

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ

КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Направление: 03.03.02 Физика

Профиль: Физика живых систем

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ ПИЛЛАР[5]АРЕНА,
СОДЕРЖАЩЕГО N, N – ДИЭТИЛАМОНИЙЭТИЛЕНАМИДНЫЕ
ФРАГМЕНТЫ, ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯДЕРНОГО
МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

Студент 4 курса группы 06-811

«23» июня 2022 г.



(Нигматуллин И. Р.)

Научный руководитель

к.ф.-м.н., доцент

«23» июня 2022 г.

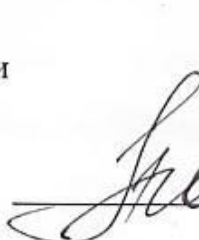


(Хайрутдинов Б.И.)

Заведующий кафедрой медицинской физики

д.х.н., профессор

«23» июня 2022 г.



(Аганов А.В.)

Казань-