, C. Martineau, F. Taulelle, Y. Nishiyama // *J. Magn. Reson.* – 2014. – V.239. – P.75-80.
7. Nishiyama Y. 3D ¹⁵N/¹⁵N/¹H chemical shift correlation experiment utilizing an RFDR-based ¹H/¹H mixing period at 100 kHz MAS / Y. Nishiyama, M. Malon, Y. Ishii, A. Ramamoorthy // *J. Magn. Reson.* – 2014. – V.244. – P.1-5.
8. Nishiyama Y. Composite-180° Pulse-Based Symmetry Sequences to Recouple Proton Chemical Shift Anisotropy Tensors under Ultrafast MAS Solid-State NMR Spectroscopy. / M. K. Pandey, M. Malon, A. Ramamoorthy, Y. Nishiyama // *J. Magn. Reson.* – 2015. – V.250. – P.45-54.
9. Paluch P. Theoretical study of CP-VC: a simple, robust and accurate MAS NMR method for analysis of dipolar C-H interactions under rotation speeds faster than ca. 60 kHz / P. Paluch, J. Trébosc, Y. Nishiyama, M. Potrzebowski, M. Malon, J. - P. Amoureux // *J. Magn. Reson.* – 2015. – V.252. – P.67-77.
10. Nishiyama Y. Studies of minute quantities of natural abundance molecules using 2D heteronuclear correlation spectroscopy under 100 kHz MAS / Y. Nishiyama, T. Kobayashi, M. Malon, D. Singappuli-Arachchige, I. I. Slowing, M. Pruski // *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, in press.

Н. Махиянов
ПАО “Нижнекамскнефтехим”, г. Нижнекамск
nail-nk@rambler.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСТРУКТУРЫ “СУСПЕНЗИОННОГО” БУТИЛКАУЧУКА С ПОМОЩЬЮ ПРОТОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Промышленный сополимер изобутилена с изопреном (бутилкаучук БК) – один из важнейших синтетических каучуков, отличающийся устойчивостью к внешним воздействиям и высокой газонепроницаемостью. Это обусловлено влиянием последовательностей изобутиленовых звеньев, для которых плотная молекулярная упаковка сочетается с гибкостью цепи [1]. Свойства полимера зависят от его микроструктуры, параметры которой задаются механизмом и условиями полимеризации. Микроструктура БК описывается содержанием (общим и в различных конфигурациях: *цис*-1,4, *транс*-1,4, 1,2 и 3,4) изопреновых звеньев и порядком их сочетания в макромолекуле с соседними (изобутиленовыми и/или изопреновыми) звеньями.

Изопреновые звенья, предназначенные для улучшения вулканизации, содержатся в БК на очень низком (1-2 % мольн.) уровне. Изопрен в катионной сополимеризации с изобутиленом играет роль и яда (ингибитора), и агента обрыва и/или передачи цепи. Следовательно, “модельные” образцы с повышенным содержанием изопреновых звеньев или заниженной молекулярной массой заведомо неадекватны по структуре промышленным образцам. Поэтому нами исследовались промышленные БК (с разбросом по содержанию изопреновых звеньев в пределах 1.5-2.0 %) производства ПАО “Нижнекамскнефтехим”, полученные по т.н. “суспензионной” технологии. Современный жидкостной одномерный ЯМР в дополнение к высокому разрешению регистрирует сигналы с высокой чувствительностью и в широком динамическом диапазоне. Это позволяет количественно характеризовать структуры содержанием порядка 1 мольн. % и ниже.

Спектры ЯМР¹H снимались при рабочей частоте 500 и 600 МГц; при этом варьировались тип дейтерорастворителя (хлороформ, бензол) и концентрация растворов. В качестве спектров сравнения рассматривались участки спектров ЯМР¹H полиизопренов и полибутадиенов. При математической обработке сигналов применялось селективное улучшение разрешения и отношения сигнал/шум. Совокупность этих методических приемов в сочетании с конформационными представлениями при анализе спектров [2] позволили получить следующие результаты.

Во-первых, доказано, что все изопреновые звенья в БК находятся в *транс*-1,4-конфигурации. Вывод об отсутствии *цис*-1,4, 1,2 и 3,4 конфигураций хорошо согласуется с такими обстоятельствами синтеза БК как быстротечность, низкая (-90°C) температура, минорное содержание изопрена в реакционной смеси, подавляющее (99.98 %) содержание *транс*-конфигурации в самом изопрене. Показано, что участки цепи БК, содержащие одиночно распределенные изопреновые звенья, выглядят в виде сочетаний $\sim\text{CH}_2\text{—C}(\text{CH}_3)_2\text{—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_3)=\text{CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_3)_2\sim$. Часть изопреновых звеньев, как ранее [3] предполагалось на основании данных углеродного ЯМР для образцов БК, обогащенных изотопом ^{13}C , распределены в цепи не поодиночке, но попарно.

Сравнение значений неопределенности по данным спектроскопии и химического метода выявило систематическое занижение результатов анализа со стороны метода ЯМР. Причина этого – недостаточно полное соотнесение сигналов терминальных звеньев каучука.

Подтвердился полученный ранее по данным двумерного ЯМР [4] вывод о том, что небольшая (на уровне 1/10) часть изопреновых звеньев выглядит в виде “разветвленного” 1,4-звена, т.е. структуры в виде $\sim\text{CH}_2\text{—C}(\text{CH}_3)=\text{CH—CH}<$. Показано, что левая часть триадного сочетания изобутиленовых и “разветвленного” изопренового звеньев выглядит как сочетание $\sim\text{CH}_2\text{—C}(\text{CH}_3)_2\text{—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_3)=\text{CH—CH}<$.

Анализ спектральных параметров, определяемых скалярными спин-спиновыми взаимодействиями, позволил оценить некоторые характеристики локальной (в пределах сегмента Куна) структуры. Показано, что для вращения вокруг связи $\approx\text{C}(\text{H})\text{—CH}_2\sim$ содержание конформеров в одиночно распределенном в цепи БК изопреновом звене и звеньях гуттаперчи практически не отличается. В попарно расположенных изопреновых звеньях цепи БК содержание конформеров вращения вокруг связи $\approx\text{C}(\text{H})\text{—CH}_2\sim$ другое. Сильно различается содержание конформеров вращения вокруг связей $\sim\text{CH}_2\text{—CH}_2\sim$ в макромолекулах БК и гуттаперчи. Метиновая связь C—H в “разветвленном” 1,4-звене занимает трансoidalное (двугранный угол близок к 180°) положение относительно направления олефиновой связи $\approx\text{C—H}\sim$.

Список литературы

1. Kunal K. Polyisobutylene: a most unusual polymer / K. Kunal, M. Paluch, C.M. Roland et al // J. Polym. Sci.: Part B: Polym. Phys. – 2008. - V. 46, № - P.1390–1399.
2. Makhyanov N. ^1H NMR spectra (600 MHz) and structure of an industrial isobutylene–isoprene copolymer (butyl rubber) // Polym. Sci., Ser. A – 2014. - V. 56, № 3 – P.241–255.
3. Kuntz J. Copolymerization of isobutylene with 1,4- ^{13}C -isoprene / J. Kuntz, K.D. Rose // J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem. – 1989 – V. 27, № 1 – P.107–124.
4. White J.L. Incorporations of isoprene in isobutylene/isoprene copolymers: NMR identification of branching in butyl rubber / J.L. White, T.D. Shaffer, Ch.J. Ruff, J.P. Cross // Macromolecules – 1995 – V. 28, № 9 – P.3290–3300.

М.М. Миннегалиев¹, Р.М. Аминова¹, Н. Махиянов².

¹Казанский Федеральный Университет, Институт Физики, Казань

²ПАО “Нижнекамскнефтехим”, г. Нижнекамск

minnegaliev.mansur@yandex.ru

КОНСТАНТЫ МАГНИТНОГО ЭКРАНИРОВАНИЯ ЯДЕР ^1H И ^{13}C И ЛОКАЛЬНАЯ СТРУКТУРА ЦИС-1,4-ПОЛИБУТАДИЕНА: РАСЧЕТ И ЭКСПЕРИМЕНТ

Хорошо известно [1], что многие практически важные свойства полимеров определяются локальной (в пределах сегмента Куна) конформационной структурой макромолекулы. В этом смысле не являются исключением и полибутадиены (ПБ), среди которых особое значение – как эластомеры – представляют ПБ с высоким (не менее 95 % мольн.) содержанием *цис*-1,4-звеньев. С другой стороны, структурные факторы на локальном уровне решающим образом определяют величины таких спектральных параметров магнитного резонанса как химический сдвиг и КССВ. Поэтому в представленной работе нами предпринята попытка использования такой зависимости для исследования пространственной структуры ПБ с помощью квантовохимических методов в рамках теории функционала плотности, а также методов молекулярной динамики (классической и неэмпирической).

Расчеты структур проводили для участков цепи ПБ как в газовой фазе, так и в конденсированной среде с периодическими граничными условиями. Вычисления для молекулярной системы в газовой фазе осуществлялись с использованием функционала PBE в базисе 3z, а для молекул в конденсированной среде – с использованием функционала PBE в базисе плоских волн, реализованного в программе VASP [2]. Константы магнитного экранирования ядер ^1H и ^{13}C были рассчитаны в рамках связанного метода Хартри-Фока-Рутана (CHF) с использованием калибровочно-инвариантных атомных орбиталей (Gauge Invariant Atomic Orbital – GIAO) [3] для функционалов PBE, wB97XD, B3LYP. Кроме того, расчеты констант экранирования проводили также для фрагментов кристаллических структур ПБ, пространственная геометрия которых была построена по известным данным рентгеноструктурного анализа. Для динамических симуляций использовались методы как классической молекулярной динамики LAMMPS [4], так и неэмпирической молекулярной динамики, реализованной в программе VASP [3]. Моделирование было проведено для цепей ПБ, составленных из 27 мономерных звеньев (276 атомов) и 56 мономерных звеньев (566 атомов, рис.1). Размеры ячеек выбирались в зависимости от рассматриваемой задачи.

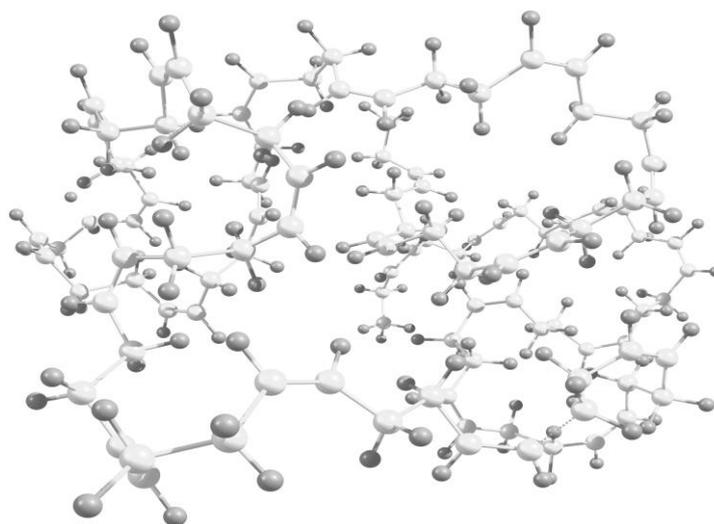


Рисунок 1 Полученная при моделировании пространственная структура участка цепи полибутадиена, состоящего из 56 *цис*-1,4-звеньев.

Учитывая, что величины констант магнитного экранирования определяются ближайшим окружением, представляло интерес выяснить, каким размером участка цепи макромолекулы можно ограничиться, чтобы получить хорошую сходимость расчетных и экспериментальных данных. Как показали результаты расчетов с использованием молекулярной динамики, химические сдвиги атомов рассматриваемого звена практически не изменяются при превышении длины анализируемого участка цепи ПБ значения в 20 Å. Таким образом, при расчёте химических сдвигов достаточно рассматривать участок макромолекулы такого же масштаба. При этом продолжительность расчета существенно сокращается. Так, например, замена рассматриваемого участка цепи, содержащего 566 атомов, на фрагмент, содержащий 92 атома, позволило сократить время расчёта более чем на порядок; при этом изменение значений химических сдвигов не превышало 0,5% (относ.).

Список литературы

1. Physical properties of polymers handbook / Ed. by J.E. Mark. New York: Springer Science, 2007, 1061 p.
2. Kresse G. Efficient iterative schemes for *ab initio* total-energy calculations using a plane-wave basis set / G. Kresse, J. Furthmuller // Phys. Rev. - 1996 - В 54.- №16.- P.11169-11187.
3. Ditchfield R. Self-consistent perturbation theory of diamagnetism // Mol. Phys. - 1974 - Vol. 27. - P.789-807.
4. Plimpton S. Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics // J. Comput. Phys.- 1995 - Vol. 117.- P.1-19.

В.В. Негребецкий

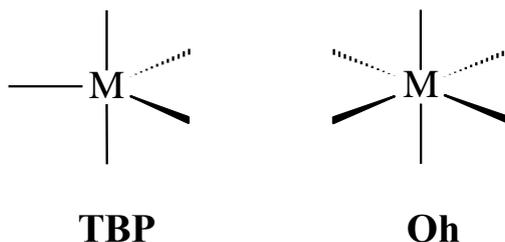
Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет

им. Н.И. Пирогова, Москва

negrebetsky1@rsmu.ru

СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР В ХИМИИ ГИПЕРВАЛЕНТНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ 14 ГРУППЫ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Спектроскопия ЯМР – метод исследования химических объектов, использующий явление ядерного магнитного резонанса. Наиболее информативной в химии органических соединений гипервалентных кремния, германия и олова (ТВР, Oh, M = Si, Ge, Sn) является спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{29}Si , ^{119}Sn , а также, в случае фторорганических производных, ^{19}F .



В отличие от таких физико-химических методов, как, например, спектроскопия ИК, ЯМР не только дает информацию о молекулярном строении, но и позволяет изучать внутри- и межмолекулярные стереодинамические процессы, а именно: определять константы скорости химических превращений, их активационные параметры и др. Широкое применение при изучении строения рассматриваемого типа соединений в последние годы получили импульсные методики 2D и 3D спектроскопии ЯМР, а также твердотельная (CP/MAS) спектроскопия ЯМР на различных ядрах.

Стереохимическая нежесткость – одно из наиболее примечательных свойств производных гипервалентного кремния. К настоящему времени оно исследовано в гораздо меньшей степени по сравнению с другими свойствами таких соединений, интенсивно изучавшимися в последние годы, в частности, структурными особенностями, специфической реакционной способностью, биологической активностью. Для изучения стереохимической нежесткости применяется метод динамического ЯМР на различных ядрах.

С целью восполнить имеющийся пробел, в докладе представлены результаты исследований стереохимической жесткости органических соединений пента- и гексакоординированного кремния, германия и олова с использованием метода мульти-ядерной и динамической (^1H , ^{13}C , ^{29}Si) спектроскопии ЯМР, а также СР/МАС ЯМР ^{29}Si .

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-03-01084) в рамках деятельности Научно-образовательного центра РНИМУ.

В.О.Панов^{1,2}, О.Н.Сергеева², И.Л.Губский¹, Г.И.Ахвердиева², О.Н.Стрельцова²,
Е.В.Тарачкова¹, А.И.Михайлов², Е.Н.Михайлова², Н.Л.Шимановский³, И.Н.Тюрин^{1,2}

(1) Российская Медицинская Академия Последипломного Образования, г. Москва

(2) Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н.Блохина, г. Москва

(3) Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет

им. Н.И. Пирогова, г. Москва

voranov@gmail.com

ГЕПАТОТРОПНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: МОДА, РЕКЛАМА ИЛИ ПРОРЫВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ?

Магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС) представлены в отечественной медицине почти исключительно хелатными комплексами иона гадолиния (Gd). Это водорастворимые МРКС, которые не имеют специфической тропности к каким-либо тканям и распределяются во внеклеточных пространствах организма, не проникая через интактный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) центральной нервной системы (ЦНС). В зоне повреждения ГЭБ идет локальное накопление МРКС патогномичное для ряда заболеваний ЦНС. Выводятся внеклеточные МРКС почти полностью почками. При использовании нестабильных хелатных комплексов (с $pK < 21$) на фоне нарушения функции почек Gd может «выходить» в свободной форме и накапливаться. При снижении скорости клубочковой фильтрации почек ниже 60 мл/мин эти МРКС следует применять с осторожностью, а при скорости < 30 мл/мин их введение противопоказано, так как свободный Gd при накоплении в тканях вызывает системный фиброз [1]. Gd - эффективный парамагнетик, взаимодействие с которым протонов воды при введении МРКС приводит к уменьшению преимущественно спин-решеточной релаксации T1, в результате чего на T1 взвешенных изображениях (T1ВИ) область накопления МРКС имеет яркий сигнал. Эта монополия внеклеточных МРКС была нарушена с появлением хелатного комплекса Gd-ЕОВ-ДТРА (гадоксетовая кислота - Примовист, Bayer, ФРГ) с избирательной тропностью к гепатоцитам. Пассаж Gd-ЕОВ-ДТРА через гепатоциты энергозависим и меняется при воспалительных, онкологических и некротических процессах печени. Выведение Gd-ЕОВ-ДТРА происходит через почки (50%) и печень (50%). В терминальной стадии почечной недостаточности Gd-ЕОВ-ДТРА - препарат выбора. МРКС Gd-ЕОВ-ДТРА связывается с белками плазмы за счет чего более релаксационно активно, что и позволяет получать контрастирование диагностического качества при введении дозы в 4 раза меньше стандартной дозы внеклеточных МРКС, при оптимальной скорости инъекции 2 мл/с. При нарушениях функций почек

накопление Gd в тканях для Gd-ЕОВ-ДТРА наименьшее [2]. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) с Gd-ЕОВ-ДТРА проводят в 2 этапа: при динамической МРТ с в/в введением фармакокинетики Gd-ЕОВ-ДТРА аналогична внеклеточным МРКС с получением Т1ВИ печени в артериальную, портовенозную, смешанную и отсроченную фазы; на 15-20 минутах после в/в введения, наступает гепатоспецифическая фаза, характеризующаяся накоплением этого МРКС избирательно в «здоровых» гепатоцитах и появлением его в желчевыводящих путях. В эти 15-20 минут целесообразно получить Т2 взвешенные изображения органов брюшной полости, кроме нативной Т2 МР-холангиохолецистопан-креатографии, так как при нормальной выделительной функции печени к 15-20 минутам Gd-ЕОВ-ДТРА попадает в желчевыводящие протоки в высокой концентрации, приводя к «Т2 эффекту» (исчезновению МР-сигнала за счет короткого времени спин-спиновой релаксации Т2) и к ложной диагностике нарушения желчевыведения, например, за счет конкремента. На МРТ-системах соответствующих производителей, с возможностью одновременного подключения нескольких приемных катушек, в эти 15-20 мин. можно оценить состояние ЦНС с выявлением очагов нарушения ГЭБ. Поражения печени диагностируют аналогично МРТ с введением обычных МРКС (как и при КТ с контрастным усилением), но с возможностью уточнения характера очага в гепатоспецифическую фазу, что позволяет более надежно различать: фокальную нодулярную гиперплазию и узлы дисплазии паренхимы печени; степень дифференцировки печеночно-клеточного рака; более четко выявлять метастатические поражения (их количество), оценивать патоморфоз метастазов в процессе лечения; маркировать границы инфильтративных поражений печени, таких как холангиокарциномы печени, включая опухоль Клацкина; более четко выявлять нарушения проходимости желчевыводящих путей, что особенно важно при подозрении на неработающие внутрипротоковые стенты при билиарных гипертензиях; оценивать функциональное состояние трансплантатов при пересадках печени; и т.п. Гепатоспецифическое МРКС Gd-ЕОВ-ДТРА позволяет эффективно решать целый ряд важнейших дифференциально-диагностических клинических задач, хотя границы его эффективного применения при поражениях печени еще полностью не очерчены.

Список литературы:

1. H.S.Thomsen, S.K.Morcos, T.Almén, M.-F.Bellin, M.Bertolotto, G.Bongartz, O.Clement, P.Leander, G.Heinz-Peer, P.Reimer, F.Stacul, A. van der Molen, J.A.W. Webb // Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. - Eur Radiol. – 2013. - 23:307–318.
2. T.Sato, K.Ito, T.Tamada, A.Kanki, S.Watanabe, H.Nishimura, D.Tanimoto, H.Higashi, A.Yamamoto // Tissue gadolinium deposition in renally impaired rats exposed to different gadolinium-based MRI contrast agents: evaluation with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). - Magn Reson Imaging. – 2013. - 31(8):1412-1417.

Л.В. Парфенова, П.В. Ковязин, И.В. Закирова, И.Э. Нифантьев, Л.М. Халилов,

У.М. Джемилев

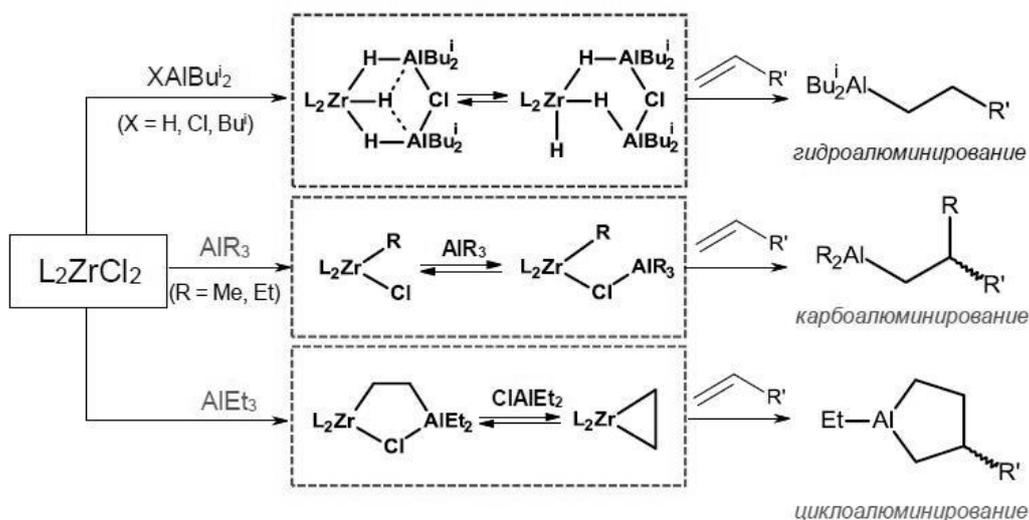
Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа

ink@anrb.ru

ЯМР СПЕКТРОСКОПИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИНТЕРМЕДИАТОВ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ТИПА ЦИГЛЕРА-НАТТА

Каталитические системы на основе алюминийорганических соединений (АОС) и комплексов металлов подгруппы Ti широко известны и востребованы в современной химии, поскольку позволяют осуществлять широкий круг реакций, в том числе реакции полимеризации Циглера-Натта, реакции ди- и олигомеризации, а также реакции гидро-, карбо- и циклометаллирования непредельных соединений [1,2]. В качестве активных центров этих реакций выступают биметаллические интермедиаты различного строения [3].

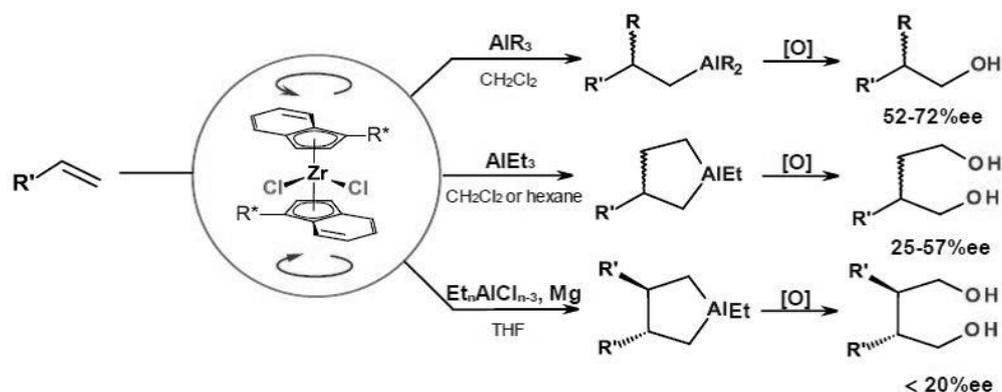
С использованием метода ЯМР спектроскопии в реакции η^5 -комплексов Zr с АОС (HAlBu_2^i , AlBu_3^i , AlMe_3 , AlEt_3) установлена структура Zr,Al-биметаллических комплексов, определены константы и активационные параметры динамических процессов, проходящих с участием биметаллических интермедиатов.



Показано, что реакционную способность каталитической системы в реакции гидроалюминирования алкенов, состоящей из металлоценового комплекса и HAlBu_2^i , регулирует стерический фактор η^5 - лиганда, замедляющий процессы гидридного обмена в промежуточных Zr,Al- комплексах и контролирующий наличие свободной Zr-H связи, непосредственно участвующей в координации алкена.

В реакции карбометаллирования алкенов с помощью AlR_3 ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}$), катализируемой η^5 - комплексами Zr , в качестве ключевых интермедиатов выступают биметаллические алкильные комплексы состава $\text{L}_2\text{ZrR}(\mu\text{-Cl})\cdot\text{AlR}_3$, для которых характерен процесс диссоциации до L_2ZrRCl и AlR_3 , а также обмен алкильной группой между атомами переходного и непереходного металлов, проходящий преимущественно по межмолекулярному механизму. В результате взаимодействия L_2ZrCl_2 с AlEt_3 помимо алкилхлоридных производных формируются пятичленные биметаллические комплексы $\text{L}_2\text{Zr}(\mu\text{-X})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{AlEt}_2$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Cl}$), находящиеся в равновесии с цирконоценциклопропановым интермедиатом, что обеспечивает существование направления, приводящего к образованию циклических АОС.

Установлена зависимость энантиоселективности реакций карбо- и циклоалюминирования алкенов от конформационного состава и скорости обмена между конформерами энантиомерно чистых неоментилзамещенных циркониевых катализаторов.



С помощью экспериментальных и теоретических методов показано, что для исследуемых конформационно нежестких комплексов внутримолекулярная мобильность лигандов обеспечивает существование набора каталитически активных центров с различной геометрией, определяющих в конечном итоге энантиоселективность изучаемых реакций.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты №12-03-33089мол_а_вед, 15-03-03227а)

Список литературы

1. Dzhemilev, U.M. Hydro-, Carbo-, and Cycloaluminum of Unsaturated Compounds/ U.M. Dzhemilev, V.A. D'yakov// Top Organomet. Chem.— 2013.— V.4— P. 215–244.
2. Negishi, E-i. Transition metal-catalyzed organometallic reactions that have revolutionized organic synthesis // Bull. Chem. Soc. Jpn.— 2007.— V. 80.— P. 233–257.
3. Парфенова, Л.В. Механизмы реакций алюминийорганических соединений с олефинами и ацетиленами, катализируемых комплексами циркония/ Л.В. Парфенова, Л.М. Халилов, У.М. Джемилев// Успехи химии.— 2012.— Т. 81.— №6.— С.524-548.

Б.Р. Садыков, Н.А. Кушнарев, Д.Н. Земский, Г.А. Калабин
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
kalabinga@mail.ru

РАЗРАБОТКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОДХОДОВ АНАЛИЗА НЕФТИ И НЕФТЕПРОДУКТОВ МЕТОДОМ ЯМР ^1H И ИХ АДАПТАЦИЯ К НИЗКОПОЛЬНЫМ СПЕКТРОМЕТРАМ

Для большинства промышленных прикладных задач низкочастотные (рабочие частоты для ядер ^1H 40-80 МГц) компактные Фурье-спектрометры ЯМР с постоянными магнитами обладают несомненными преимуществами по сравнению с прецизионными приборами на основе сверхпроводящих магнитов, что обусловлено их следующими достоинствами:

- Компактность
- Пониженная стоимость на 1-2 порядка
- Отсутствие необходимости в криожидкостях
- Простота реализации проточного режима работы для бесконтактного мониторинга технологических процессов

При использовании таких систем в нефтедобыче, нефтетранспортировке, первичной нефтепереработке и нефтехимии преимущества высокопольных прецизионных приборов – высокая разрешающая способность и чувствительность – оказываются практически невостребованными. Первое ввиду того, что объект исследования – композиция, содержащая тысячи компонентов, спектр ЯМР ^1H которой представляет собой интегральный профиль, в котором спин-спиновые взаимодействия не проявляются. При необходимости двумерные методики ЯМР легко реализовать для детализации дескрипторов фрагментного состава, являющихся элементами количественного языка спектро-структурных представлений метода ЯМР. В итоге требования к однородности B_0 существенно снижаются, снимая проблему повышения чувствительности, поскольку рабочий объем аналита может быть увеличен на 1-2 порядка по сравнению с общепринятыми стандартами (0,5-0,7 см²) путем увеличения диаметра проточного датчика до 20-30 мм, хотя особого увеличения рабочего объема аналита, как правило, не требуется ввиду высоких (до 100%) концентраций. В случае специфических ситуаций анализа высоковязких или полутвердых объектов, для регистрации спектров целесообразно использование растворителей (CCl_4 , CH_2Cl_2) и/или повышенных температур.

В докладе представлены некоторые оригинальные разработки авторов, изначально реализованные на спектрометрах ЯМР с рабочими частотами для ^1H 600 и 400 МГц и адаптированные к возможностям низкочастотных спектрометров. Они направлены на решение широкомасштабных прикладных задач определения состава нефти и нефтепродуктов, мониторинга их преобразований, определения некоторых эколого-экономических характеристик. Во всех случаях предложенные подходы имеют несомненные преимущества перед общепринятыми методиками ASTM или ГОСТ по трудоемкости, доступности, бесконтактности и экологичности.

Представлена уникальная методика определения содержания ароматических атомов углерода (Сар) нефти и нефтепродуктах (предписанная международным регламентом REACH) на основе дескрипторов ЯМР ^1H , т.е. без регистрации количественных спектров ЯМР ^{13}C , необходимых при реализации стандартного метода ASTM 5292.

Важной технико-экономической характеристикой нефти является содержание в ней продуктовых фракций с т. кипения до 200 и 300 °С. Создана инновационная бесконтактная методика их определения, легко реализуемая для трубопроводных систем. Используемый полуэмпирический метод расчёта фракционного состава по дескрипторам протонного состава более прост и экономичен, чем известный метод ЯМР ^1H с полным анализом профиля спектральной плотности.

Предложена концепция оценки содержания серы в нефтях и ее фракциях, основанная на приближении отсутствия в них других гетероатомов (O,N), точного определения содержания из спектров ЯМР ^1H водорода и расчёта по дескрипторам протонного спектра содержания Сар и Салк.

Осуществлена адаптация этих методик к низкочастотным Фурье-спектрометрам, с использованием наиболее низкочастотного промышленного спектрометра PicoSpin 45 (являющегося также наименее чувствительным, поскольку диаметр его протонного датчика всего 0,3 мм). Созданы методики для решения ряда прикладных задач Нижнекамского промышленного комплекса: изучение химической трансформации при утилизации некондиционных изопреновых и дивинил-стирольных каучуков, мониторинг преобразований нефтезагрязнений в почве аборигенной микрофлорой, фито-деструкторами или промышленными микробиологическими композициями типа «Девороил» и «Биоросс».

Для ОАО «АК Транснефть» в НПП ВИТ с нашим участием разработан прототип проточного спектрометра ЯМР с неодимовым магнитом, с рабочей частотой 60 МГц и диаметром проточного датчика ^1H 20 мм, предназначенного для установки в пожаро- и взрывобезопасных блоках систем пробоотбора нефте- и продуктопроводов.

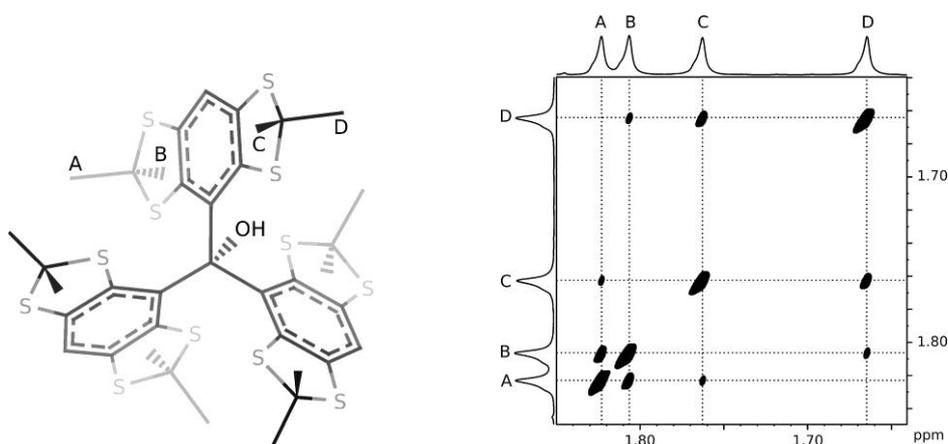
Г.Е. Сальников,¹ В.И. Маматюк,¹ В.М. Тормышев,¹ А.М. Генаев,¹
 О.Ю. Рогожникова,¹ Т.И. Троицкая,¹ Д.В. Трухин,¹ Д.С. Фадеев,¹ Н.Ж. Halpern²

¹НИОХ СО РАН, Новосибирск

²Department of Radiation and Cellular Oncology, the University of Chicago, Chicago, USA
 sge@nmr.nioch.nsc.ru

ТРИАРИЛМЕТАНОЛЫ С ОБЪЕМНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ УСТАНОВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМА ОБРАЩЕНИЯ КОНФИГУРАЦИИ СПИРАЛИ TWO-RING FLIP МЕТОДОМ NOESY/EXSY

Триарилметанола – непосредственные предшественники стабильных тритильных радикалов – представляют собой рацемические смеси энантиомеров с хиральной осью C_3 – молекулярных пропеллеров М- и Р-типа. Взаимопревращения таких пространственных изомеров в принципе возможны по четырем различным механизмам: zero-, one-, two- и three-ring flip. Расположение обусловленных химическим обменом кросс-пиков в спектрах NOESY/EXSY и соотношение их интегральных интенсивностей 1:2 согласуется с единственно возможным механизмом обращения конфигурации пропеллера – two-ring flip. Характерное время полурацемизации при 25 °С варьируется в пределах от нескольких часов до года в зависимости от размера арильных фрагментов. Малая скорость рацемизации дает потенциальную возможность препаративного разделения энантиомеров и последующего применения их для генерирования хиральных тритильных радикалов [1].



Список литературы

1. Tormyshev, V.M., Genaev, A.M., Sal'nikov, G.E., Rogozhnikova, O.Yu., Troitskaya, T.I., Trukhin, D.V., Mamatyuk, V.I., Fadeev, D.S., Halpern, H.J. Triarylmethanols bearing bulky aryl groups and the NOESY/EXSY experimental evidence of two-ring-flip mechanism for helicity reversal of molecular propellers // *Eur. J. Org. Chem.* - 2012. - P. 623-629.

Б.В. Сахаров¹, Н.М. Хасанова², В.Я. Волков³

¹ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, г.Оболенск

²Казанский федеральный университет, г.Казань

³МГУ приборостроения и информатики, г.Москва

saharoff2010@yandex.ru

СОВМЕСТНОЕ ИЗМЕРЕНИЕ И КОМБИНИРОВАННАЯ ОБРАБОТКА СИГНАЛОВ СИ И ЭХА В СЕРИИ КПМГ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЯЖЁЛЫХ НЕФТЕЙ

В настоящей работе объектом исследования стали тяжёлые нефти ряда скважин Волго-Уральского нефтегазового бассейна, который отличается от других НГБ России повышенным содержанием ванадия, серы, смол, асфальтенов [1]. Измерения проводили на ЯМР анализаторе «Протон 20М», производства ЗАО СКБ «Хроматэк» (<http://www.chromatec.ru/>) с помощью разработанной ранее комбинированной импульсной последовательности ССИ+КПМГ [2]. Длительность 90⁰-ного импульсов составляла 2,4 мкс, 180⁰-ных – 4,7мкс. ССИ после 90-го импульса регистрировали в интервале 11,5 ÷ 2000 мкс с шагом 0,5 мкс при ширине полосы пропускания приёмника 1МГц, использовали 100 накоплений с периодом повторения 1с. По завершении регистрации ССИ полоса приёмника автоматически сужалась до 100 кГц и включалась программа измерения сигналов эха в серии Карра-Парселла-Мейбума-Гилла (КПМГ). Сужение полосы не приводит к искажению формы релаксационной кривой, так как скорость изменения амплитуд сигналов эха на порядок меньше скорости изменения ССИ. При этом отношение сигнал/шум возрастает в 10 раз, что позволяет уменьшить число накоплений на порядок и, таким образом, сократить время измерений. Количество 180⁰-ных импульсов в серии КПМГ, как правило, не превышало 2000 с интервалом 2□ между ними, равным 100 или 200 мкс.

Экспериментальные спады поперечной намагниченности типичного образца нефти Ашальчинского месторождения представлены на рис.1а и 1б. Сплошными линиями показаны результаты пошагового фитинга, с помощью которого было установлено, что огибающая сигналов эха наилучшим образом описывается суммой 4-х экспонент, а форма ССИ хорошо аппроксимируется набором функций, входящих в уравнение 1:

$$I(t) = A_{s0} * ((1 - f_{sam}) * \exp((-t / T_{2sa})^2) \sin(bt) / (bt) + f_{sam} * \exp((-t / T_{2sam})) + A_{m0} * (\exp(-t / T_{2m}) + A_{l0} * (\exp(-t / T_{2l}) * \exp((-t / T_{2lv})^2)) \quad (1)$$

где, A_{s0} , A_{m0} и A_{l0} - истинные амплитуды (сразу по окончании 90 импульса, при $t=0$) выделяемых компонент, T_{2s} , T_{2sam} , – времена поперечной релаксации, характеризующие

кристаллическую и аморфную составляющие твердой фазы с общей амплитудой A_{s0} . Компоненты A_{m0} и A_{l0} с временами T_{2m} и T_{2l} относятся к жидкой фазе, причём самая медленная компонента ССИ с характерным временем T_{2l} искажается неоднородностью магнитного поля прибора, влияние которой устраняется путём введения Войтовского множителя с показателем $(1/T_{2lv})^2$.

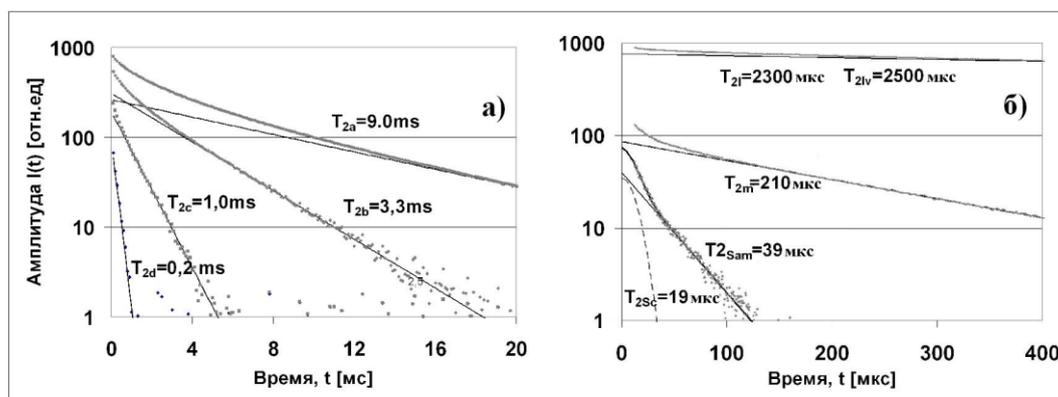


Рисунок 1. Иллюстрация пошагового фитинга огибающих эхо (ОЭ КПМГ) (а) и ССИ (б).

Результаты анализа проб нефти с различных скважин показали, что для всех образцов суммарная амплитуда 4-х компонент ОЭ КПМГ практически совпадает с суммой амплитуд двух жидкофазных компонент, выделяемых в ССИ. Времена релаксации и интенсивности самой быстрой компоненты ОЭ КПМГ и компоненты T_{2m} ССИ имеют близкие значения, очевидно, потому что они относятся к одной и той же фракции образца и, следовательно, корректировка влияния неоднородности магнитного поля на форму ССИ путём введения Войтовского множителя вполне адекватна. Таким образом, нам удалось совместить ССИ с ОЭ КПМГ и полностью описать спад поперечной намагниченности одной математической моделью, что явилось основой для достоверного определения амплитудно-временных параметров каждой из пяти ее компонент. Установлено, что в исследованных образцах процент твёрдой фазы варьировал от 4 до 10,5 симбатно различиям в интенсивности линии ($m_l = -1/2$) спектра ЭПР ванадил-порфиринового комплекса асфальтенов, при этом, наблюдался пропорциональный рост скоростей релаксации жидкофазных компонент нефти. Эти результаты позволили отнести сигнал протонов твёрдой компоненты к наночастицам асфальтенов, и количественно оценить изменение их содержания при изменении температуры.

Список литературы:

1. Яценко И.Г. Тяжелые ванадиеносные нефти России // Известия Томского политехнического университета. -2012. –Том.321, №1. –с.105-111.
2. Sakharov, B.V. Time domain NMR study of structural organization of crystals and microstructure of fat crystal networks on model systems of triolein-tristearin mixtures / B.V. Sakharov, T. Kornushina, G. Sakharova, S. N. Viryasov// NMRCM 2012, Saint Petersburg, Russia, July 9-13, 2012, p.120.

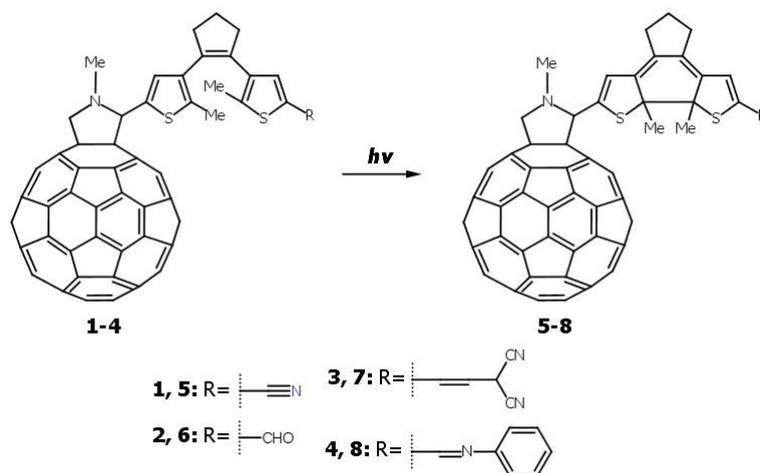
А.Р. Тулябаев, А.Р. Туктаров, А.А. Хузин, Л.М. Халилов

Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа

tulebeich@gmail.com

**ЯМР И СТРУКТУРА НОВЫХ ПИРРОЛИДИНО[60]ФУЛЛЕРЕНОВ НА
ОСНОВЕ АРИЛ- И ГЕТАРИЛЭТЕНОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ В КАЧЕСТВЕ
МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЕЙ**

Органические соединения, существующие в виде нескольких термодинамически стабильных изомеров, могут быть использованы в устройствах для молекулярной электроники и фотоники, а также для создания фотохимически и электрохимически переключаемых систем [1]. В качестве перспективных таких соединений рассматривают несколько классов молекул, среди которых наилучшие результаты были получены для арил- и гетарилэтенев [2]. Несмотря на это, к недостаткам известных фотохромных соединений можно приписать относительно пониженную термическую стабильность, а также сравнительно медленный отклик на внешнее воздействие. Мы предположили, что разработка эффективных методов получения гибридных арил- и гетарилэтенев на основе фуллера[60]пирролидинов может устранить перечисленные недостатки и привести к принципиально новым фотохромным системам, обладающих высокой термодинамической стабильностью. С целью быстрой и однозначной идентификации получаемых продуктов чаще всего информативным методом является спектроскопия ЯМР, в особенности на ядрах ^{13}C . Однако, в случае арил- и гетарилэтеневых фуллера[60]пирролидинов могут возникнуть сложности, связанные с отнесением сигналов ЯМР и установлением типа исследуемого изомера (открытого или закрытого). В этой связи могут быть использованы быстрые и точные квантово-химические методы предсказания химических сдвигов ЯМР ^{13}C . В данной работе мы приводим новый подход для установления структуры открытых **1–4** и закрытых **5–8** форм фуллера[60]пирролидинов на основе арил- и гетарилэтенев, перспективных в качестве молекулярных переключателей, при комбинированном использовании одно- и двумерных методов ЯМР и квантово-химического подхода GIAO PBE/3z при естественном содержании изотопа ^{13}C .



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ проекта 14-13-00296).

Список литературы

1. Минкин И.В. Фотоконтролируемые молекулярные переключатели на основе бистабильных спироциклических органических и координационных соединений / И.В. Минкин // Усп. Химии. – 2013. – Т. 82. – С. 1-26.
2. Warford C.C. Multifunctional Diarylethenes / C.C. Warford, V. Lemieux, N.R. Branda // in Molecular Switches. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – Weinheim, Germany. – PP. 3-26. – 2011.

Т.В. Тюмкина, Д.Н. Исламов, Л.М. Халилов
Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа
ttvnmr@gmail.com

ЯМР СПЕКТРОСКОПИЯ ПЯТИЧЛЕННЫХ МЕТАЛЛАЦИКЛОВ

Пятичленные металлациклы играют важную роль в металлоорганическом синтезе. Как правило, они предполагаются в качестве интермедиатов и (или) являются неустойчивыми, вследствие чего их структурное описание недостаточно освещено в литературе. Выполненный нами литературный обзор по теме ЯМР спектральных исследований пятичленных циклов, содержащих атомы переходных и непереходных металлов, показал, что наиболее изученными с точки зрения конформационной динамики являются N, O-хелатированные комплексы Pt, Ir, Pd, Rh [1]. Структура и конформация пятичленных металлациклов непереходных металлов, таких как алюминий и магний, в растворе не изучалась. В связи с этим нами впервые проведён анализ экспериментальных гомоядерных вицинальных и дальних констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{HH}$ и $^4J_{HH}$ в 3-(R)замещённых алюмоланах [2] (R=Bu, Ph) в полярных растворителях (Et₂O, THF, Py).

В результате определено, что преимущественной конформацией цикла алюмолана является хиральная *twist* конформация с псевдоэкваториальным положением 3(R)-заместителя. В полярных растворах алюмоланов происходит быстрая в шкале времени ЯМР эпимеризация хирального центра при атоме металла в результате динамических процессов диссоциации и ассоциации сольватов. Установлена стереоспецифичность прямых гетероядерных констант метиленовых фрагментов цикла, где $^1J(^1\text{H}_{\text{eq}} - ^{13}\text{C}) > ^1J(^1\text{H}_{\text{ax}} - ^{13}\text{C})$.

Также определены ЯМР спектральные характеристики магнезациклопентана и магнезациклогептана и проведён теоретический конформационный анализ.

Список литературы

1. Espinet, P., Casares, J. A. Conformation mobility in chelated square-planar Rh, Ir, Pd and Pt complexes. In *Fluxinal organometallic and coordination compounds*; Gielen, M., Willem, R., Wrackmeyer, B., Eds.; John Wiley sons, Ltd, 2004.
2. Dzhemilev, U. M.; Ibragimov, A. G.; Zolotarev, A. P.; Muslukhov, R. R.; Tolstikov, G. A. First preparative synthesis of alumocyclopentanes involving zirconium complexes // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* - 1989 – 38 – P.194-195.

В.Л. Ушаков¹, В.В. Завьялова¹, А.А. Пойда¹, В.А. Орлов¹, В.М. Верхлютов²,
П.А. Соколов², Б.М. Величковский¹

1 – НИЦ «Курчатовский институт», Москва

2 – ИВНД РАН, Москва

tiug@yandex.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ И КРУПНОМАСШТАБНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА ПРИ КОГНИТИВНОЙ НАГРУЗКЕ И В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ

В данной работе проводится сравнительный анализ крупномасштабных функциональных сетей головного мозга человека в состоянии покоя и при выполнении задач. Для идентификации непосредственно крупномасштабных сетей (независимых компонент, выделенных при обработке данных) использовали экспертную оценку и маски, препроцессинг проводили с помощью следующих программ: SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), GIFT, FNC (<http://mialab.mrn.org>) и CARET [1]. В качестве основного элемента анализа независимых компонент (Independent Component Analysis – ICA) использовался метод Infomax [2]. Для каждого вокселя вычисляли весовые коэффициенты, показывающие степень совпадения BOLD-сигнала данного с сигналом идентифицированных компонент. Для всех экспериментальных заданий выявили некоторое количество групп вокселей (функциональных сетей), имеющих статистически независимые динамики BOLD-сигнала, усредненные по всем испытуемым с помощью t-критерия ($p < 0.001$). Количество компонент определяли с помощью MDL-критерия (Minimum Description Length - MDL). Изменение во времени величины BOLD-сигнала независимой компоненты определяли, как динамику выделенной сети. Первичный отбор сетей проводили по анатомическому принципу [3], согласно которому 85% вокселей сети должны содержать серое вещество.

Для получения экспериментальных данных использовался 3 Тл МРТ (Philips Achieva). Данные для исследования сетей состояния покоя были получены на 23 здоровых испытуемых. При этом были выделены следующие сети: фронтальная сеть, сенсорно-моторная сеть, слуховая сеть, зрительная сеть, левая лобно-теменная сеть, правая лобно-теменная сеть, дефолтная сеть. Данные для исследования сетей головного мозга при когнитивных нагрузках (просмотр, представление и припоминание сюжетов видеофильма) были получены на 21 здоровом испытуемом. Выделены следующие крупномасштабные сети головного мозга: префронтальная сеть, центрально-височная сеть, левая фронтально-теменная сеть, правая фронтально-теменная сеть, центральная зрительная сеть, периферическая зрительная сеть, дефолтная сеть. Все испытуемые

были обследованы на предмет наличия черепно-мозговых травм и других заболеваний нервной системы. Методика эксперимента одобрена комитетом по этике при ИВНД и НФ РАН. Анатомические данные МРТ были получены с помощью стандартной 3D последовательности с размером вокселя 1*1*1 мм. Функциональные данные регистрировали с применением эхо-планарной последовательности T2* EPI (TR=2 сек, TE=30 мсек) с разрешением 3,4*3,4*3 мм и числом срезов 30. В каждой временной серии исследования resting state были получены 1000 наборов функциональных объемов, покрывающих весь головной мозг. При тестах выполнения когнитивной задачи (просмотр, представление и припоминание сюжетов видеофильма) в методе функциональной MRI (fMRI) было использовано 9 экспериментальных заданий, реализуемых с помощью блоковых парадигм: три блока общей длительностью парадигмы 3 минуты, блок состоял из базового стимула и задачи парадигмы длительностью по 30 сек каждый.

Экспертная оценка распределений t-критерия вероятностей активации показала преобладание совпадений локализации сетей состояния покоя (RSN) и сетей при выполнении заданий (TSN). Дальнейший анализ заключался в статистической проверке предварительной экспертной оценки. Для этой цели был предложен подход, основанный на вычислении коэффициентов корреляции Пирсона между сравниваемыми картами, предварительно переводя пространственные распределения массива значений t-критерия в векторный вид. В зрительной коре обнаружена пространственная дифференциация активности зон, участвующих в обеспечении процессов просмотра видеофильма, представления и resting state состояния по направлению центр-периферия. Построение на основе метода Granger causality эффективных и направленных графов для 26 компонент сетей в resting state состояния показало направленное центральное влияние сетей по умолчанию (DMN) на остальные сети.

Работа поддержана РФФИ, проекты №13-04-01835,13-04-02036 и РНФ, проект №14-28-00234.

Список литературы

1. Van Essen D.C. Cortical cartography and Caret software. Neuroimage, 2012. 63(2):757-764.
2. Bell A.J., Sejnowski T.J. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. Neural. Comput. 1995. 7(6):1129-1159.
3. Botzung A, Labar K.S., Kragel P., Miles A., Rubin D.C. Component Neural Systems for the Creation of Emotional Memories during Free Viewing of a Complex, Real-World Event. Front. Hum. Neurosci. 2010 4(34):1-10.

Б.И. Хайрутдинов^{1,2}, Н.Б. Тарасова¹, Б.З. Идиятуллин¹, Д.А. Файзуллин¹,

Е.А. Ермакова¹, Ю.В. Гоголев¹, Ю.Ф. Зуев¹

¹Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН,

²Казанск (Приволжский) федеральный университет,

khayrutdinov@yahoo.com

СТРУКТУРА БЕЛКА ДЕФЕНЗИНА СОСНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР И КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Дефензины — низкомолекулярные (3.5-6.0 кДа) богатые цистеином катионные пептиды иммунной системы, обладающие биологической активностью в отношении к некоторым видам бактерий и низших грибов. Несмотря на широкое распространение дефензинов и их активную роль в биологических процессах, механизм их действия остается мало изученным. В данной работе методами ЯМР, ИК-спектроскопии и кругового дихроизма исследована структура рекомбинантного белка дефензина PsDef-1 сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris*).

Нами разработана оригинальная методика наработки рекомбинантного белка PsDef-1: подобраны условия экспрессии, выделения, очистки и хранения. По данным ИК-спектроскопии и кругового дихроизма у белка PsDef-1 обнаружено высокое содержание элементов вторичной структуры с преобладанием доли бета-структур над альфа-спиралями. По данным ЯМР спектроскопии получена трехмерная структура дефензина сосны обыкновенной. Выявлено, что исследуемый дефензин имеет $\beta\alpha\beta$ -укладку характерную для дефензинов растений. Соотношение элементов вторичной структуры согласуется с экспериментальными данными ИК-спектроскопии и спектроскопии КД. Методами компьютерного моделирования исследовано взаимодействие шести дефензинов растительного происхождения с твердой поверхностью однородных мембран (из фосфатидилхолина и из фосфатидилэтаноламина). Показано, что дефензины слабо взаимодействуют с поверхностью мембраны и основной вклад в энергию взаимодействия дает электростатическое взаимодействие, а также сольватационный и гидрофобный эффекты. Достаточно слабая энергия взаимодействия дефензинов с поверхностью мембраны позволяет предположить необходимость включения в мембрану специфических рецепторов для усиления взаимодействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант №12-04-01286-а.

И.А. Ходов, С.В. Ефимов, В.В. Клочков

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

iakh@isc-ras.ru

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ МАЛЫХ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОНФОРМАЦИОННО ПОДВИЖНЫХ
МОЛЕКУЛ В РАСТВОРАХ С УЧЕТОМ ЭФФЕКТОВ КОСВЕННОГО
ПЕРЕНОСА НАМАГНИЧЕННОСТИ**

Информация о пространственной структуре и конформационном состоянии имеет первостепенное значение для понимания конформационной активности молекул лекарственных соединений, лежащей в основе их биологической активности, а также механизмов их действия на организм, в том числе биодоступности. Более того, такого рода информация может применяться для описания нуклеации полиморфных модификаций кристаллов конформационно-подвижных соединений.

В настоящее время нет единой концепции влияния насыщения на геометрию и параметры конформационного равновесия малых нежестких молекул в растворе. Поэтому вопрос об изменении пространственной геометрии и определении конформационного состояния малых биологически активных молекул методом одно- и двумерной спектроскопии ЯМР в растворах при максимальном насыщении также весьма интересен. Это обусловлено тем, что именно из растворов в этих условиях получают кристаллы в той или иной полиморфной модификации, что зависит, среди прочего, и от начальной пространственной структуры растворенной молекулы.

В литературе представлено крайне мало работ на данную тему, и они включают не комбинацию, а лишь один из подходов спектроскопии ЯМР – метод одномерной селективной спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, который в сравнении с квантово-химическими расчетами позволяет получить информацию только об отдельных направлениях конформационного обмена, не раскрывая всю картину многокомпонентного равновесия в растворе. Для решения подобных задач недостаточно рутинных подходов к эксперименту ЯМР и интерпретации результатов. Необходима комбинация самых современных и точных методов одно- и двумерной

спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) с корреляционными и диффузионными методами ЯМР, которые взаимно дополняют и уточняют друг друга [1].

Как отмечалось в работе Джонса и соавторов [2], точное определение межъядерных расстояний малых биологически активных молекулах в вязких растворителях на основе спектроскопии ЯЭО осложняется влиянием так называемой "спиновой диффузии". Данный эффект заключается в переносе намагниченности через "промежуточные" ядра, который становится существенным при длительных временах смешивания [3].

В настоящей работе мы исследовали вопрос влияния эффектов косвенного переноса намагниченности на пространственную структуру ряда малых биологически активных конформационно подвижных молекул ((*RS*)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота и (*RS*)-3-этил-5-метил-4-(2,3-дихлорфенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат) в растворах. Выбор объектов был обусловлен специфической внутри молекулярной лабильностью. Подходы в спектроскопии ЯЭО были существенно адаптированы к решению данного рода задач. Вместо стандартной импульсной последовательности NOESY использовалась специальная двумерная селективная спектроскопия QUIET-NOESY, а также были предложены модели для усреднения межъядерных расстояний.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект No 14-13-00232).

Список литературы

1. Breton R.C. Using NMR to identify and characterize natural product / Breton R.C., Reynolds W.F. // Natural product reports. - 2013. - Vol. 30. - P. 510–524.
2. Jones C.R. Accuracy in determining interproton distances using Nuclear Overhauser Effect data from a flexible molecule / Jones C.R., Butts C.P., Harvey J.N. // Beilstein Journal of Organic Chemistry. - 2011. - Vol. 7. - P. 145–150.
3. Williamson M.P. Solution conformation of proteinase inhibitor IIA from bull seminal plasma by ¹H nuclear magnetic resonance and distance geometry. / Williamson M.P., Havel T.F., Wuthrich K. // Journal of molecular biology. - 1985. - Vol. 182, № 2. - P. 295–315.

А.В. Шернюков¹, А.М. Генаев¹, Г.Е. Сальников^{1,2}, В.Г. Шубин¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Новосибирск, 630090, проспект Акад. Лаврентьева, 9

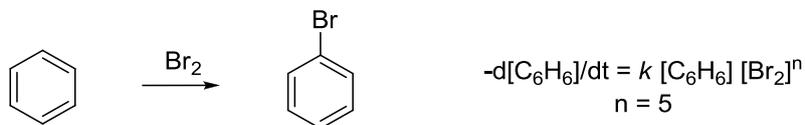
²Новосибирский государственный университет

Новосибирск, 630090, ул. Пирогова, 2

andreysh@nioch.nsc.ru

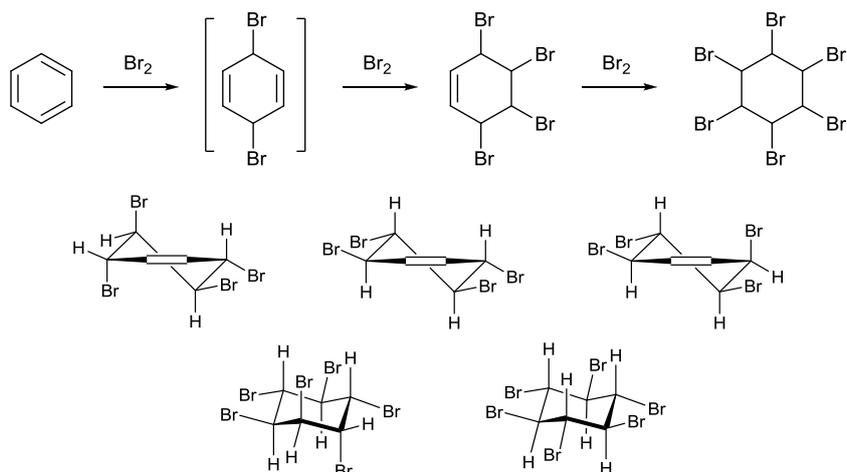
ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ЯМР РЕАКЦИИ НЕКАТАЛИТИЧЕСКОГО БРОМИРОВАНИЯ БЕНЗОЛА

Мнение о неспособности бензола подвергаться бромированию в отсутствие катализаторов является общепринятым и отражено в многочисленных учебниках. Авторы статьи [1], изучив теоретически взаимодействие бензола с бромом в неполярном растворителе CCl_4 и в отсутствие растворителей, пришли к заключению, что энергетический барьер реакции слишком велик для того, чтобы оказалось возможным её экспериментальное изучение, так что необходимо использовать полярные растворители и кислоты Льюиса в качестве катализаторов. Однако, мы обнаружили, что некаталитическое бромирование бензола протекает при комнатной температуре в отсутствие каких-либо катализаторов и растворителей, если концентрация брома достаточно велика. Для экспериментального исследования кинетики и механизма таких процессов особенно эффективны методы ЯМР, позволяющие в реальном времени следить за ходом реакции и устанавливать строение промежуточных частиц непосредственно в реакционной смеси.



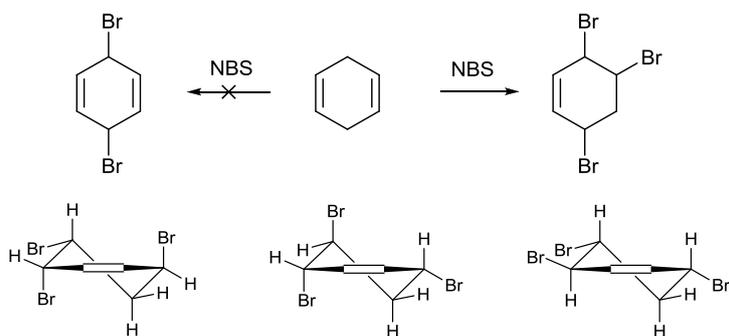
Уникальной особенностью реакции некаталитического бромирования является то, что эффективная константа скорости очень сильно зависит от концентрации брома (порядок по бромов равно 5) и почти не зависит от температуры ($k^{27^\circ}/k^{0^\circ} = 1.3$ при концентрации брома 14.3 моль/л). Кинетический изотопный эффект отсутствует (КИЭ = 1.0 ± 0.1). В процессе реакции зафиксировано образование небольшого количества (< 2%) лабильных продуктов присоединения брома к бензолу – трёх изомеров тетрабромциклогексана, а также более устойчивых продуктов дальнейшего присоединения брома – двух изомеров гексабромциклогексана. Состав и строение всех

продуктов бромирования установлены на основании данных 2D ЯМР (COSY, HMBC/HSQC, NOESY).



Полученные данные свидетельствуют о реализации многостадийного процесса с участием кластеров молекул брома. Роль этих кластеров, обеспечивающих возможность протекания реакции в отсутствие катализатора, подтверждается квантово-химическими расчетами методом DFT.

Нами предпринята попытка целенаправленного синтеза одного из предполагаемых интермедиатов реакции – 3,6-дибромциклогексадиена-1,4 по методике [2]. Однако, эти литературные данные оказались ошибочными: в действительности реакция циклогексадиена с N-бромсукцинимидом дает смесь, содержащую изомеры трибромциклогексена, строение которых установлено на основании 2D ЯМР (INADEQUATE, HETCOR, COSY, HMBC/HSQC, DOSY).



References

1. Kong J., Galabov B., Koleva G., Zou J.-J., Schaefer III H. F., Schleyer P.v.R. The Inherent Competition between Addition and Substitution Reactions of Br₂ with Benzene and Arenes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – Vol. 50. – P. 6809-6813.
2. Wibaut J.P., Haak F.A. Monobromocyclohexadiene and dibromocyclohexadiene // *Rec. trav. chim.* – 1950. – Vol. 69. – P. 1387-1392.

О.В. Аганова, Л.Ф. Галиуллина, Л.Е. Никитина, А.В. Аганов, В.В. Ключков
Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань
OVAganova@kpfu.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ТЕРПЕНОИДОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ В КОМПЛЕКСАХ С МИЦЕЛЛАМИ
МЕТОДАМИ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ***

Синтез лекарственных препаратов целесообразен при наличии информации о трехмерной структуре соединений и их динамики в растворе. С этой точки зрения ЯМР спектроскопия является одним из наиболее мощных инструментов, позволяющих устанавливать пространственную структуру соединений, что собственно, и необходимо знать при разработке медикаментов. Терпеноиды имеют широкий спектр биологического действия и поэтому представляют интерес для поиска новых лекарственных препаратов. В частности, подобные соединения применяются как лекарства при расстройствах печени, почек, при мочекаменных болезнях, обладают противогрибковой активностью, противовоспалительной активностью, антитромботической активностью, противоопухолевой активностью, способствуют более быстрому заживлению ран, применяются как антисептики и болеутоляющие [1-3].

Данное исследование посвящено определению пространственного строения новых производных терпеноидов, в том числе в комплексах с мицеллами, как моделью клеточной мембраны, методами ЯМР спектроскопии. Для исследуемых соединений 2-[(2С)-3,3-Диметилбицикло[2.2.1]гепт-2-ил} - метил) сульфонил] этанол (далее соединение **I**, Рис. 1а), 2-([(1С,2Р,5С)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил] метил) сульфонил) этанол (далее соединение **II**, Рис. 1б) были записаны спектры ¹H (500.13 МГц), ¹³C (125.758 МГц) ЯМР на спектрометре Bruker "Avance -500 II ТМ" при температуре образцов 293 К.

В результате исследований было описано пространственное строение этих соединений. Соединение **I** было исследовано в растворе с мицеллами додецилсульфата натрия (ДСН) и додецилфосфорилхолина (ДФХ) и было установлена его пространственная структура в комплексе. По данным спектров 2D DOSY и 2D NOESY (Рис. 2) установлено, что рассматриваемые соединения образуют комплекс с моделью мембраны путем взаимодействия с полярной поверхностью мицелл ДСН.

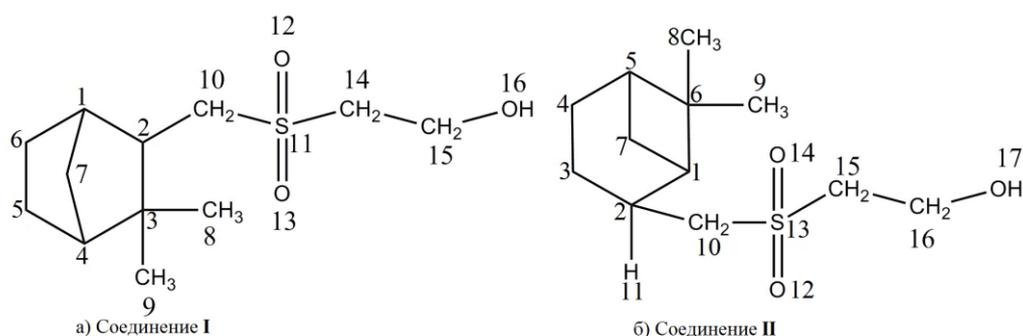


Рисунок 1. Структурные формулы исследуемых соединений.

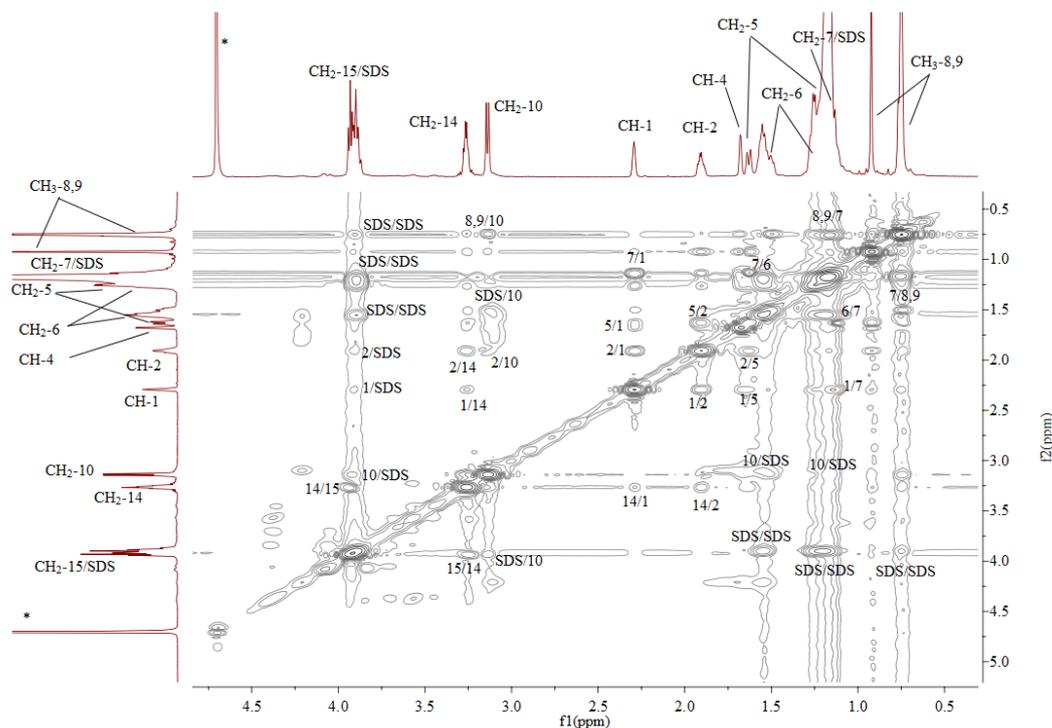


Рисунок 2. ^1H - ^1H NOESY ЯМР (500 МГц) соединения I в D_2O при $T=293$ К.

Список литературы

1. L.E. Nikitina, V.A. Startseva, I.A. Vakulenko, I.M. Khismatulina, S.A. Lisovskaya, N.P. Glushko, R.S. Fassakhov, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 43(5), 251-254 (2009)
2. V.V. Gavrilov, V.A. Startseva, L.E. Nikitina, O.A. Lodochnikova, O.I. Gnezdilov, S.A. Lisovskaya, N.I. Glushko, E.N. Klimovitskii, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 44(3), 126-129 (2010)
3. D. Godevac, L. Vulsic, I. Vuckovic, V. Vajs, M. Sokovic, Petar D. Marin, V. Tesevic, *J. Serb. Chem. Soc.*, 77(5), 619-626 (2012).

* Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Д.А. Акимов, А.В. Егоров
СПбГУ, Санкт-Петербург
dmitrii_akimov@icloud.ru

**ПРЕДСКАЗАНИЕ ВЕЛИЧИН КОНСТАНТ СКАЛЯРНОГО
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОТОН АМИДНОЙ ГРУППЫ - ПРОТОН АЛЬФА-
УГЛЕРОДА В БЕЛКАХ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ О СТРУКТУРЕ
МОЛЕКУЛЫ**

В современном ЯМР высокого разрешения значительные усилия сосредоточены на установлении связи между трехмерной структурой молекул белков и измеряемыми в эксперименте величинами. При этом используется следующий подход: компилируется база данных из нескольких сотен белковых структур и наборов соответствующих экспериментальных данных. Эта база данных используется для выработки алгоритма, определяющего связь между структурными параметрами и измеряемыми величинами. В дальнейшем этот алгоритм применяется для предсказания интересующих нас характеристик для молекул с известной структурой или для уточнения структуры на основании имеющихся экспериментальных данных.

В рамках данной работы рассмотрена возможность предсказания величин констант косвенного спин-спинового взаимодействия ${}^3J(^1\text{HN}, ^1\text{Ha})$ в молекулах белков на основании уравнения Карплюса [1]. В процессе анализа открытых баз данных “Biological Magnetic Resonance Data Bank” (<http://www.bmrb.wisc.edu>) и “Protein Data Bank” (<http://rcsb.org>) было найдено 187 молекул белков с известной структурой и измеренными величинами констант ${}^3J(^1\text{HN}, ^1\text{Ha})$. Из этого числа часть структур (“обучающее множество”) использовалась для параметризации уравнения Карплюса, оставшиеся – для сравнения предсказанных величин с полученными в эксперименте. Рассмотрено влияние выбора “обучающего множества” на качество предсказания величин констант косвенного спин-спинового взаимодействия ${}^3J(^1\text{HN}, ^1\text{Ha})$ в белках.

Список литературы

1. Karplus M. Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance / M. Karplus // Journal of American Chemical Society. - 1963. - Vol. 85. - p. 2870-2871.

E.M. Alakshin¹, Yu.M. Bunkov^{1,2}, R.R. Gazizulin^{1,2}, A.V. Klochkov¹, T.R. Safin¹, K.R. Safiullin¹, M.S. Tagirov¹

¹Казанский федеральный университет, Казань

²Institut Neel, CNRS et Universite Joseph Fourier, Grenoble, France

imfador@gmail.com

SPIN ECHO FRUSTRATION IN MnCO_3

The phenomenon of Bose-Einstein condensation (BEC) for bosonic particles was predicted by A.Einstein in 1925 (see, e.g., [1]). It corresponds to the accumulation of major amount of particles at the ground-state level. The BEC state of quasiparticles (magnons) was experimentally observed in 3He-B superfluid phase [2]. The similar effect was found in the easy-plane antiferromagnets CsMnF_3 and MnCO_3 with strong electron-nuclear interaction [3,4]. The BEC of magnon was also found in yttrium-iron garnet at room temperature [5]. The conventional magnon BEC in 3He manifests itself by a domain with a phase-coherent precession of magnetization, that is called Homogeneously Precessing Domain (HPD) [6]. This is the spontaneously emerging steady state of precession, which preserves the phase coherence across the whole sample even in the absence of energy pumping. The crucial property of HPD is that precession acquires a coherent phase throughout the whole sample even in an inhomogeneous external magnetic field. This is equivalent to the appearance of a coherent superfluid Bose condensate.

We report here further experimental investigations of antiferromagnet MnCO_3 . The unusual behavior of the echo signal was observed, which well explains by magnon BEC formation in the sample. The experiments were done at the temperature of 1.5 K, RF frequency was 550.5 MHz, and magnetic field 172 mT. The complete experimental setup description can be found in [7].

It is known [8], that the echo signal in such system can be observed only within the small frequency shift (linear) regime, while the long lived free induction decay (magnon BEC state) can be observed with the frequency shift of several MHz. But in our experiments an external magnetic field (and frequency shift) has been adjusted such way, that both echo signal and long lived free induction decay signal were observed simultaneously (fig. 1a.).

Radiofrequency (RF) pulse with the duration 100 ms and following by 11 μs delay another two pulses (0.4 μs – 1.0 μs – 0.4 μs) for echo formation were applied. Taking into account, that long-lived free induction decay (FID) signal corresponds to magnon BEC, it is interesting to try to form an echo signal on the tail of the FID signal. In a classical case the echo forming sequence should work independently. But in the case of the system in BEC state, the phase of the state cannot be changed by the external RF pumping. Thus, echo signal will not be formed.

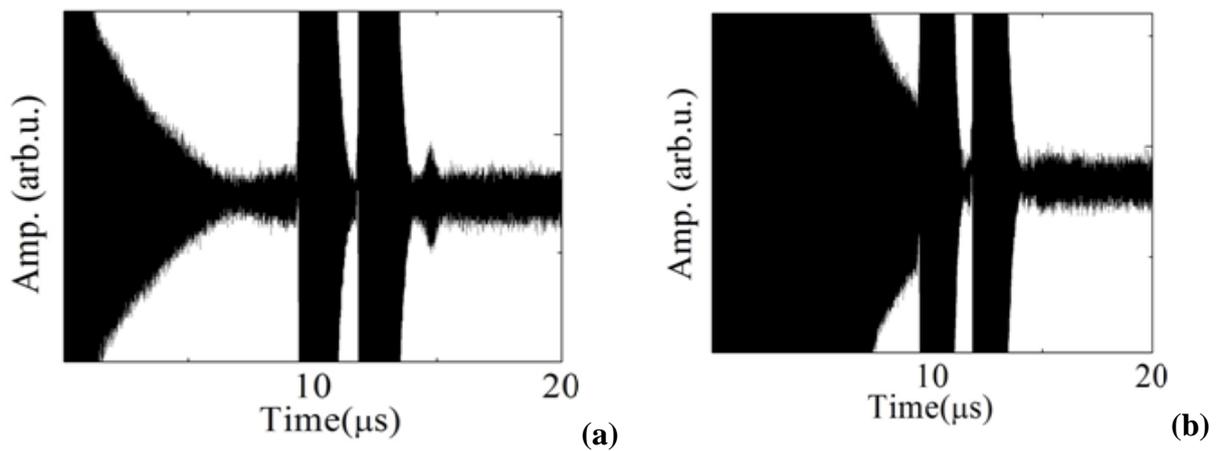


Figure 1. Long-lived free induction decay signal and echo. 11 μs (a) and 4 μs (b) delay between 100 ms pulse and echo pulse sequence has been applied.

As seen in fig. 1b the echo signal is strongly suppressed, compared to fig. 1a. Such behavior of the spin system may be explained in the terms of HPD. In the absence of energy pumping this HPD state slowly decays (fig. 1a.), but during the decay the system remains in the coherent state of BEC (fig. 1b.) thus echo forming sequence does not take any effect.

The work is performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of Kazan Federal University and supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 14-02-31290 mol_a).

References

1. Giorgini F. S., Pitaevskii L. P., Stringari S., *Rev. Mod. Phys.* **80**, 1215 (2008).
2. Borovik-Romanov A. S., Bunkov Yu.M., Dmitriev V. V., Mukharskiy Y.M., *JETP Lett.* **40**, 1033 (1984).
3. Bunkov Yu. M., Alakshin E. M., Gazizulin R. R., Klochkov A. V., Kuzmin V. V., Safin T. R., Tagirov M. S., *JETP Lett.* **94**, 68 (2011).
4. Bunkov Yu. M., Alakshin E. M., Gazizulin R. R., Klochkov A. V., Kuzmin V. V., L'Vov V. S., Tagirov M. S., *Phys. Rev. Lett.* **108**, 177002 (2012).
5. Demokritov S.O., Demidov V.E., Dzyapko O., Melkov G.A., Serga A.A., Hillebrands B., Slavin A.N., *Nature* **443**, 430 (2006).
6. Fomin I. A., *JETP Lett.* **40**, 1037 (1984).
7. Alakshin E. M., Bunkov Y. M., Gazizulin R. R., Klochkov A. V., Kuzmin V. V., Rakhmatullin R. M., Sabitova A. M., Safin T. R., Tagirov M. S., *Appl. Magn. Reson.* **44**, 595 (2013).
8. Alakshin E. M., Bunkov Yu. M., Gazizulin R. R., Isaenko L.I., Klochkov A. V., Safin T. R., Safiullin K. R., Tagirov M. S., Zhurkov S. A., *J. Phys.: Conf. Ser.* **568**, 042001 (2014).

Е.М. Алакшин, М.Ю. Захаров, А.В. Клочков, В.В. Кузьмин, Т.М. Салихов,
К.Р. Сафиуллин, М.С. Тагиров
Казанский Федеральный Университет, 420008, Кремлевская, 18, Казань, Россия
mikhailzakharo@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ АЭРОГЕЛЕЙ НА ЯМР ХАРАКТЕРИСТИКИ ^3He

Исследование ЯМР ^3He в контакте с аэрогелями является фундаментальной задачей, так как аэрогель в качестве примеси ^3He вносит существенное влияние на свойства и фазы сверхтекучего ^3He [1]. Исследование спиновой кинетики невырожденной жидкости также является фундаментальной задачей т.к. механизмы релаксации ^3He не до конца изучены несмотря на большое количество работ в данной области [2-4].

Одним из образцов исследования являлся ориентированный нитевидный аэрогель Al_2O_3 "Nafen" (Рисунок 1), изготовленный компанией ANF Technology Ltd (Таллин, Эстония). Образец имеет следующие параметры: диаметр волокон $\sim 10\text{nm}$, плотность 90 mg/cm^3 , расстояние между волокнами $\sim 50\text{-}80\text{ nm}$.

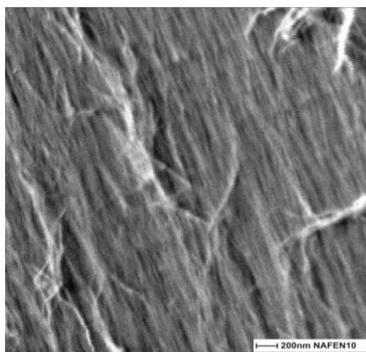


Рисунок 1 - Нитевидный аэрогель Al_2O_3 "Nafen" компании ANF Technology Ltd.

Будут представлены результаты по установлению термодинамических свойств (количество адсорбированных слоев, распределения по энергиям адсорбции) ^3He и ^4He и спиновая кинетика ^3He в контакте с аэрогелями.

Эксперименты были проведены на импульсном ЯМР спектрометре лабораторного изготовления [5]. Диапазон магнитных полей составляет $100\text{-}900\text{ mT}$, эксперименты проводились при температурах $1,5\text{ K}$ и $4,2\text{ K}$. Измерены объемы адсорбированных слоев ^3He и ^4He при температуре $1,5\text{ K}$.

Для определения механизма релаксации в адсорбированном слое, были проведены эксперименты по определению частотной зависимости времен релаксации ^3He в заполненном адсорбированном слое. Установлено, что частотная зависимость линейная, значит релаксация осуществляется за счет квантового обмена в адсорбированном слое [6].

Для проверки стабильности адсорбированного слоя были проведены измерения T_1 в следующей конфигурации: при $T=4,2$ К напускался объем ^4He , соответствующий двум монослоям, затем монослой ^3He . Система охлаждалась до 1,5 К, производились измерения T_1 . Такие эксперименты проводились на частотах 9,875 МГц и 16,33 МГц. Результаты представлены на рисунке 2. Так как времена релаксации не меняются, можно считать, что адсорбированный слой стабилен.

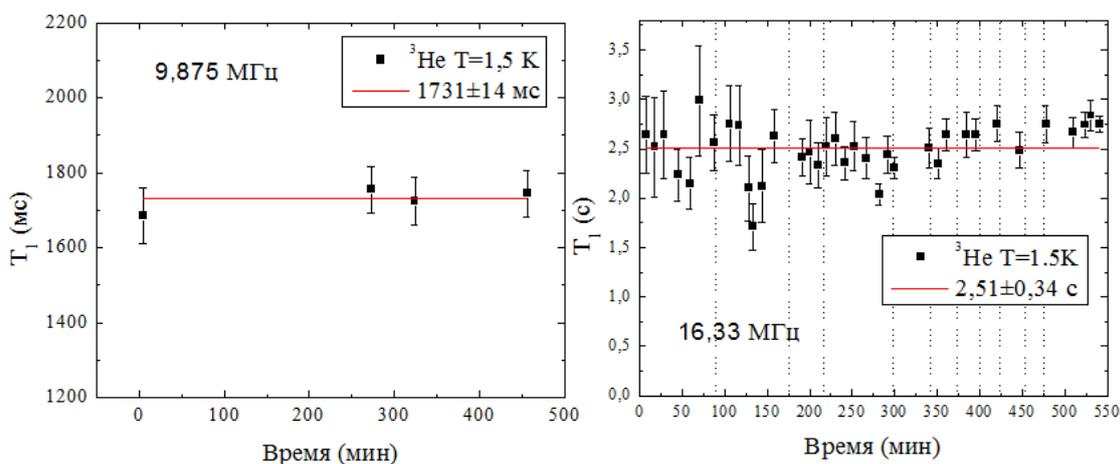


Рисунок 2 -Исследование стабильности адсорбированного слоя ^3He .

В докладе будут представлены результаты исследования спиновой кинетики ^3He в контакте с аэрогелем при температурах выше температуры Ферми.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров и гранта РФФИ (14-02-31361 мол_а).

Список литературы

1. Askhadullin R.S., B phase with polar distortion in superfluid ^3He in “ordered” aerogel /R.S. Askhadullin, V.V. Dmitriev, P.N. Martynov, A.A. Osipov, A.A. Senin, A.N. Yudin, //Journal of Experimental and Theoretical Physics, 119 (6), pp. 1088-1096 (2015)
2. Hu, Y. Magnetic coupling in thermal-boundary resistance between thin silver films and liquid ^3He in millikelvin regime [text]/ Y. Hu, G.J. Stecher, T.J.Gramila, R.C. Richardson // Phys.Rev. B. (rapid communications) - 1996. -V.54. - P. r9639-r9642.
3. E.B. Genio, Document Nuclear Spin Relaxation of Powdered Metallic Antimony in Liquid ^3He / E.B. Genio, G.G. Ihas, N.S. Sullivan //Journal of Low Temperature Physics.- 1998. - V.112(1-2). -P. 21
4. Alakshin, E.M. On the thermodynamic equilibrium in the ^3He -aerogel system at low temperatures [text]/ E. M. Alakshin, R. R. Gazizulin, A. V. Klochkov, V. V. Kuzmin, N. Mulders, M. S. Tagirov and D. A. Tayurskii // JETP lett. - 2011. - V.93. - N.4. - p.223-225.
5. Alakshin, E.M. The home-built pulse nuclear magnetic resonance spectrometer with digital quadrature detection for ^3He research at low temperatures [text] / E.M. Alakshin, R.R. Gazizulin, A.V. Klochkov, V.V. Kuzmin, A.M. Sabitova, T.R. Safin, M.S. Tagirov // Magnetic Resonance in Solids. – 2013.– V.15.,N.1.– P.13104. (6 pp.).
6. Cowan, B. Anomalous nuclear spin relaxation of adsorbed ^3He / Brian P. Cowan//Journal of Low Temperature Physics. – 1983. – V.50.- p.135.

Е.А. Архипова¹, А.Б. Конов³, П.Л. Падня¹, Б.И. Хайрутдинов^{1,2}, И.И. Стойков¹,
Ю.Ф. Зуев²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет,

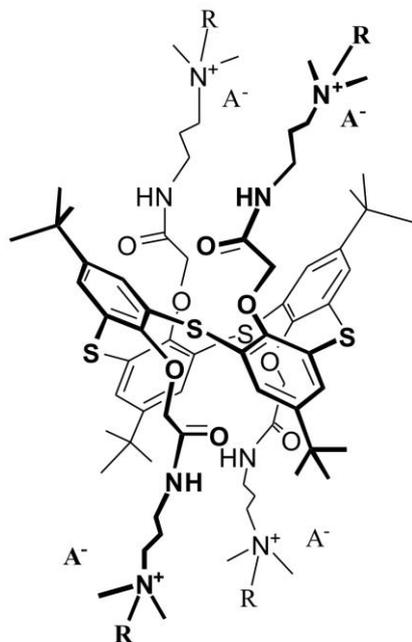
²Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН,

³Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН,

elya4445@yandex.ru

ЯМР СПЕКТРОСКОПИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ *n*-ТРЕТ- БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ

Одним из бурно развивающихся направлений биоорганической химии является создание относительно небольших синтетических рецепторов, способных к высокоселективному связыванию определенного типа субстратов. Интенсивные исследования ведутся в области создания соединений, которые, подобно природным рецепторам и ферментам, способны осуществлять сложное распознавание катионов металлов, органических веществ и белковых поверхностей.



Одной из используемых платформ для создания молекулярных рецепторных структур являются каликс[4]арены. Они обладают способностью за счет гидрофобных взаимодействий заключать небольшие молекулы в свои макроциклические полости с образованием комплексов типа «гость-хозяин». Однако главная проблема каликсарена, ограничивающая его промышленное применение, - низкая растворимость в органических растворителях.

Вследствие этого, особый интерес представляет получение водорастворимых тиакаликс[4]аренов, замещенных по нижнему ободу, в конформации *1,3-альтернат*.

С этой целью были получены новые водорастворимые соединения на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие четвертично-аммонийные фрагменты на нижнем ободу макроцикла, в конфигурации *1,3-альтернат*. Структура полученных макроциклов охарактеризована методами ЯМР спектроскопии на основе записанных спектров: ЯМР ¹H, ¹H-¹H-COSY, ¹H-¹H-NOESY, ¹H-¹³C-HSQC, ¹H-¹³C-HMBC.

А.С. Бабушкин¹, Е.К. Захарова¹, М.Б. Навроцкий¹, И.А. Новаков¹, Е.А. Ручко²,
D. Schols³

¹ФГБОУ ВПО ВолгГТУ, Волгоград

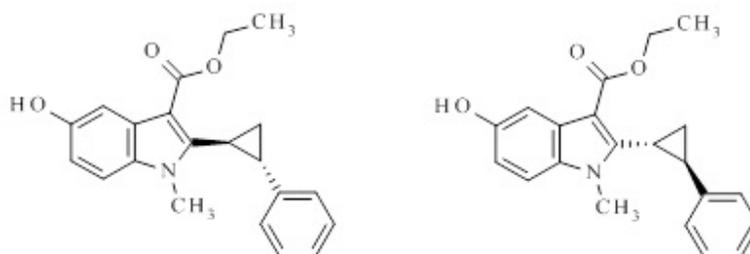
²ЗАО "Фармсинтез", Москва

³KU Leuven, Leuven

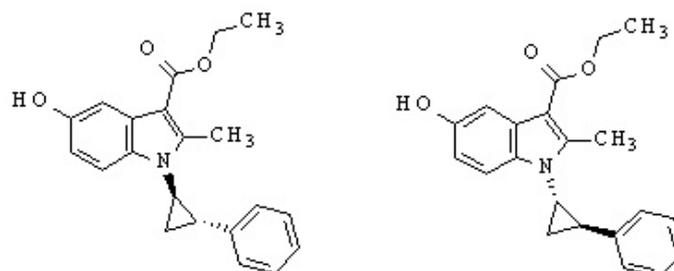
maxim.nawrozki@vstu.ru

ЯМР-СПЕКТРАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ В УСТАНОВЛЕНИИ СТРУКТУРЫ НОВЫХ АНТИ-ВИЧ-АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛЬНОГО РЯДА

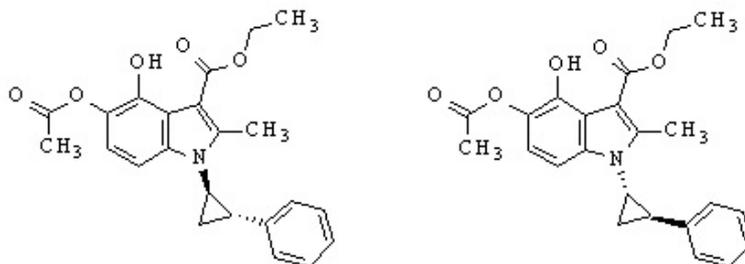
В продолжение начатых нами ранее исследований по направленному конструированию новых карбоаналогов умифеновира [1], была проведена реакция Неницеску с в среде AcOH участием 1,4-бензохинона и этилового эфира 3-(метиламино)-3-(*транс*-2-фенилциклопропил-1)акриловой кислоты или 3-[(*транс*-2-фенилциклопропил-1)амино]кротоновой кислоты, полученных *in situ*. В первом случае, реакция проводилась при эквимольных соотношениях реагентов, а во втором - в присутствии двукратного избытка 1,4-бензохинона (что, согласно данным литературы способствует пропорциональному увеличению выхода целевого продукта [2]). В то время как в первом случае был получен ожидаемый этиловый эфир 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил-1)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (смесь двух оптических изомеров) **I**:



во втором случае были выделены два производных индола: этиловый эфир 5-гидрокси-2-метил-1-(*транс*-2-фенилциклопропил-1)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (целевой продукт, **II**):



и неожиданный побочный продукт - этиловый эфир 5-ацетокси-4-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил-1)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты **III** (образующийся, очевидно, путем окислительного ацетоксилирования с участием избытка 1,4-бензохинона и AcOH):



Строение молекул было установлено на основании совокупности данных двумерных и одномерных спектров ЯМР. Двумерные спектры HSCQ и HMBC позволили выполнить полное отнесение сигналов протонов и ядер углерода в спектрах. Двумерные спектры NOESY дали возможность установить характер замещения в циклопропановых кольцах полученных веществ: показано, что сигналы протонов бензольного и индольного фрагментов дают корреляции с разными протонами метиленовых групп в циклопропановых фрагментах полученных соединений. Таким образом, во всех проведенных синтезах не происходит эимеризации и сохраняется *транс*-конфигурация 1,2-циклопропилиденовой связки между ароматическим и гетероароматическим ядрами.

Сравнительная оценка анти-ВИЧ-активности и цитотоксичности полученных соединений с использованием инфицированных и *квази*-инфицированных колоний клеток лимфоидной ткани МТ-4 показала, что вещества **I** и **III** обладают выраженной анти-ВИЧ-1 и анти-ВИЧ-2 активностью в низком микромолярном диапазоне концентраций, в то время как вещество **II** подавляет лишь репликацию ВИЧ-1. По уровню цитотоксичности соединения **I** и **II** оказались в 4-5 раз менее токсичны, чем вещество **III**.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № НК 13-03-00144/14 в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ (проект №2896).

Список литературы

1. Структурные аналоги умифеновира. 1. Синтез и биологическая активность этилового эфира 5-гидрокси-1-метил-2-(*транс*-2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты / Бальзарини Я., Ручко Е.А., Захарова Е.К., Каменева И.Ю., Навроцкий М.Б. // Химия гетероциклических соединений. - 2014. - № 4. - С. 537-543.
2. Isomeric Mannich Bases Derived from Ethyl 5-Hydroxy-2-methylindole-3-carboxylate / Bell M.R., Oesterlin R., Beyler A.L., Harding H.R., Potts G.O. // Journal of Medicinal Chemistry. -1967 –Vol. 10, № 2. –P. 264-266.

Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова, В.М. Берестовицкая
 Российский государственный педагогический университет
 им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург
 kohrgpu@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ π -ДИАСТЕРЕОМЕРОВ *гем*-ЦИАНОНИТРОСТИРОЛА МЕТОДОМ ЯМР ^1H И ^{13}C СПЕКТРОСКОПИИ

гем-Цианонитростирол (нитрил α -нитрокоричной кислоты), являющийся в настоящее время вполне доступным соединением [1], впервые был получен в 1956 году немецкими химиками Ried W. и Köhler E. конденсацией бензальдегида с нитроацетонитрилом в присутствии гидрохлорида метиламина и соды [2]. На основании спектральных характеристик (метод ЯМР ^1H спектроскопии) этому *гем*-функционализованному нитроалкену (т.пл. 96-97°C) была приписана *E*-конфигурация [1, 3].

Нами впервые обнаружено, что при длительном хранении *E*-изомер нитрила α -нитрокоричной кислоты (***E*-1**) превращается в *Z*-изомер (***Z*-1**) с т.пл. 88-89°C. В связи с этим представлялось целесообразным изучить строение этого изомера в сравнении с его *E*-формой методом ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии.

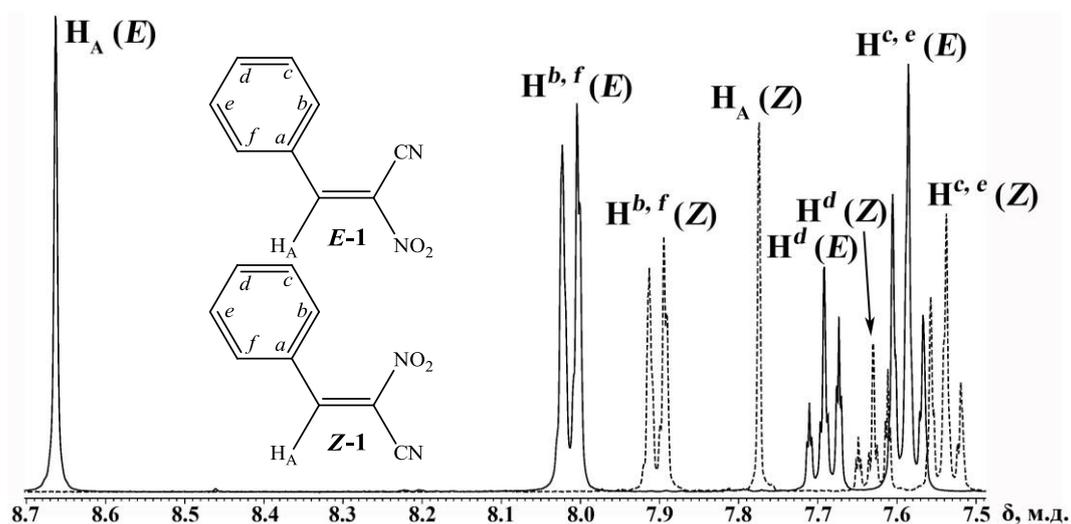


Рисунок 1. Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3) *E*- и *Z*-изомеров нитрила α -нитрокоричной кислоты (спектр *Z*-изомера выделен пунктиром).

В спектре ЯМР ^1H (CDCl_3) *E*-изомера (***E*-1**) величина химического сдвига олефинового протона H_A составляет 8.66 м.д, т.е. по сравнению с соответствующими спектральными характеристиками *E*- β -нитростирола { δH_A 7.87 м.д., δH_B 7.60 м.д. ($^3J_{AB}$ 14.0 Гц) [1]} наблюдается смещение сигнала протона H_A в более слабое поле, что

закономерно является следствием введения дополнительного электроноакцепторного заместителя (цианогруппы) в структуру модельного *E*- β -нитростирола и, безусловно, подтверждает *E*-конфигурацию.

В спектре *Z*-изомера (**Z-1**) происходит сильнопольное смещение сигнала олефинового протона δH_A 7.78 м.д. по сравнению с положением таковых в спектрах модельного *E*- β -нитростирола и соединения (**E-1**), что вполне согласуется с *Z*-геометрией этого π -диастереомера.

В спектрах ЯМР ^{13}C *E*- и *Z*-изомеров нитрила α -нитрокоричной кислоты фиксируются сигналы всех атомов углерода. Для обоих изомеров сигналы атома углерода, связанного с двумя электроноакцепторными группами (нитро- и цианофункции), проявляются в более сильном поле (123.33-131.09 м.д.), чем сигналы атома углерода в β -положении к нитрогруппе (148.65-160.04 м.д.). Этот факт представляется логичным вследствие широко известного анизотропного влияния цианогруппы [4].

В спектре ЯМР ^{13}C без развязки от протонов для *E*-изомера (**E-1**) величина гетероядерной КССВ между протоном H_A и атомом углерода цианогруппы, равная 11.26 Гц, свидетельствует об их *транс*-расположении, в то время как в спектре соединения (**Z-1**), являющегося *Z*-изомером, эта КССВ имеет ожидаемо [4] меньшее значение ($^3J_{H_A C^1}$ 8.63 Гц).

Правильность отнесения сигналов протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C *E*- и *Z*-изомеров нитрила α -нитрокоричной кислоты подтверждена двумерными гетероядерными экспериментами (1H - ^{13}C НМРС, 1H - ^{13}C НМВС).

Следует отметить, что соединение (**Z-1**) практически мгновенно полностью превращается в *E*-изомер при растворении в ДМСО- d_6 (δH_A 8.55 м.д.).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.

Список литературы

1. Берестовицкая В.М. Сопряженные нитроэтенy, геминально активированные сложноэфирной, циано-, и ацильной группами / В.М. Берестовицкая, Р.И. Байчурин, Н.И. Абоскалова. СПб: Астерион. - 2014. - 232 с.
2. Ried W. Reaktionen mit Nitro-acetonitril / W. Ried, E. Köhler // Lieb. Ann. - 1956. - Bd. 598. - Hf. 2. - S. 145-158.
3. Jasinski R. Synteza E-2-arylo-1-cyano-1-nitroetenów / R. Jasinski, M. Kwiatkowska, A. Baranski // Czasopismo Techniczne. Chemie. - 2006. - Vol. 103. - N 4. - P. 41-46.
4. Ионин Б.И. ЯМР-спектроскопия в органической химии / Б.И. Ионин, Б.А. Ершов, А.И.Кольцов / Под. ред. Б.А. Ершова – 2-е изд., перераб. Л.: Химия. - 1983. - 272 с.

Е.А. Батуев^{1,2}, А.Ю. Лизунов³, А.Б. Манцызов², Е.А. Морозова¹,
Н.В. Ануфриева¹, Т.В. Демидкина¹, В.И. Польшаков²

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, Москва

² Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, Москва

³ Московский физико-технический институт, Долгопрудный
Batuev.ev@gmail.com

NMR SCREENING IN SEARCHING OF POTENTIAL INHIBITORS OF *C. FREUNDII* METHIONINE γ -LYASE

Methionine γ -lyase (MGL) is a pyridoxal 5'-phosphate dependent enzyme that catalyzes α,γ -elimination and γ -replacement reactions using L-methionine and its derivatives as substrates. It also catalyses α,β -elimination and β -replacement reactions of S-substituted L-cysteines. MGL found in some bacteria, in the family *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter freundii*), as well as in other pathogenic organisms, such as *Aeromonas sp.*, *Clostridium sporogenes*, *Porphyromonas gingivalis*. Absence of the enzyme in mammalian cells allows MGL to be considered as a potential drug target.

Compounds for NMR screening tests were initially chosen by *in silico* docking. 32000 structures having carboxyl group were selected from a list of commercially available compounds. Virtual screening was performed using the program Alcomb with the modified TM scoring function. Crystal structure of *C. freundii* MGL (PDB code 3JWB) was used for the docking. 21 of 32000 compounds were selected for subsequent experimental tests. Selection was based on both score values and additional criteria, such as lipophilicity, limitation of the molar weight etc.

NMR screening methods include Saturation Transfer Difference (STD) and WaterLOGSY (Water-ligand observed via gradient spectroscopy) spectra, as well as monitoring of the transverse relaxation rates of the ligand signals. STD and WaterLOGSY techniques allow distinguishing ligands in the mixture which are capable or not capable to bind a protein. NMR screening methods can be used to detect ligands within rather broad range of affinities (dissociation constants from 10^{-3} to 10^{-8} M). Additionally, epitope mapping methods provide important information on orientation of a ligand molecule within the protein binding site. Since these methods are based on the observation of the signals from low-

molecular weight compounds, high magnetic field NMR instruments are not required for such studies. STD and WaterLOGSY experiments were carried out on Bruker Avance 600 MHz instrument. The protein concentration range in NMR experiments was 7-14 μM .

STD and WaterLOGSY experiments allowed selecting 4 out of 21 compounds having the highest affinity to MGL. These compounds will be further checked on the inhibitory activity *in vitro*.

Thus, the combination of virtual screening methods, NMR techniques based on the observation of signals of ligands that interact with biomolecules, and biochemical techniques can be an effective tool for searching for potential inhibitors of enzymes considered as promising biological targets.

Список литературы

1. Swinney D.C., Anthony J. How were new medicines discovered? // Nature Rev. Drug Discov. – 2011- 10, 507– 519.
2. Rarey M. Protein–ligand docking in drug design. In: Bioinformatics: From Genomes to Drugs. Ed. Lengauer T. Weinheim, Germany: Wiley, - 2001 - vol. 1, pp 315– 360.
3. Mayer M., Meyer B. 1999. Characterization of ligand binding by saturation transfer difference NMR spectroscopy. Ang. Chem. Int. Ed. 38, 1784–1788.
4. Revtovich S.V., Morozova E.A., Khurs E.N., Zakomirdina L.N., Nikulin A.D., Demidkina T.V., Khomutov R.M. 2011. Threedimensional structures of noncovalent complexes of *Citrobacter freundii* methionine gamma lyase with substrates. Biochemistry (Moscow). 76, 564– 570. 1.
5. Manukhov I.V., Mamaeva D.V., Morozova E.A., Rastorguev S.M., Faleev N.G., Demidkina T.V., Zavilgelsky G.B. 2006. Lmethionine γ lyase from *Citrobacter freundii*: Cloning of the gene and kinetic parameters of the enzyme. Biochemistry (Moscow). 71, 361–369. 21.

Д.С. Блохин, А.В. Филиппов, А.В. Аганов, В.В. Ключков

Казанский федеральный университет, Казань

dblohin@kpfu.ru

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ ФРАГМЕНТОВ ПЕПТИДА PAP248-286, ОТВЕЧАЮЩЕГО ЗА УСИЛЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ВИРУСА ВИЧ, В КОМПЛЕКСЕ С МОДЕЛЬЮ ПОВЕРХНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ПО ДАННЫМ МЕТОДОВ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Пептид PAP248-286, состоящий из 39 аминокислотных остатков (рисунок 1), продуцируется простатой и содержится в семенной жидкости. Показано, что этот пептид формирует амилоидо-подобные фибриллы, образующие волокна вблизи клеточной мембраны и играющие определенную роль в оплодотворении [1]. Но присутствие волокон PAP может многократно увеличить риск инфекций, в том числе и ВИЧ, способствуя прикреплению вируса к живой клетке. Предполагается, что эти амилоидные волокна, известные как SEVI (англ. semen-derived enhancer of viral infection, полученный из семенной жидкости, усиливающий вирусную инфекцию), служат поликатионными мостами, нейтрализующими отрицательный заряд отталкивания между капсидом вируса и мембраной клетки - цели [2].

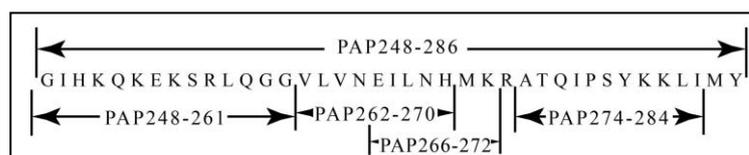


Рисунок 1. Аминокислотная последовательность пептида PAP248-286.

Наличие белка PAP248-286 резко увеличивает инфекционную активность ВИЧ. Точный механизм неизвестен, но полагают, что повышение адгезии вируса со специфическим рецептором связывания обуславливается путем сокращения электростатического отталкивания между мембранами вируса и клетки-мишени [2].

Для установления механизма усиления инфекционной активности ВИЧ с помощью белка PAP248-286 важно знать сайты-связывания белка с мембраной. Понимание этого механизма поможет в решении задачи о снижении вероятности заражения ВИЧ-инфекцией.

В работе PAP248-286 был разделен на четыре отдельных олигопептида (PAP248-261, PAP266-272, PAP262-270, PAP274-284) для детального изучения каждого фрагмента.

Определено пространственное строение фрагментов пептида PAP248-286 в комплексе «пептид-модель поверхности биологической мембраны» (рис.2). В качестве модели заряженной поверхности биологической мембраны были использованы мицеллы додецилсульфата натрия.

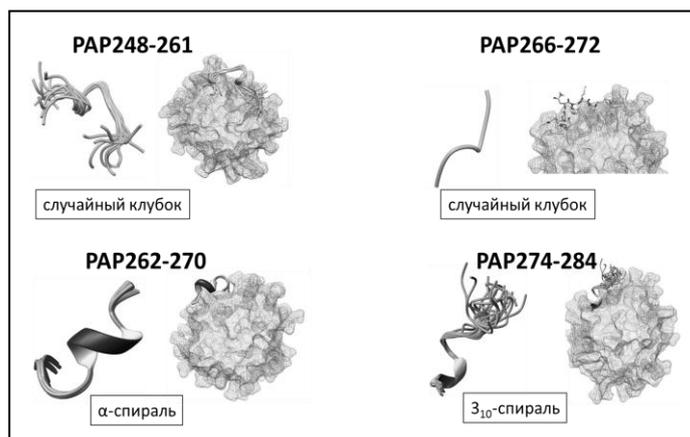


Рисунок 2. Пространственные структуры фрагментов пептида PAP248-286 в комплексе «пептид-модель поверхности биологической мембраны».

Впервые установлено наличие вторичной структуры в олигопептидах PAP262-270 и PAP274-284 в виде α -спирали и 3_{10} -спирали, соответственно, в комплексе с мицеллами ДСН.

На основании данных двумерной ^1H - ^1H NOESY ЯМР спектроскопии предложены и описаны модели комплексов «исследуемые пептиды-поверхность биологической мембраны».

Список литературы

1. Hassan M. I., Aijaz A., Ahmad F. Structural and functional analysis of human prostatic acid phosphatase // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2010. – Т. 10, № 7. – С. 1055-1068.
2. Roan N. R., Munch J., Arhel N., Mothes W., Neidleman J., Kobayashi A., Smith-McCune K., Kirchhoff F., Greene W. C. The Cationic Properties of SEVI Underlie Its Ability To Enhance Human Immunodeficiency Virus Infection // *Journal of Virology*. – 2009. – Т. 83, № 1. – С. 73-80.

И.Г. Бородкина¹, А.А. Колодина², П. Б. Чепурной¹, Ю.А. Саяпин^{1,2}, Е.А. Гусаков¹,
Г.С. Бородкин¹, Л.В. Белоусова¹, А.В. Метелица¹

¹Институт физической и органической химии Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону

²Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону.
nmr@ipoc.sfedu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАСТВОРЕ *N*- АЦЕТИЛ-3-АРИЛАМИНОТРОПОНОВ МЕТОДАМИ ГЕТЕРОЯДЕРНОЙ, ДВУМЕРНОЙ, ДИНАМИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Интерес к производным трополона обусловлен их перспективной противоопухолевой активностью, способностью ингибировать рост растений и выступать в качестве эффективных биоизостерных аналогов бензойных кислот в некоторых ретиноидных структурах. Нами впервые получен 3-(*N*-ацетил-3,5-диметилфениламино)-5,7-ди(*трет*-бутил)-2-(5,8-диметил-4-пиперидинохинолин-2-ил)тропон **1** (рис. 1). Температурная зависимость спектров ЯМР и наличие обменных взаимодействий в спектрах NOESY указывает на существование достаточно быстрых динамических процессов, связанных с изомеризацией **1**. С целью выявления существующих в растворе конформеров соединения **1** было проведено полное отнесение сигналов ЯМР ¹H на основании характеристических значений химических сдвигов и анализа кросспиков в двумерных спектрах ¹H-¹H корреляций COSY и NOESY, а также данных HSQC при понижении температуры до 10°C. На рисунке 1 приведены значения химических сдвигов преобладающей и минорной конформаций, а также наблюдающиеся в обеих формах корреляции спектра COSY (рис. 2 левый).

В спектрах NOESY соединения **1**, помимо пространственных взаимодействий, наблюдаются обменные корреляции между сигналами эквивалентных атомов и групп атомов двух форм молекулы **1** (рис. 2 правый). Это свидетельствует о достаточно высокой скорости изомеризационных взаимопревращений ($10^2 \text{c}^{-1} > k_{\text{ex}} > 10^{-2} \text{c}^{-1}$).

Возможные механизмы изомеризации структуры молекулы могут определяться вращением заместителей в системе, а также инверсией трополонового и пиперидинового фрагментов. В отсутствие стерических затруднений активационные барьеры вращений существенно ниже барьеров инверсии и поэтому процессы изомеризации связаны исключительно с ротационными механизмами. Включение объемных заместителей в трополоновое кольцо должно блокировать низкобарьерные вращения, тем самым открывая реакционные каналы инверсии. Наибольшему сдвигу в слабое поле ($\delta_{\text{H}} 6.77 \rightarrow 7.19$ м.д.) подвержен сигнал протона H(3'), выходящего при инверсии из области экранирования, обусловленной диамагнитной анизотропией

группы C=O тропона. Сигнал ацильного метила смещается в сильное поле (δ_{H} 2.22 \rightarrow 1.72 м.д.), исчезают его пространственные взаимодействия с *орто*-фенильными протонами, а также взаимодействия *орто*-фенильных протонов с метильной группой в восьмом положении хинолинового цикла.

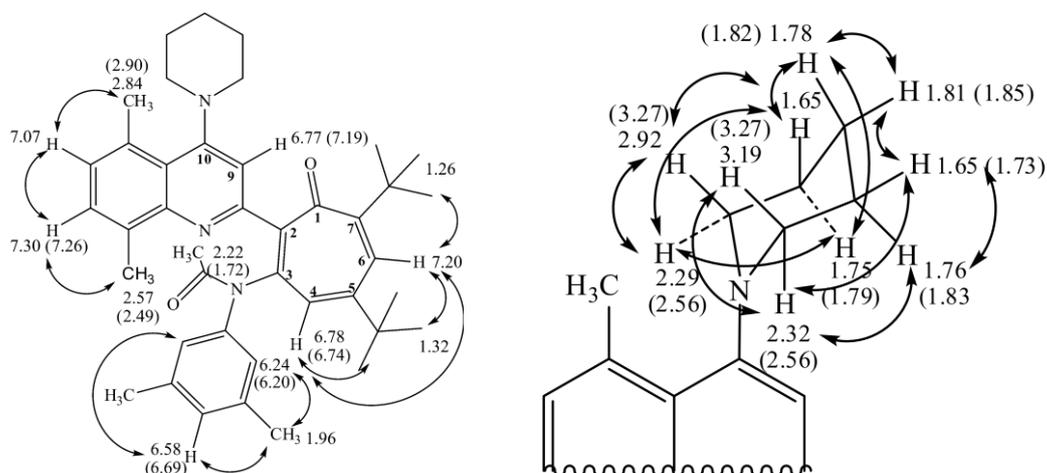


Рисунок 1. Схема основных корреляций COSY (10°C) и отнесение сигналов соединения **1** (левый), пиперидинового цикла соединения **1** (правый) (в скобках указаны химсдвиги протонов, меняющие своё значение при переходе в менее заселенную конформацию).

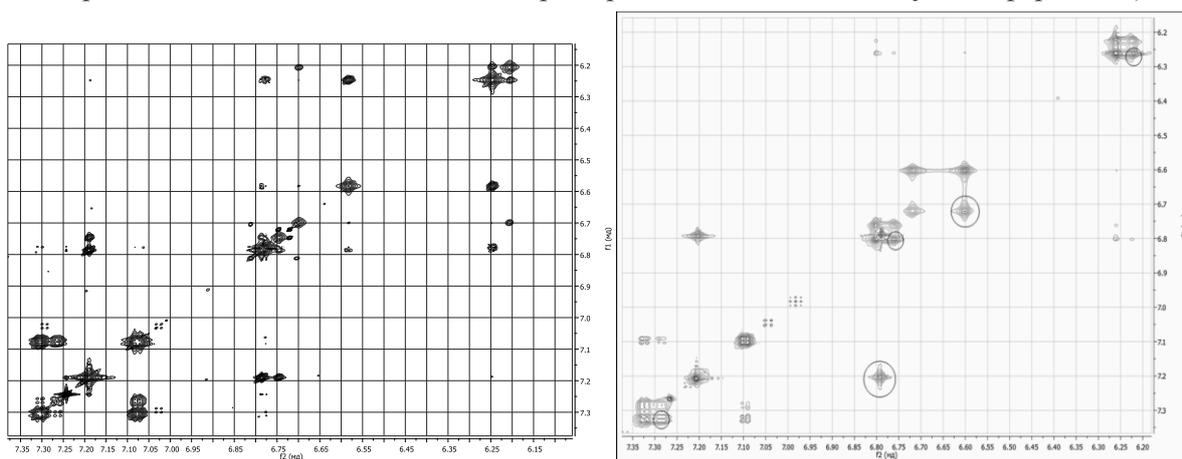


Рисунок 2. Фрагмент спектра COSY соединения **1** (10°C) (левый), фрагмент спектра NOESY соединения **1** (правый).

Согласно предварительной оценке возможности реализации различных реакционных каналов изомеризации, наиболее вероятной причиной наблюдаемой динамики спектров ЯМР является вращение ацильной группы вокруг C-N связи. Кроме того, определенное влияние на изменение спектральной картины оказывает инверсия тропонового фрагмента.

Работа выполнена в рамках реализации Проектной части Госзадания в сфере научной деятельности (проект № 4.967.2014/К) с использованием оборудования ЦКП ЮФУ «Молекулярная спектроскопия».

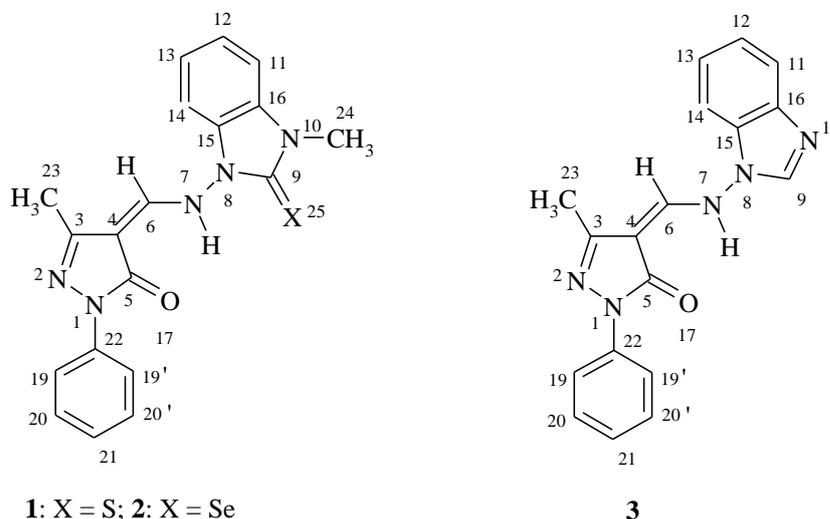
И.Г. Бородкина¹, Г.С. Бородкин¹, И.С. Васильченко¹, В.В. Чесноков¹, А.И. Ураев¹,
Т.А. Кузьменко¹, Л.Н. Диваева¹, Е.В. Коршунова¹, О.И. Дмитриева¹, Ю.Ф. Мальцев¹,
Д.А. Гарновский², А.С. Бурлов¹, А.В. Метелица¹

¹НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
г. Ростов-на-Дону

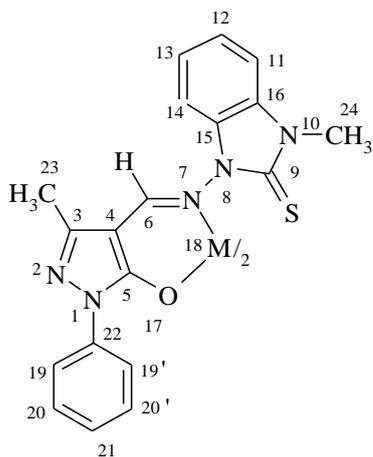
²Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону
nmr@ipoc.sfedu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРОЕНИЯ НОВЫХ АЛЬДИМИНОВ 1-АМИНО-3- МЕТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛ-ТИОНА(СЕЛЕНОНА)-2 И МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ НА ИХ ОСНОВЕ МЕТОДАМИ ГЕТЕРОЯДЕРНОЙ И ДВУМЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

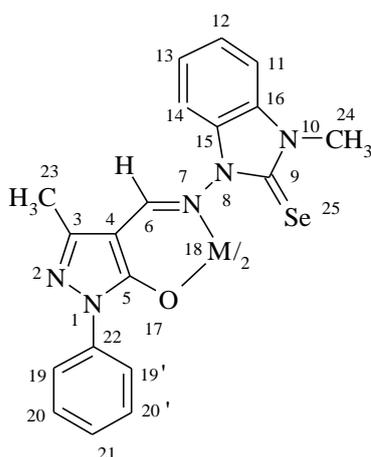
Металлохелаты азометинов, содержащие в иминном фрагменте координированные двоевзванные донорные центры атомов халькогенов, являются перспективными объектами координационной химии. Нами синтезированы новые альдимины **1-3**, комплексы на их основе **4-6** и изучено их строение методом гетероядерной и двумерной спектроскопии ЯМР.



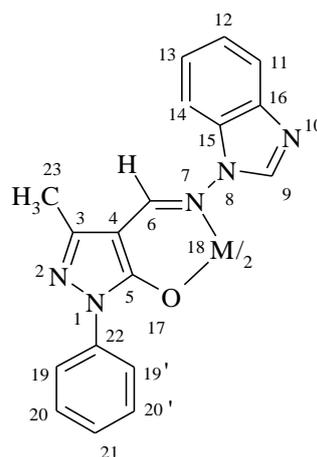
Отметим наиболее интересные моменты, наблюдающиеся при сравнении спектров ЯМР соединений **1, 2** и **4, 5**. Практически неизменяемое положение сигналов атомов углерода фенильного заместителя пиразольного фрагмента и бензольного кольца бензимидазола можно отнести на счет их периферического расположения. А вот минимальные изменения положения сигнала атома углерода C(5) пиразольного цикла при координации мы относим на счет взаимного погашения влияния процессов изменения характера лигандной системы и координации.



4: M = Zn(a), Cd(b)



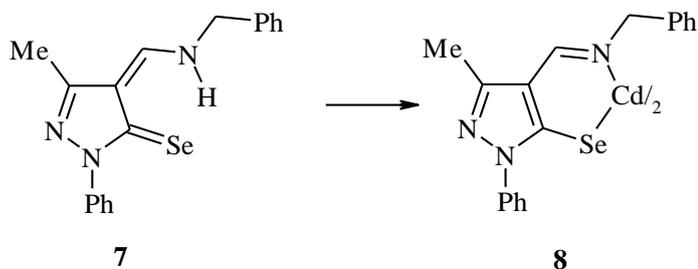
5: M = Zn(a), Cd(b)



6: M = Zn(a), Cd(b)

Изменение положения сигналов атома селена (сдвиг на 40-100 м.д. в сильное поле) в комплексах **4**, **5** по сравнению с кетимином **1** (X = Se) может свидетельствовать в пользу координации этого центра по атому металла. Об этом же может говорить и сильнополюсный сдвиг при координации сигнала атома углерода C(9) имидазольного цикла.

Однако, исследование координации сходного лиганда **2**, не имеющего донорных заместителей при C(9) бензимидазольного цикла, показало, что и в этом случае наблюдается такое же смещение сигналов обсуждаемого атома углерода в спектрах комплексов **6**, т.е. данный сдвиг не может служить критерием участия донорного атома во 2-м положении имидазольного кольца в координации. К тому же в спектрах соединения **5b** не обнаружено КССВ атомов кадмия и селена.



В ранее синтезированном нами хелате **8** на основе имина **7** наблюдается намного более значительный сдвиг сигнала атома селена в сильное поле (на 319 м.д.) с КССВ Cd¹¹³-Se⁷⁷ 48,3 Гц (неопубл. данные).

Принимая во внимание вышеизложенное, можно сделать вывод о реализации для комплексов тетракоординированной структуры **4**, **5**.

Работа выполнена в рамках проектной части государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 4.967.2014/К), с использованием оборудования ЦКП ЮФУ «Молекулярная спектроскопия».

Э.Г. Бухарова, О.И. Гнездилов, М.А. Рудакова, А.В. Филиппов

КФУ, Институт физики, г. Казань

azazello1312@gmail.com

ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ ЛИПИДОВ В БИЦЕЛЛЯРНОЙ СИСТЕМЕ МЕТОДОМ ЯМР ИГМП

В течение последних десятилетий исследования физических свойств биомембраны на примере модельных объектов стало, фактически, отдельным, самостоятельным направлением в биофизике и биомедицине [1];[2]. Одной из таких моделей, активно изучаемой исследователями, являются бицеллярные системы или бицеллы. Это бинарная по липидному составу, двухслойная по структуре дискообразная модель, применяемая в качестве объекта для исследования с помощью физических методов деталей липид-липидных и липид-протеиновых взаимодействий [1];[2];[3]. Так, суспензии бицелл применялись, как модель биомембраны при исследовании методом ЯМР различных белков, пептидов и ферментов, таких как грамидин D, основной белок миелина, убективин, мастопаран и др.[1];[2];[3]. В основном в результате таких исследований была получена структурная информация, но в 2005 году группой проф. МакДональда была предпринята попытка применить бицеллы для изучения динамических свойств мембраны, а именно коэффициента латеральной диффузии (КЛД) липидов при помощи метода ЯМР ИГМП [4];[5].

Вообще, измерение КЛД в липидных системах методом ЯМР ИГМП имеет ряд сложностей. Во-первых, немаловажным требованием к объектам является наличие плоского участка липидного бислоя и возможность установления положения нормали к нему, что существенно улучшает качество получаемых ЯМР данных и облегчает процесс их интерпретации. Во-вторых, в липидном бислое, по сути находящемся в жидкокристаллическом состоянии, существенен вклад от диполь-дипольных взаимодействий, благодаря чему значения T_2 (менее 1 мс) являются препятствием для регистрации эхо. Предполагается [4];[5], что благодаря дискообразному строению бицелл, их способности спонтанно ориентироваться в магнитном поле и применению специальных диффузионных «меток» – полиэтиленгликоль-липидов, удастся разрешить все вышеуказанные трудности. При этом из работ [4];[5] очевидно, что

вопрос о влиянии «меток» на состояние исследуемой системы и вкладе в измеряемый коэффициент движения бицелл как целого не определен.

Попытке определить роль этих двух факторов при исследовании методом ЯМР ИГМП бицеллярных систем и посвящена эта работа. С этой целью получены значения предполагаемых КЛД липидов в более широком диапазоне времен диффузии, изучены особенности самодиффузии в бицеллах в более широком динамическом диапазоне (значение импульсного градиента магнитного поля до 30 Тл/м), проведены исследования бицеллярных систем в присутствии полиэтиленгликоля, предпринята попытка исследовать поведение полиэтиленгликолевой метки в составе ориентированных липидных бислоев.

Работа сделана при поддержке РФФИ мол_а № 14-04-31675

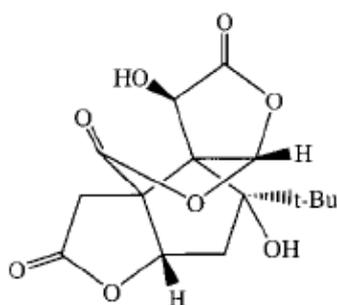
Список литературы

1. Diller, A. Bicelles: A natural ‘molecular goniometer’ for structural, dynamical and topological studies of molecules in membranes [Текст] / A. Diller, C. Loudet, F. Aussenac, G. Raffard, S. Fournier, M. Laguerre, A. Grelard, S.J. Opella, F.M. Marassi, E.J. Dufourc// Biochimie – 2009. - V. 99 – P. 744-751
2. Katsaras, J. “Bicellar” lipid mixtures as used in biochemical and biophysical studies [Текст] / J. Katsaras, T.A. Harroun, J. Pencer, M. Nieh// Springer-Verlag – 2005. – V.92 – P. 355-366
3. Marcotte, I. Bicelles as model membranes for solid and solution-state NMR studies of membrane peptides and proteins [Текст] / I. Marcotte, M. Auger// Wiley InterScience – 2005. – V.24A(1) – P. 17-37
4. Soong, R. Lateral diffusion of PEG-lipid in magnetically aligned bicelles measured using stimulated echo pulsed field gradient ¹H NMR [Текст] / R. Soong, P.M. Macdonald// Biophys J., - 2005. – V.88 – P. 255-268.
5. Macdonald, P. M. Diffusion NMR and bicelle morphology [Текст] / P.M. Macdonald, R. Soong// Can. Chem. J. – 2011. – V.89 – P. 1021-1035

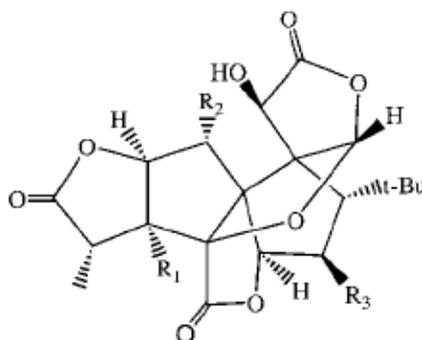
В.Г. Васильев, А.С. Прокопьев, Г.А. Калабин
 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
 vasyavasilyev@mail.ru

**КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРПЕНОВЫХ ТРИЛАКТОНОВ В
 ПРЕПАРАТАХ СОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТ ГИНКГО БИЛОБА МЕТОДОМ
 СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ¹H**

Лекарственные свойства дерева гинкго были известны еще 2000 лет назад и, тем самым, оно является одним из древнейших эффективных лекарственных растений. Экстракт листьев гинкго обладают следующими биологически активными свойствами: улучшает кровообращение, повышает эластичность кровеносных сосудов, уменьшает образование тромбоцитов в крови, положительно влияет на обмен веществ. Основными действующими веществами экстракта гинкго билоба являются терпеновые трилактоны, такие как билобалид (BB), гинкголид А (GA), гинкголид В (GB), гинкголид С (GC), которые обладают разными биологическими свойствами. Билобалид проявляет нейропротекторные свойства, а гинкголиды А, В, С кроме того являются антагонистами фактора активации тромбоцитов. Важно определять не только количественное содержание терпеновых трилактонов в экстракте, но и количественное отношение билобалида и гинкголидов, т.к. они обладают разными биологическими активностями.



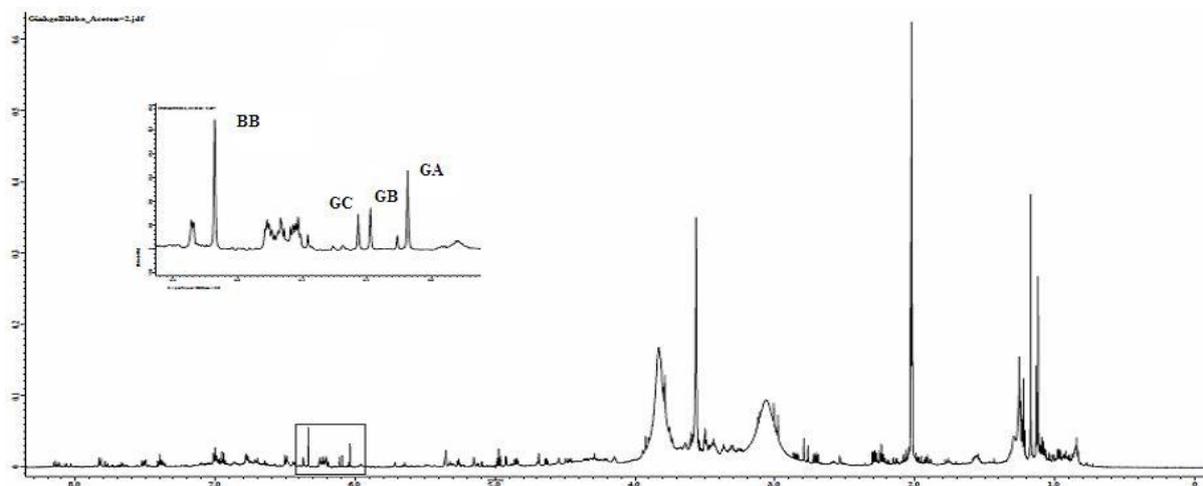
Bilobalide (BB)



- Ginkgolide A (GA) : R₁ = OH, R₂ = R₃ = H
- Ginkgolide B (GB) : R₁ = R₂ = OH, R₃ = H
- Ginkgolide C (GC) : R₁ = R₂ = R₃ = OH

Нами проанализировано более 10 препаратов, содержащих экстракт гинкго билоба. Основной проблемой экстракции биологически активных веществ из растительного сырья является выбор растворителя, в связи с чем, использован широкий ряд дейтерированных растворителей. Оказалось, что лучше всего биологические активные вещества экстракта гинкго билоба экстрагируются и проявляются в спектре при использовании ацетона (Ацетон-d6).

Количественное содержание гинкголидов и билобалида наиболее удобно определять по специфичным сигналам протона Н-12, который проявляется в виде синглетов в диапазоне от 6.0 м.д. до 6.3 м.д. и не перекрывается другими сигналами. Количественное содержание гинкголидов и билобалида наиболее удобно определять по остаточному сигналу протонов в ацетон-d6 (2.05 м.д.), хотя это накладывает определенные требования на процедуры пробоподготовки и регистрации спектров ввиду его летучести.



Производители препаратов декларируют содержание экстракта в каждом из них. Это легко верифицировать с помощью количественной спектроскопии ЯМР ^1H . В качестве примера ниже представлены результаты для препаратов производства ЗАО «Эвалар» с содержанием билобалида и гинкголидов, которые показали соответствие заявленным концентрациям.

Таблица 1.

		BB, мг/мл	GA, мг/мл	GB, мг/мл	GC, мг/мл	Σ , мг/мл	Σ^* , мг/мл
1	Гинкго билоба	1,829	1,374	0,694	0,622	4,519	>2
2	Гинкгоум	0,976	0,769	0,478	0,352	2,575	>2
3	Острум	0,447	0,287	0,186	0,124	1,044	>0.5

*Расчет по данным производителя

А.Н. Гибайдуллин, П.П. Кобчикова, А.В. Халиуллина, О.И. Гнездилов,
М.А. Рудакова, А.В. Филиппов
Казанский Приволжский Федеральный Университет, г.Казань
pollymoon@ya.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РЯДА ПРОТЕГРИНОВ (I-V) НА ФАЗОВОЕ СОСТОЯНИЕ И УПОРЯДОЧЕННОСТЬ ЛИПИДНЫХ МЕМБРАН МЕТОДОМ ЯМР

Интерес к изучению свойств антимикробных пептидов (АМП), который не угасает на протяжении последних лет, обусловлен тем, что АМП обладают антибактериальной, противогрибковой и противовирусной активностью [1]. Если говорить непосредственно о Протегринах, то они, являясь представителем катионных антимикробных пептидов, обладают активностью в отношении грамм-отрицательных и положительных бактерий, грибов, HIV-1 вирусов [1-3]. При этом в основе действия АМП на мембраны бактерий, грибов и т.п. лежит механизм неспецифического липид-пептидного взаимодействия, благодаря чему АМП рассматриваются как класс новых антибиотиков естественного происхождения с отсутствием эффекта выработки резистентности бактерий.

Последние исследования Протегринов позволяют утверждать, что несмотря на различия в строении, обладают сходным амфипатическим «мотивом» [3]. Они формируют структуры, одновременно содержащие положительно заряженные (или гидрофильные) и гидрофобные области [1,3], причем формирование таких структур может быть как следствием пептид-пептидного взаимодействия, так и мембранно-ассоциированной олигомеризации [2]. Именно взаимодействие таких амфипатических образований Протегринов с мембраной, в конечном счете, приводит к структурным изменениям в мембране, включающим в себя: нарушения упорядоченности мембраны, формирование неламеллярных включений, мицелл, образование тороидальных пор [1-3]. Таким образом, подход, реализуемый в данной работе и подразумевающий исследование ряда Протегринов (I-V), может предоставить информацию о деталях описанного липид-пептидного взаимодействия и установить факторы, определяющие изменения в липидной компоненте мембраны при таком взаимодействии.

В данной работе при помощи методов ^31P и ^2H ЯМР спектроскопии исследуется влияние Протегринов на фазовое состояние и упорядоченность липидных мембран на примере суспензии липосом димристоилфосфотидилхолина и ^2H -меченного

димистоилфосфотидилхолина. Сочетание этих двух методов дает возможность отслеживать структурные и динамические характеристики как гидрофильной («головной»), так и гидрофобной («хвостовой») части липидов. Спектры были получены без вращения образцов, при температурах 293 К, 303 К и 313 К. Таким образом, изучаемые системы находились как в фазе геля, так и в жидкокристаллической (Температура основного фазового перехода для ДМФХ, $T=296,5$ К).

В ходе исследования фазового состояния однокомпонентных незаряженных липидных систем в присутствии ряда Протегринов методом ^{31}P -спектроскопии установлено, что концентрация всех типов Протегринов играет существенную роль в характере влияния данных антимикробных пептидов на фазовое состояние липидной мембраны. Сам факт такой зависимости говорит о наличии в системе как липид-пептидных взаимодействий, так и пептид-пептидных взаимодействий.

Установлено, что максимальное влияние на фазовое состояние незаряженной липидной мембраны оказывает Протегрин 1. При том, что для всех типов Протегринов характер во влиянии на фазовое состояние принципиально не отличается и состоит в образовании неламеллярной изотропной фазы. Для ряда Протегринов 2-5 установлено, что концентрацией выше которой влияние на фазовое состояние липидной мембраны становится существенным, является концентрация выше 3% мол., аналогично Протегрину 1.

В ходе исследований упорядоченности липидного бислоя на примере ^2H -меченного димистоилфосфотидилхолина при помощи метода ^2H -спектроскопии установлено, что присутствие ряда Протегринов (1-5) оказывает влияние на упорядоченность гидрофобной части липидного бислоя, при этом наиболее существенное Протегрином типа 1. При этом обнаружено, что выше и ниже точки фазового перехода гель-жидкий кристалл характер такого влияния меняется от упорядочивающего к разупорядочивающему.

1. Papagianni, M. Ribosomally synthesized peptides with antimicrobial properties: biosynthesis, structure, function, and applications / M. Papagianni // *Biotechnol Adv.* - 2003. – V.21 (6). – P. 465–499.

2. Yount, N.Y. Immunocontinuum: perspectives in antimicrobial peptide mechanisms of action and resistance / N.Y. Yount, M.R. Yeaman // *Protein Pept Lett.* – 2005. – V.12. – P. 49-67.

3. Haney, E. F. Solution NMR Studies of Amphiphilic Antimicrobial Peptides: Linking Structure to function? / E. F. Haney // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes.* – 2009. – V.1788. - P. - 1639 – 1655.

Ю.Б. Грунин, Л.Ю. Грунин, В.И. Таланцев, Д.С. Масас, Е.А. Никольская,
Н.Н. Шевелева

Поволжский государственный технологический университет
424000, пл. Ленина, г. Йошкар-Ола, Республика Марий Эл
GruninYB@volgatech.net

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ МАГНИТНОЙ РЕЛАКСАЦИИ В ИЗУЧЕНИИ СТРУКТУРЫ И АДСОРБЦИОННЫХ СВОЙСТВ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ

В рамках аморфно-кристаллических представлений дан обзор моделей структурной организации целлюлозы. Особое внимание уделено двум кристаллическим модификациям целлюлозы – Ia и Ib. Сопоставлены результаты исследований надмолекулярной структуры целлюлозы, проведенных авторами методом ЯМР ^1H низкого разрешения. Представлена математическая модель, описывающая форму линии твердотельного спектра ЯМР от протонов целлюлозы. Предложена схема строения микрофибриллы целлюлозы, удовлетворяющая большинству известных модельных представлений, и на ее основе показана возможность определения основных надмолекулярных параметров этого полимера. Предложен механизм формирования дополнительной капиллярно-пористой системы целлюлозы при ее увлажнении. Установлено, что при влагосодержании целлюлозы 8-10% происходит заполнение адсорбатом ее микропор, сопровождающееся возрастанием их поперечных размеров, увеличением удельной поверхности и уменьшением степени кристалличности образцов. В рамках предложенной модели строения микрофибриллы определены параметры капиллярно-пористой системы хлопковой целлюлозы. Дан анализ характера распределения молекул воды в микро- и в мезопорах целлюлозы при ее увлажнении, сопровождающемся перестройками в ее надмолекулярной структуре и капиллярно-пористой системе, установлена возможность определения чистой теплоты адсорбции и изменения энтропии в слоях адсорбата при фиксированной температуре окружающей среды.

И.Л. Губский¹, Д.Д. Наместникова¹, М.В. Гуляев², Ю.А. Пирогов², Л.В. Губский¹

¹ РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва

² МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

shtangakun@gmail.com

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОТОННЫХ СПЕКТРАХ IN VIVO НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МОЗГА У КРЫС

Протонная спектроскопия *in vivo* приобретает всё более широкое распространение в клинической практике. Данный метод может помочь в диагностике различных поражений головного мозга, а также таких заболеваний как рак предстательной железы, рак молочной железы и многих других патологических состояний.

Ишемический инсульт, или инфаркт мозга, является важнейшей медико-социальной проблемой и занимает одно из лидирующих положений среди причин смертности в нашей стране. Именно поэтому необходима его своевременная диагностика для выбора правильной тактики лечения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) как метод выбора позволяет выявить и локализовать очаг ишемического инсульта. Однако метаболические изменения в очаге инфаркта на различные сроки охарактеризованы не в полной мере.

Целью работы стала количественная оценка изменения концентрации метаболитов относительно нормы методом протонной *in vivo* спектроскопии на модели инфаркта мозга крыс в динамике. На крысах линии Вистар (n=18) путём эндоваскулярной окклюзии средней мозговой артерии (СМА) был смоделирован инфаркт мозга (длительность ишемии 1 час) с последующей реканализацией. Все МРТ-исследования выполнялись на томографе для малых лабораторных животных фирмы Bruker BioSpin с магнитной индукцией 7 Тл. Протонная спектроскопия *in vivo* осуществлялась с использованием импульсной последовательности PRESS (TE = 20 ms, TR = 2500 ms). Протонные спектры от стриатума на стороне окклюзии СМА измерялись до операции, во время окклюзии СМА, сразу после реканализации СМА, на первые и 7-е сутки. Позже из общего числа крыс по данным диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и T2-ВИ были выбраны животные (n=10) с однотипным поражением стриатума.

Для обработки полученных протонных спектров использовался программный пакет Java-based Magnetic Resonance User Interface (JMRUI). Измерения производились во временном домене методом QUEST и амплитуды следующих метаболитов находились: N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho), креатинин (Cre), лактат (Lac) и

метиленовая группа на 1.2 ppm (Lip1.2). Пик лактата и метиленовой группы (который соответствует в большей степени жиру) не во всех случаях можно было точно отличить друг от друга, поэтому использовалась сумма их амплитуд. Для статистической обработки данных все полученные значения амплитуд метаболитов в различные сроки нормировались тремя способами: по холину, по креатинину и по N-ацетиласпартату. Для сравнения различий между значениями каждого метаболита в норме и в различные моменты инфаркта мозга использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок.

Одна из основных проблем, возникающих при *in vivo* спектроскопии заключается в нормировке значений концентрации метаболитов. Тетраметилсилан (TMS), добавленный в известной заранее концентрации и обычно используемый при аналитической ЯМР-спектроскопии *in vitro* как стандарт, отсутствует при *in vivo* спектроскопии, поэтому нормировка производится по другим метаболитам, чаще всего по креатинину. Однако в очаге инфаркта мозга концентрация всех метаболитов изменяется со временем, вследствие чего более точная нормировка представляется в поиске оптимальной нормировки для каждого метаболита в различные моменты времени.

В таблице представлены полученные данные в виде достоверного ($\nearrow(\searrow)$ - $p < 0.05$; $\uparrow(\downarrow)$ - $p < 0.01$; $\uparrow\uparrow(\downarrow\downarrow)$ - $p < 0.001$) изменения концентрации различных метаболитов в различные моменты времени при нормировке по разным соединениям относительно нормального спектра. Стрелками указано направление изменений, рядом указано количественное изменение концентрации (в отношении к нормальному значению).

Полученные зависимости изменения концентраций на различные сроки и в различных нормировках могут помочь в диагностике ишемического инсульта. Развитые методики протонной локальной ЯМР спектроскопии будут применяться в экспериментах на лабораторных животных со фторуглеродными инъекциями.

Нормировка	Метаболит	Окклюзия	Реканализация	1 сутки	7 сутки
Cho	Cre		\uparrow 1.2	\nearrow 1.4	\nearrow 1.6
	NAA				\nearrow 2.0
	Lac + Lip1.2	$\uparrow\uparrow$ 2.8	\uparrow 2.1	$\uparrow\uparrow$ 4.5	$\uparrow\uparrow$ 6.6
Cre	Cho		\downarrow 1.2	\searrow 1.4	\searrow 1.6
	NAA	\searrow 1.1	\downarrow 1.2	\searrow 1.4	
	Lac + Lip1.2	$\uparrow\uparrow$ 1.9	\uparrow 1.4	$\uparrow\uparrow$ 2.3	$\uparrow\uparrow$ 3.3
NAA	Cho				\nearrow 2.0
	Cre	\nearrow 1.1	\uparrow 1.2	\nearrow 1.2	
	Lac + Lip1.2	$\uparrow\uparrow$ 2.1	$\uparrow\uparrow$ 1.7	$\uparrow\uparrow$ 2.8	$\uparrow\uparrow$ 2.8

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ №14.604.21.0060 (RFMEFI60414X0060).

С.В. Ефимов¹, И.А. Ходов¹, С. Бергер², В.В. Клочков¹

¹ Казанский федеральный университет, Казань

² Институт аналитической химии, Лейпцигский университет, Лейпциг, ФРГ

СПИНОВАЯ ДИФфуЗИЯ И МЕТОДЫ ЕЁ ПОДАВЛЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ КОНФОРМАЦИОННО ПОДВИЖНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Непрямой перенос намагниченности – так называемая спиновая диффузия – может существенно исказить результаты исследований конформационного распределения малых нежестких молекул в растворах, проводимых с помощью спектроскопии ЯМР NOESY. В связи с этим возникает необходимость нивелировать это влияние, так как точная информация о конформационном распределении молекул в насыщенных растворах имеет большое значение для изучения нуклеации кристаллов тех или иных полиморфных форм и может найти практическое применение в области фармацевтики.

На примере фелодипина нами были отработаны две методики, позволяющие избавиться от влияния спиновой диффузии. Первая из них основана на применении специальной импульсной последовательности QUIET-NOESY, которая содержит селективный каскадный импульс Q3 особой формы, инвертирующий намагниченность спинов в двух диапазонах частот прецессии [1]. Ширина этих диапазонов может меняться в широких пределах, в крайнем случае возможно инвертировать намагниченности ровно двух ядер, если их сигналы ЯМР не перекрываются друг с другом и с прочими сигналами. Также была предложена альтернативная методика, которая основана на совместном анализе двух наборов спектров NOESY и T-ROESY [2].

Фелодипин используется в качестве антигипертензивного средства и в лечении сердечных заболеваний [3]. В растворе он представлен равновесной смесью шести возможных конформеров [4]. Наблюдаемые параметры, в частности, определяемые из анализа спектров NOESY межятомные расстояния, оказываются усредненными величинами. Сравнение их с рассчитанными для разных конформеров расстояниями даёт возможность установить, какие из этих структур (или их групп) представлены в растворе в большей, а какие – в меньшей степени. Ранее было показано, что из 6 предсказанных конформеров одна группа доминирует в насыщенном растворе в ДМСО, тогда как в разбавленном – другая [5].

В целях уточнения конкретных распределений мы предприняли серию экспериментов, направленных на подавление спиновой диффузии. Было показано, что

обе предложенные методики – • QUIET-NOESY и комбинация NOESY/T-ROESY – дают практически одинаковые результаты, которые, однако, отличаются от данных анализа традиционных спектров NOESY. Так, эффективное расстояние между выбранными ядрами H4 и H6' • составило $2,21 \pm 0,03 \text{ \AA}$ по данным традиционных экспериментов, $2,31 \pm 0,06 \text{ \AA}$ на основании анализа спектров QUIET-NOESY и $2,34 \pm 0,04 \text{ \AA}$ – из NOESY/T-ROESY (эксперименты проводились на ненасыщенном растворе с концентрацией фелодипина в ДМСО $0,077 \text{ г/л}$ и температуре 298 К). В группе конформеров (А,В,Е) соответствующее расстояние равно $2,12$, а в (С,Д,Ф) – $3,73 \text{ \AA}$. Очевидно, что в равновесной смеси доминирует группа (А,В,Е), но конкретные числовые оценки разнятся – 78% по данным NOESY и $55\text{--}60\%$ по усовершенствованной методике.

Таким образом, было показано, что учёт влияния паразитных эффектов спиновой диффузии необходим при анализе конформационного равновесия даже для молекул небольшой молекулярной массы, подпадающих под условие крайнего сужения линий. Отработанные методики позволяют эффективно избавиться от влияния данного эффекта. При этом стоит отметить некоторые преимущества подхода NOESY/T-ROESY, связанные с более простой постановкой эксперимента и возможностью одновременно с межатомными расстояниями получать оценки времени корреляции. Кроме того, данный подход является менее времязатратным, а значит, более чувствительным.

Список литературы

1. Solution conformation dynamics of a tetrasaccharide related to the Lewis^X antigen deduced by ¹H NMR NOESY, ROESY, and T-ROESY measurements / A. Poveda [et al.] // Carbohydr. Res. – □1997. – V. 300. – P. 3-10.
2. Vincent, S. Suppression of spin diffusion in selected frequency bands of nuclear Overhauser spectra / S. Vincent, C. Zwanen, G. Bodenhausen // J. Biomol. NMR. – 1996. – V. 7. – P. 169-172.
3. Pharmacokinetics and haemodynamic effects of felodipine as monotherapy in hypertensive patients / B. Edgar [et al.] // Clin. Invest. Med. – 1987. – V. 10. – P. 388-394.
4. Theoretical study of hydrogen bond interactions of felodipine with polyvinylpyrrolidone and poly-ethyleneglycol / V.I. Teberkidis, M.P. Sigalas // J. Mol. Struct. (Theochem). – □2007. – □V. 803. – □P. 29-38.
5. Inversion of population distribution of felodipine conformations at increased concentration in dimethyl sulfoxide is a prerequisite to crystal nucleation / I.A. Khodov [et al.] // J. Pharm. Sci. – □2014. – □V. 103. – □P. 392-394.

С.С. Жохов¹, А.Н. Истрате¹, С.А. Козин², А.А. Макаров², В.И. Польшаков¹

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

szhokhov@gmail.com

МЕХАНИЗМ СВЯЗЫВАНИЯ ИОНОВ ЦИНКА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ АГРЕГАЦИИ ПЕПТИДА БЕТА-АМИЛОИДА И ЕГО МУТАНТНЫХ ФОРМ

Болезнь Альцгеймера – нейродегенеративная патология, характеризующаяся накоплением в нейронах мозга нерастворимых бляшек из агрегатов пептида бета-амилоида (Аβ), содержащего от 40 до 42 аминокислотных остатков. Известно, что в агрегации пептида, приводящей к формированию бляшек, ключевую роль выполняют ионы цинка. Агрегация идёт заметно быстрее, если металлсвязывающий фрагмент пептида (16 остатков с N-конца) имеет определённые мутации или посттрансляционные модификации. К ним относится замена остатка His6 на Arg (так называемая «английская мутация»), изомеризация остатка Asp7, фосфорилирование остатка Ser8. При наличии хотя бы одной из них, связывание пептида с ионами цинка провоцирует его быструю димеризацию. В то же время, пептид Аβ дикого типа показывает заметно более низкую степень цинк-зависимой димеризации.

В качестве модельной системы для изучения механизма цинк-зависимой димеризации данных модификаций пептида бета-амилоида, мы выбрали 16-членные пептиды Аβ(1-16)-H6R, Аβ(1-16)-isoD7 и Аβ(1-16)-pS8. Их последовательности соответствуют металлсвязывающему фрагменту пептида Аβ с каждой из указанных модификаций.

Ион цинка в пептиде Аβ дикого типа хелатируется имидазольными группами остатков His6, His13, His14 и карбоксильной группой Glu11 [1]. При замене His6 на Arg этот остаток более не участвует в координации иона цинка. В этом случае Zn²⁺ связывают две молекулы пептида Аβ, которые при этом оказываются в такой взаимной ориентации, что может происходить межмолекулярное связывание их С-концевых фрагментов (остатки с 17 по 42). Сильное уширение сигналов ЯМР пептида Аβ(1-16)-H6R при добавлении ионов цинка указывает на равновесие между несколькими конформациями комплекса пептид-металл. Кроме того, при добавлении цинка появляются новые сигналы, соответствующие димерной форме. Установлено, что ион цинка координируется аминокислотными остатками Glu11 и His14 двух молекул Аβ(1-16)-H6R. По данным изомольного ЯМР-титрования по методу Джобса, стехиометрия связывания Аβ(1-16)-H6R с ионами цинка составляет 2:1, но присутствуют и мономерные комплексы (1:1). Между димерными и мономерными комплексами существует динамическое равновесие, подтвержденное спектрами ROESY.

Фосфорилирование остатка Ser8 пептида A β приводит к формированию нового сайта координации ионов цинка, отсутствующего у пептида дикого типа. Кроме фосфатной группы Ser8, сайт включает в себя имидазольную группу His6. Будучи задействованной в этом новом сайте, данная группа не может участвовать в координации иона цинка по схеме, реализуемой в пептиде дикого типа, то есть совместно с Glu11, His13 и His14. Участок с 11 по 14 остатки, имеющий высокое сродство к ионам цинка, в отсутствие координационного центра His6 формирует интерфейс димеризации пептида, аналогичный рассмотренному выше случаю с заменой His6 на Arg. Наличие двух сайтов связывания цинка молекулой A β (1-16)-pS8 было подтверждено анализом ЯМР-спектров её фрагментов, а именно 10-членного пептида A β (1-10)-pS8 и 6-членного A β (11-16). В первом случае добавление цинка ведёт к изменению химических сдвигов протонов в остатках с 6 по 8 при стехиометрии связывания 1:1. Взаимодействие A β (11-16) с Zn²⁺ показывает стехиометрию 2:1, а наблюдаемое изменение химических сдвигов указывает на участие остатков Glu11 и His14 в координации иона цинка.

Изомеризация остатка Asp7 пептида A β многократно повышает способность к цинк-зависимой олигомеризации. Установлено, что A β (1-16)-isoD7 координирует ион цинка остатками Glu11 и His14 двух молекул пептида, подобно описанным выше случаям. Вместе с тем, остатки His6 и isoAsp7 двух различных молекул пептида могут координировать ещё один ион металла, образуя новый интерфейс цинк-зависимой димеризации. В результате, металлсвязывающий домен A β (1-16)-isoD7 в присутствии ионов цинка подвергается быстрой олигомеризации, приводящей к образованию нерастворимых агрегатов.

В пептиде A β дикого типа также было установлено наличие интерфейса цинк-зависимой димеризации, образуемого остатками Glu11 и His14. Однако способность имидазольной группы остатка His6 координировать цинк совместно с остатками с 11 по 14 значительно повышает склонность немутантного пептида A β к образованию мономолекулярного комплекса, многократно уменьшая содержание димерной формы.

Таким образом, остатки Glu11 и His14 бета-амилоидного пептида во всех рассмотренных нами случаях образуют интерфейс его цинк-зависимой димеризации. Именно этот сайт димеризации может в первую очередь рассматриваться как перспективная мишень действия антиагрегационных терапевтических препаратов для лечения болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, грант № 14-14-00598, и Российского Фонда Фундаментальных Исследований, грант № 13-04-40108-КОМФИ.

Список литературы

1. Zirah S., Kozin S.A., et al. Structural changes of region 1-16 of the Alzheimer disease amyloid beta-peptide upon zinc binding and in vitro aging. /J. Biol. Chem. - 2006 - V. 281. - P. 2151-2161.

Ю.О. Згадзай, С.В. Ефимов, В.В. Клочков
 Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань
 yurchubuk@yandex.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ БЫЧЬЕГО ИНСУЛИНА ПО ДАННЫМ ДВУМЕРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Знание структуры белков в растворе и в комплексе с мицеллами представляет большой интерес для понимания их фармакологического действия. Инсулин является незаменимым лекарством для больных сахарным диабетом, поэтому понимание механизма взаимодействия с мицеллярными образованиями представляет интерес в настоящее время, так как в будущем это может позволить принимать инсулин перорально.

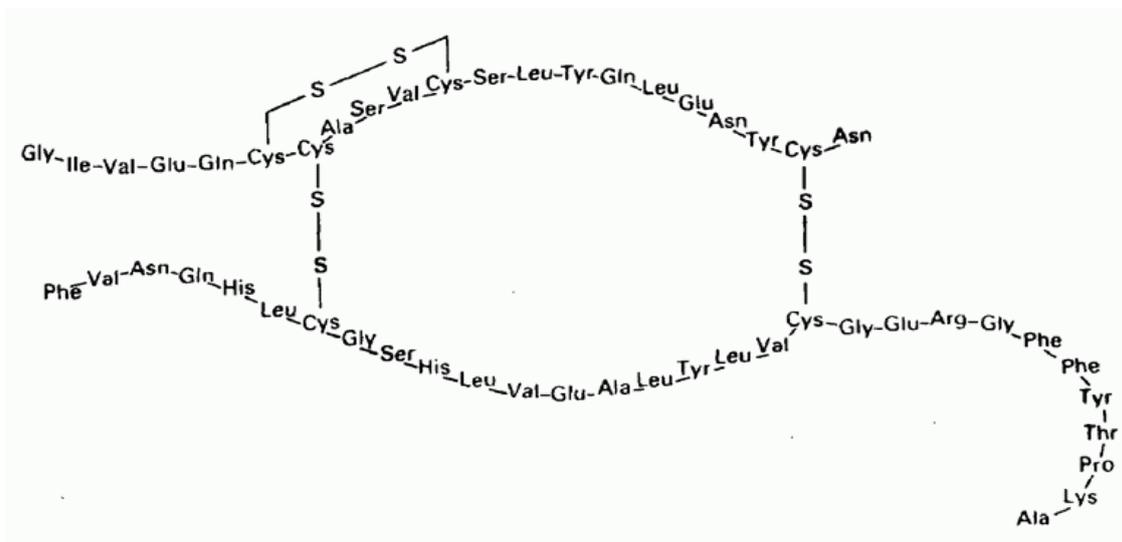


Рисунок 1. Аминокислотная последовательность бычьего инсулина.

В качестве объектов исследования были выбраны три вида инсулина: бычий, свиной и человеческий (первичная структура бычьего инсулина представлена на рисунке 1). Образец представлял собой водный раствор (90% H₂O, 10% D₂O) бычьего инсулина (3,6 мг, $c = 1,1$ мМ) с добавлением KCl ($c = 0,05$ мМ). Также в раствор были внесены NaN₃ для защиты от бактериального расщепления и DSS (натриевая соль 3-(триметилсилил)-1-пропансульфоновой кислоты) для стандартизации шкалы химических сдвигов. Уровень pH составил 2,86. При повышении кислотности происходила либо денатурация белка, либо же NH протоны становились невидимыми в спектре ЯМР из-за быстрого обмена. Вследствие этого качество спектра в образцах с

самым низким рН не позволяло произвести полное соотнесение сигналов. Для соотнесения сигналов использовались двумерные гомоядерные эксперименты TOCSY, NOESY, а также гетероядерные спектры HSQC. Спектры были зарегистрированы на спектрометре BRUKER Avance III 700 на частоте протонного канала 700 МГц; температура образца составляла 30°C.

По данным спектров было произведено частичное соотнесение сигналов в спектрах NOESY и TOCSY. В спектрах ЯЭО (NOESY) наблюдаются кросс-пики не только между протонами NH–Ha соседних групп, но и между амидными протонами NH–NH, а также через 2 или 3 аминокислоты [1]. Этот факт серьезно усложняет соотнесение сигналов. Также дополнительное приписание сигналов было осуществлено с помощью гетероядерных спектров [2]. На рисунке 2 представлено наложение двумерных спектров TOCSY и NOESY в области NH–Ha.

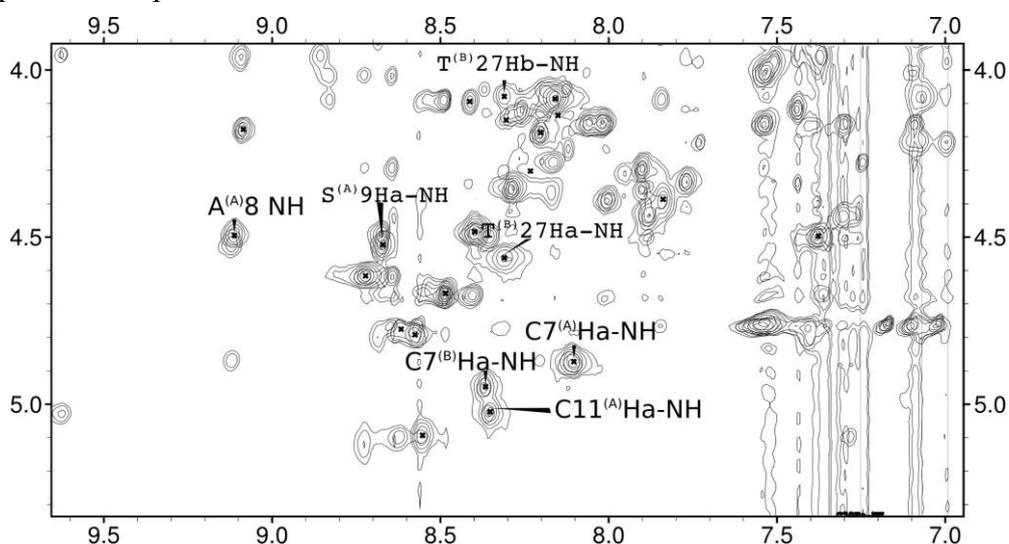


Рисунок 2. Участок наложенных спектров ЯМР TOCSY и NOESY. Крестиками обозначены сигналы в спектре TOCSY, верхний индекс обозначает одну из двух цепей белка.

В дальнейшем планируется регистрация спектров ЯМР свиного и человеческого инсулина с добавлением мицелл для сравнения их структуры в растворе и в комплексе с мицеллой. Также планируется регистрация спектров меченного магнитными изотопами ^{15}N и/или ^{13}C человеческого инсулина, что позволит более полно соотнести спектры с учетом азотных сигналов.

Список литературы

1. Olsen, H. B. Investigations of Structure and Dynamics of Insulin Mutants using NMR Spectroscopy : дис. ... канд. физ.-мат. наук / H. B. Olson. – Roskilde University, 1996. – 63 с.
2. Rule, G. S. Fundamentals of protein NMR spectroscopy / G. S. Rule, K.T. Hitchens. Dordrecht : Springer, 2006. – P. 21-25.

L.A. Zemnukhova,¹ S.I. Kuznetsov,² T.A. Babushkina²

¹Institute of Chemistry, Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences,
159 prosp. 100-letiya Vladivostoka, 690022 Vladivostok, Russian Federation

²Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russian Federation
tab@ineos.ac.ru

**^{121,123}Sb NQR SPECTRAL PARAMETERS AND THEIR BEHAVIOR
UPON PHASE TRANSITIONS OF COMPLEXES MSb₄F₁₃ (M = Rb, NH₄)**

Fluorine-containing compounds with high ionic conductivity exceeding 10^{-3} S cm⁻¹ are promising materials for various electrochemical devices. This group of compounds includes, in particular, a number of antimony fluoride complexes with monovalent cations including NH₄⁺ [1]. Earlier [2], temperature-induced changes in the ^{121,123}Sb NQR parameters of various antimony(III) fluoride complexes including RbSb₄F₁₃ were studied. Here we report on a study of ^{121,123}Sb NQR parameters of NH₄Sb₄F₁₃ in the temperature range from 77 to 400 K and compare these data with those obtained for RbSb₄F₁₃.

Complexes MSb₄F₁₃ (M = K, Rb, Cs, Tl, NH₄) are isostructural at room temperature. However, isostructurality is violated as temperature decreases and the ^{121,123}Sb NQR spectra of these substances measured at 77 K differ in multiplicity. The electric field gradient (EFG) asymmetry parameters (η) of antimony atoms in these complexes are higher than that of SbF₃ (7.9–13.8 % vs. 4.3%, respectively). This indicates reduction of the EFG symmetry. All compounds MSb₄F₁₃ exhibit the properties of piezoelectrics at $T < 250$ K, which suggests the occurrence of phase transitions.

Compound NH₄Sb₄F₁₃ is a piezoelectric in the temperature range from 90 to 224 K. Its ¹²³Sb NQR spectrum determined at 77 K corresponds to antimony atoms occupying two differently populated nonequivalent positions (Sb₁ and Sb₂) in the unit cell. The intensity ratio of the NQR spectral lines is equal to 1: 3. The intensity of the weak ¹²³NQR signal of Sb₁ atoms monotonically decreases on heating and vanishes at about 189K (Fig. 1).

The temperature dependences of the ¹²³Sb NQR parameters do not obey the Bayer theory. In particular, the EFG asymmetry parameter behaves abnormally, viz., η values increase in the temperature interval from 90 to 280 K and then decrease. The temperature coefficients of the quadrupole coupling constants, $\partial e^2Qq_{zz}/\partial T$, exhibit kinks at 100 K and between 180 and 200 K. The temperature-induced changes in the ^{121,123}Sb NQR parameters of NH₄Sb₄F₁₃ are shown in Fig. 1.

Taken altogether, the data for $\text{NH}_4\text{Sb}_4\text{F}_{13}$ suggest a diffuse phase transition of the compound in the temperature range from 180 to 200 K, accompanied by the change in the number of nonequivalent Sb atoms in the unit cell and by disappearance of piezoelectricity. The latter effect points to a change in the crystal symmetry. Apparently, this phase transition is a phase transition of the second kind.

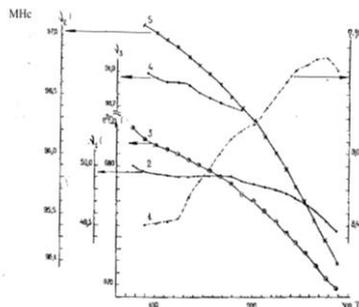


Figure 1. NQR ^{121}Sb parameters of $\text{NH}_4\text{Sb}_4\text{F}_{13}$

The temperature of the $^{121,123}\text{Sb}$ NQR signal fadeout for $\text{RbSb}_4\text{F}_{13}$ is 369 K (*cf.* 350 K for SbF_3) and points to an increase in mobility of SbF_3 groups in the complex. Crystalline $\text{RbSb}_4\text{F}_{13}$ exhibits the properties of a piezoelectric between 120 and 220 K.

Similarly to $\text{NH}_4\text{Sb}_4\text{F}_{13}$ и SbF_3 , crystalline $\text{RbSb}_4\text{F}_{13}$ exhibits a phase transition of the second kind in the temperature range from 160 to 180 K (Fig. 2). It manifests itself in changes in the temperature coefficients of the $^{121,123}\text{Sb}$ quadrupole coupling constants (from 34 to 87.5 kHz deg^{-1}) and in a nonlinear increase in the EFG asymmetry parameter from $3.6 \cdot 10^{-3}$ to $5.0 \cdot 10^{-3} \text{ deg}^{-1}$ (see Fig. 2). Also, the compound loses its piezoelectric properties.

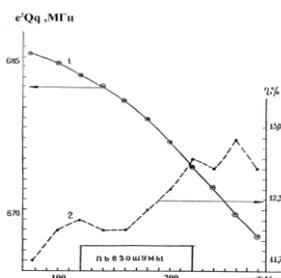


Figure 2. NQR ^{121}Sb parameters of $\text{RbSb}_4\text{F}_{13}$

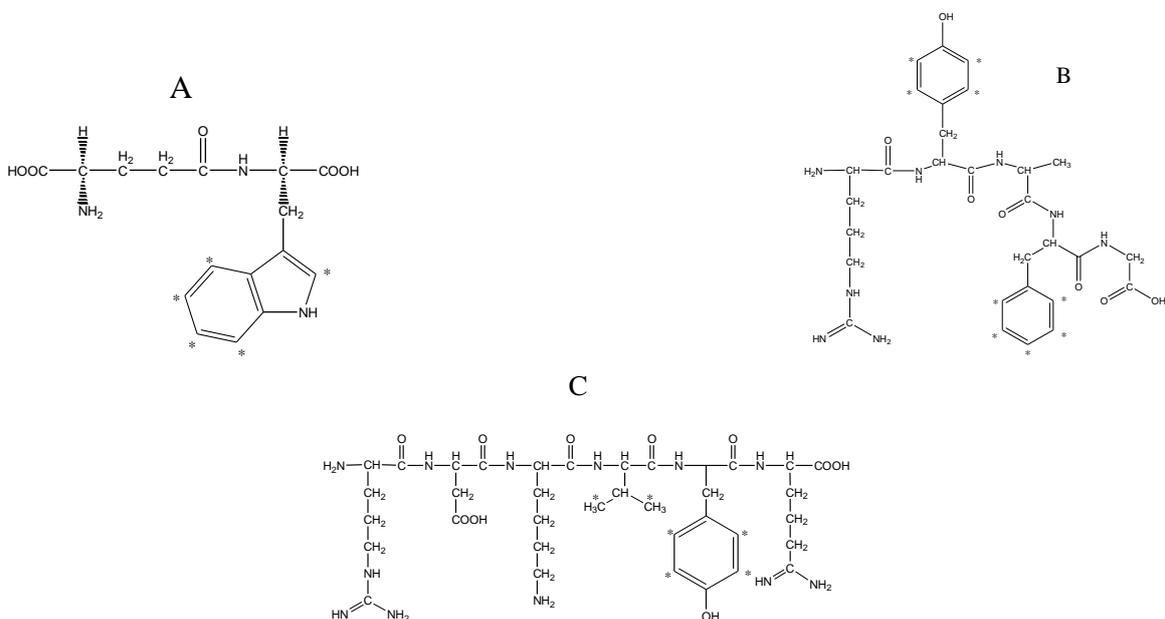
A comparison of the $^{121,123}\text{Sb}$ NQR spectra of complexes $\text{MSb}_4\text{F}_{13}$ ($\text{M} = \text{Rb}, \text{NH}_4$) points to similarity of processes occurring on heating, namely, to a phase transition accompanied by an increase in the symmetry of the crystals. The results obtained are compared with the X-ray data.

Literature. 1. Kavun V., Slobodyuk A., Polyantsev M., Zemnuhova L. // Russ. J. Struct. Chem. 2014. V. 55. P. 962–965. 2. Zemnuhova L.A., Davidovich R.L. // Z. Naturforsch. 1998. V. 53a. P. 573–584.

В.А. Ивлев, Г.А. Калабин, С.В. Горяинов, Ю.А. Обидченко, Р.А. Абрамович
 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
 chemistron@mail.ru

**КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬ ПЕПТИДНЫХ
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР
¹Н И МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ**

Пептидная биотехнология, родившаяся чуть более 50 лет назад, стала активно развиваться лишь в последние два десятилетия. Многие пептиды играют важную роль, выступая регуляторами различных процессов в человеческом организме. Объекты нашего исследования – ЛП российских олигопептидов Тимодепрессина (А), Седатина (В) и Имунофана (С). Они представлены в формах инъекционных растворов, назальных спреев, суппозиторий, трансбуккальных и трансдермальных плёнок.



Количественное определение соотношения компонентов ЛП в различных лекарственных формах осуществлялось методом количественной спектроскопии ЯМР ¹Н с добавлением внутреннего стандарта. Для каждой лекарственной формы подбирался растворитель или система растворителей, в которых ЛП полностью растворяется. Отнесение сигналов лекарственной субстанции и установление последовательности аминокислотных остатков осуществлялось различными двумерными методиками ЯМР – COSY, NOESY, HSQC, HMBC.

С.М. Идрисова, Д.Н. Исламов, Т.В. Тюмкина, Л.М. Халилов
ФГБУН Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа
ttvnmr@gmail.com

**ОСОБЕННОСТИ САМОАССОЦИИИ 2 И (3)-
ФЕНИЛАЛЮМИНАЦИКЛОПЕНТЕНОВ ПО СПЕКТРАМ ^1H И ^{13}C ЯМР
В НЕПОЛЯРНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ**

Циклические алкенилаланы, такие как 1-этил-2,3-диалкилалюминациклопентены, 2- и (3)-фенилалюминациклопентены, синтезированные по реакции каталитического циклометаллирования ацетиленов [1] с помощью AlEt_3 , широко используются в синтетической практике в качестве интермедиатов. Сообщалось, что в неполярных средах при комнатной температуре происходят быстрые в шкале времени ЯМР процессы самоассоциации (димеризации), описанные, например, для 1-бром-2,3-диэтилалюминациклопентадиена [2] и 1-этил-2,3-диэтилалюминациклопентена [3]. В результате в спектрах ЯМР данных алюминийорганических соединений (АОС) наблюдаются усреднённые сигналы, в то время как димерные структуры наблюдаются только при понижении температуры. В продолжение структурных исследований циклических алкенилаланов мы впервые провели анализ ЯМР спектральных данных 2- и 3-монофенилзамещённых алюминациклопентенов при совместном присутствии в толуоле.

Оказалось, что димерные формы данных АОС наблюдаются уже при комнатной температуре, о чём свидетельствует множественное расщепление сигналов в ^{13}C ЯМР спектрах, соответствующих углеродным атомам пятичленного цикла. Стабильность димеров подтверждена теоретическими расчётами (MP2 уровень) термодинамических параметров реакций димеризации образования изомерных комплексов, так как для ряда комплексов $\Delta G_r^{298} = (-11.6) - (-1.8)$ ккал/моль. Структуры димеров предложены на основе комплексного анализа экспериментальных и расчётных данных.

Список литературы

1. Dzhemilev U. M., Ibragimov A. G., Zolotarev A. P. Synthesis of 1-Ethyl-cis-2,3-dialkyl(aryl)-aluminacyclopent-2-enes. A Novel Class of Five Membered Organoaluminium Compounds. // Mendeleev Commun. – 1992 – №4 – P.135- 136.
2. Wasano T., Agou T., Sasamori T., Tokitoh N. Synthesis, structure and reactivity of a 1-bromoalumole // Chem Commun – 2012 – P.1-3.
3. Нагимова С.М. Мультиядерная ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{27}Al спектроскопия в структурных исследованиях циклических алкенилаланов // Тез. докл. 50-й юбилейной международной научной конференции «Студент и научно-технический прогресс» - 2012 - С.54.

К.Б. Исхакова, Т.Б. Биктагиров, М.Р. Гафуров, Г.В. Мамин, А.А. Родионов,

С.Б. Орлинский

Казанский федеральный университет, Институт физики, Казань

ikarica@mail.ru

СТРУКТУРА И ПОДВИЖНОСТЬ АСФАЛЬТЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ НАТИВНОЙ НЕФТИ ИЗ СПЕКТРОВ ЭПР

Спектроскопия электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) позволяет проводить информативные исследования сложных химических систем, содержащих парамагнитные центры. К таким системам в полной мере относится и нефть. Асфальтены, содержащиеся в большом количестве в тяжелой нефти и битуме, имеют в своем составе «свободные» органические радикалы, связанные с полиароматическим конденсированным ядром молекулы асфальтенов, и порфириновые комплексы, обладающие парамагнитными свойствами.

В работе проведен анализ вращательной подвижности ванадил-порфириновых комплексов, входящих в состав нефтяных асфальтенов, по их спектрам ЭПР. На основании симуляции спектров ЭПР предложен простой полуэмпирический параметр мобильности, чувствительный к переходу между режимами вращательного движения комплекса. Анализ характера изменения параметра мобильности при тепловом воздействии на образцы высоковязкой нефти указывает на скачкообразное изменение времени вращательной корреляции комплексов вблизи фазового перехода, что может быть связано с разрушением надмолекулярных асфальтеновых структур в нефти с температурой. Предложены модели асфальтеновых агрегатов, описывающие экспериментальные результаты.

Список литературы

1. М.А. Володин, М.Р. Гафуров, Г.В. Мамин, и др., Нефтяное хозяйство 6, 44 (2013).
2. Ю. М. Ганеева, Т. Н. Юсупова, Г. В. Романов, Успехи химии 80, 1034 (2011).
3. М.А. Volodin, G.V. Mamin, V.V. Izotov, et al., J. Phys.: Conf. Ser. 478, 012003 (2013).
4. T.Biktagirov, M. R. Gafurov, M. Volodin, et al. , Energy Fuels 28, 6683 (2014)

О.В. Кадысева¹, К.Ю. Васильев¹, А.А. Ихалайнен¹, А.М. Антохин¹, М.Б. Джумагулов²,
А.В. Головин², В.И. Польшаков³

¹ ФГУП «НЦ «Сигнал», ² Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ, ³

Факультет фундаментальной медицины МГУ, Москва

oksana.bond.oksana@gmail.com

МЕТОДЫ ЯМР В ИЗУЧЕНИИ СТРУКТУРЫ ДНК АПТАМЕРОВ 31-ТВА И NU-172 К ТРОМБИНУ

Изучение структуры ДНК-аптамеров представляет значительный интерес ввиду возможности их применения в фармацевтике. В частности, широко используемый в медицинской практике гепарин имеет множество недостатков и побочных действий, что делает актуальными разработки новых, улучшенных ингибиторов тромбина. Методом SELEX ранее были получены аптамеры ДНК 31-ТВА и NU-172, значительно увеличивающие время свертывания крови, но при этом не конкурирующие с центром связывания классических ингибиторов тромбина. Указанные аптамеры представляют собой одно цепочечные 31-звенные (31-ТВА) или 26-звенные (NU-172) олигонуклеотиды. В растворе они имеют стабильную конформацию, включающую центральный G-квадруплексный фрагмент и два комплементарных «хвоста», способных образовать дуплекс.

31TVA CACTGGTAGGTTGGTGTGGTTGGGGCCAGTG

NU172 CGCCTAGGTTGGGTAGGGTGGTGGCG

Указанные олигонуклеотиды были получены методом твердофазного синтеза, поэтому на начальном этапе они существуют в виде смеси конформеров, что следует из анализа спектров ЯМР. Для перевода каждого аптамера в одно конформационное состояние с наименьшей энергией подобраны оптимальные условия отжига олигонуклеотидов (температура, концентрация ДНК и ионов K⁺, скорость отжига и т.п.).

Для аптамера 31-ТВА измерены спектры ЯМР, необходимые для проведения отнесения сигналов и последующего определения экспериментальных ограничений на межъядерные расстояния и двугранные углы для расчёта структуры олигонуклеотида в растворе. Измеренные спектры включают 1D ЯМР-¹H в D₂O и

H₂O, двумерные эксперименты ЯМР, измеренные в 100% D₂O (DQF-COSY, TOCSY, NOESY, ¹³C,¹H-HSQC, ³¹P,¹H-HMBC), а также двумерные спектры NOESY и TOCSY, измеренные в 90% H₂O / 10% D₂O. Предполагается, что 31-ТВА имеет достаточную длину для того, чтобы одна часть его структуры образовывала квадруплекс, а другая часть дуплекс, которая как предполагается стабилизирует квадруплексную структуру. На основании полученных данных получена модель аптамера, состоящая из двух G-квартетов, двух ТТ-петель и одной TGT-петли (рис. 1). Расположение ТТ-петель в квадруплексе полученной структуры аналогично расположению ТТ-петлям в структуре 15-ТВА, изученной ранее [1, 2].

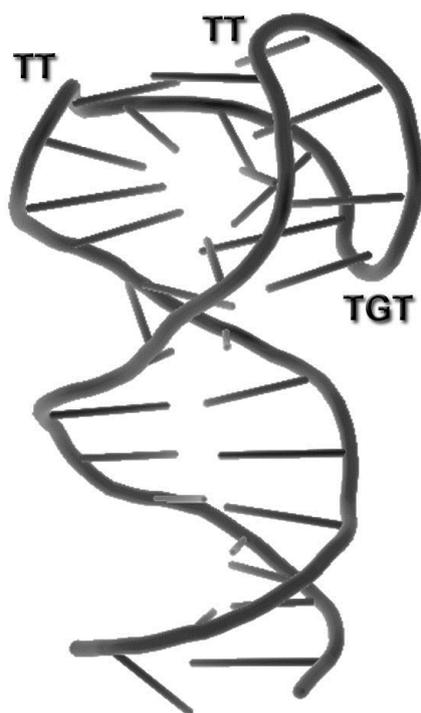


Рисунок 1. Модель структуры квадруплекса 31-ТВА.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-00477.

Список литературы

1. Bock L.C., Griffin L.C., Latham J.A., Vermaas E.H., Toole J.J. Selection of singlestranded DNA molecules that bind and inhibit human thrombin // *Nature* – 1992. – V. 355.- P. 564-566.
2. Macaya R.F., Schultze P., Smith F.W., Roe J.A., Feigon J. Thrombin-binding DNA aptamer forms a unimolecular quadruplex structure in solution // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1993. – V. 90. – P. 3745-3749.

Ф.Х. Каратаева

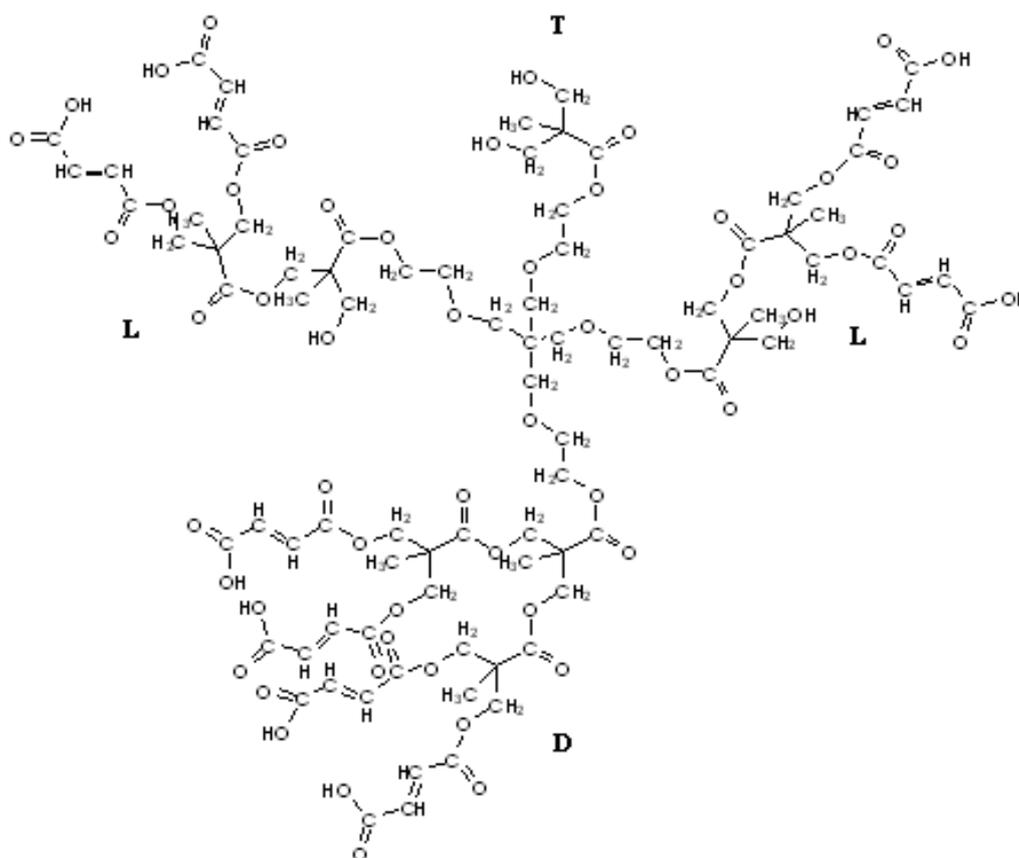
Казанский (Приволжский) федеральный университет

420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

farida karataeva@ksu.ru

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ BOLTORN H20-COOH С МАЛЕИНОВЫМ АНГИДРИДОМ В РАСТВОРЕ $(CD_3)_2CO$. ДАННЫЕ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Изучена структура и характер ассоциаций карбоксилированного производного гиперразветвленного полиэфира полиола второго поколения Boltorn H20-OH с малеиновым ангидридом (I) в растворе $(CD_3)_2CO$.



В результате сравнительного анализа данных одно- и двумерных спектров ЯМР 1H и ^{13}C соединения (I) сделано предположение о реализации нестереорегулярной структуры, содержащей восемь метильных групп, две из которых - линейные (L), пять - дендритных (D) и одна - терминальная, одновременно являющаяся и линейной (T или TL). Обозначение ветвей полиола - L, D и T - обязано наибольшему количеству метильных групп данного типа в рассматриваемой ветви

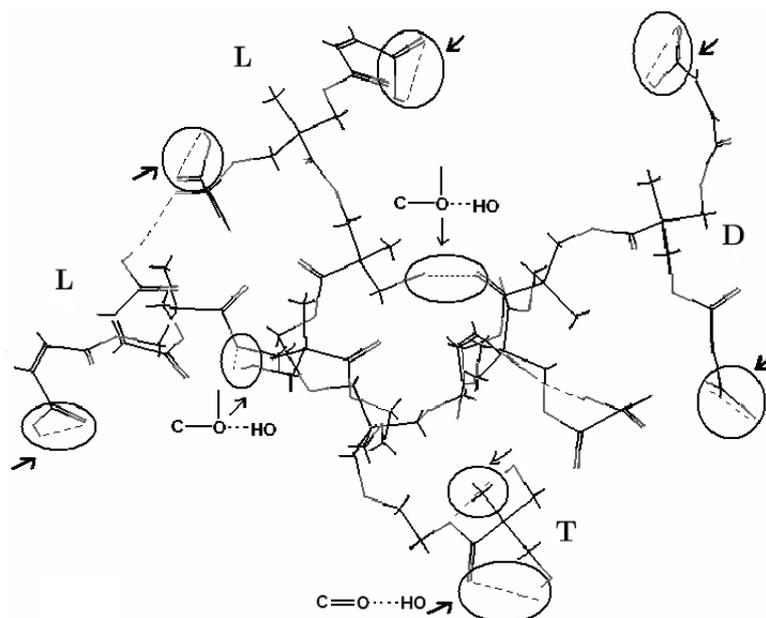
Для разделения субстанций с различными молекулярными весами использовали эксперимент DOSY (Diffusion-Ordered Spectroscopy - диффузно-упорядоченная

спектроскопия ЯМР), который позволил однозначно разделить спектры собственно ГРП и значительно более легких по молекулярной массе молекул воды, растворителя и этилового спирта (или диэтилового эфира). Важным следствием этого эксперимента является улучшение соотношения интегральных интенсивностей сигналов всех групп CH_2 и CH_3 в сторону соответствия их количества в структуре (I), что подтверждает и правильность ее выбора.

Для отнесения соответствующих сигналов использовались эксперименты ЯМР ^1H COSY, HMBSC.

Анализом большого количества наблюдаемых кросс-пиков между сигналами соответствующих групп ядер в спектре ЯМР ^1H 2D NOESY были

определены пространственно сближенные структурные фрагменты и, собственно, конформация молекулы. Оказалось, что сближены терминальная (Т) и дендритная (D) ветви и линейные (L) ветви между собой. Ключевым доказательством в пользу сближения ветвей Т и D является наличие кросс-пиков между сигналами терминальной группы CH_3 (ветвь Т) и винильных протонов фрагмента малеинового ангидрида дендритной ветви. А сближению линейных ветвей способствует водородное взаимодействие типа $\text{C}=\text{O}\cdots\text{OH}$. Эти данные согласуются с рассчитанными структурными соотношениями в ГРП (I), где, в отличие от Voltorn $\text{H}_2\text{O}-\text{OH}$ [2], значительно сближены эфирный фрагмент $\text{C}-\text{O}$ и группа OH . Доля одного из типов водородных взаимодействий, а именно $\text{C}=\text{O}\cdots\text{OH}$ преобладает.



Пространственная структура соединения (I) с учетом типов водородного связывания.

Список литературы

[1] Каратаева Ф.Х., Резепова М.В., Кутырева М.Г., Кутырев Г.А., Улахович Н.А. // ЖОХ. 2010. Т. 80 (1412). Вып. 9. С. 1513.

[2] Каратаева Ф.Х., Резепова М.В., Юльметов А.Р. Кутырева М.Г., Кутырев Г.А. // ЖОХ. 2010. Т. 80 (1412). Вып. 12. С. 2017.

Ф.Х. Каратаева, Н.И. Копытова, А.В. Аганов

Казанский федеральный университет

420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

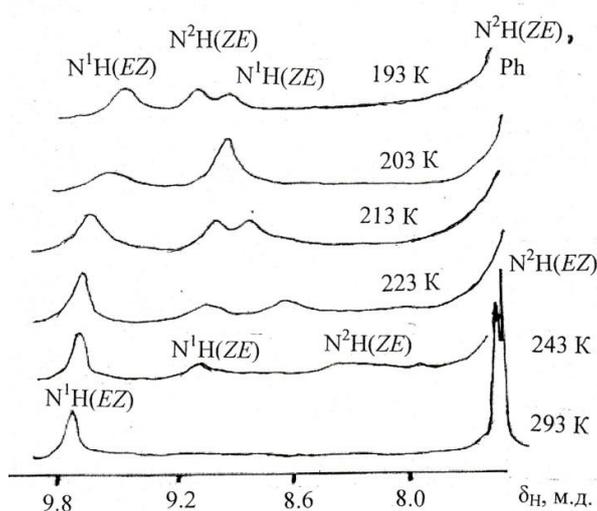
farida karataeva@ksu.ru

**ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ N-ФЕНИЛ,
N' -(ДИИЗОПРОПОКСИТИОФОСФОРИЛ)ТИОМОЧЕВИНЫ В РАСТВОРЕ
CD₂CL₂. ДАННЫЕ ЯМР**

Методом спектроскопии ЯМР и расчетного моделирования (метод АМІ) изучена структура и внутримолекулярная подвижность N-фенил, N' (диизопропокситиофосфорил)тиомочевина в растворе CD₂Cl₂.

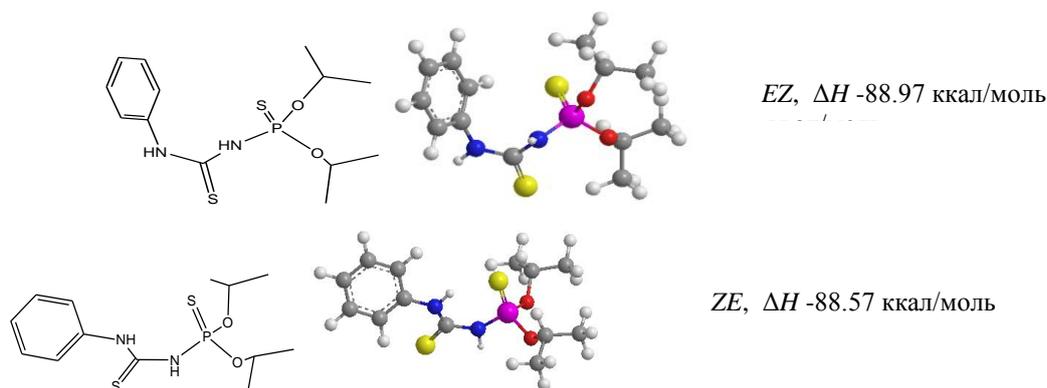


Показано, что соединение (I) существует в состоянии сложного динамического равновесия. На фоне процесса $EZ \rightleftharpoons ZE$ изомеризации протекают два внутримолекулярных процесса – прототропия и образование водородной связи. Наиболее информативной частью спектров ЯМР ¹H 1 является резонансная область амидных протонов. Эволюция положения и формы сигналов NH в интервале 298-193 К отражена на рисунке.



В спектрах ЯМР ¹³C и ³¹P также появляется два набора соответствующих сигналов форм ZE и EZ с соотношением интегральных интенсивностей 80:20%. Отнесение сигналов NH (ZE или EZ) сделано с учетом согласованного анализа данных

температурных спектров ЯМР и полуэмпирических квантово-химических расчетов (метод AM1) геометрических структур двух амидных форм (*ZE* и *EZ*)



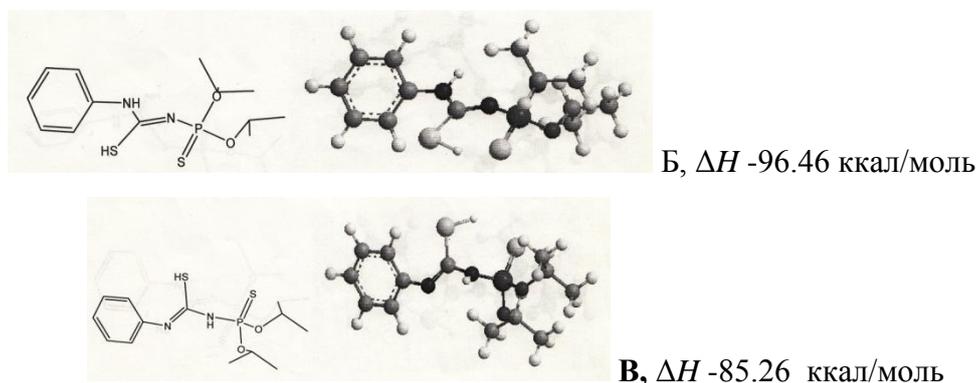
и двух таутомерных форм Б [$>P(S)-N^2=C(SH)-N^1H-Ph$] и В [$>P(S)-N^2H-C(SH)-N^1-Ph$].

Своеобразие строения двух амидных форм позволило объяснить большую разницу в значениях химических сдвигов протонов N^1H и N^2H ($\Delta\delta$ 2.17 м.д.) в доминирующей форме *EZ* и участии протона N^1H во внутримолекулярном обмене типа $N^1H(EZ) \rightleftharpoons SH(B) \rightleftharpoons N^1H(ZE)$, а протона N^2H - в обмене типа $N^2H(EZ) \rightleftharpoons SH(B) \rightleftharpoons N^2H(ZE)$.

Было также установлено, что в форме *EZ* направление изменения величин химических сдвигов амидных протонов в температурных спектрах ЯМР 1H в интервале 298-193 К одинаково, а в форме *ZE* – противоположно.

Этот факт хорошо объясняется рассмотрением стерических соотношений между протонами N^1H и N^2H в этих формах: в форме *EZ* протоны N^1H и N^2H имеют взаимную *цис*-ориентацию, а в форме *ZE* - *транс*-ориентацию.

Форма Б с учетом большей подвижности протона N^2H предпочтительнее формы В.



В форме Б создается благоприятная ситуация для образования внутримолекулярной водородной связи протона N^2H с атомом серы тиофосфорильной группы ($N^2H \dots S=P$) с замыканием в пятичленный цикл, что не очевидно в форме В.

С.И. Карташов, В.Л. Ушаков, Б.М. Величковский

Национальный Исследовательский Центр «Курчатовский институт», Москва

sikartashov@gmail.com

ТРАКТОГРАФИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ТРАКТОГРАФИЯ В КОГНИТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Представляемая работа направлена на изучение структурных и функциональных связей головного мозга в когнитивных исследованиях путем измерения МР-диффузии.

МР-диффузия определяет направление роста волокон белого вещества, что позволяет определить структурную связанность участков коры друг с другом. Комбинация данного метода с функциональной магнитно-резонансной томографией (фМРТ) позволяет выявить «сети» областей головного мозга, которые связаны напрямую магистральными трактами, участвующие в когнитивной деятельности.

Другое применение диффузионному МРТ – исследование динамики изменения коэффициента диффузии при когнитивных нагрузках [1]. Согласно гипотезе, при передаче нервного импульса от одного участка мозга к другому по аксонным путям (трактам), клетки олигодендроцитов вдоль этих путей изменяются в размерах, тем самым меняя локальную плотность вещества мозга, а соответственно и значение коэффициента диффузии в этой области [2]. Данный метод отличает новый тип получаемой нейрофизиологической информации. Фактически, мы наблюдаем процесс передачи нервного импульса при выполнении мозгом конкретной задачи.

В докладе будут показаны результаты по модельному эксперименту с перебором пальцев, реализованному на основе блоковой парадигмы. Ожидаемая локализация изменения локальной плотности белого вещества головного мозга – моторный тракт. Будет дана оценка получаемых результатов, а также проанализированы перспективные направления развития предлагаемого метода.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФ №14–28–00234

Список литературы

1. René C.W. Mandl. Functional diffusion tensor imaging at 3Tesla / René C.W. Mandl, Hugo G. Schnack, Marcel P. Zwiers, René S. Kahn and Hilleke E.Hulshoff Pol //Frontiers in Human Neuroscience. – 2013. – Т. 7, ст. 817. – С.1-9.
2. Ransom B.R. Activity-dependent shrinkage of extracellular space in rat optic nerve: a developmental study. Ransom B.R., Yamate C.L., Connors B.W. (1985) //J. Neurosci. – 1985. – Т. 5, - С.532–535.

Е.И. Кондратьева, К.Р. Сафиуллин, И.Г. Мотыгуллин, Т.М. Салихов, М.С. Тагиров
Казанский федеральный университет, 420008, Кремлевская 18, Казань, Россия
katarina.kondratyeva@gmail.com

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СВОЙСТВ ТЕРМИЧЕСКИ ОБРАБОТАННОЙ ДРЕВЕСИНЫ

Термически обработанная древесина обладает по сравнению с обычной древесиной рядом уникальных свойств: по сравнению с обычной древесиной термически обработанная древесина обладает улучшенными показателями качества, долговечностью и внешнего вида. Кроме того, известно, что вакуумная сушка позволяет сократить продолжительность сушки при сохранении качества древесины. Данная работа посвящена изучению возможностей методов магнитного резонанса при анализе и контроле различных свойств термически обработанной древесины.

В качестве образцов была использована древесина двух различных пород (береза, дуб). Образцы подвергались термической обработке при помощи вакуумного термошкафа ВТШ-К24-25 при температурах 150° и 220°С. Длительность обработки варьировалась в диапазоне от 40 минут до 8 часов. Контроль влажности образцов проводился специальным измерителем влажности древесины Hydro Condrol и измерениями массы лабораторными весами.

Эксперименты методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) были проведены на спектрометре Varian E-12 X-Band на частоте 9,3 ГГц при комнатной температуре. Во время экспериментов дополнительно были использованы калиброванные метки, позволяющие количественно и качественно сравнивать измеренные спектры ЭПР различных образцов, в которых наблюдался сигнал свободных радикалов различной амплитуды в районе $g = 2.002$.

В экспериментах методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) был использован импульсный ЯМР-спектрометр лабораторного изготовления (НИЛ МРС и КЭ им. С. А. Альтшулера ИФ КФУ). Были проведены измерения времен продольной T_1 и поперечной T_2 релаксации ядер ^1H образцов на частоте 11 МГц при комнатной температуре. Пример зависимости восстановления продольной намагниченности для двух образцов представлен на рисунке 1.

Было установлено, что использование вакуумной сушки ускоряет процесс сушки при использованных температурах почти вдвое. На основе полученных спектров ЭПР можно сделать вывод, что амплитуда сигнала свободных радикалов существенно

зависит от влажности образца: у более влажных образцов амплитуда сигнала слабее [1]. Кроме того, амплитуда сигнала свободных радикалов растёт с увеличением времени термической обработки и её температуры. Однако влияние термической обработки древесины на релаксационные параметры ядер ^1H исследованных образцов не обнаружено. Текущее состояние работы будет представлено в виде стендового доклада.

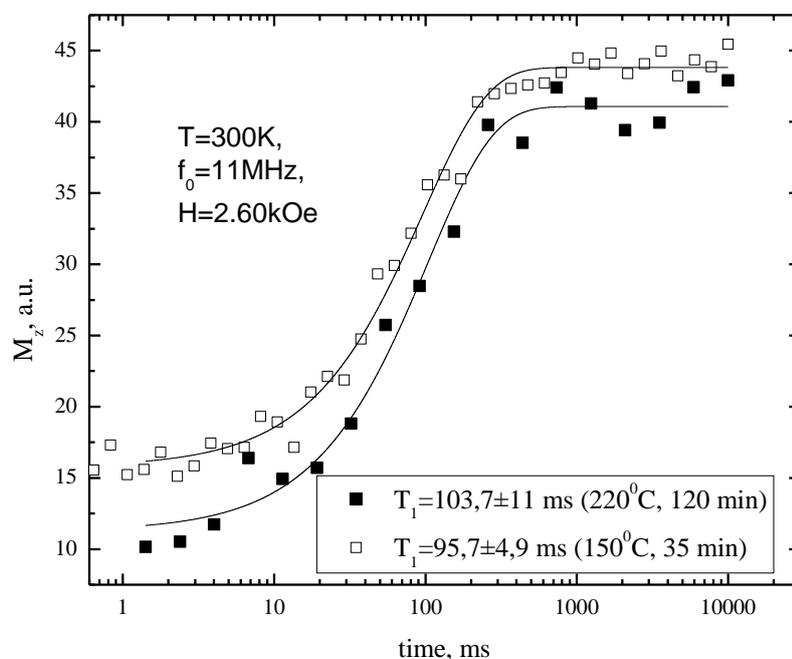


Рисунок 1 - Кривые восстановления продольной намагниченности ядер ^1H в образцах древесины.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список литературы

1. Miha Humar Influence of wood moisture content on the intensity of free radicals EPR signal /

Miha Humar, Ales Straze, Marjeta Sentjunc, Franc Pohleven // Holz als Roh- und Werkstoff - 2006 - v. 64 - p.515-516.

Е.А. Крылова, А.В. Егоров
СПбГУ, Санкт-Петербург
krylovaea2803@mail.ru

ГИДРАТАЦИЯ ДОМЕНА В1 ИММУНОГЛОБУЛИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА L ПО ДАННЫМ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Описание особенностей поведения молекул воды вблизи поверхности белков является одной из важнейших задач в биофизике. Взаимодействие с молекулами воды является одним из основных факторов, определяющих особенности процесса сворачивания белковой цепи и конформационную стабильность биомолекулы. В данной работе, структура гидратного слоя, окружающего В1 домен иммуноглобулин-связывающего белка L (PDB код 1HZ6 [1]), и особенности динамики молекул воды у поверхности биомолекулы были исследованы с помощью метода молекулярной динамики.

Для расчетов использовался программный пакет *MDynaMix* v.5.0 [2]. Модельная система состояла из 1 молекулы белка (63 аминокислотных остатка, 963 атома) и 7404 молекул воды в прямоугольной ячейке (исходный размер $68\text{\AA}\times 68\text{\AA}\times 54\text{\AA}$) с периодическими граничными условиями. Для описания молекул воды была выбрана SPC/E модель [3]. Для моделирования взаимодействия молекулы воды с атомами молекулы белка использовался потенциал, предложенный Корнеллом с соавторами [4]. Геометрия модельных молекул сохранялась при помощи алгоритма SHAKE. Моделирование проводилось в изотермо-изобарическом (NPT) ансамбле при давлении в 1 атм. и температуре 25°C . Температура и давление поддерживались постоянными с помощью термостата-баростата Хувера. Уравнения движения решались методом Верле с шагом 2.0 фс, потенциалы кулоновских взаимодействий рассчитывались с помощью метода Эвальда. Время уравнивания модельной системы составило 30 пс, время моделирования – 250 пс.

По данным моделирования были определены форма и размер гидратного слоя для В1 домена иммуноглобулин-связывающего белка L. Также, по стандартной методике, предложенной в работе [5], было оценено время пребывания молекул воды вблизи каждого из аминокислотных остатков. На основании полученных данных

проведен анализ особенностей структуры гидратного слоя и подвижности молекул воды на различных участках поверхности молекулы белка.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 13-03-01073-а).

Список литературы

1. Structures of the B1 domain of protein L from *Peptostreptococcus magnus* with a tyrosine to tryptophan substitution / J. W. O'Neill, D. E. Kim, D. Baker, K. Y. J. Zhang. // *Acta Cryst. D*, 2001, Vol. 50, p.480-487 .
2. MDynaMix - A scalable portable parallel MD simulation package for arbitrary molecular mixtures / A. P. Lyubartsev, A. Laaksonen. *Comp. Phys. Comm.* // 2000, Vol. 128, p.565-589.
3. The Missing Term in Effective Pair Potentials / H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, T. P. Straatsma. // *J. Phys. Chem.*, 1987, Vol. 91, p.6269-6271.
4. A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules / W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, et al. // *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, Vol. 117, p.5179-5197.
5. Hydration and Mobility of Ions in Solution / R. W. Impey, P. A. Madden, I. R McDonald. // *J. Phys. Chem.*, 1983, Vol. 87, p.5071-5083.

А.В. Лекарь, Е.В. Максименко, О.В. Филонова, С.Н. Борисенко, Е.В. Ветрова,
Н.И. Борисенко
НИИ физической и органической химии ЮФУ, г. Ростов-на-Дону,
пр. Стачки 194/2
boni@ipoc.rsu.ru

**ЭКСТРАКЦИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОДАМИ ЯМР И ХРОМАТО-
МАСССПЕКТРОМЕТРИИ ОСНОВНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ШЕЛУХИ
КРАСНОГО ЛУКА**

Цель работы состояла в определении полифенолов экстрактов из шелухи красного лука (Red Baron) в среде субкритической воды (СБВ) методами ЯМР и ВЭЖХ-МС. Предлагаемая методика экстракции базируется на подходе, ранее подробно описанном в работе авторов [1].

В полученном экстракте шелухи красного лука [2], помимо рутинозидов (кверцетин-3-О-галактозид-7-О-глюкозида, кверцетин-3-О-галактозида, изорамнетина, кверцетина), были идентифицированы и другие фенольные компоненты, такие как гликозиды производных флаванон-3-олов, типа дигидрокверцетина, антоцианы.

Идентификация продуктов реакции выполнена методами ЯМР и ВЭЖХ-МС. Эксперимент в СБВ выполнен способом, аналогичным описанному ранее в работе [2]. Исследование методом ВЭЖХ проводилось на жидкостном хроматографе «Agilent 1200». Масс-спектры получены с использованием масс-спектрометра «Bruker Daltonics micrOTOF-Q» с ионизацией электрораспылением. Идентификация продуктов реакции выполнена также методами ЯМР (спектрометр Varian, 600 MHz, растворитель DMSO) и ИК (Varian 3100FT-IR Exclibur Series с использованием метода НПВО).

Хроматографический пик с $RT=6,1$ минуты регистрируется в масс-спектрах в виде пика с m/z 627.05, что соответствует протонированному иону дигликозида кверцетина. Пик с m/z 465.02, выходящий на хроматограмме при $RT=22,2$ минуты, в свою очередь, отвечает галактозидному моногликозиду кверцетина ($MW=464.3763$; $C_{21}H_{20}O_{12}$). Пик с $RT=29,5$ минут дает в масс-спектре сигнал с m/z 479.0269, что соответствует протонированному иону моногликозида изорамнетина. Пик выходящий 71,0 минуте имеет в масс-спектре сигнал с m/z 303.00, соответствующий

протонированному иону кверцетина.

Работа выполнена при финансовой поддержке внутреннего гранта Южного федерального университета № 213.01-2014/005ВГ и с использованием оборудования центра коллективного пользования «Молекулярная спектроскопия» НИИ ФОХ ЮФУ.

Список литературы:

1. Tikhomirova K.S. Synthesis of glycyrrhetic acid by hydrolysis of licorice root extract in subcritical water / K.S. Tikhomirova, A.V. Lekar, S.N. Borisenko, E.V. Vetrova, N.I. Borisenko and V.I. Minkin // Russian Journal of Physical Chemistry B. - 2010. - V. 4, No. 7. - P. 1125-1129.
2. Lekar A.V. Extraction of bioflavonoid mixture from onion husk by subcritical water / A.V. Lekar, O.V. Filonova, S.N. Borisenko, E.V. Maksimenko, E.V. Vetrova, N.I. Borisenko and V.I. Minkin // Russian Journal of Physical Chemistry B. - 2013. - V. 7. No. 7. - P. 829-836.

А.Н. Лобов, А.И. Попцов, Е. Ю. Панкратьев, Р.М. Султанова, Л.В. Спирихин.

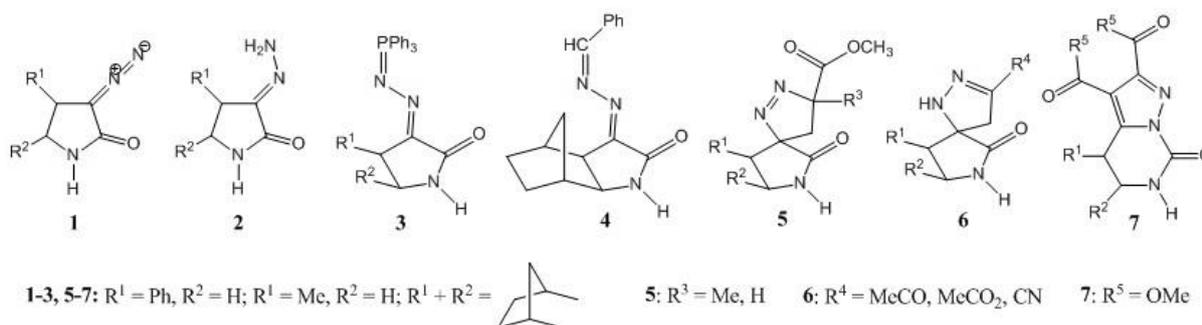
Уфимский Институт химии РАН, г. Уфа

lobovan@anrb.ru

СТРУКТУРА ДИАЗОПИРРОЛИДОНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^{15}N

Диазокарбонильные соединения находят широкое применение в направленном органическом синтезе, и это, в первую очередь, объясняется их уникальной реакционной способностью. С их помощью можно синтезировать органические соединения практически любых классов - от высоконапряженных структур и малых циклов до сложных гетероциклических соединений и биологически активных веществ. В настоящее время одним из важнейших методов изучения азотсодержащих соединений является спектроскопия ЯМР ^{15}N , позволяющая проводить как исследования пространственного и электронного строения, так и предсказание реакционной способности азотсодержащих соединений.

На основе 3-аминопирролидонов, кипячением хлороформного раствора с *изо*-амилнитритом в присутствии ~15 мол.% ледяной уксусной кислоты были получены диазопирролидоны, на основе которых в ходе трансформаций были получены исследуемые соединения **1-7** [1, 2].



При работе с конденсированными циклами и спиросочленёнными гетероциклическими соединениями анализ химических сдвигов ^{13}C не всегда информативен. Анализ литературных данных показал, что данные по химическим сдвигам ^{15}N диазосоединений, пиразолинов и гидразонов очень немногочисленны и разрознены. Вместе с тем широкая шкала химических сдвигов ^{15}N приводит к тому, что разные структурные типы атомов азота имеют характеристичные неперекрывающиеся

диапазоны химических сдвигов, что позволяет однозначно определить класс соединения. Инверсные гетероядерные корреляционные эксперименты позволяют ускорить и упростить процесс установления структуры соединений, особенно в случае перегруппировок, образования неожиданных продуктов и смесей.

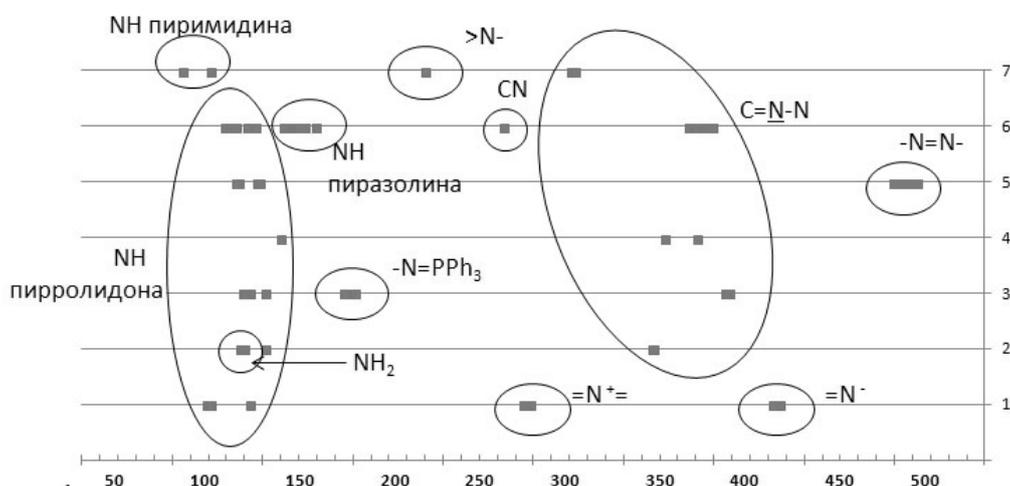


Рисунок 1. Области химических сдвигов ^{15}N для полученных классов соединений.

В данной работе на основе экспериментальных данных определены области химических сдвигов ^{15}N для различных классов соединений: диазопирролидоны (1), гидразоны (2), фосфазины (3), диазины (4), Δ^1 -спиропиразолины (5), Δ^2 -спиропиразолины (6), содержащие пирролидоновый фрагмент, а также пирразоло[1,5-с]пириимидины (7) (рис. 1).

Список литературы

1. Галина Ю.Р., Лобов А.Н., Султанова Р.М., Спирихин Л.В., Докичев В.А., Супоницкий К.Ю. Молекулярная структура 5-[(трифенилфосфоранилиден)гидразоно]-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан-4-она. // *Журнал структурной химии*. - 2013. - Т.54. - №.2. - С.405-407.
2. Галина Ю.Р., Лобов А.Н., Султанова Р.М., Докичев В.А., Томилов Ю.В. Синтез 3-диазопирролидонов. // *Журнал органической химии*. - 2012. - Т.48. - №.6. – С. 874-876.

Л.Б. Магомедова¹, А.Б. Конов³, П.Л. Падня¹, Б.И. Хайрутдинов^{1,2}, И.И. Стойков¹,
Ю.Ф. Зуев²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет,

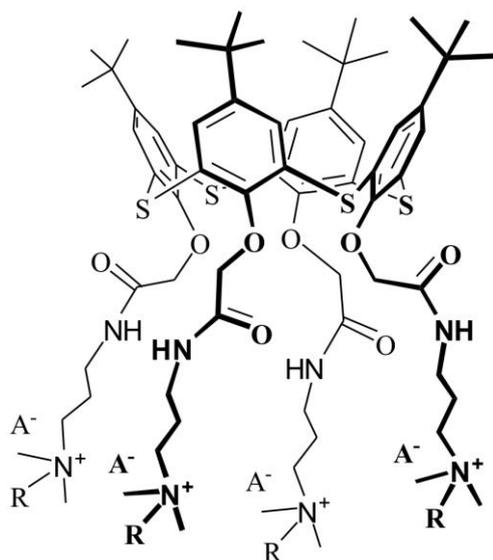
²Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН,

³Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН,

dusiasparrow@yandex.ru

ЯМР ДИФФУЗОМЕТРИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ *n*-ТРЕТ-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА

Дизайн водорастворимых синтетических рецепторов в последние годы привлекает пристальное внимание исследователей в связи с открывающимися широкими перспективами для создания новых биомиметических систем. Ведутся исследования по созданию соединений, которые, подобно природным рецепторам и ферментам, смогут распознавать катионы металлов, белковые поверхности и органические вещества. В качестве молекулярной платформы для создания рецепторных структур часто используют каликс[4]арены. Эти соединения за счет гидрофобных взаимодействий способны заключать небольшие молекулы в свои молекулярные полости и образовывать комплексы типа «гость-хозяин».



Возможность легкой функционализации и конфигурационное многообразие каликсаренов позволяют конструировать макромолекулы, способные к распознаванию различных субстратов и к самоорганизации в супрамолекулярные ансамбли. Сами по себе каликсарены не растворяются в воде, что ограничивает их использование. Введение различных заряженных фрагментов, таких как четвертичные аммонийные, карбоксильные, сульфатные группы, позволяет повысить растворимость макроциклов в воде.

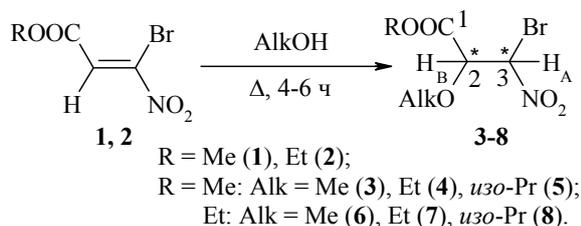
Были получены новые водорастворимые ионные соединения на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированного четвертичными аммонийными группами по нижнему ободу макроцикла, в конфигурации конус. Показано, что для изучаемых каликсаренов в водном растворе наблюдается формирование мицеллярных структур. Структурные особенности полученных агрегатов изучены методами ЯМР диффузометрии и ЯМР спектроскопии.

Макаренко С.В., Байчурин Р.И., Абоскалова Н.И., Берестовицкая В.М.
 Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
 Санкт-Петербург
 kohrgpu@yandex.ru

**ОДНО- И ДВУМЕРНЫЕ МЕТОДИКИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ^1H И ^{13}C
 В ИЗУЧЕНИИ СТРОЕНИЯ АЛКИЛ-2-АЛКОКСИ-3-БРОМ-3-
 НИТРОПРОПАНОАТОВ**

Высокая и многоплановая реакционная способность *гем*-галогеннитроэтенон открывает широкие перспективы синтеза на их основе разнообразно построенных, в том числе практически значимых органических веществ [1-3].

Яркие представители *гем*-галогеннитроэтенон – 2-алкоксикарбонил-1-бром-1-нитроэтенон (**1**, **2**) легко в отсутствие оснований присоединяют алифатические спирты (метанол, этанол, *изо*-пропанол) путем кипячения их спиртовых растворов, образуя продукты алкоксилирования – алкил-2-алкокси-3-бром-3-нитропропаноаты (**3-8**) с выходами до 74%.



Полученные соединения (**3-8**), очищаемые методом колоночной хроматографии на силикагеле, представляют собой маслообразные вещества, которые по данным спектроскопии ЯМР ^1H представляют собой смеси двух диастереомеров *a* и *b* (диастереомерами *a* названы изомеры с более сильнополюсным расположением дублетов метиновых протонов H_A и H_B с $^3J_{\text{AB}}$ 7.9-8.6 Гц, а диастереомерами *b* – изомеры с их (H_A , H_B) более слабополюсным расположением и с $^3J_{\text{AB}}$ 3.8-4.5 Гц).

Два хиральных центра в молекулах продуктов (**3-8**) обуславливают проявление в спектрах ЯМР ^1H у протонов соседних с ними групп эффекта диастереотопии (рис. 1).

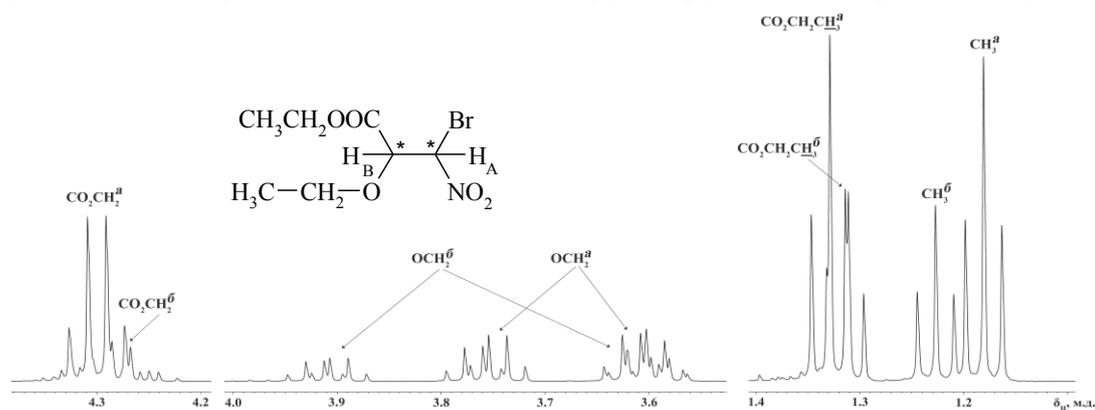


Рисунок 1. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения (**7**) в растворе CDCl_3 .

Так, в спектрах ЯМР ^1H соединений (**4**, **7**), метиленовые протоны этоксигруппы при C^2 атоме регистрируются в виде двух дублетов кватрето в областях 3.59-3.61 и 3.76-3.91 м.д. (3J 7.0, 2J 9.2 Гц) вследствие их диастереотопности (рис. 1), что согласуется с результатами COSY экспериментов, полученных для этих веществ (рис. 2).

В спектрах ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ алкоксибромнитропропаноатов (**3-8**) сигналы C^2 и C^3 диастереомеров *a* проявляются удаленно друг от друга, а в случае диастереомеров *b* – сближенно. Следует отметить, что принятое отнесение сигналов в спектрах изучаемых веществ (**3-8**) надёжно подтверждено результатами гетерокорреляционных экспериментов (^1H - ^{13}C HMQC и ^1H - ^{13}C HMBC) (рис. 3).

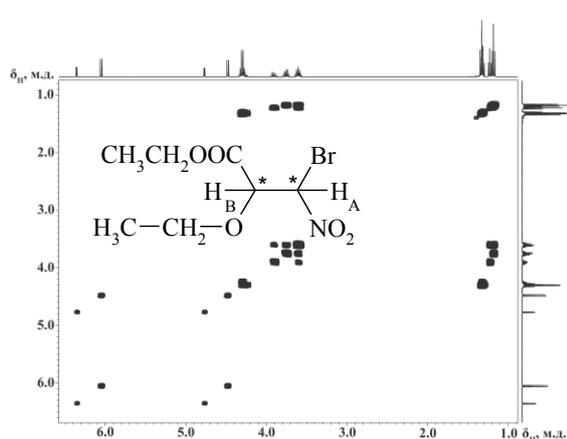


Рисунок 2. Спектр ЯМР ^1H - ^1H COSY соединения (**7**) в растворе CDCl_3 .

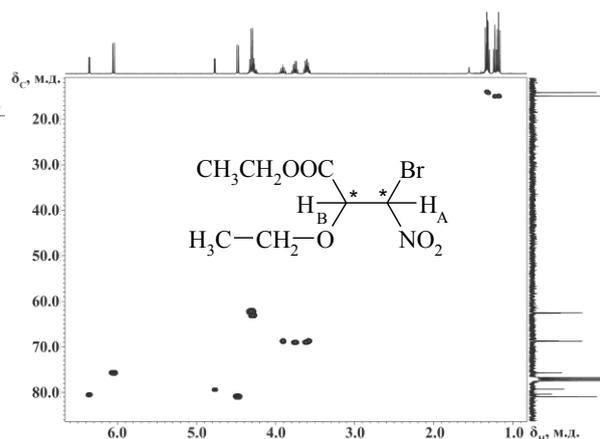


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^1H - ^{13}C HMQC соединения (**7**) в растворе CDCl_3 .

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.

Спектральные исследования проведены с использованием оборудования Центра коллективного пользования факультета химии РГПУ имени А.И. Герцена (www.kohrgpu.ru).

Список литературы

1. Perekalin V.V. Nitroalkenes. Conjugated Nitrocompounds / V.V. Perekalin, E.S. Lipina, V.M. Berestovitskaya, D.A. Efremov. Chichester: John Wiley and Sons. - 1994. - 265 p.
2. Soengas R.G. Recent Developments in the Chemistry of *gem*-Halonitro Compounds / R.G. Soengas, R.C. Acúrcio, A.M.S. Silva // Eur. J. Org. Chem. 2014. - N 29. - P. 6339-6359.
3. Fabbretti A. The antibiotic Furvina® targets the P-site of 30S ribosomal subunits and inhibits translation initiation displaying start codon bias / A. Fabbretti, L. Brandi, D. Petrelli, C.L. Pon, N.R. Castañedo, R. Medina, C.O. Gualerzi // Nucleic Acids Research. 2012. - Vol. 40. - N. 20. - P. 10366.

С.Ш. Мамадазизов, Г.С. Куприянова

Балтийский Федеральный Университет им. И. Канта, г. Калининград

galkupr@yandex.ru, sultonazar@outlook.com

ЯКР В 5-АМИНОТЕТРАЗОЛЕ МОНОГИДРАТЕ



Метод ядерного квадрупольного резонанса является одним из эффективных методов идентификации молекулярных соединений, так как частота ЯКР непосредственно связана с градиентом электрического поля на ядре. Метод ЯКР может конкурировать по определению молекулярной структуры кристаллических тел, изучению полиморфных структур с такими методами как рентгеновская дифракция, инфракрасная фурье-спектроскопия, ядерный магнитный резонанс. Разработано ряд методик ЯКР, нашедших применение для обнаружения взрывчатых веществ, идентификации лекарственных препаратов [1]. В последние годы значительный интерес вызывает исследование производных тетразола, которые привлекают к себе внимание, как высоко азотистые соединения для использования в качестве компонента ракетных топлив, смесевых взрывчатых веществ, а также как удобный исходный продукт для синтеза других производных тетразола. В работах [2,3] были определены частоты ЯКР ряда производных тетразола, которые были синтезированы на факультете химии и биологии в Мюнхенском университете, а также представлены данные о температурной зависимости частот и данные по временам релаксации T_1 .

Целью данной работы является поиск идентификационных признаков, которые бы легли в основу диагностики изоморфных структур производных тетразолов, а также позволили бы различить препараты различных производителей. В работе представлены исследования методом ^{14}N ЯКР 5-аминотетразола моногидрата (5-АТМ) 97% чистоты, проведенные на импульсном ЯКР - спектрометре Testmag Apollo с программным обеспечением TNMR. Обнаружены частоты ЯКР от ядер ^{14}N 5 неэквивалентных атомов азота в области частот от 2,81 МГц до 3,7 МГц. Особое внимание уделено изучению молекулярной динамики структур. Ранее было обнаружено, что время продольной релаксации T_1 для ряда производных тетразолов

находятся в диапазоне от долей секунд до 12 секунд при 300К и может превышать 100 с при 77К. Достаточно медленный процесс релаксации значительно затрудняет накопление сигнала, снижает чувствительность метода ЯКР и его практическую значимость. Более детальное изучение релаксации в 5-АТМ важно не только с точки зрения понимания механизмов, влияющих на релаксацию, но также для разработки более эффективного метода повышения чувствительности при регистрации сигналов ЯКР. Массив релаксационных данных, полученных в ходе экспериментов инверсия-восстановление, обрабатывался методом обратного преобразования Лапласа. Было обнаружено, распределения времен продольной релаксации сигналов на частотах 3,7 МГц и 3,61 МГц и 2.81 МГц, отнесенных к кольцевым азотам, имеет бимодальный характер (Рис.1). В работе обсуждаются причины многокомпонентного распада.

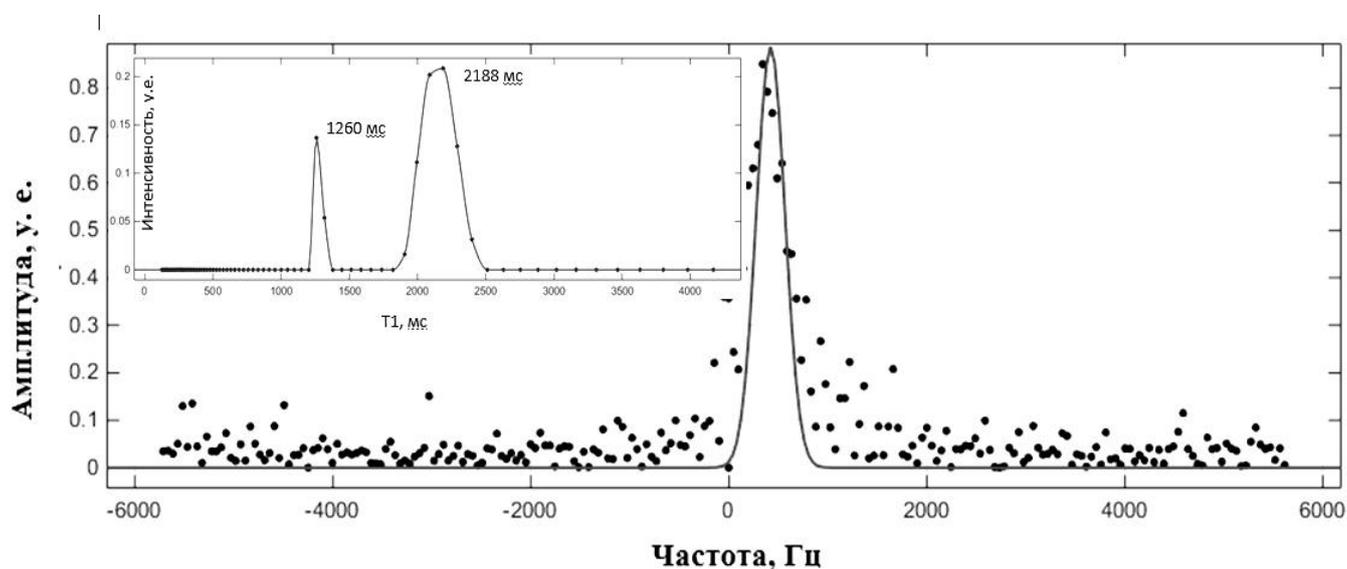


Рисунок 1. Сигнал ^{14}N ЯКР на частоте 3.7 МГц. Во вставке представлено распределение времен релаксации T_1 .

Список литературы

1. J.Barras, D.Murnane, K.Althorfer, S.Assi, M.D.Rowe, I.J.F.Poplett, G.Kyriakidou, J.A.S.Smith. *Anal.Chem.* 85, 2746-2753 (2013)
2. J. Pirnat, J. Luznik, V. Jazbinsek.: *Chemical Physics* 364, 98-104 (2009)
3. S. Begus, V. Jazbinsek, J. Pirnat.: *Journal of Magnetic Resonance* 247, 22-30 (2014)

К.К. Мамедгасанов
СПбГУ, Санкт-Петербург
kera_razin@mail.ru

СТРУКТУРА И ДИНАМИКА ИОННОЙ ЖИДКОСТИ 1-Н-ОКТИЛ-3-МЕТИЛИМИДАЗОЛИЯ ХЛОРИД В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

Ионные жидкости (ИЖ) интенсивно изучаются с 1990-х годов [1]. Соли алкил-имидазолия являются одним из наиболее важных классов ИЖ и привлекают большое внимание исследователей. Как и в классических поверхностно-активных веществах, катион 1-алкил-3-алкил'-имидазолия обладает выраженными амфифильными свойствами. Их самоорганизация в чистом веществе и в растворах подтверждена экспериментально [2].

Целью данной работы явилось изучение молекулярной структуры, динамики, взаимного расположения молекул (ионов) водного раствора ИЖ 1-н-октил-3-метилямидазолия хлорида (C8mimCl) методом молекулярной динамики (МД). Данные по коэффициенту диффузии сравнивались с данными ЯМР. Моделирование соли C8mimCl в воде проводилось при её концентрации 0,9 моль/л, что примерно в 4 раза выше критической концентрации мицеллообразования (ККМ). В работе проанализированы конформации молекул, показана возможность образования мицелл, определены вероятные позиции ионов Cl⁻ и молекул воды вокруг C8mim⁺, вычислены коэффициенты диффузии компонентов раствора.

Первоначально модель C8mimCl была создана на основе квантовохимических расчетов в программе GAMESS [3]. Использовался метод теории функционала плотности с гибридным функционалом B3LYP и набором базисных функции 6-311G**++. Была оптимизирована геометрия как изолированного катиона C8mim⁺, так и нейтральной системы C8mimCl. На рисунке показаны две оптимальные позиции аниона хлора относительно положительно заряженного фрагмента имидазолия: он может находиться в плоскости кольца напротив 2 или 4 атома углерода. Для моделирования МД были вычислены частичные заряды на атомах (см. таблицу), которые отличаются в трех системах не более чем на 0,1|e⁻|. Средние значения были использованы в моделировании МД совместно с потенциалами OPLS-AA [4].

Модельная система состояла из 64 ионных пар и 3968 молекул воды. Использовался ансамбль NVT при температуре 25°C и среднем давлении 1 атм.

В течение 2 нс после начала моделирования из раствора образовалась мицелла, которая существовала в течение последующих 4 нс моделирования. Вычисленные коэффициенты диффузии составляют: вода – $(1,42 \pm 0,03) \times 10^{-9}$ $[(2,0 \pm 0,1) \times 10^{-9}]$ м²/с,

$C8mim^+$ – $(0,020 \pm 0,005) \times 10^{-9}$ [$(0,13 \pm 0,06) \times 10^{-9}$] m^2/c , Cl^- – $(0,45 \pm 0,05) \times 10^{-9}$ m^2/c . В квадратных скобках указаны экспериментальные данные в системе тяжелая вода–ИЖ при концентрации 1,5 ККМ, полученные методом ЯМР.

Таблица. Частичные заряды на атомах центрального фрагмента иона $C8mim^+$. Указаны заряды при расположении иона Cl^- напротив атомов C_2 и C_4 (см. рисунок), а также в изолированном ионе $C8mim^+$. Заряд приведен в единицах модуля заряда электрона $|e^-|$.

Атомы	Cl^- напротив C_2	Cl^- напротив C_4	Изолированный ион
N1	-0.58	-0.48	-0.47
C2	+0.42	+0.48	+0.47
N3	-0.46	-0.49	-0.51
C4	+0.12	+0.16	+0.21
C5	-0.07	-0.11	-0.05
H2	+0.35	+0.21	+0.22
H4	+0.17	+0.25	+0.19
H5	+0.18	+0.18	+0.19
Cl	-0.81	-0.85	

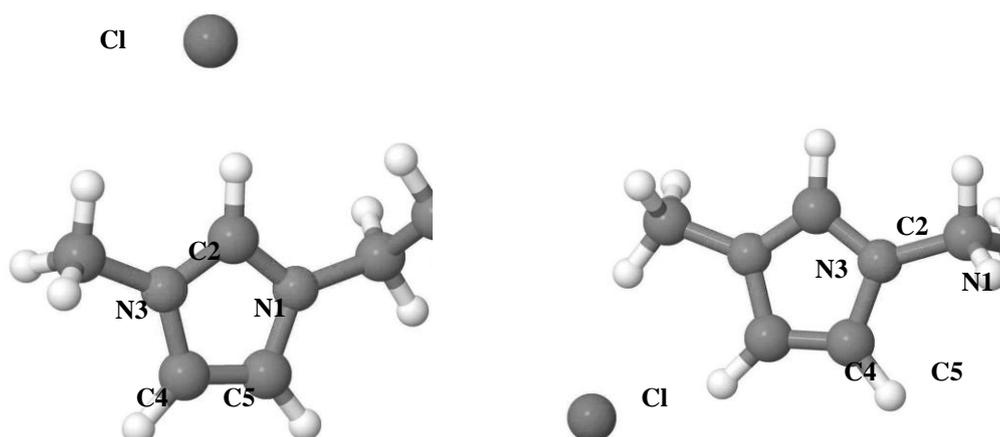


Рисунок. Две возможные энергетически выгодные позиции Cl^- около кольца имидазолия в $C8mim^+$: напротив атома углерода 2 (слева) и 4 (справа).

Список литературы

1. J.S. Wilkes, M.J. Zaworotko // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, vol. 13 (1992), p. 965.
2. J.N.A. Canongia Lopes, A.H. Padua // *J. Phys. Chem. B*, vol. 110 (2006), p. 3330.
3. M. S. Gordon, M. W. Schmidt. *Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later* / in "Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years" C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria (editors). – Elsevier, Amsterdam, 2005. Pp. 1167-1189.
4. W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives // *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 118 (1996), p. 11225.

Г.В. Мамин, А.А. Родионов, М.С. Тагиров
Казанский (Приволжский) федеральный университет
Alexander.Rodionov@kpfu.ru

ЭПР ИССЛЕДОВАНИЯ ОРИЕНТИРОВАННОГО АЭРОГЕЛЯ

С развитием технологий получения аэрогелей высокой пористости исследования системы « ^3He -аэрогель» вызывают постоянный интерес, нити аэрогелей в этом случае выступают в роли протяженных примесей, которые способны оказать влияние на свойства фаз сверхтекучего ^3He [1]. Сильная анизотропия аэрогеля может изменять пространственную структуру параметра порядка [2]. Согласно теории, в системе « ^3He -анизотропный аэрогель» может наблюдаться полярная сверхтекучая фаза или АВМ фаза с полярным искажением, которые не реализуются в объемном ^3He [3].

Методами стационарного ЭПР X-диапазона исследовались образцы анизотропного (ориентированного) аэрогеля на основе оксида алюминия Al_2O_3 , произведенные фирмой ANF Technologie Ltd (Таллин, Эстония). Аэрогель состоит из нитей 5-10 нм, расстояние между которыми составляет 70-80 нм, нити расположены практически параллельно друг другу. Плотность аэрогеля составляет 87 мг/см³, диаметр нитей – 5-10 нм, расстояние между нитями порядка 50-80 нм. В исходных образцах аэрогеля, не подвергнутых рентгеновскому облучению, в спектрах ЭПР линии не наблюдались. В результате рентгеновского облучения при комнатной температуре в спектрах ЭПР аэрогеля возникает неоднородно уширенная линия с g-фактором $g=2.0045$ (рис.1). Ширина линии ЭПР составляет $dH_{pp} = 62$ Гс, форма линии имеет сложную структуру, состоящую из нескольких слабо разрешенных пиков. Было установлено, что ориентация волокон аэрогеля относительно приложенного внешнего магнитного поля практически не влияет на форму линии индуцированного ЭПР сигнала.

Исследовано время жизни индуцированных парамагнитных центров, дающих вклад в широкую линию ЭПР (рис.1). Распад центров изучался в течении месяца, все это время образцы хранились при комнатной температуре. Так же как и в случае нашего ЭПР исследования изотропного аэрогеля [4], в распаде парамагнитных центров можно выделить два участка рекомбинации – быстрый ($T_{fast} = 14 \pm 1$ часов) и

медленный ($T_{\text{slow}} = 52 \pm 2$ дней). На быстром участке концентрация парамагнитных центров уменьшается на треть за трое суток, после чего концентрация парамагнитных центров изменяется более медленно.

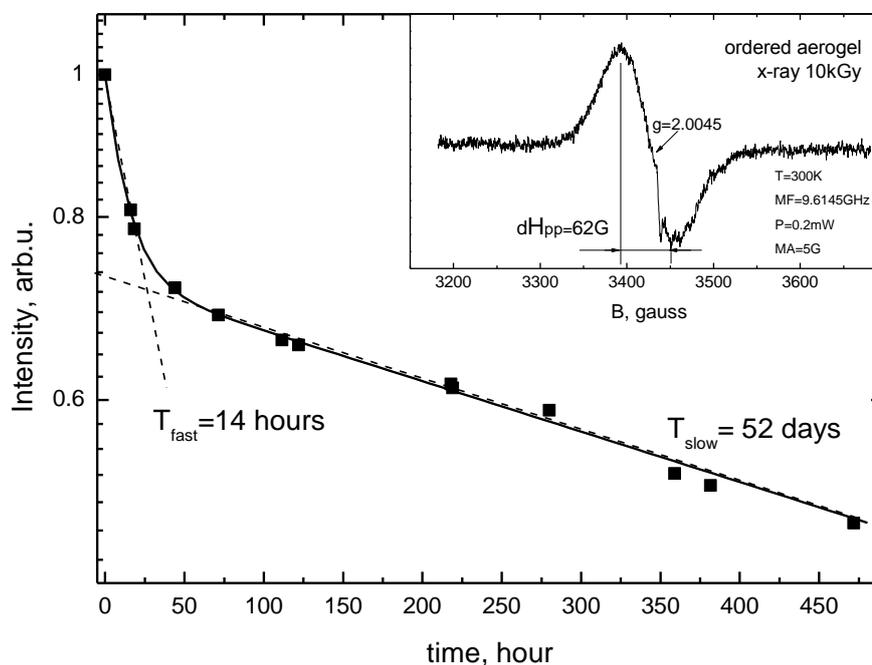


Рисунок 1. Эволюция интенсивности сигнала ЭПР, связанная с рекомбинацией индуцированных парамагнитных центров в ориентированном аэрогеле.

Список литературы

1. Porto, J.V. Superfluid ^3He in Aerogel / J.V. Porto and J.M. Parpia // Phys. Rev. Lett. – 1995. – Vol.74. - P.4667-4670.
2. Askhadullin R.Sh. Phase diagram of superfluid ^3He in "nematically ordered" aerogel / R.Sh. Askhadullin, V.V. Dmitriev, D.A. Krasnikhin P.N. Martynov, A.A. Osipov, A.A. Senin, A.N. Yudin // JETP Lett. – 2012. – Vol. 95. – P.326-333.
3. Aoyama, K. Pairing states of superfluid ^3He in uniaxially anisotropic aerogel / K. Aoyama, R.Ikeda // Phys. Rev. B. – 2006. – Vol.73. – P.060504.
4. Мамин Г.В. ЭПР радиационно-индуцированных парамагнитных центров в аэрогеле / Г.В. Мамин, А.А. Родионов, М.С. Тагиров, Д.А. Таюрский, Н. Малдерс // Письма в ЖЭТФ. – 2008. – том 88, вып 4. – С.281-285.

A.B.Mantsyzov¹, P.M.Ivantcova², K.V.Kudryavtsev², V.I.Polshakov¹

¹ Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation

² Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991, Russian Federation
mants@inbox.ru

SOLUTION NMR STRUCTURES OF β -PROLINE ALTERNATING HOMOOLOGOMERS

It has been demonstrated that β -peptides can adopt stable conformations resemble those of natural peptides, however, difference in the structure of the main chain chiral centers makes β -peptides inherently resistant to the proteolysis mediated by natural enzymes [1]. These peculiar properties of β -peptide molecules turn it to be very attractive objects for the drug design.

Recently novel β -proline homooligomers made of 5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate monomeric units has been synthesized [2]. Steric control over the cycloaddition reaction allowed to synthesize well-defined oligomers with a distinct alteration of pyrrolidine ring stereogenic centers between adjacent monomeric units (Figure 1). Anticancer activity against hormone-refractory prostate cancer cell line PC-3 was demonstrated for several alternating β -peptides of types A and B [3]. These findings rationalize detailed structural studies aiming to collect information for peptide's bioactivity enhancement.

Here we present a solution-NMR study of the novel β -proline oligomers. Installation of the bulky phenyl ring at C α position and the ester group at C δ results in formation of several conformers differ due to the peptide bonds isomerization. Sufficient number of NMR-derived constraints collected allowed us to determine high-resolution structures for the observed conformers of tetramer A and pentamer B.

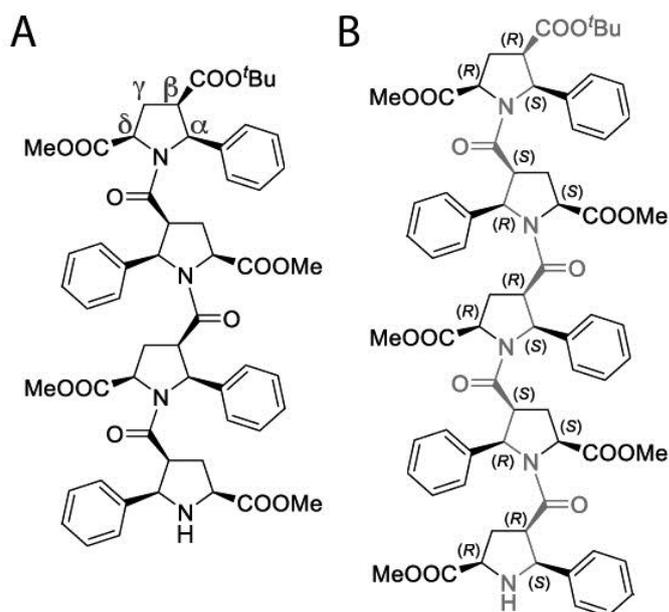


Figure 1. Structural formulas for tetramer (A) and pentamer (B). Nomenclature of pyrrolidine ring carbons is pointed by Greek letters on the structure A. Absolute configurations of stereogenic centers are emphasized for the pentamer B.

Bibliography

1. Seebach D. Beta-Peptides: Synthesis by Arndt-Eistert Homologation with Concomitant Peptide Coupling. Structure Determination by NMR and CD Spectroscopy and by X-Ray Crystallography. Helical Secondary Structure of a Beta-Hexapeptide in Solution and its Stability towards Pepsin / D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kuhnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer // *Helv. Chim. Acta.* - 1996. - V. 79, p. 913–941.
2. Kudryavtsev K. V. Alternating asymmetric self-induction in functionalized pyrrolidine oligomers / K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Brase // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2013. - V. 52, p. 12736-12740.
3. Kudryavtsev K. V. Structural studies and anticancer activity of a novel class of β -peptides, *Chem* / K. V. Kudryavtsev, C.-C. Yu, P. M. Ivantcova, V.I. Polshakov, A. V. Churakov, S. Brase, N. S. Zefirov, J.-H. Guh // *Asian. J.* - 2015. - V.10, p. 383-389.

И.Г. Мершиев, Г.С. Куприянова
Балтийский федеральный университет имени И. Канта
IMershiev@kantiana.ru

СПЕКТРОСКОПИЯ ЯКР ^{14}N СО СТОХАСТИЧЕСКИМ ВОЗБУЖДЕНИЕМ

Одним из экспериментальных методов спектроскопии магнитного резонанса является метод стохастического возбуждения, предложенный Р. Эрнстом одновременно с методом импульсной спектроскопии ЯМР [1]. В основе метода лежит воздействие на спиновую систему псевдослучайным сигналом малой пиковой амплитуды. Импульсный отклик системы на воздействие затем вычисляется кросс-корреляцией входной псевдослучайной последовательности и функции отклика спиновой системы. Преобразование Фурье от функции кросс-корреляции даёт амплитудный спектр сигнала. Обычно стохастический эксперимент реализуется в дискретном варианте, где отклик спиновой системы записывается в периодах между воздействием коротких импульсов со случайной амплитудой или фазой [2]. Использование псевдослучайных возбуждающих последовательностей позволяет проводить когерентное накопление сигнала так же, как в импульсном эксперименте.

Целью данной работы является экспериментальная проверка возможности использования стохастической спектроскопии ядерного квадрупольного резонанса на ядрах азота ^{14}N . Частота ЯКР зависит от градиента электрического поля ядра и является индивидуальной для каждого соединения. Это позволяет использовать ЯКР-спектроскопию для структурных исследований в твердых телах, а также для идентификации веществ, содержащих квадрупольные ядра. Эксперимент был выполнен на импульсном ЯКР-спектрометре Tescmag Apollo. В качестве возбуждающей последовательности использовалась 15-битная двоичная М-последовательность длиной 32676 символа. Амплитуда отдельного импульса оставалась постоянной, при этом осуществлялась модуляция фазы импульса с шагом в 180° в зависимости от символа последовательности. Продолжительность отдельного импульса в последовательности соответствовала длительности 90-градусного импульса в образце, при этом амплитуда воздействия была уменьшена на 20 дБ относительно импульсного эксперимента. В качестве образца использовался порошок NaNO_2 , выбранная частота резонанса составляла 3.606 МГц.

Так как частота Найквиста для функции кросс-корреляции зависит от периода следования возбуждающих импульсов, ширина наблюдаемого в стохастическом

эксперименте спектра будет зависеть от «мёртвого времени» датчика [3]. В нашем случае оно составляло 200 мкс., что соответствует полосе частот в 5 кГц. Для сравнения на рис. 1 показаны результаты импульсного и стохастического экспериментов для одного и того же образца NaNO_2 .

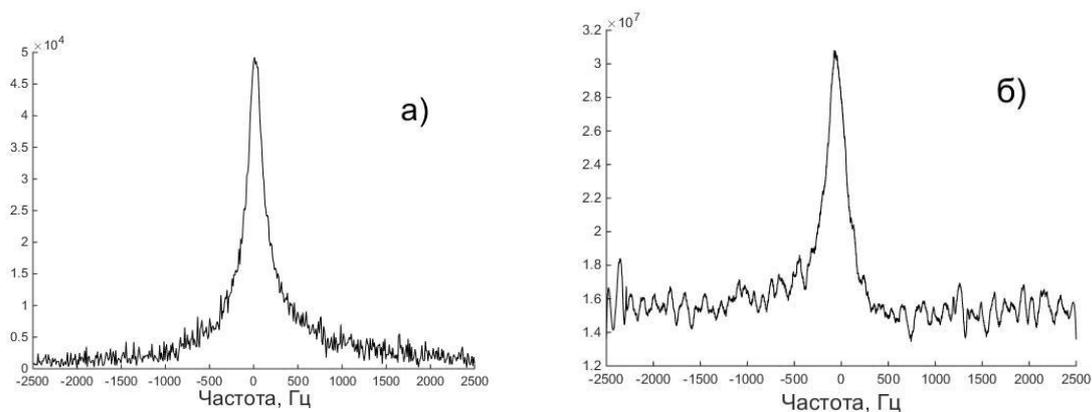


Рисунок 1. Сравнение результатов экспериментов: а) импульсный эксперимент, 256 накоплений, продолжительность эксперимента – 80 секунд; б) стохастический эксперимент, 8 накоплений, продолжительность – 3.5 минуты.

Результаты показали, что чувствительность стохастического эксперимента сравнима с импульсным экспериментом при гораздо меньших требованиях к мощности усилителя. Использование такого метода может быть перспективным для установок с широкополосными датчиками магнитного резонанса и датчиками с системой гашения переходных процессов. К сложностям реализации можно отнести то, что эксперимент чувствителен к параметрам входной последовательности, что может привести к появлению систематического шума в функции кросс-корреляции.

Список литературы

1. Ernst R.R., Primas H. Nuclear magnetic resonance with stochastic high-frequency fields. // *Helv. Phys. Acta* 1963. Т. 36. С. 583.
2. Wong S.T. и др. Discrete analysis of stochastic NMR. I // *J. Magn. Reson.* 1990. Т. 87. С. 242–264.
3. Liao M.-Y., Zax D.B. Analysis of Signal-to-Noise Ratios for Noise Excitation of Quadrupolar Nuclear Spins in Zero Field // *J. Phys. Chem.* 1996. Т. 100. № 5. С. 1483–1487

Е.С. Мещерякова, А.Р. Тулябаев, Г.Р. Хабибуллина, Л.М. Халилов

Институт нефтехимии и катализа РАН, Уфа

khalilovlm@gmail.com

СТРУКТУРА АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,5,3-ДИТИАЗЕПАНА ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР

Известно, что азот- и серосодержащие органические соединения обладают широким спектром биологической активности, проявляющие анальгетическое [1], антимикробное [2], а также противотуберкулезное и антиокислительное свойства [3]. На примере нескольких исследований показано, что биологическая активность молекул напрямую зависит от их конформационного строения, входящих в состав биологически активных препаратов [4,5]. В этой связи, получение информации о пространственном строении и стереодинамических эффектах получаемых соединений в растворе представляет особую ценность. Незаменимым инструментом в таких исследованиях чаще всего является спектроскопия ЯМР. В данном сообщении мы приводим описание структуры аминокислотных производных 1,5,3-дитиазепана **1–7** (Рис. 1), перспективных в качестве лекарственных средств, с использованием одно- и двумерных методов ЯМР при комнатной и пониженной температурах.

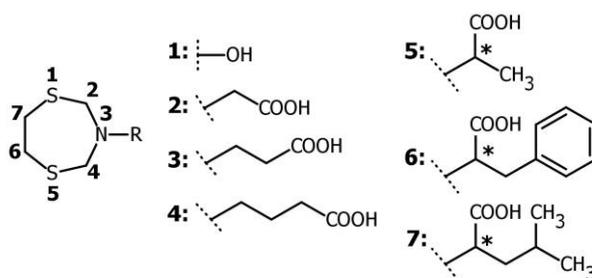


Рисунок 1. Аминокислотные производные 1,5,3-дитиазепана **1–7**. Звездочками отмечены хиральные атомы углерода.

Список литературы

1. Puthiyapurayil P. Synthesis and Biological Activities of a Novel Series of 3,6-Disubstituted-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles Containing Gem-dimethylbenzyl

Moiety / Puthiyapurayil P., Poojary B., Kumar S., Hunnur R. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2011. – V. 48. – P. 998-1005.

2. Moty S. G. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 3,5-Disubstituted-Tetrahydro-2H-1,3,5-Thiadiazine-2-Thione Derivatives / Moty S. G. A. // *Bull. Pharm. Sci., Assiut University.* – 2005. – V. 28. – P. 9-15.

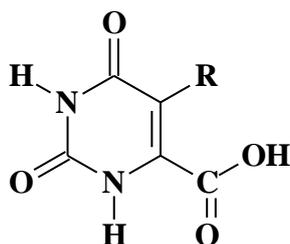
3. Himaja M. Facile Synthesis of 3,6-Disubstituted-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles via Oxidative Cyclization of n-Heteroaryl-Substituted Hydrazones and Their Biological Activity / Himaja M., Prathap K. J., Mali S. V. // *J. Heterocyclic Chem.* – 2012. – V. 49. – P. 823-828.

4. Nishikawa S. Crystal Structure and Conformation of α -Substituted (Z)- and (E)-6-Styrylpurines as Conformer Models / Nishikawa S., Mizuno H., Ohgami N., Tada T., Kumazawa Z., Inagaki M., Kashimura N. // *J. Agric. Food Chem.* – 2000. – V. 48. – P. 5302-5306.

5. Endo Y. Structure–Activity Study of Retinoid Agonists Bearing Substituted Dicarba-closo-dodecaborane. Relation between Retinoidal Activity and Conformation of Two Aromatic Nuclei / Endo Y., Iijima T., Yaguchi K., Kawachi E., Inoue N., Kagechika H., Kubo A., Itai A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – V. 11. – P. 1307-1311.

В.Ю. Мишинкин, О.В. Закирьянова, С.А. Грабовский, Н.Н. Кабальнова, Ю.И. Муринов
Уфимский Институт химии РАН, Уфа
murinov@anrb.ru

**УСТАНОВЛЕНИЕ ДОНОРНЫХ ЦЕНТРОВ 5-АМИНООРОТОВОЙ КИСЛОТЫ
ПРИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИИ С ИОНАМИ МЕДИ(II) В РАСТВОРЕ
ДМСО МЕТОДОМ ¹³C ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ**



R = H - оротовая кислота (ОК)

R = OH - гидроксиротовая кислота (ГОК)

R = NH₂ - аминокротовая кислота (АОК)

Изучение комплексообразования производных оротовой кислоты (ОК, витамин В13) с ионами металлов представляет интерес не только для химии координационных соединений, но и для медицины. Ранее нами было изучено комплексообразование ионов меди(II) с 5-гидроксиротовой кислотой (ГОК) [1], где установление донорных центров лиганда, участвующих в координации с ионами меди(II) проводили с использованием ИК спектроскопии. В данной работе исследовано комплексообразование 5-аминокротовой кислоты (АОК) с ионами меди(II) методами ¹³C ЯМР спектроскопии и рассчитана геометрия комплекса на уровне теории CSGT-PCM(DMSO)-B97-2/pcS-3//B3LYP/6-31+G(d) (m6-31G * для Cu). Для установления донорных центров лиганда, участвующих в образовании донорно-акцепторных связей с ионами меди(II), были записаны спектры ¹³C ЯМР растворов АОК и АОК в присутствии CuCl₂ с молярным соотношением 2:1 в ДМСО-d₆ (таблица 1).

Таблица 1. Химические сдвиги атомов углерода (м.д.) в спектрах ¹³C ЯМР АОК и комплекса Cu(АОК)₂ в ДМСО-d₆

Соединение	δ C(2)	δ C(4)	δ C(5)	δ C(6)	δ C(7)
АОК	147.77	161.40	129.29	109.44	164.55
Cu(АОК) ₂	145.72	160.01	123.05	106.95	158.44
Δδ	-2.05	-1.39	-6.24	-2.49	-6.11

Наибольшие изменения химических сдвигов наблюдаются для C5 и C7 атомов лиганда, что свидетельствует о координации иона меди(II) с атомом азота первичной аминогруппы и карбоксильной группой. В дополнении к экспериментальным

результатам была рассчитана геометрия возможного комплекса АОК с ионами меди(II) (рисунок 1., таблица 2)

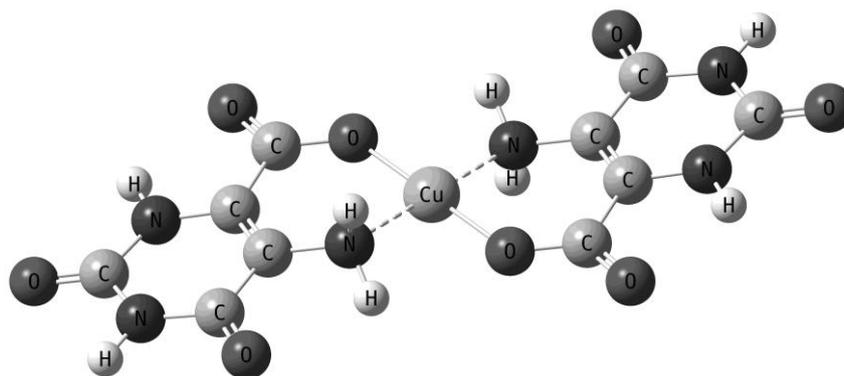


Рисунок 1. Геометрия комплекса ионов меди(II) с АОК.

Таблица 2. Расчетные значения химических сдвигов (м.д.) углеродных атомов АОК и комплекса $\text{Cu}(\text{АОК})_2$ на уровне теории CSGT-PCM(DMSO)-B97-2/pcS-3//B3LYP/6-31+G(d)

Соединение	$\delta \text{C}(2)$	$\delta \text{C}(4)$	$\delta \text{C}(5)$	$\delta \text{C}(6)$	$\delta \text{C}(7)$
АОК	143.91	159.24	130.63	105.93	162.25
$\text{Cu}(\text{АОК})_2$	145.63	160.97	113.41	138.39	159.64
$\Delta\delta_{\text{расч}}^{\text{a}}$	1.72	1.73	-17.22	32.46	-2.61
$\Delta\delta_{\text{эксп.}}^{\text{б}}$	-2.05	-1.39	-22.34 ^б	13.61 ^б	-6.11

^a – $\Delta\delta_{\text{расч}} = \delta_{\text{расч}}^{\text{комплекс}} - \delta_{\text{расч}}^{\text{АОК}}$; ^б – $-\Delta\delta_{\text{эксп.}}$ – по данным таблицы 1 при условии инверсии сигналов атомов углерода C(5) и C(6).

Согласно расчетным данным (табл. 2), образование комплекса с участием amino- и карбоксильной групп должно приводить к сильному сдвигу сигналов атомов углерода двойной связи, и небольшому сдвигу сигнала атома углерода карбоксильной группы. Смещение сигналов атомов углерода C5 и C6 происходит в сильное и слабое поле, соответственно. Если предположить, что наблюдается инверсия сигналов атомов углерода C5 и C6, то расчетные значения химических сдвигов находятся в согласии с экспериментальными.

Список литературы

1. Мишинкин В.Ю., Грабовский С.А., Кабальнова Н.Н., Муринов Ю.И. Комплексообразование 5-гидроксиротовой кислоты с ионами меди(II) в водном растворе // ЖОХ.- 2012. - Т.82. - С 650-652.

О.С. Мозговой, А.Р. Тулябаев, Ф.Х. Кудашева, З.Р. Хайруллина,
И.В. Галяутдинов, Л.М. Халилов

Институт нефтехимии и катализа РАН, Уфа
Химический факультет ФГБОУ ВПО БашГУ, Уфа
khalilovlm@gmail.com

ЯМР И СТРУКТУРА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА С АЛКИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ ПРИ С-2, С-3 И С-7 АТОМАХ

Экдистероиды – природные соединения, которые принимают активное участие в различных биохимических процессах живых организмов [1]. У насекомых данные соединения играют роль гормонов линьки, а также стимулируют превращение куколки во взрослую особь. В организмах млекопитающих фитозекдизоны могут выступать в качестве биологически активных веществ [2].

С-7 Производные 20-гидроксиэксдизона перспективны в качестве новых потенциальных фармакологически активных соединений, полученных в результате реакций алкилирования. В данной работе обсуждается идентификация структурных аналогов 20-гидроксиэксдизона, а также определение конфигурации образующихся хиральных центров и степени их влияния на химические сдвиги ЯМР ^1H и ^{13}C ближайшего окружения.

В качестве объектов исследования выбраны С-2, С-3 и С-7 алкилированные производные 20-гидроксиэксдизона **1–7** (Рис.1). Установление структуры и конфигурации хиральных центров соединений **1–7** проводилось при комбинированном использовании импульсных программ библиотеки программного обеспечения фирмы «Bruker» (^1H , ^{13}C , DEPTQ, sel-NOE, ^1H – ^1H COSY и NOESY, ^1H – ^{13}C HSQC и HMBSC).

На основании ^1H и ^{13}C ЯМР спектральных данных установлены структуры всех исследуемых соединений. С использованием данных по наблюдаемым кросс-пикам переноса поляризации через пространство установлено, что алкилированные производные 20-гидроксиэксдизона имеют S-конфигурацию С-7 углеродного атома.

Данные 1D и 2D методик спектроскопии ЯМР показывают, что алкильные и аллильные группы синтетических аналогов 20-гидроксиэкдизона смещают сигналы каркасных атомов углерода ^{13}C , расположенных в α и β окружении от заместителя, в слабые поля. При этом наиболее сильное дээкранирующее действие оказывают аллильные заместители.

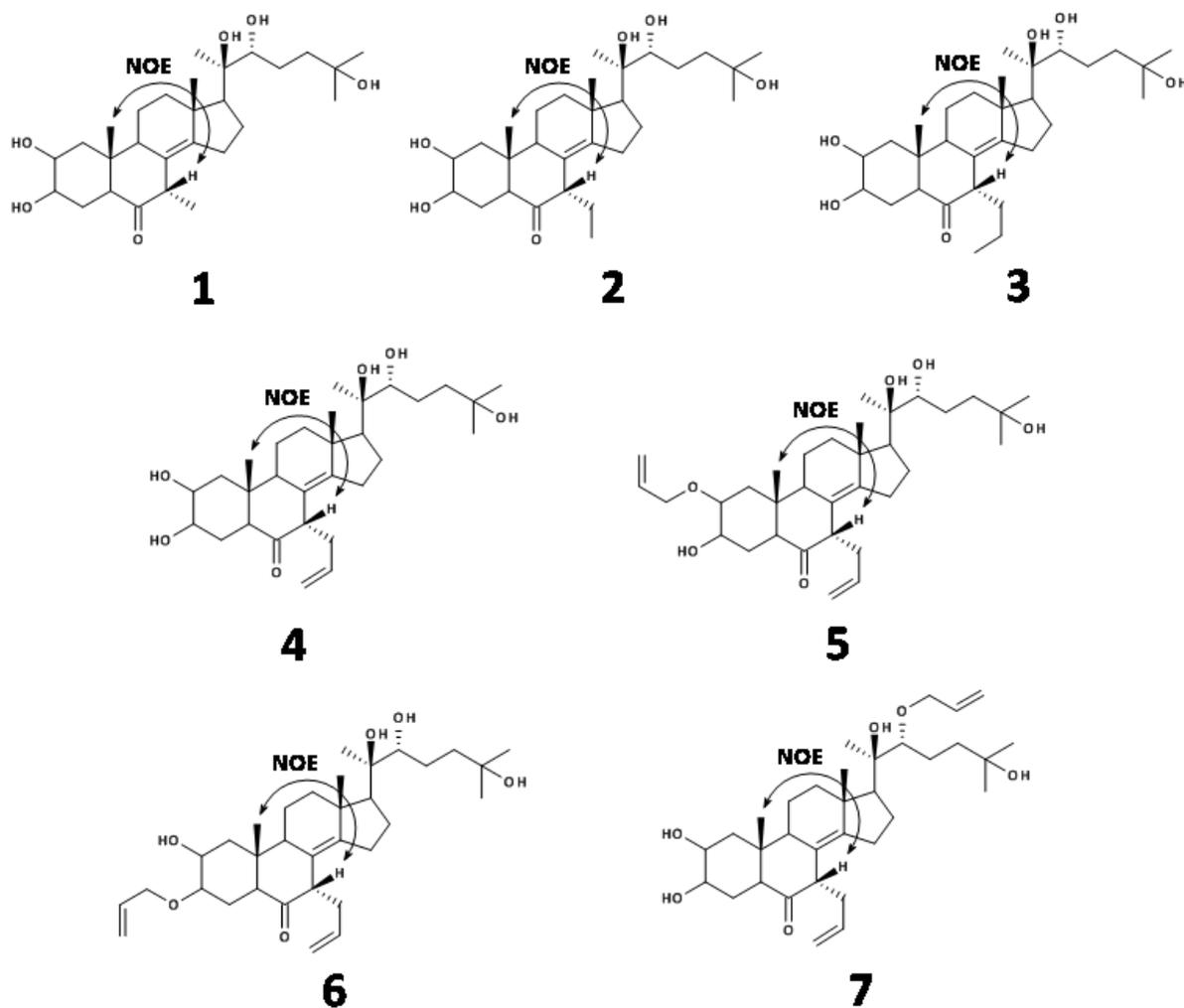


Рисунок 1. Структуры соединений 1–7. Стрелками показаны взаимодействия за счет ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

Список литературы

1. Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects / Dinan L. // *Phytochemistry*. – 2001. – V. 57. – P. 326-339.
2. Akhrem A.A. Ecdysteroids: Chemistry and Biological Activity [in Russian] / Akhrem A.A., Kovganko N.V. // *Nauka i Tekhnika*. – Minsk. – 1989.

Б.В. Мунавиров, С.А. Котенков, А.В. Филиппов

КФУ, Казань

Bulat.Munavirov@kpfu.ru

**ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АМИЛОИДНОГО
АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ПЕПТИДА С МОДЕЛЬНЫМИ ЛИПИДНЫМИ
МЕМБРАНАМИ**

Целью исследования является изучение изменения свойств мембраны при взаимодействии с Ab-пептидами, обуславливающими развитие болезни Альцгеймера, и генетических заболеваний связанных с мутацией Ab-пептида. В ходе работы изучено влияния положения точечной мутации нативного Ab-пептида в первичной структуре.

С помощью метода двухмерной NOESY ЯМР спектроскопии было исследовано влияние Ab пептида на особенности структурной организации липидного бислоя образованного ДМФХ. Вся совокупность полученных в ходе двухмерного эксперимента данных была проанализирована в математическом пакете Wolfram Mathematica. В результате такого анализа была получена матрица кроссрелаксации для чистого ДМФХ и ДМФХ в присутствии Ab-пептида нативной конформации. Для увеличения наглядности полученных результатов был предложен следующий подход. Из всей совокупности наблюдаемых линий ДМФХ были выбраны четыре, наиболее разрешенные, соответствующие протонам химических групп конца хвостовой группы (End of chain), начала хвостовой группы (Upper chain), глицеринового остатка (Glycerol) и головной группы (Headgroup) молекулы липида. Из матрицы кроссрелаксации были экстрагированы константы скоростей кроссрелаксации между указанными группами и посчитано их отношение в везикулах чистого ДМФХ к ДМФХ в присутствии пептида. Полученные данные свидетельствуют о том, что присутствие пептида слабо сказывается на расстояниях между хвостовыми группами липида, в то же время наблюдается существенное сближение химических групп в головной и интерфейсной областях молекул липида.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-04-31375 мол_a.

Л.В. Осетрова, В.М. Родин, В.А. Ловчиков, Г.А. Емельянов

ФГУП «НИИСК», Санкт-Петербург

osetrovalv@rambler.ru, rodin_viktor@mail.ru

**ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОСТРУКТУРЫ СОПОЛИМЕРОВ ЭТИЛЕНА С
ПЕРФТОРАЛЛИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ МЕТОДОМ ^1H И ^{19}F ЯМР
СПЕКТРОСКОПИИ**

Сополимеры этилена со фтормономерами, за счет повышенной стойкости к агрессивным средам, в том числе нуклеофильным реагентам, являются перспективным материалом в различных областях науки и технике. Так как в своей структуре сополимеры содержат полностью гидрированный и фторированный сомономеры, то наиболее эффективным экспериментальным методом определения состава, распределения звеньев по длине образуемых ими блоков является спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H и ^{19}F .

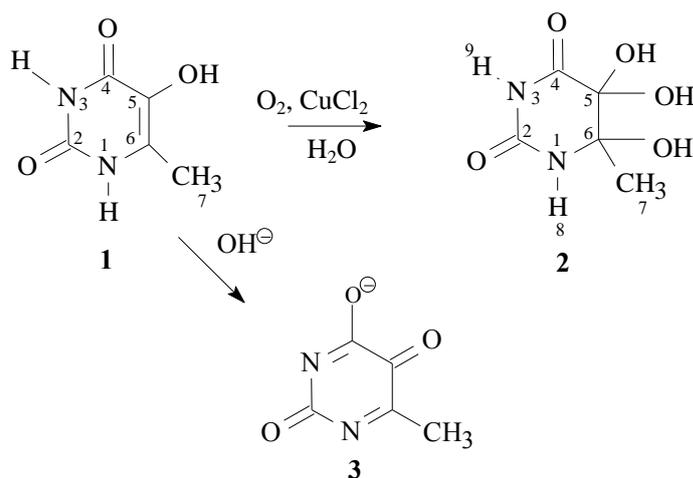
В данной работе на основе экспериментальных данных построена вероятностная модель сополимеризации этилена с перфтораллиловыми эфирами, найдены вероятности присоединения мономеров к активному центру, относительные реакционные способности мономеров, средние величины длин их блоков.

С.Ф. Петрова, А.И. Попцов, С.П. Иванов, А.Н. Лобов, Т.Р. Нугуманов,
Ю.И. Муринов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Уфимский Институт химии Российской академии наук, г.Уфа
e-mail:svetlanahf@yandex.ru

**ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СТРУКТУРЫ 5,5,6-ТРИГИДРОКСИ-6-
МЕТИЛПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА В ВОДНОМ РАСТВОРЕ МЕТОДОМ ЯМР
¹H, ¹³C, ¹⁵N СПЕКТРОСКОПИИ**

Известно [1], что при окислении 5-гидрокси-6-метилурацила (**1**) молекулярным кислородом в водной среде в присутствии хлорида меди (II) образуется 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-дион (**2**).



Предполагается, что **2** может являться промежуточным продуктом при синтезе 4-гидрокси-6-метилпиримидин-2,5-диона (**3**) [2], образующегося при взаимодействии **1** с гидроксидом натрия. В связи с этим представляет интерес установление структуры соединения **2** в водных растворах.

Было проведено подробное изучение ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N спектров соединения **2**, полученного по известной методике [1]. В табл.1 приведены значения ЯМР 1H , ^{13}C , ^{15}N спектров исходного соединения **1** и **2**.

Таблица 1. Значения химических сдвигов ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N спектров (растворитель D_2O)

Соединение	δ , м.д.									
	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	CH ₃	N(1)	N(3)	H(7)	H(8)	H(9)
1	151,15	162,65	127,83	137,08	12,39	130,56	-	2,1	-	-
2	153,45	171,39	82,28	89,62	18,40	114,68	140,83	1,5	8,4	10,2

Отнесение сигналов ^1H , ^{13}C и ^{15}N ЯМР было проведено с использованием HMBC, HSQC спектров. Так, например, в ^1H - ^{15}N HMBC наблюдались корреляции метильных протонов H-7 с атомом N1 ($\delta_{\text{N}}=114,68$ м.д.) и амидного протона H-9 с N3 ($\delta_{\text{N}}=140,83$ м.д.) (рис. 1).

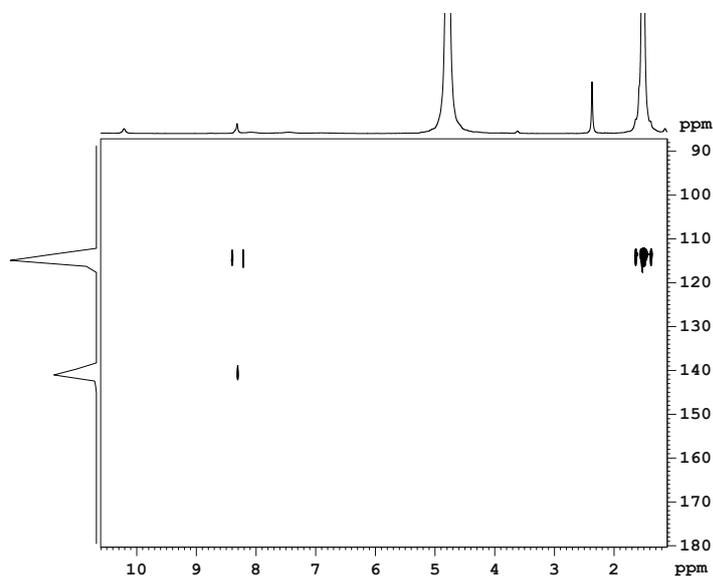


Рисунок 1. ^1H - ^{15}N HMBC спектр 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-диона в D_2O .

Таким образом, методом ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N спектроскопии доказана структура 5,5,6-тригидрокси-6-метилпиримидин-2,4-диона в водном растворе.

Спектры ЯМР записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

Список литературы

1. Nugumanov T.R., Ivanov S.P., Starikova Z.A., Murinov Y.I. Oxidation of 5-hydroxy-6-methyluracil to 5,5,6-trihydroxy-6-methylpyrimidine-2,4-dione with molecular oxygen // Mendeleev Commun. – 2008. V.18 - P.223-224.
2. Иванов С.П., Конкина И.Г., Байкова И.П., Спирихин Л.В., Муринов Ю.И. Изменения в пиримидиновом кольце при взаимодействии 5-гидрокси-6-метилурацила с гидроксидом натрия// ХГС.-2002.-№11.-С.1609.

содержащей ацетильный и метоксикарбонильный заместители. По данным спектров ^1H - ^{13}C HMBC и ^1H - ^1H COSY установлено, что для аддуктов **2**, **3** ацетильный и метоксикарбонильный заместители располагаются в положении 4а. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдается сигналы метиновых (δ_{C} 56.40, 57.05 м.д.) и четвертичных углеродных атомов (δ_{C} 71.82, 65.76 м.д.) для **2** и **3** соответственно. В спектрах COSY найдены кросс-пики между сигналами метиновых протонов Н-12а и Н-12, анализ тонкой структуры сигналов которых указывает на КССВ между ними ~ 1.5 Гц. В спектрах HMBC соединений **2**, **3** наблюдаются кросс-пики метинового протона Н-12а с углеродными атомами С-4а, С-11, С-13, а также с карбонильными углеродными атомами ацетильного (δ_{C} 202.75 м.д.) и метоксикарбонильного (δ_{C} 170.58 м.д.) заместителей соответственно.

В спектрах NOESY соединений **2**, **3** наблюдается взаимодействие протона Н-10b и Н-12а, что подтверждает их α -расположение и цис-сочленение колец **D** и **E**. Кроме того, для соединения **2** найдено NOESY взаимодействие Н-10b с метильной группой ацетильного заместителя (рис. 1).

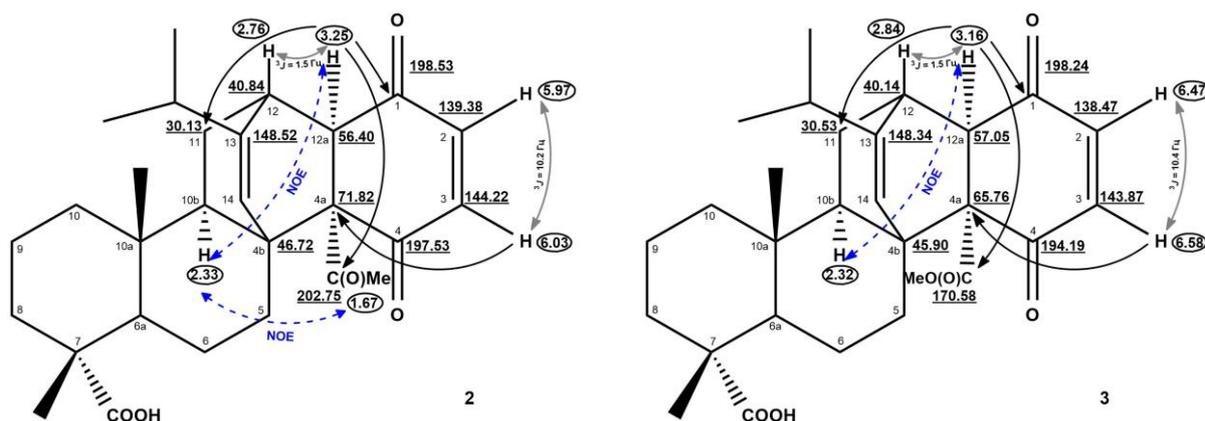


Рисунок 1. Наиболее важные химические сдвиги ^1H , ^{13}C и HMBC, COSY, NOESY корреляции.

Таким образом, по данным ЯМР спектроскопии в соединениях **2** и **3** ацетильный и метоксикарбонильный заместители находятся в месте сочленения циклов (положение 4а), в отличие от всех ранее синтезированных производных хинопимаровой кислоты, где заместители находятся со стороны двойной связи С-2, С-3 [1, 2].

Список литературы

1. Вафина Г.Ф., Фазлыев Р.Р., Галин Ф.З., Спирихин Л.В. ЖОрХ. – 2009. – Т. 45. – С. 515.
2. Толстикова Г.А., Шульц Э.Э., Мухаметзянова Т.Ш., Байкова И.П., Спирихин Л.В. ЖОрХ. – 1993. – Т. 29. – С. 698.

И.З. Рахматуллин, Л.Ф. Галиуллина, М.Р. Гарипов, А.Д. Стрельник, Ю.Г. Штырлин,
А.В. Аганов, В.В. Клочков

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

IZRahmatullin@kpfu.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА МЕТОДАМИ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ*

На сегодняшний день техника ядерного магнитного резонанса является одним из самых мощных инструментов в области конформационного анализа, изучающего стереодинамические процессы. В этом смысле, семичленные гетероциклы являются интересными объектами для ЯМР исследований благодаря широкому диапазону различных структурных видов этих молекул. Кислородсодержащие гетероциклические соединения входят в состав большого числа сложных молекул, представляющих практически полезный интерес для различных отраслей науки, техники и медицины в качестве лазерных преобразователей, новых лекарственных препаратов, биологически активных соединений, высокоэффективных материалов.

Ранее проведенные исследования выявили некоторые корреляции между стерической структурой и реакционной способностью подобных соединений [1]. В этой работе мы представляем результаты исследования внутримолекулярных конформационных процессов, происходящих при комнатной температуре в шести производных пиридоксина (I-VI), методом динамической ЯМР спектроскопии (рис. 1).

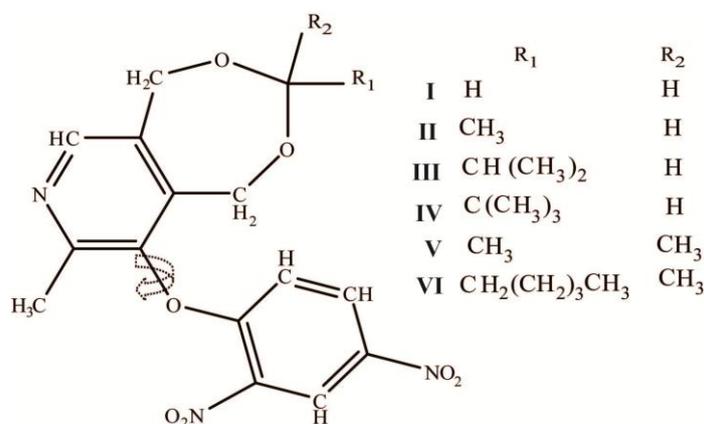


Рисунок 1. Структурные формулы исследуемых соединений.

Изучаемые соединения состоят из семичленного ацетального кольца с 2,4-динитрофенилоксидным орто-заместителем. Такая конфигурация молекулы предоставляет удобную возможность для изучения влияния вращения вокруг связи «пиридин-кислород» на конформацию ацетального кольца, которое само принимает участие в быстром конформационном обмене между различными формами при комнатной температуре [2].

Для всех рассматриваемых соединений методом анализа полной формы линии был оценен энергетический барьер процесса вращения динитрофенильного фрагмента вокруг связи «пиридин-кислород», для ацетальных соединений (I-IV) рассчитаны относительные доли «кресло» и «твист» форм семичленного цикла, для кетальных соединений (V, VI) были также оценены энергии активации «твист» формы цикла [3,4]. Конформационный обмен между «кресло» и «твист» формами ацетального кольца подтверждается квантово-химическими расчетами *ab initio* STO3G. Полученные энергетические характеристики по данным динамической ЯМР спектроскопии хорошо коррелируют с полуэмпирическими расчетами барьеров в программе HyperChem 8.

Список литературы

1. Petukhov A. S. Stereochemical transformations of some seven-membered pyridoxine dimethyl ketals / A.S. Petukhov, A.D. Strel'nik, V.Yu. Fedorenko, I.A. Litvinov, O.A. Lodochnikova, Yu.G. Shtyrlin, E.N. Klimovitskii // Russian journal of general chemistry. - 2007. - Vol. 77, No. 8. - P.1416-1421.
2. Аганов А. В. Новые аспекты приложения ЯМР к исследованию процессов химического обмена / А.В. Аганов, В.В. Клочков, Ю.Ю. Самитов // Успехи химии. - 1985. - Т. 54, Вып. 10. - С.1585-1612.
3. Rakhmatullin I. Z. Dynamic NMR study of cyclic derivatives of pyridoxine / I.Z. Rakhmatullin, L.F. Galiullina, M.R. Garipov, A.D. Strel'nik, Y.G. Shtyrlin, V.V. Klochkov // Magnetic resonance in chemistry. - 2014. - Vol. 52, No. 12. - P.769-778.
4. Rakhmatullin I. Z. Dynamic NMR study of dinitrophenyl derivatives of seven-membered cyclic ketals of pyridoxine / I.Z. Rakhmatullin, L.F. Galiullina, M.R. Garipov, A.D. Strel'nik, Y.G. Shtyrlin, V.V. Klochkov // Magnetic resonance in chemistry. - in press.

* Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

А.И. Рощина, М.А. Рудакова, А.В. Филиппов, О.И. Гнездилов
Казанский (приволжский) федеральный университет
al-roshchina@mail.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ФРАГМЕНТА ОСНОВНОГО БЕЛКА МИЕЛИНА В РАЗЛИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ МЕТОДОМ ЯМР ИГМП

Последнее десятилетие в области изучения свойств биообъектов и их моделей выделилось направление, сконцентрированное вокруг исследования так называемых «intrinsically disordered protein». Этот класс белков уникален тем, что по данным современных методов, эти белки не имеют определенной конформации и, в основном, не являются глобулярными [1]. Одним из таких белков является основной белок миелина (ОБМ), являющийся ключевым компонентом, участвующим в процессах демиелинизации [1].

ОБМ – мембранный белок и важную роль в его функционировании играет взаимодействие с липидами миелиновой мембраны, которые составляют около 80% ее состава [1]. Отсюда, существует проблема создания адекватной модельной системы, позволяющей исследовать как свойства самого белка, так и интегральные характеристики мембраны в целом. Вариант такой модельной системы – ориентированные липидные бислои. Процесс подготовки таких образцов трудоемок и, в частности, для создания пленки на стеклянной подложке, включает в себя этап растворения компонент в специальных растворителях. При этом понятно, что к растворителю и характеру его взаимодействия с белковой составляющей системы предъявляются повышенные требования. Также существует проблема использования для исследований целого белка, поэтому целесообразно рассматривать в качестве объекта фрагмент ОБМ, который, по данным из литературы, отвечает за основные функции этого белка [1]. Чаще всего в качестве растворителя для данного типа объектов применяются растворы трифторэтанола (ТФЭ) [1]. Этот растворитель обеспечивает конформационную стабильность фрагмента ОБМ в течение продолжительного времени и позволяет получать хорошие результаты для ЯМР исследования [1]. Но неизвестно, что происходит с пептидом в этом растворителе на уровне вторичной и третичной структуры, и не происходят ли в данном случае процессы денатурации или агрегации пептида. Для разьяснения этих аспектов были проведены исследование фрагмента ОБМ в водных растворах, с различной

концентрацией ТФЭ методом ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля (ЯМР ИГМП).

В качестве объекта исследования был выбран центральный фрагмент ОБМ изоформы 18,5 кДа, отвечающий за «слипание» цитоплазматических поверхностей мембраны. Данный фрагмент ОБМ в концентрации 1,2мМ был исследован в 5 растворителях, которые представляли собой водные растворы с различной концентрацией ТФЭ.

Исследование образцов проведено на спектрометре «AVANCE 400 III TM» при температуре 300К и временах диффузии от 30 до 60 мс. Из эксперимента были получены диффузионные затухания для каждого образца. Из них было выяснено, что типичный диффузионный спад носит не экспоненциальный характер, но может быть описан суммой как минимум двух экспонент с различными коэффициентами. Из серии диффузионных спадов получены значения КСД и населенностей для всех 5 образцов, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Полученные из эксперимента значения КСД (D_p – КСД пептида, D_s – КСД растворителя) и населенностей (P_p – КСД пептида, P_s – КСД растворителя).

	$D_p, \text{м}^2/\text{с}$	$D_s, \text{м}^2/\text{с}$	$P_p, \%$	$P_s, \%$
100% ТФЭ	$6,7 \cdot 10^{-11}$	$7 \cdot 10^{-10}$	1	99
70% ТФЭ + 30% водный буфер	$6,5 \cdot 10^{-11}$	$6,7 \cdot 10^{-10}$	1,4	98,6
50% ТФЭ + 50% водный буфер	$6,2 \cdot 10^{-11}$	$6 \cdot 10^{-10}$	2	98
30% ТФЭ + 70% водный буфер	$6,5 \cdot 10^{-11}$	$5,8 \cdot 10^{-10}$	5	95
100% водный буфер	$1,1 \cdot 10^{-10}$	$1,5 \cdot 10^{-9}$	23	77

На основе полученных данных оценено значение гидродинамического радиуса пептида во всех 5 растворителях. На основе оценки сделан вывод, что наименьшее значение гидродинамического радиуса пептида и состояние наиболее близкое к нативному наблюдается для буферного раствора. В растворе ТФЭ и его смесей с водой оно оказалось близким к денатурированному или частично денатурированному состоянию.

На основании анализа всей совокупности данных сделано заключение, что в качестве растворителя при приготовлении модельных ориентированных мембран можно использовать буферный раствор. При этом необходимо внести изменения в процедуру приготовления ориентированных липидных бислоев, связанные с использованием выбранного растворителя.

Список литературы

1. Ahmed A.M., Polverini E., Bessonov K., Bamm V.V., Harauz G. Solution Nuclear Magnetic Resonance Structure and Molecular Dynamics Simulations of a Murine 18.5 kDa Myelin Basic Protein Segment (S72–S107) in Association with Dodecylphosphocholine Micelles / A. M. Ahmed, M. D. Avila // Biochemistry. – 2012. – V.51 – P.7475-7578.

Yu.Yu. Rusakov, I.L.Rusakova, L.B. Krivdin
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Siberian Branch, 1 Favorsky St., 664033 Irkutsk, Russia
krivdin_office@irioch.irk.ru

CALCULATION OF ^{77}Se NMR CHEMICAL SHIFTS TAKING INTO ACCOUNT ELECTRONIC CORRELATION, RELATIVISTIC CORRECTIONS AND SOLVENT EFFECTS

In this study, we have analyzed the main factors affecting the accuracy and computational cost of the calculation of ^{77}Se NMR chemical shifts at the GIAO-MP2 level (methods and basis sets, LDBS schemes, relativistic corrections, solvent effects) and propose a versatile computational scheme for the ^{77}Se NMR chemical shifts of the medium-size organoselenium compounds. A special attention is focused on relativistic effects evaluated within the Dirac's full four-component relativistic scheme at the RPA level.

It was found that paramagnetic contribution $\Delta\sigma_{\text{para}}$ (390-466 ppm) dominates over diamagnetic term $\Delta\sigma_{\text{dia}}$ (-192-198 ppm) resulting in a total shielding relativistic correction of about 230-260 ppm (some 15% of the total values of selenium absolute shielding constants). Diamagnetic term is practically constant while paramagnetic contribution spans over 70-80 ppm. Thus it is paramagnetic term which determines the difference of total relativistic corrections in different compounds. In the ^{77}Se NMR chemical shifts scale relativistic corrections are about 20-30 ppm (some 5% of the total values of selenium chemical shifts). Solvent effects evaluated within the IEF-PCM solvation scheme are of the same order of magnitude as relativistic corrections (about 5%).

In view of the "relativistic orientation" of the present study, we have thoroughly investigated the performance of different computation schemes employing "relativistic" Dyall's basis sets within a general LDBS scheme. For the practical calculations of ^{77}Se NMR chemical shifts of the medium-size organoselenium compounds among a number of LDBS schemes investigated we suggest three most efficient ones - "more accurate, less economic", "accurate and economic" and "less accurate, more economic" schemes characterized by mean absolute errors (as compared to experiment) of, accordingly, 17, 19 and 26 ppm. The best results achieved at the GIAO-MP2/dyall.av4z level using highest achievable LDBS scheme with taking into account relativistic and solvent corrections is characterized by MAE of only 17 ppm.

Acknowledgements. Financial support from the Russian Scientific Fund (Grant No. 14-13-00215) is greatly acknowledged.

I.L.Rusakova, Yu.Yu. Rusakov, L.B. Krivdin
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Siberian Branch, 1 Favorsky St., 664033 Irkutsk, Russia
krivdin_office@irioch.irk.ru

**RPA AND DFT STUDY OF SPIN-ORBIT AND SCALAR RELATIVISTIC EFFECTS
IN THE ONE-BOND SPIN-SPIN COUPLING CONSTANTS INVOLVING
SELENIUM**

Relativistic effects including electron spin-orbit coupling (the interaction of the spin magnetic moment of an electron with the magnetic field induced by its own orbital motion) and scalar effects are of major importance in the calculation of the second-order molecular properties for molecular systems involving "heavy" atoms. In this study, we have investigated spin-spin coupling constants involving selenium of 7 different types ${}^1J(Se,X)$, $X = {}^1H, {}^{13}C, {}^{15}N, {}^{19}F, {}^{29}Si, {}^{31}P$, and ${}^{77}Se$ calculated in the series of 14 representative compounds at the SOPPA(CCSD) level taking into account relativistic corrections evaluated both at the RPA and DFT levels of theory in comparison with experiment. At the non-relativistic level, the FC terms by far dominate over the overall non-contact contributions and are of the same sign as the total values of the coupling constants for all considered types of spin-spin coupling constants.

Relativistic corrections were found to play a major role in the calculation of ${}^1J(Se,X)$ reaching as much as almost 170% of the total value of ${}^1J(Se,Se)$ and up to 60% for the rest of ${}^1J(Se,X)$. Scalar relativistic effects (Darwin term and mass-velocity corrections) by far dominate over spin-orbit coupling in the total relativistic effects for all ${}^1J(Se,X)$. The electron correlation effects, not considered in the RPA calculations but taken into account at the DFT level within the PBE0 functional, do not have major importance in the manifestation of relativistic effects in spin-spin coupling involving selenium.

Taking into account relativistic corrections at both RPA and DFT levels essentially improves the agreement of theoretical results with experiment demonstrating the importance of relativistic corrections in the calculations of the one-bond spin-spin coupling constants involving selenium. The most "relativistic" ${}^1J(Se,Se)$ demonstrates a marked Karplus-type dihedral angle dependence with respect to the mutual orientation of the selenium lone pairs providing a powerful tool for stereochemical analysis of selenoorganic compounds.

Acknowledgements. Financial support from the Russian Scientific Fund (Grant No. 14-13-00215) is greatly acknowledged.

Т.М. Салихов¹, А.В. Клочков¹, К.Р. Сафиуллин¹, Е.Л. Вавилова², М.С. Тагиров¹

¹Казанский федеральный университет, 420008, Кремлевская 18, Казань, Россия

²Казанский физико-технический институт, 420029, Сибирский тракт 10/7, Казань,

Россия

tmsalikhov@gmail.com

ПРОДУВНОЙ ГЕЛИЕВЫЙ КРИОСТАТ ДЛЯ ЯМР ИССЛЕДОВАНИЙ ТВЕРДОГО ТЕЛА

Известно, что для проведения экспериментальных исследований в области ядерного магнитного резонанса во многих случаях требуется устройство, позволяющее изменять и стабилизировать температуру образца в широком диапазоне температур, например при исследовании перспективных материалов [1,2]. Такими устройствами являются продувные криостаты (гелиевый или азотный), принцип работы которых хорошо известен. Данные криостаты изготавливаются многими производителями в области криогеники и являются неотъемлемой частью большинства современных ЯМР-спектрометров высокого разрешения. Но зачастую коммерческие криостаты не могут быть использованы в спектрометрах лабораторного производства в силу тех или иных причин.

Будет представлена конструкция уникального продувного криостата, созданного в лаборатории НИЛ МРС и КЭ им.С.А.Альтшулера ИФ КФУ. Основными частями криостата являются - стеклянный гелиевый заливной криостат лабораторного изготовления и вставка в него, выполненная из нержавеющей и немагнитной стали. В качестве термометров используются следующие датчики: угольный резистор Allen-Bradley 100 Ом (1,5 К – 77 К) и платиновый резистор Pt1000 (77 К – 450 К). Нагреватель выполнен из константановой проволоки. Основными особенностями данного продувного криостата являются общая универсальность и дополнительное экранирование объема с образцом от внешней среды обратным потоком. Для снижения теплового излучения и повышения стабильности используется азотная рубашка. Описанный выше криостат позволяет проводить ЯМР эксперименты в диапазоне температур 1,5 – 450 К, со стабильностью температуры <1К.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Список литературы

1. Wilkening M. From Ultraslow to Fast Lithium Diffusion in the 2D Ion Conductor $\text{Li}_{0.7}\text{TiS}_2$ Probed Directly by Stimulated-Echo NMR and Nuclear Magnetic Relaxation / M. Wilkening, W. Kuchler, P. Heitjans // *Phys. Rev. Lett.* 97, 065901 (2006).

2. Rudisch C. Coupling of Li motion and structural distortions in olivine LiMnPO_4 from ^7Li and ^{31}P NMR / Christian Rudisch, Hans-Joachim Grafe, Jochen Geck, Sven Partzsch, M. v. Zimmermann, Nadja Wizen, Rudiger Klingeler, Bernd Buchner // *Phys. Rev. B* 88, 054303 (2013).

М.М. Сейткалиева, В.В. Качала, К.С. Егорова, В.П. Анаников
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва
egorova-ks@ioc.ac.ru

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ ПЕПТИДОВ В ИОННЫХ ЖИДКОСТЯХ

Исследования взаимодействий между пептидами и ионными жидкостями (ИЖ) с применением ^{13}C ЯМР-спектроскопии выявили высокую чувствительность ИЖ к структуре пептидов. Незначительное изменение в аминокислотной последовательности пептида приводило к заметному изменению его растворимости в ИЖ [1]. Нами была изучена возможность применения этого эффекта для экстракции пептидов в двухфазной системе «ионная жидкость – органический растворитель». Данная система проявила высокую чувствительность к длине пептидной цепи (дипептиды, трипептиды) и продемонстрировала хорошую способность к разделению смесей пептидов, в том числе структурно схожих (диаланин, дивалин). Процесс экстракции идет в субстехиометрических условиях и позволяет достичь высокой селективности экстракции дивалина из смеси дивалина и диаланина. Разработанная система может использоваться многократно без заметной потери селективности и эффективности экстракции, которые можно менять путем подбора структуры ИЖ и оптимизации экспериментальных условий. В случае смеси дивалина и диаланина наиболее высокая селективность, равная 6, была достигнута при использовании системы на основе хлорида 1-этил-3-метилимидазолия и этилацетата/петролейного эфира (1:9), которая также продемонстрировала хорошие результаты при разделении смеси дивалина и тривалина (селективность 4,5). Механизм процесса экстракции был исследован на молекулярном уровне при помощи ЯМР и МРТ [2].

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант №14-03-31478) и грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (№ МК-5053.2015.3).

Список литературы

1. Seitkalieva MM, Grachev AA, Egorova KS, and Ananikov VP (2014). Nanoscale organization of ionic liquids and their interaction with peptides probed by ^{13}C NMR spectroscopy. *Tetrahedron*, 70(36): 6075-6081.
2. Seitkalieva MM, Kachala VV, Egorova KS, and Ananikov VP (2015). Molecular extraction of peptides in ionic liquid systems. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 3(2): 357-364.

V.A. Semenov, D.O. Samultsev, L.B. Krivdin
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Siberian Branch, 1 Favorsky St., 664033 Irkutsk, Russia
krivdin_office@irioch.irk.ru

A COMBINED EXPERIMENTAL, THEORETICAL AND COMPUTATIONAL STUDY OF ^{15}N NMR PROTONATION CHEMICAL SHIFTS

One of the most exciting and practically important trends of ^{15}N NMR chemical shifts is a marked upfield protonation shielding observed, as an example, in a series of nitrogen-containing heterocycles. On the contrary, protonation of nitrogen in amines results in a more moderate downfield ^{15}N NMR protonation shifts.

In the present study, we have investigated the occurrence and the origin of the protonation effect on ^{15}N NMR chemical shifts, the latter being of utmost importance in chemistry and biochemistry. The unambiguous experimental evidence of marked ^{15}N NMR upfield (shielding) protonation effect of about -100 ppm for the sp^2 -hybridized nitrogens was observed "in dynamic" while a more moderate opposite downfield (deshielding) protonation shift of about +10 ppm was concurrently found for amine-type nitrogen. Experimental protonation trends were very well reproduced in the calculations of ^{15}N NMR chemical shifts performed at the GIAO-DFT-KT3/pcS-3 level. Among three computational schemes to account for solvent effects (Polarizable Continuum Model, Supermolecule Solvation Model, and Counter Ion Model in comparison with Gas Phase data), the best result is achieved when solvent effects are taken into account within the Supermolecule Solvation Model characterized by MAE of only 7 ppm. This is the best computational scheme we recommend for the calculation of ^{15}N NMR chemical shifts of *N*-protonated species.

It is shown that the nature of the upfield (shielding) protonation effect in ^{15}N NMR originates in the change of the contribution of the sp^2 -hybridized nitrogen lone pair on protonation resulting in a marked shielding of nitrogen by about 100 ppm. On the contrary, for amine nitrogen, protonation of the nitrogen lone pair results in the deshielding protonation effect of about 25 ppm, so that the total deshielding protonation effect is due to the interplay of the contributions of other adjacent NBO's.

Acknowledgements. Financial support from the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 14-03-00218) is greatly acknowledged.

Е.Ю. Сидорова, Л.М. Ситдикова, В.Г. Изотов, А.Л. Захарченко, Н.М. Хасанова,
Н.М. Низамутдинов
Казанский федеральный университет, 420008, Кремлевская 18, Казань, Россия
lena353@list.ru, nkhasano@yandex.ru

ИЗУЧЕНИЕ ФИЛЬТРАЦИОННО-ЕМКОСТНЫХ СВОЙСТВ ПОГРЕБЕННЫХ КОР ВЫВЕТРИВАНИЯ ИМПУЛЬСНЫМ МЕТОДОМ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Предметом исследования явились коры выветривания фундамента Татарского свода, которые дают не только ценную информацию о строении и составе глубоких горизонтов земной коры исследуемого региона, но и сами могут быть отнесены к нетрадиционным типам коллекторов [1]. Минералогический анализ состава горных пород был проведен методом рентгеновской дифракции. Изучение порового пространства и его фильтрационно-емкостных свойств пород кор выветривания проведено методом импульсного ядерного магнитного резонанса по методике разработанной ранее [2]. Измерения проводили на ЯМР анализаторе «Протон 20М», производства ЗАО СКБ «Хроматэк» (<http://www.chromatec.ru/>). Данный анализатор позволяющий регистрировать времена продольной T_1 и поперечной релаксации T_2 менее 3 мсек использован для выделения доли связанной воды в глинах и других минералах, а также их петрофизической интерпретации. Кривые спада сигнала свободной индукции в исходной и донасыщенной водой пород кор выветривания Елабужской площади, скв. 34 представлены на рисунке 1.

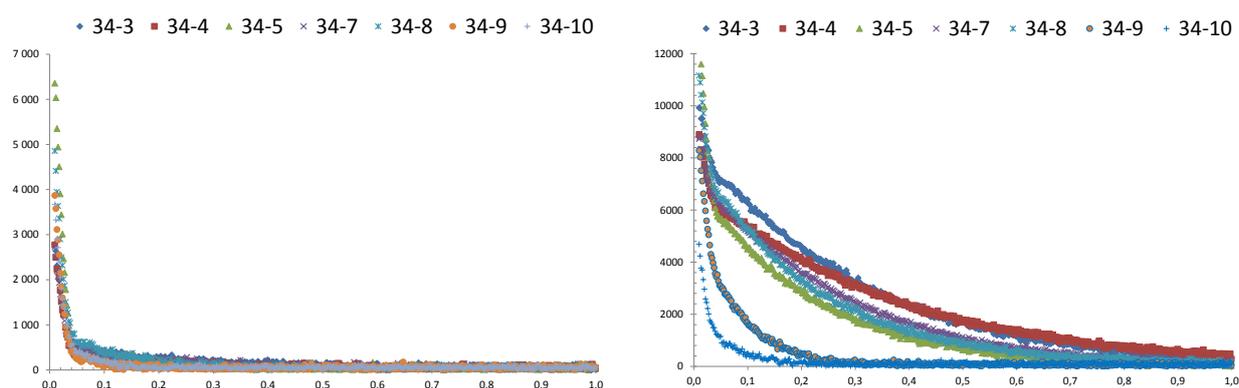


Рисунок 1. Кривые спада сигнала свободной индукции (ССИ): а) исходных и б) донасыщенных образцов породы кор выветривания Елабужской площади, скв. 34.

Амплитуда ССИ использована для определения эффективной пористости ($m_{эфф}$), общей пористости ($m_{общей}$) и объема V пор (рисунок 2). Вследствие выветривания породообразующих минералов и формирования глинистых минералов увеличивается объем пустотно-порового пространства, повышаются фильтрационно-емкостные характеристики пород коровой формации.

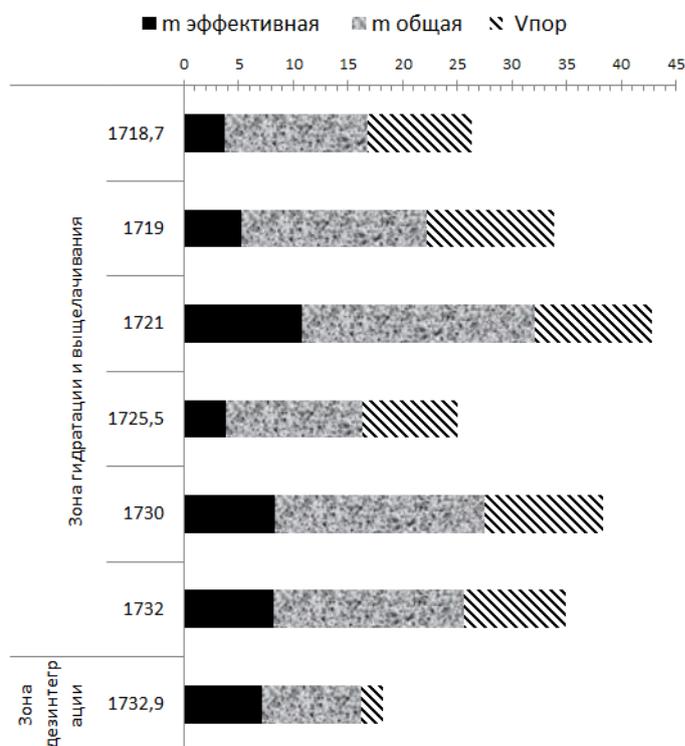


Рисунок 2. Изменение значений эффективной пористости ($m_{эфф}$), общей пористости ($m_{общей}$) и объема V пор образцов породы кор выветривания по разрезу скважины 34 Елабужской площади.

С увеличением глубины минеральный состав «песчаной» фракции становится более разнообразным, при этом процент кварца в данной фракции возрастает в верхних горизонтах профиля выветривания – в зоне гидратации и выщелачивания. Это связано устойчивостью кварца к процессам выветривания по

сравнению с другими породообразующими минералами фракции, которые интенсивно выветриваются, разрушаются и замещаются глинистыми минералами (например, полевые шпаты, слюды). Проведено разложение кривых продольной и поперечной релаксации на компоненты для исходных и донасыщенных образцов породы. Установлена роль глинистой компоненты в формировании пустотного пространства и распределении пор по размерам, а также ее связь в выделении зон профиля коры выветривания, характеризующихся высокими фильтрационно-емкостными свойствами.

Список литературы:

1. Sidorova, E.U. Role of ancient weathering crusts of the east of the Russian plate in studying of the deep horizons / E.U. Sidorova, L.M. Sitdikova // International Multidisciplinary Scientific GeoConference. Geology, Applied and Environmental Geophysics, Oil and Gas Exploration. - SGEM, 2014. - V. 1. - P. 307-314. ISBN 978-619-7105-07-0 ISSN 1314-2704 DOI: 10.5593/SGEM2014/B11/S1.040
2. Веденин, С.В. Исследование коллекторских свойств горных пород методами ядерного магнитного резонанса. Автореф. дис. канд. геол.-мин. наук. – Казань, 1974. – 21 с.

Н.Я. Синявский, И.Г. Мершиев, Г.С. Куприянова

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград

Балтийская государственная академия рыбопромыслового флота, Калининград

n_sinyavsky@mail.ru; IMershiev@kantiana.ru; galkupr@yandex.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ОКРУЖЕНИЯ НА ПОВЕРХНОСТЬ КРИСТАЛЛИТОВ ПОРОШКА С ПОМОЩЬЮ РЕЛАКСОМЕТРИИ ЯКР

Исследования показали, что времена релаксации для поперечной компоненты намагниченности уменьшаются при уменьшении размеров гранул. Влияние размеров гранул порошка на форму и ширину линии ЯКР исследованы нами в работе [1]. Результаты экспериментального исследования ЯКР ^{35}Cl и ^{14}N в композитных и пористых материалах, влияние внешней среды и размеров кристаллитов порошка на ширины линий ЯКР, а также на времена спин-спиновой и спин-решеточной релаксации описываются в статье [2].

Целью настоящей работы является экспериментальное исследование возможности применения релаксометрии ЯКР с инверсией преобразования Лапласа для изучения состояния поверхности кристаллитов порошка, подверженной влиянию разных окружающих кристаллиты сред, исследование распределения времен релаксации T_1 , T_2 и $T_{1\rho}$, а также установление корреляции времен спин-спиновой и спин-решеточной релаксации.

В работе приводятся результаты экспериментального исследования влияния среды, окружающей поверхность кристаллитов порошка хлората калия, на распределение времен спин-спиновой и спин-решеточной релаксации для ЯКР ^{35}Cl . Установлено, что распределения времен спин-решеточной релаксации T_1 имеют одномодальный характер, а времен спин-спиновой релаксации T_2 – бимодальный характер практически для всех исследованных образцов. Для интерпретации бимодального характера распределения времен релаксации T_2 использована простая модель, основанная на экспоненциальном распределении локальных неоднородностей в приповерхностном слое микрокристаллитов. Изменения времен спин-спиновой релаксации и спин-решеточной релаксации во вращающейся системе координат в микрокристаллах хлората калия, помещенных в разные среды, предположительно

объясняется адсорбцией молекул окружающей среды на поверхности кристаллитов и изменением подвижности атомов твердого тела в поверхностном слое.

Получены T_1 - T_2 и $T_{1\rho}$ - T_2 корреляции посредством 2М - инверсии Лапласа. 2М - распределение позволяет получить более подробную информацию о системе, чем 1М - распределение, потому что включает в себя больше экспериментов. Пики в одномерных распределениях времен релаксации (T_1 или T_2) от различных компонентов могут перекрываться, но они наилучшим образом разрешаются в 2М корреляционном распределении. Из T_1 - T_2 корреляционного спектра можно получить отношение T_1/T_2 , что важно для изучения молекулярных механизмов поверхностной релаксации. Отношение времен релаксации T_1/T_2 зависит от размеров и геометрии кристаллитов и от среды их окружающей. Полученные в работе результаты показывают эффективность метода ЯКР релаксометрии с инверсией преобразования Лапласа для исследования поверхностных явлений в твердых телах.

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, проект 14-03-00038 а.

Список литературы

1. Sinyavsky N., Mozhukhin G., Dolinenkov P. Size Effect in ^{14}N Nuclear Quadrupole Resonance Spectroscopy // Magnetic Resonance Detection of Explosives and Illicit Materials, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics 2014. С. 69-76.
2. Sinyavsky N., Dolinenkov P., Kupriyanova G. The T_1 and T_2 Relaxation Times Distribution for the ^{35}Cl and ^{14}N NQR in Micro-composites and in Porous Materials // Appl. Magn. Reson. 2014. Т. 45. № 5. С. 471–482.

А.Б. Слободюк, М.М. Годнева*

Институт химии ДВО РАН, Владивосток,

* - Институт химии и технологии редких элементов и минерального сырья КИЦ РАН,

Апатиты

amry@ich.dvo.ru

СТРОЕНИЕ КИСЛЫХ ФТОРОФOSФАТОЦИРКОНАТОВ (ГАФНАТОВ) ПО ДАННЫМ ЯМР

Структурные особенности некоторых из фосфатоцирконатов (гафнатов) (ФФМе) приводят к появлению у них практически важных свойств: сорбционных, рентгенолюминесцентных, диффузионной катионной подвижности. Фторофосфатометаллаты лития и натрия используются в качестве катодных материалов литий-ионных аккумуляторов. Расширение этого класса соединений,

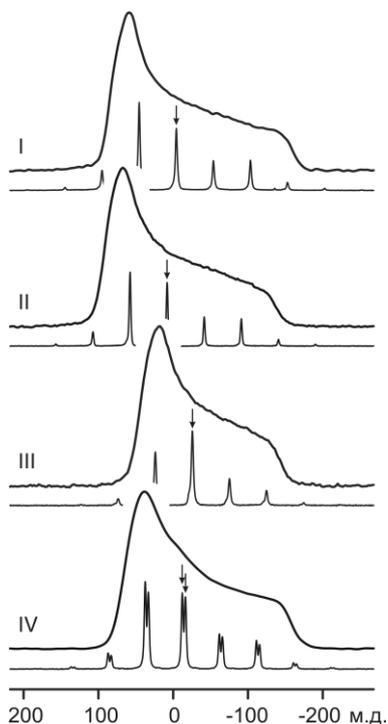


Рисунок 1. Статические и ВМУ спектры ЯМР ^{19}F соединений I-IV. Позиции изотропных сигналов помечены на спектрах ВМУ стрелками

получение соединений с новыми свойствами может быть достигнуто за счет комбинирования двух типов анионов в их структуре. Ранее был выделен ряд кислых фторофосфатоцирконатов (гафнатов) щелочных металлов, в частности, $\text{K}_3\text{H}_3\text{Zr}_3\text{F}_3(\text{PO}_4)_5$ [1] (I), $\text{Rb}_3\text{H}_3\text{Zr}_3\text{F}_3(\text{PO}_4)_5$ (II), $\text{Rb}_3\text{H}_3\text{Hf}_3\text{F}_3(\text{PO}_4)_5$ (III), $\text{CsH}_2\text{Hf}_2\text{F}_2(\text{PO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ [2] (IV). Определение их структуры методом РСтА затруднено из-за малых размеров кристаллов. В настоящей работе предпринята попытка определить строение и истинные формулы ФФМе при помощи ЯМР.

Форма спектров ЯМР ^{19}F соединений I-IV практически полностью определяется анизотропией химического экранирования фтора (рис. 1). Тензор магнитного экранирования фтора является аксиально-симметричным. Как показывает анализ статических спектров ЯМР ^{19}F ионных и координационных соединений, асимметричная форма линии ЯМР ^{19}F и значительная анизотропия экранирования соответствуют концевым атомам фтора, входящих в

координацию металла-комплексообразователя [3]. На этом основании следует предположить, что в рассматриваемых соединениях ионы фтора занимают близкие по

структурной роли или эквивалентные концевые позиции. В спектрах ЯМР ВМУ ^{19}F соединений I-III наблюдается только один сигнал, сдвиг которого соответствует имеющимся литературным данным для комплексных фтороцирконатов (гафнатов). Сигналы, которые можно было бы отнести к молекулам HF, в спектрах ЯМР ^{19}F отсутствуют. В спектре соединения IV имеется две компоненты равной интенсивности, отстоящие друг от друга на 4,2 м.д. (1190 Гц).

Спектры ЯМР ВМУ ^{31}P соединений I – III содержат по два хорошо разрешенных сигнала. Соотношение интенсивностей сигналов близко к 3:2. Спектр ЯМР ^{31}P ФФМе IV имеет удвоенные линии, как и спектр ЯМР ^{19}F . Причина удвоения линий в спектрах ^{19}F и ^{31}P , очевидно, состоит в наличии двух неэквивалентных позиций фторгафнатных ионов. Интегральные интенсивности пар сигналов, соответствующих ионам HPO_4^{2-} и PO_4^{3-} соотносятся приблизительно как 2:1.

Спектры ЯМР ^1H подтверждают вывод об отсутствии молекул HF в соединениях и свидетельствуют о том, что протоны находятся в группах HPO_4^{2-} и в составе молекул воды (сорбированной в соединениях I-III и кристаллизационной в соединении IV), характеризующихся низким барьером активации диффузионных движений.

Учитывая данные ЯМР, формулы соединений I-III следует представить в виде $\text{M}_3\text{Me}_3\text{F}_3(\text{HPO}_4)_3(\text{PO}_4)_2$ ($\text{M}=\text{K}, \text{Rb}; \text{Me} = \text{Zr}, \text{Hf}$), а соединения IV – $\text{CsHf}_2\text{F}_2(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Можно предположить, что структура ФФМе I-III является производной от структуры таких соединений, как $\text{K}_3\text{Ti}_3(\text{PO}_4)_5$ и ряда других. Фтор занимает координационное место кислорода в окружении Me, а мостиковый кислород входит в состав гидроксильной группы HPO_4^{2-} . Аналогичным образом, структура IV может быть связана со структурой соединений типа NASICON (NЗР), например, $\text{CsZr}_2(\text{PO}_4)_3$. Молекулы воды занимают полости структуры совместно с катионами, роль фтора и дополнительных протонов подобна описанной для соединений I-III. Неэквивалентность фтора и фосфора в соединении IV вызвана чередованием цезия и молекул воды во внешней сфере.

Список литературы

1. Годнева М.М., Мотов Д.Л., Кузнецов В.Я. Фазообразование по разрезу системы $\text{ZrO}(\text{NO}_3)_2\text{-KF-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ при отношении $\text{PO}_4^{3-}/\text{Zr} = 1.5\text{-}2.0$ // Журнал неорганической химии. - 2008. - Т. 53, № 10. - С. 1770-1775.
2. Годнева М.М., Беляевский А.Т., Залкинд О.А. Фазообразование в системе $\text{HfO}(\text{NO}_3)_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-CsF(HF)-H}_2\text{O}$ // Журнал неорганической химии. - 2012. - Т. 57, № 12. - С. 1709-1714.
3. Youngman R.E., Sen S. A high-resolution ^{19}F NMR spectroscopic study of barium fluorozirconate glasses and related crystals // Solid State Nuclear Magnetic Resonance. - 2005. - Vol. 27. - P. 77-89.

А.Б. Слободюк, Н.А.Диденко, К.А.Гайворонская, В.Я.Кавун
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии
Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток
amru@ich.dvo.ru

СТРОЕНИЕ И ИОННАЯ ПОДВИЖНОСТЬ В ГЕПТА- И МОНОГИДРАТЕ ФТОРОИНДАТ-ЦИРКОНАТА АММОНИЯ ПО ДАННЫМ ЯМР ¹⁹F

Кристаллические и аморфные комплексные соединения циркония являются практически востребованными (оптика, металлургия) и вызывающими постоянный научный интерес. Различные кристаллические фтороцирконаты характеризуются большим числом реализуемых структурных мотивов. Перспективные соединения зачастую являются нанофазными или аморфными и исследование их структуры методом РСА невозможно или затруднено. Продуктивным в таких случаях может оказаться анализ колебательных или ЯМР спектров [1–3]. Представляет интерес изучение взаимосвязи между химическим экранированием фтора и структурой кристаллических фтороцирконатов, определение особенностей строения, характеристик ионной подвижности, дефектной структуры микрокристаллических и аморфных соединений при помощи метода ЯМР.

Еще большее разнообразие структур может быть получено комбинированием нескольких типов комплексообразующих ионов. Некоторые из полученных таким способом соединений могут обладать практически полезными свойствами – такими, как ионная проводимость, прозрачность в широком диапазоне длин волн и другими. В настоящей работе методом ЯМР исследованы фтороиндат-цирконат $(\text{NH}_4)\text{InZrF}_8 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (I), полученный синтезом из водного раствора, и продукт его термической дегидратации $(\text{NH}_4)\text{InZrF}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (II). Для I методом РСА была определена кристаллическая структура. Соединение построено из бесконечных цепочек, образованных чередующимися восьмивершинниками ZrF_8 и $\text{InF}_4(\text{H}_2\text{O})_4$, связанными по ребру. Ион аммония и молекула воды, расположенные во внешней сфере, статистически разупорядочены.

Спектр ЯМР ВМУ ¹⁹F гептагидрата содержит два сигнала с ХС -27.3 и -55.8 м.д. Соотношение интенсивностей сигналов с учетом боковых линий равно 1:1. Анализ интенсивностей боковых линий позволил определить знаки анизотропии магнитного экранирования и произвести отнесение наблюдаемых сигналов. С учетом этой информации статический спектр ЯМР ¹⁹F был разложен на две компоненты, соответствующие мостиковым и концевым атомам фтора с аксиально-симметричными тензорами экранирования (рис. 1, г). При температурах 200 и 250 К в спектрах ЯМР ¹H

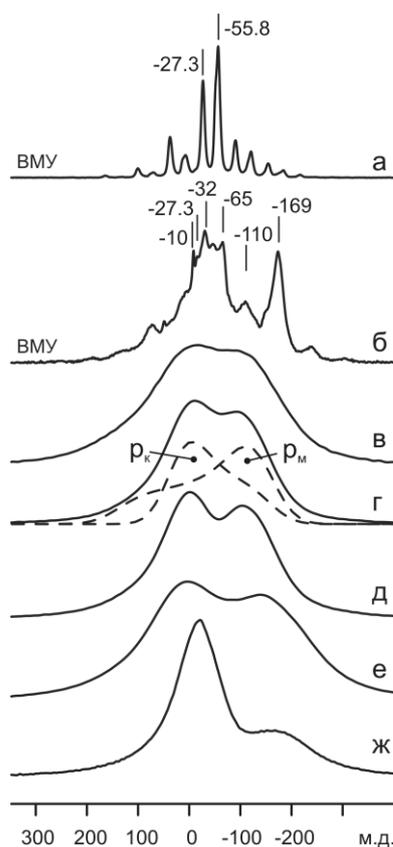


Рисунок 1 – Спектры ЯМР ^{19}F $\text{NH}_4\text{InZrF}_8 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (а, в – д) и $\text{NH}_4\text{InZrF}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (б, е, ж) при температурах 300 К (а, б, г), 150 К (в, е), 320 К (д). Стрелками на спектрах ВМУ показаны изотропные сдвиги

наблюдается температурная трансформация, связанная с диффузионными движениями ионов аммония и молекул воды соответственно, в то время как фторидная подрешетка соединения является жесткой.

Соединение II характеризуется меньшей степенью кристалличности, что не позволяет провести определение его структуры методом РСА. В спектре ЯМР ВМУ ^{19}F соединения II присутствуют новые сигналы с ХС -169 и -110 м.д., согласно литературным данным соответствующие фтору, координированному к индию (соответственно в цис- и транс- положении относительно молекул воды), но не связанному с цирконием. Таким образом, при дегидратации исходного соединения происходит замещение молекул воды в окружении индия ионами фтора, не связанного с цирконием. Вместе с этим, наличие сигналов в диапазоне -65..-10 м.д. свидетельствует о том, что окружение циркония по-прежнему содержит и мостиковые и концевые атомы фтора. В отношении динамики ионов по сравнению с соединением I фтор и протонсодержащие группировки моногидрата

«меняются ролями»: при температуре 370 К наблюдается трансформация спектральной линии ЯМР ^{19}F , связанная с межлигандным обменом в координационном окружении циркония, в то время как температурные изменения протонных спектров отсутствуют.

Список литературы

1. Youngman R.E., Sen S. A high-resolution ^{19}F NMR spectroscopic study of barium fluorozirconate glasses and related crystals // *Solid State Nuclear Magnetic Resonance*. - 2005. - Vol. 27. - P. 77-89.
2. Gayvoronskaya K.A., Didenko N.A., Slobodyuk A.B., Gerasimenko A.V., Kavun V.Y. Synthesis, crystal structure, NMR data and thermogravimetric properties of novel zirconium fluoride $\text{LiK}_{10}\text{Zr}_6\text{F}_{35} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ // *Journal of Fluorine Chemistry*. - 2011. - Vol. 132. - P. 1159-1164.
3. Гайворонская К.А., Герасименко А.В., Диденко Н.А., Слободюк А.Б., Кавун В.Я. $\text{Li}_2\text{Mg}(\text{ZrF}_6)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: синтез, рентгеноструктурное, термическое и MAS ЯМР исследование // *Журнал неорганической химии*. - 2013. - Т. 58, № 2. - С. 226-233.

K.S. Usachev, S.V. Efimov, O.A. Kolosova, E.A. Klochkova, A.V. Aganov, V.V. Klochkov
Kazan Federal University, Kazan
k.usachev@kpfu.ru

DIMER STRUCTURE OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE PROTEGRIN-3 IN THE PRESENCE OF DPC MICELLES FROM HIGH-RESOLUTION NMR

A tendency to dimerize in the presence of lipids was found for the protegrin. The dimer formation by the protegrin-1 (PG-1) is the first step for further oligomeric membrane pore formation. In order to understand mechanisms of action, atomic-resolution structures of oligomeric forms of antimicrobial peptides (AMPs) in lipid environments (either in micelles or in bilayers), are highly necessary. The oligomerization of AMPs on contact with their target membranes is known to be crucial to their biological action.

Generally there are two distinct model of PG-1 dimerization in either a parallel or antiparallel β -sheet. But despite the wealth of data available today, protegrin dimer structure and pore formation is still not completely understood. In order to investigate a more detailed dimerization process of PG-1 and if it will be the same for another type of protegrins, in this work we used a high-resolution NMR spectroscopy for structure determination of Protegrin-3 (RGGGL-CYCRR-RFCVC-VGR) in the presence of perdeuterated DPC micelles and demonstrate that PG-3 forms an antiparallel NCCN dimer with a possible association of these dimers (Fig. 1) [1].

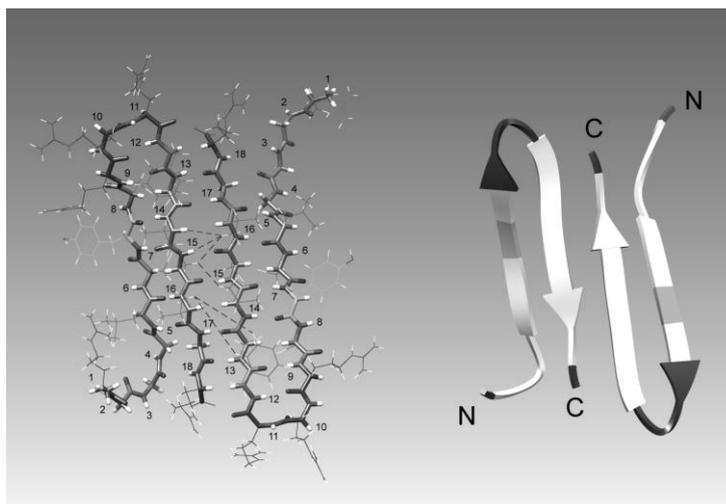


Figure 1. Cartoon of PG-3 dimer (2MZ6) in stereo view, representing the NMR structure. Hydrophobic residues and disulfide-bonded Cys residues are shown in white, a polar residue (Tyr) are shown in green, and positively charged residues (Arg) are shown in blue. The intermonomer NOEs (dimer contacts) are shown as magneta dotted lines.

This structural study complements previously published studies and allow to validate the antiparallel NCCN model for PG-1 and to solve some discrepancies between the solid-state NMR results which have suggested a parallel NCCN association of monomers in POPC membrane [2]; solution NMR study of PG-1 in DPC micelles [3] and PMF simulations [4] which found that the peptide forms antiparallel NCCN dimers and association of dimers to form octameric or decameric β -barrels.

We believe our results, presented in this paper, provide a foundation for further studies of protegrins PG-1-PG-5 structure, the mechanism of pores formation and a rationalization for the peptide's cytotoxicity.

Bibliography

1. Usachev K. S. Antimicrobial peptide protegrin-3 adopt an antiparallel dimer in the presence of DPC micelles. A high-resolution NMR study / K. S. Usachev, S.V. Efimov, O. A. Kolosova, E. A. Klochkova, A. V. Aganov // *Journal of Biomolecular NMR*. – in press.
2. Mani R. Membrane-bound dimer structure of a beta-hairpin antimicrobial peptide from rotational-echo double-resonance solid-state NMR / R. Mani, M. Tang, X. Wu, J. J. Buffy, A.J. Waring, M. A. Sherman, M. Hong // *Biochemistry*. – 2006. – V. 45. – P.8341-8349.
3. Roumestand C. Oligomerization of protegrin-1 in the presence of DPC micelles. A proton high-resolution NMR study / C. Roumestand, V. Louis, A. Aumelas, G. Grassy, B. Calas, A. Chavanieu // *FEBS Letters*. - 1998. – V. 421. - P.263-267.
4. Vivcharuk V. Dimerization of Protegrin-1 in Different Environments / V. Vivcharuk, Y. N. Kaznessis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2010. – V.11. – P.3177-3194.

S.V. Fedorov, Yu.Yu. Rusakov, V.A. Semenov, D.O. Samultsev, L.B. Krivdin
A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences,
Siberian Branch, 1 Favorsky St., 664033 Irkutsk, Russia
krivdin_office@irioch.irk.ru

**A VERSATILE COMPUTATIONAL SCHEME FOR THE CALCULATION OF ^{15}N
AND ^{31}P NMR CHEMICAL SHIFTS WITHIN THE FRAMEWORK OF DENSITY
FUNCTIONAL THEORY**

Since the first days of the discovery of NMR phenomenon, ^{15}N and ^{31}P NMR plays a major role in structural elucidation of organophosphorous compounds and is widely used in biological studies like those of phospholipid bilayers and biological membranes in native conditions, studies of enzymatic reactions, elucidation of biochemical pathways and many other biological studies. In the present paper, we have examined the main factors affecting the accuracy and computational cost of the calculation of ^{15}N and ^{31}P NMR chemical shifts in the representative series of organophosphorous compounds at the GIAO-DFT and GIAO-MP2 levels. Among those factors are the level of theory and the quality of the basis sets, the applicability of the LDBS approach, relativistic corrections and solvent effects. It was shown that at the DFT level, the best functionals for the calculation of ^{15}N and ^{31}P NMR chemical shifts are those of Keal and Tozer, KT2 and KT3. Both at the DFT and MP2 levels, the most reliable basis sets are those of Jensen pcS-2 or larger and those of Pople's 6-311G(d,p) or larger. The reliable basis sets of Dunning's family are those of at least penta-zeta quality which precludes their practical consideration.

An encouraging finding is that basically, the LDBS approach resulting in a dramatic decrease in computational cost is justified in the calculation of ^{15}N and ^{31}P NMR chemical shifts within the 1-2 ppm error (as compared to the full basis set data) and is as small as 0.03 ppm for the GIAO-DFT-KT2/pcS-3//pcS-2 computational scheme. It is noteworthy that relativistic corrections to ^{31}P NMR chemical shifts are of major importance in all four computational schemes reaching *ca.* 20-30 ppm (in average, about 7% of the absolute shielding constant) improving (not worsening!) agreement of calculation with experiment. In conclusion, based on a thorough analysis of the accuracy factors we recommend the GIAO-DFT-KT2/pcS-3//pcS-2 scheme with relativistic corrections and solvent effects taken into account as the most versatile computational scheme for the calculation of ^{15}N and ^{31}P NMR chemical shifts.

Acknowledgements. Financial support from the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 14-03-00218) is greatly acknowledged.

A. Filippov^{1,2*}, N. Azancheev,¹ M. Taher,² F.U. Shah,² P. Rabet,² S. Glavatskih,^{3,4}
O.N. Antzutkin^{2,5}

¹Kazan Federal University, 420008 Kazan, Russia

²Chemistry of Interfaces, Luleå University of Technology, SE-971 87 Luleå, Sweden

³System and Component Design, KTH Royal Institute of Technology, SE-10044 Stockholm,
Sweden

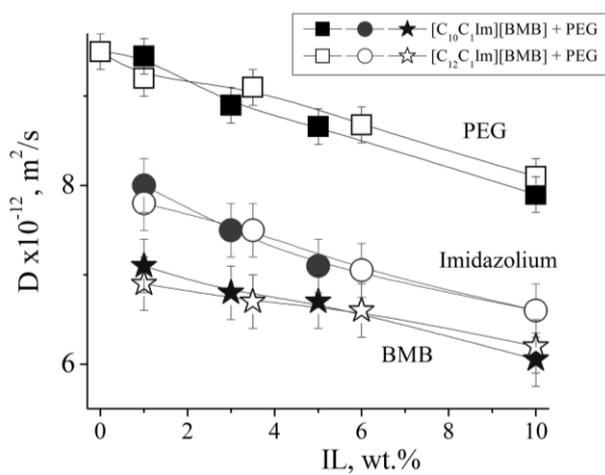
⁴Department of Mechanical Construction and Production, Ghent University,
B-9000 Ghent, Belgium

⁵Department of Physics, Warwick University, CV4 7AL, Coventry, U.K.

Andrey.Filippov@kpfu.ru

STUDY OF MIXTURES OF IMIDAZOLIUM BIS(MANDELATO)BORATE IONIC LIQUIDS WITH POLYETHYLENE GLYCOL BY ¹H NMR

¹H NMR pulsed field gradient NMR was used to study the self-diffusion of polyethylene glycol (PEG) and ions in a mixture of PEG and imidazolium bis(mandelato)borate ionic liquids (ILs) at IL concentrations from 0 – 10 wt% and temperatures from 295 to 370 K. The diffusion coefficients of PEG, as well as the imidazolium cation and the BMB anion, differ under all experimental conditions tested. This demonstrates that the ILs in the mixtures are present in at least a partially dissociated state. Generally, increasing the concentration of the ILs leads to a decrease in the diffusion coefficients of PEG and both ions, while diffusion of the anion is smaller than that of the cation. NMR chemical shift alteration analysis showed that the presence of PEG changes mainly the chemical shifts of protons belonging to the imidazole ring of the cation, while chemical shifts of protons of anions and PEG remain unchanged. This demonstrated that the imidazolium cation interacts mainly with PEG, which most probably occurs through the oxygen of PEG and the aromatic imidazole ring of the cation. The BMB anion does not strongly interact with PEG, but its diffusion may indirectly be affected by PEG through interactions with the cation, which directly interacts with PEG.



Dependences of diffusion coefficients of PEG, Imidazolium and BMB ions in mixtures of PEG with $[\text{C}_{10}\text{C}_1\text{Im}][\text{BMB}]$ (solid symbols) and $[\text{C}_{12}\text{C}_1\text{Im}][\text{BMB}]$ (open symbols) ILs on the concentration of these liquids at 310 K.

Reference

[1] A. Filippov, N. Azancheev, M. Taher, F. U. Shah, P. Rabét, S. Glavatskih and O. N. Antzutkin, *Magn. Reson. Chem.*, 2015 (in press).

A.V. Filippov^{1,2}, S.A. Kotenkov¹, B.V. Munavirov¹, O.N. Gnezdilov¹, O.N. Antzutkin^{2,3}

¹Kazan Federal University, 420008 Kazan, Russia

²Chemistry of Interfaces, Luleå University of Technology, SE-91187 Luleå, Sweden

³Department of Physics, Warwick University, CV4 7AL, Coventry, U.K.

Andrey.Filippov@kpfu.ru

EFFECT OF CURCUMIN ON LATERAL DIFFUSION OF PHOSPHATIDYLCHOLINES IN SATURATED AND UNSATURATED BILAYERS¹

Curcumin, a dietary polyphenol, is a natural spice with preventive and therapeutic potential for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. Curcumin possesses a spectrum of anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-carcinogenic and anti-mutagenic properties. Because of this broad spectrum of pharmacological activity, it has been suggested that, like cholesterol, curcumin exerts its effect on a rather basic biological level, such as on lipid bilayers of biomembranes. The effect of curcumin on translational mobility of lipids in biomembranes has not yet been studied. In this work, we used ¹H NMR diffusometry to explore lateral diffusion in planar-oriented bilayers of dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) and dioleoylphosphatidylcholine (DOPC) at curcumin concentrations of up to 40 mol% and in the temperature range of 298-333 K [1]. The presence of curcumin at much lower concentrations (~7 mol%) leads to a decrease in the lateral diffusion coefficient of DOPC by a factor of 1.3 at lower temperatures and by a factor of 1.14 at higher temperatures. For DMPC, the diffusion coefficient decreases by a factor of 1.5 at lower temperatures and by a factor of 1.2 at higher temperatures. Further increasing the curcumin concentration has no effect. Comparison with cholesterol showed that curcumin and cholesterol influence lateral diffusion of lipids differently. Effect of curcumin is determined by its solubility in lipid bilayers, which is as low as 10 mol% that is much less than that of cholesterol's 66 mol%.

[1] A.V. Filippov, S.A. Kotenkov, B.V. Munavirov, O.N. Antzutkin Effect of Curcumin on Lateral Diffusion of Phosphatidylcholines in Saturated and Unsaturated Bilayers. // *Langmuir*. 2014. V.30. P.10686-10690.

¹S.A.K. and B.M. are thankful to the Russian Ministry of Education and Science (project for Kazan Federal University, number 2.2792.2011) for its support.

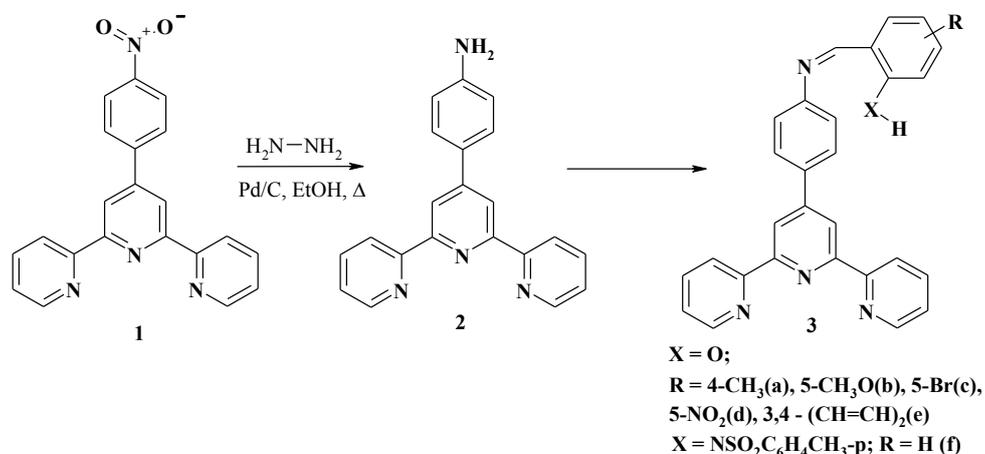
Е.Н. Шепеленко¹, А.Д. Дубоносов¹, Л.В. Белоусова², О.И. Дмитриева²,
Ю.В. Ревинский¹, В.А. Брень², В.И. Минкин^{1,2}

¹Южный научный центр РАН, 344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова, 41,
evshep@aanet.ru

²НИИ физической и органической химии ЮФУ, 344090, Ростов-на-Дону,
пр. Стачки 194/2
may@ipoc.rsu.ru

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 4'-[(4-ФЕНИЛ)-4-АМИНОБЕНЗИЛИДЕН]- 2,2':6',2''-ТРИПИРИДИНА

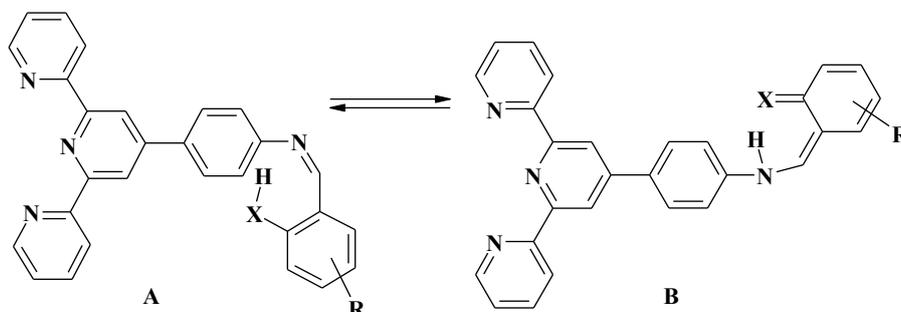
Экологическая обстановка окружающей среды и состояние биологических объектов обуславливает необходимость анионного, катионного и молекулярного контроля сенсорными химическими системами. Одна из возможностей анализа загрязнений связана с разработкой и применением оптических хемосенсоров, в которых химическое взаимодействие (связывание определяемого поллютанта соответствующим рецептором) приводит к образованию оптически активного соединения, сигнал которого можно зарегистрировать визуально или с использованием современных методов контроля спектральных характеристик материалов. Среди ранее известных хемосенсоров 2,2':6',2''-трипиридин и его производные интересны тем, что в качестве рецептора и сигнальной группы выступает один и тот же пиридиновый фрагмент молекулы [1-4]. Для повышения избирательности анализируемых объектов были исследованы аналоги – замещенные 4'-[(4-фенил)-4-аминобензилиден]-2,2':6',2''-трипиридины.



При восстановлении 4-(4-нитрофенил)-2,2'-6',2''-трипиридина **1** гидразингидратом в спирте в присутствии 10% палладия на угле был синтезирован 4-

(4-аминофенил)-2,2'-6',2''-трипиридин **2** [5], реакцией которого с ароматическими альдегидами выделены основания Шиффа **3a-f**.

Строение полученных соединений было изучено методами электронной, колебательной и ^1H ЯМР-спектроскопии. По данным ^1H ЯМР-спектроскопии в растворах ДМСО- d_6 соединения **3a,b** и **f** находятся полностью в форме **A** с сильной внутримолекулярной водородной связью, **3c** и **3e** находятся в равновесии между **A** и **B**, а соединение **3d** в виде смеси **A** и **B** в соотношении 36 к 64% соответственно.



Полученные трипиридины **3** поглощают в области 323-473 (изопропанол), 324-468 (ацетонитрил), и 325-475 (диметилсульфоксид) нм. Возбуждение их растворов светом в полосу поглощения приводит к появлению флуоресценции с λ_{max} 495 - 571 нм соответственно. Добавление ацетатов цинка к ацетонитрильным или изопропанольным растворам соединений **3** вызывает возрастание флуоресценции в 2-8 раз. Квантовый выход флуоресценции около 0.1.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (базовая часть внутреннего гранта ЮФУ № 213.01-2014/005ВГ) и гранта Президента РФ (НШ- 274.2014.3)

Список литературы

1. U.S.Schubert, H.Hofmeier Modern Terpyridine Chemistry. – 2006. - WILEY-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
2. H. Hofmeier, U. S. Schubert. Recent developments in the supramolecular chemistry of terpyridine–metal complexes // Chem. Soc. Rev. – 2004. – Vol. 33. - P. 373 – 399.
3. M.-J. Li, B. W.-K. Chu, V. W.-W. Yam. Synthesis, Characterization, Spectroscopic, and Electrochemiluminescence Properties of a Solvatochromic Azacrown-Containing Cyanoruthenate(ii):Potential Applications in Separation and Indirect Photometric Detection of Cations and Amino Acids in HPLC // Chem. Eur. J. – 2006 – Vol. 12. - P. 3528 – 3537.
4. C. K. Jang, J.-y. Jaung The synthesis and optical properties of quinoxalines bearing 2,2':6',2''-terpyridine // Dyes and Pigments. – 2009. – Vol. 80. – P. 168–173.
5. A. C. Durrell, G. Li, M. Koepf, K. J. Young, C. F.A. Negre, L. J. Allen, W. R. McNamara, H. Song, V. S. Batista, R. H. Crabtree, G. W. Brudvig Photoelectrochemical oxidation of a turn-on fluorescent probe mediated by a surface MnII catalyst covalently attached to TiO₂ nanoparticles // J. of Catalysis. – 2014. – Vol. 310. - P. 37–44.

А.В. Шернюков¹, Е.А.Свиридов¹, А.С.Фомин²

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Новосибирск, 630090, проспект Акад. Лаврентьева, 9

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
Новосибирск, 630090, пр. Акад. Лаврентьева, 8
andreysh@nioch.nsc.ru

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАКТАПТИНА И ЛАКТАПТИНА-[U-99% ¹⁵N] МЕТОДАМИ 2D И 3D ЯМР

Генно-инженерный аналог одного из белковых факторов человеческого молока - лактаптин RL2 (14кДа) показал высокую эффективность против различных видов карцином [1]. При исследовании механизма цитотоксического действия RL2 было показано, что данный белок проникает в цитоплазму клеток, взаимодействует с белками цитоскелета тубулином и альфа-актинином и индуцирует апоптотическую гибель раковых клеток человека [2,3]. Для выяснения механизма взаимодействия лактаптина с клеточной мембраной и внутриклеточными мишенями необходимо информация о пространственной структуре RL2. С этой целью образцы RL2 и изотопно меченного RL2-[U-99% ¹⁵N] были исследованы методами 2D (COSY, NOESY) и 3D (TOCSY-HSQC, NOESY-HSQC) ЯМР. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что RL2 является достаточно структурированным белком и подходит для дальнейшего изучения и установления пространственной структуры, основанной на ЯМР ограничениях.

Данная работа поддержана грантом РФФИ № 14-14-00922.

Список литературы

1. Koval O.A., Fomin A.S., Kaledin V.I., Semenov D.V., Potapenko M.O., Kuligina E.V., Nikolin V.P., Nikitenko E.V., Richter V.A. A novel pro-apoptotic effector lactaptin inhibits tumor growth in mice models // *Biochimie*, - 2012, - V., 94 (12), - P. 2467-2474.
2. Фомин А. С., Коваль О. А., Семенов Д. В., Потапенко М. О., Кулигина Е. В., Кит Ю. Я., Рихтер В. А. Анализ биохимических маркеров апоптоза клеток MCF-7, индуцируемого рекомбинантным аналогом противоопухолевого пептида лактаптина // *Биоорганическая химия*, 2012, Т., 38., С., 92-98
3. Koval O. A., Tkachenko A. V., Fomin A. S., Semenov D. V., Nushtaeva A. A., Kuligina E. V., Zavjalov E. L., Richter V. A. Lactaptin induces p53-independent cell death associated with features of apoptosis and autophagy and delays growth of breast cancer cells in mouse xenografts // *PLoS One*, - 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0093921

СПИСОК ДОКЛАДОВ СОТРУДНИКОВ МЕЖДУНАРОДНОГО ЦЕНТРА МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Пленарные доклады:

1. Аганов А.В. Вехи истории. Магнитный резонанс сегодня.
2. Клочков В.В. Пространственное строение олигопептидов и лекарственных средств в растворе и в комплексах с моделями поверхности биологической мембраны по данным спектроскопии ЯМР.

Устные сообщения:

1. Галиуллина Л.Ф., Рахматуллин И.З., Аганова О.В., Аганов А.В., Клочков В.В. Исследование пространственной структуры лекарственных средств, а также их комплексов с модельными мембранами в растворе методами ЯМР спектроскопии.
2. Ильясов К. А., Коноплева Л. В., Недопекин О. В. Верификация результатов МР трактографии аксональных трактов.
3. Klochkov A.V., Alakshin E.M., Gazizulin R.R., Kuzmin V.V., Safiullin K.R., Tagirov M.S. ^3He NMR in porous structures.
4. Котенков С.А., Тарасов Р.В., Гнездилов О.И., Мунавиров Б.В., Филиппов А.В. Эффект куркумина на бислои фосфолипидов в присутствии холестерина по данным спектроскопии ЯМР.
5. Хайрутдинов Б.И., Тарасова Н.Б., Идиятуллин Б.З., Файзуллин Д.А., Ермакова Е.А., Гоголев Ю.В., Зуев Ю.Ф. Структура белка дефензина сосны обыкновенной по данным спектроскопии ЯМР и компьютерного моделирования.
6. Ходов И.А., Ефимов С.В., Клочков В.В. Определение пространственного строения малых биологически активных конформационно подвижных молекул в растворах с учетом эффектов косвенного переноса намагниченности.

Стендовые доклады:

1. Аганова О.В., Галиуллина Л.Ф., Никитина Л.Е., А.В.Аганов, Клочков В.В. Исследование пространственного строения новых производных терпеноидов в растворе, в том числе в комплексе с мицеллами, как моделью мембраны, методами ЯМР спектроскопии.
2. Alakshin E.M., Bunkov Yu. M., Gazizulin R.R., Klochkov A.V., Safin T.R., Safiullin K.R., Tagirov M.S. Spin echo frustration in MnCO_3 .
3. Алакшин Е. М., Захаров М.Ю., Клочков А.В., Кузьмин В.В., Салихов Т.М., Сафиуллин К. Р., Тагиров М. С. Влияние структуры аэрогелей на ЯМР характеристики ^3He .

4. Архипова Е.А., Кононов А.Б., Падня П.Л., Хайрутдинов Б.И., Стойков И.И., Зуев Ю.Ф. ЯМР спектроскопия водорастворимых п-трет-бутилтиакаликс[4]аренов.
5. Блохин Д.С., Филиппов А.В., А.В.Аганов, Клочков В.В. Пространственное строение фрагментов пептида PAP248-286, отвечающего за усиление инфекционной активности вируса ВИЧ, в комплексе с моделью поверхности биологической мембраны по данным методов спектроскопии ЯМР.
6. Бухарова Э.Г., Гнездилов О.И., Рудакова М.А., Филиппов А.В. Исследования трансляционной подвижности липидов в бицеллярной системе методом ЯМР ИГМП.
7. Гибадуллин А.Н., Кобчикова П.П., Халиуллина А.В., Гнездилов О.И., Рудакова М.А., Филиппов А.В. Исследование влияния ряда Протегринов (I-V) на фазовое состояния и упорядоченность липидных мембран методом ЯМР.
8. Ефимов С.В., Ходов И.А., Бергер С., Клочков В.В. Спиновая диффузия и методы её подавления в исследованиях конформационно подвижных соединений.
9. Згадзай Ю.О., Ефимов С.В., Клочков В.В. Исследование бычьего инсулина по данным двумерной спектроскопии ЯМР.
10. Исхакова К.Б., Биктагиров Т.Б., Гафуров М.Р., Мамин Г.В., Родионов А.А., Орлинский С.Б. Структура и подвижность асфальтеновых комплексов нативной нефти из спектров ЭПР.
11. Каратаева Ф.Х. Особенности строения BOLTORN H₂O-COOH с малеиновым ангидридом в растворе (CD₃)₂CO. Данные спектроскопии ЯМР.
12. Каратаева Ф.Х., Копытова Н.И., Аганов А.В. Внутримолекулярная подвижность N-фенил, N'--(диизопропокситиофосфорил)тиомочевины в растворе CD₂Cl₂. Данные ЯМР.
13. Магомедова Л.Б., Кононов А.Б., Падня П.Л., Хайрутдинов Б.И., Стойков И.И., Зуев Ю.Ф. ЯМР диффузометрия водорастворимых соединений на основе п-трет-бутилтиакаликс[4]арена.
14. Мамин Г.В., Родионов А.А., Тагиров М.С. ЭПР исследования ориентированного аэрогеля
15. Мунавиров Б.В., Котенков С.А., Филиппов А.В. Особенности взаимодействия амилоидного Альцгеймеровского пептида с модельными липидными мембранами.
16. Рахматуллин И.З., Галиуллина Л.Ф., Гарипов М.Р., Стрельник А.Д., Штырлин Ю.Г., А.В.Аганов, Клочков В.В. Исследование пространственного строения производных пиридоксина методами ЯМР спектроскопии.
17. Рощина А.И., Рудакова М.А., Филиппов А.В., Гнездилов О.И. Исследование структуры фрагмента основного белка миелина в различных растворителях методом ЯМР ИГМП.
18. Салихов Т.М., Клочков А.В., Сафиуллин К. Р., Вавилова Е. Л., Тагиров М.С. Продувной гелиевый криостат для ЯМР исследований твердого тела.

19. Usachev K.S., Efimov S.V., Kolosova O.A., Klochkova E.A., Aganov A.V., Klochkov V.V. Dimer structure of antimicrobial peptide protegrin-3 in the presence of DPC micelles from high-resolution NMR.
1. Filippov A., Azancheev N., Taher M., Shah F.U., Rabet P., Glavatskih S., Antzutkin O.N. Study of mixtures of imidazolium bis(mandelato)borate ionic liquids with polyethylene glycol by ^1H NMR.
 2. Filippov A.V., Kotenkov S.A., Munavirov B.V., Gnezdilov O.N., Antzutkin O.N. Effect of curcumin on lateral diffusion of phosphatidylcholines in saturated and unsaturated bilayers.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

A

Aganov A.V. 178
Alakshin E.M. 45, 82
Allolio C. 33
Antzutkin O.N. 181, 183
Azancheev N. 181

B

Babushkina T.A. 114
Biktagirov T.B. 35
Bunkov Yu.M. 82

D

Denisov G.S. 33

E

Efimov S.V. 178

F

Fedorov S.V. 180
Filippov A.V. 181, 183

G

Gafurov M.R. 35
Gazizulin R.R. 45, 82
Glavatskih S. 181
Gnezdilov O.N. 183

H

Halpern H.J. 66

I

Ivantcova P.M. 144

K

Klochkov A.V. 45, 82
Klochkov V.V. 178
Klochkova E.A. 178
Коеппе В. 33
Kolosova O.A. 178
Kotenkov S.A. 183
Krivdin L.B. 22, 164, 165, 169, 180
Kudryavtsev K.V. 144
Kuzmin V.V. 45
Kuznetsov S.I. 114

L

Limbach H.-H. 33

M

Mantsyzov A.B. 144
Malon M. 52
Munavirov B.V. 183

N

Nishiyama V. 52

P

Polshakov V.I. 144
Pylaeva S. 33

R

Rabet P. 181
Rusakov Yu.Yu. 164, 165, 180
Rusakova I.L. 164, 165

S

Safin T.R. 82

Safiullin K.R. 45, 82
Samultsev D.O. 169, 180
Schols D. 87
Sebastiani D. 33
Semenov V.A. 169, 180
Shah F.U. 181

T

Tagirov M.S. 45, 82
Taher M. 181
Tolstoy P.M. 33

U

Usachev K.S. 178

Z

Zemnukhova L.A. 114

A

Абоскалова Н.И. 45, 82
Абрамович Р.А. 18, 116
Аганов А.В. 8, 40, 79, 93, 124, 160
Аганова О.В. 40, 79
Акимов Д.А. 81
Алакшин Е.М. 84
Аминова Р.М. 56
Анаников В.П. 11, 168
Ануфриева Н.В. 91
Арсеньев А.С. 13
Архипова Е.А. 86
Афонин А.В. 14
Ахвердиева Г.И. 60

Б

Бабушкин А.С. 87

Байчурин Р.И. 89, 136
Батуев Е.А. 91
Белоусова Л.В. 95, 184
Бергер С. 108
Берестовицкая В.М. 89, 136
Блохин Д.С. 93
Борисенко Н.И. 131
Борисенко С.Н. 131
Бородкин Г.С. 95, 97
Бородкина И.Г. 95, 87
Бочаров Э.В. 13
Бочарова О.В. 13
Брень В.А. 184
Бурлов А.С. 97
Бухарова Э.Г. 99

В

Вавилова Е.Л. 166
Васильев В.Г. 18, 101
Васильев К.Ю. 120
Васильченко И.С. 97
Вафина Г.Ф. 158
Ващенко А.В. 14
Величковский Б.М. 72, 126
Верхлютов В.М. 72
Ветрова Е.В. 131
Волков В.И. 16
Волков В.Я. 37, 67

Г

Гайворонская К.А. 176
Галиуллина Л.Ф. 40, 79, 160
Галяутдинов И.В. 152
Гарипов М.Р. 160

Гарновский Д.А. 97
Гафуров М.Р. 119
Генаев А.М. 66, 77
Гибайдуллин А.Н. 103
Гнездилов О.И. 49, 99, 103, 162
Гоголев Ю.В. 13, 74
Годнева М.М. 174
Головин А.В. 120
Гончарук С.А. 13
Горяинов С.В. 18, 116
Грабовский С.А. 150
Гришин Ю.К. 31
Грунин Л.Ю. 105
Грунин Ю.Б. 105
Губский И.Л. 60, 106
Губский Л.В. 106
Гуляев М.В. 106
Гусаков Е.А. 95

Д

Демидкина Т.В. 91
Джемилев У.М. 62
Джумагулов М.Б. 120
Диваева Л.Н. 97
Диденко Н.А. 176
Дмитриева О.И. 97, 184
Дубинный М.А. 13
Дубоносов А.Д. 184

Е

Егоров А.В. 81, 129
Егорова К.С. 168
Емельянов Г.А. 155
Ермакова Е.А. 74

Ефимов С.В. 75, 108, 112

Ж

Жохов С.С. 110

З

Завьялова В.В. 72
Закирова И.В. 62
Закирьянова О.В. 150
Захаров М.Ю. 84
Захарова Е.К. 87
Захарченко А.Л. 170
Згадзай Ю.О. 112
Земский Д.Н. 64
Зуев Ю.Ф. 74, 86, 135

И

Иванов С.П. 156
Иванова И.И. 47
Ивлев В.А. 18, 116
Идиятуллин Б.З. 74
Идрисова С.М. 117
Изотов В.Г. 170
Ильясов К.А. 42
Исламов Д.Н. 71, 117
Истрате А.Н. 110
Исхакова К.Б. 119
Ихалайнен А.А. 120

К

Кабальнова Н.Н. 150
Кавун В.Я. 176
Кадысева О.В. 120
Калабин Г.А. 18, 64, 101, 116

Каратаева Ф.Х. 122, 124
Карташов С.И. 126
Качала В.В. 44, 168
Клочков А.В. 84, 166
Клочков В.В. 20, 40, 75, 79, 93, 108,
112, 160
Кобчикова П.П. 103
Ковязин П.В. 62
Козин С.А. 110
Колодина А.А. 95
Колягин Ю.Г. 47
Кондратьева Е.И. 127
Конов А.Б. 86, 135
Коноплева Л.В. 42
Копытова Н.И. 124
Коршунова Е.В. 97
Котенков С.А. 49, 154
Крылова Е.А. 129
Кудашева Ф.Х. 152
Кузнецов Д.А. 50
Кузьменко Т.А. 97
Кузьмин В.В. 84
Куприянова Г.С. 138, 146, 172
Кушнарев Н.А. 64

Л

Лекарь А.В. 131
Лизунов А.Ю. 91
Лобов А.Н. 133, 156, 158
Ловчиков В.А. 155

М

Магомедова Л.Б. 135
Макаренко С.В. 136

Макаров А.А. 110
Максименко Е.В. 131
Мальцев Ю.Ф. 97
Мамадазизов С.Ш. 138
Маматюк В.И. 66
Мамедгасанов К.К. 140
Мамин Г.В. 119, 142
Манцызов А.Б. 91
Маркелов Д.А. 23
Масас Д.С. 105
Матвеев В.В. 23
Махиянов Н. 54, 56
Мершиев И.Г. 146, 172
Метелица А.В. 95, 97
Мещерякова Е.С. 148
Минеев К.С. 13
Минкин В.И. 184
Миннегалиев М.М. 56
Мишинкин В.Ю. 150
Михайлов А.И. 60
Михайлова Е.Н. 60
Мозговой О.С. 152
Морозова Е.А. 91
Мотыгуллин И.Г. 127
Мунавиров Б.В. 49, 154
Муринов Ю.И. 150, 156

Н

Навроцкий М.Б. 87
Надеждин К.Д. 13
Наместникова Д.Д. 106
Негребецкий В.В. 58
Недопекин О.В. 42
Низамутдинов Н.М. 170

Никитина Л.Е. 79

Никольская Е.А. 105

Нифантьев И.Э. 62

Нифтуллаев Ф.Ю. 18

Новаков И.А. 87

Нугуманов Т.Р. 156

О

Обидченко Ю.А. 116

Орлинский С.Б. 119

Орлов В.А. 72

Осетрова Л.В. 155

П

Падня П.Л. 86, 135

Панкратьев Е.Ю. 133

Панов В.О. 60

Парфенова Л.В. 62

Петрова С.Ф. 156

Пирогов Ю.А. 25, 106

Пойда А.А. 72

Польшаков В.И. 27, 91, 110, 120

Попцов А.И. 133, 156, 158

Прокопьев А.С. 18, 101

Р

Рахматуллин И.З. 40, 160

Ревинский Ю.В. 184

Рогожникова О.Ю. 66

Родин В.М. 155

Родионов А.А. 119, 142

Рознятовский В.А. 31

Рощина А.И. 162

Рудакова М.А. 99, 103, 162

Ручко Е.А. 87

С

Садыков Б.Р. 64

Салихов Т.М. 84, 127, 166

Сальников Г.Е. 66, 77

Сафиуллин К.Р. 84, 127, 166

Сахаров Б.В. 37, 67

Саяпин Ю.А. 95

Свиридов Е.А. 186

Сейткалиева М.М. 168

Селиванов С.И. 29

Сергеев Н.М. 31

Сергеева Н.Д. 31

Сергеева О.Н. 60

Сидорова Е.Ю. 170

Синявский Н.Я. 172

Ситдикова Л.М. 170

Слободюк А.Б. 174, 176

Соколов П.А. 72

Сосунова Е.В. 37

Спирихин Л.В. 133, 158

Стойков И.И. 86, 135

Стрельник А.Д. 160

Стрельцова О.Н. 60

Султанова Р.М. 133

Т

Тагиров М.С. 84, 127, 142, 166

Таланцев В.И. 105

Тарасов Р.В. 49

Тарасова Н.Б. 74

Тарачкова Е.В. 60

Тормышев В.М. 66

Тоукач Ф.В. 34

Троицкая Т.И. 66

Трухин Д.В. 66

Туктаров А.Р. 69

Тулябаев А.Р. 69, 148, 152

Тюмкина Т.В. 71, 117

Тюрин И.Н. 60

У

Ураев А.И. 97

Ушаков В.Л. 72, 126

Ф

Фадеев Д.С. 66

Файзуллин Д.А. 74

Филиппов А.В. 49, 93, 99, 103, 154, 162

Филонова О.В. 131

Фомин А.С. 186

Х

Хабибуллина Г.Р. 148

Хайруллина З.Р. 152

Хайрутдинов Б.И. 74, 86, 135

Халилов Л.М. 62, 69, 71, 117, 148, 152

Халиуллина А.В. 103

Хасанова Н.М. 67, 170

Ходов И.А. 75, 108

Хузин А.А. 69

Ч

Чепурной П.Б. 95

Чесноков В.В. 97

Чижик В.И. 23

Ш

Шевелева Н.Н. 105

Шенкарев З.О. 13

Шепеленко Е.Н. 184

Шернюков А.В. 77, 186

Шимановский Н.Л. 60

Штырлин Ю.Г. 160

Шубин В.Г. 77

Я

Якимов А.В. 47



ЯМР-, ЭПР-спектроскопия
и магнитная томография

ИК-Фурье, FT-NIR,
КР- и терагерцовая
спектроскопия

Масс-спектрометрия
Газовая хроматография

Рентгеновская
спектрометрия и
дифрактометрия
Опτικο-эмиссионный
анализ

See the World of Bruker.
Лидер аналитического
приборостроения

www.bruker.com

ООО Брукер

Пятницкая ул. 50/2, стр. 1

119017 Москва

Тел. +7 495 517 9284

Факс +7 495 517 9286

E-Mail: info@bruker.ru

Innovation with Integrity

Компания «ЭЛЕМЕНТ», официальный дистрибьютор JEOL Resonance в России, представляет новейшую разработку ведущего японского производителя: спектрометры ядерного магнитного резонанса нового поколения "ZETA".

ЯМР спектрометры ZETA серий JNM-ECZS и JNM-ECZR

JEOL Ltd. и JEOL RESONANCE Inc. представили новые ЯМР спектрометры ZETA серий JNM-ECZS и JNM-ECZR с диапазоном резонансных частот по протонам от 400 МГц до 930 МГц.

ZETA – это новое поколение ЯМР спектрометров, которые включают в себя высокоточную радиочастотную электронную схему. Ключевые параметры, влияющие на качество получаемых данных и являющиеся критичными в ЯМР спектроскопии, такие как управление радиочастотной фазой, частотой, амплитудой и формой ЯМР импульсов, эффективность цифрового приемника были значительно улучшены и являются непревзойденными на сегодняшний день.

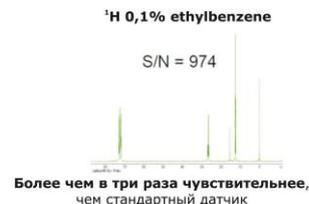
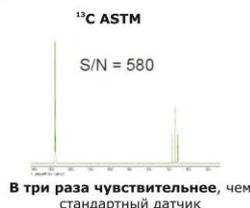


✓ **Royal Probe** - мощный двухканальный широкополосный датчик с возможностью как ручной, так и автоматической настройки. Сочетает в себе возможности инверсного и прямого датчиков, позволяет регистрировать одновременно с высокой чувствительностью сигналы от ядер $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ по высокочастотному каналу и ^{39}K , ^{109}Ag , ^{15}N - ^{31}P - по низкочастотному каналу.

✓ **SuperCOOL** - высокочувствительный криодатчик с пониженным уровнем теплового шума.

Измерения, которые на традиционных датчиках занимают весь день, сейчас можно выполнить за время обеденного перерыва!

Чувствительность ^{13}C и ^1H при 400 МГц с использованием SuperCOOL датчика



✓ Автосамплеры с удобной загрузкой образцов (30, 64, 100) . Обеспечивают высокую безопасность при загрузке образцов, так как теперь нет необходимости пользоваться лестницей

✓ Самый быстродействующий в мире спектрометр: новая интегрированная цифровая схема обеспечивает временное разрешение при модуляции частоты, интенсивности и фазы 5 нс. Это позволяет реализовывать самые передовые режимы измерений ЯМР спектров

✓ Высокочувствительная система температурного контроля и стабильности магнитного поля

✓ Ультеракомпактный дизайн для простого размещения в лаборатории – творение компании "Ken Okuyama Design", разработавшей также дизайн автомобилей Ferrari

117105, Москва, Варшавское шоссе,
д.1, стр.6, БЦ "W Plaza 2"
тел/факс: (495) 514-00-48
e-mail: msc@element.utk.ru

620075, Екатеринбург,
ул. Бажова 68,
тел/факс: (343) 278-34-64 (65)
e-mail: element@usp.ru

630007, Новосибирск,
ул. Октябрьская 42, оф. 225/3
тел/факс: (383) 202-07-26
e-mail: shim_ns@element.utk.ru

634028, Томск
пр-кт. Ленина, 1, оф. 404
тел/факс: (3822) 41-11-04
e-mail: tomsk@element.utk.ru

Конференция поддержана:

Министерством образования и науки Российской Федерации

Российским фондом фундаментальных исследований



Казанским (Приволжским) федеральным университетом



Международным томографическим центром СО РАН



и компаниями:

ООО Брукер (Германия)



«Элемент» (Россия)

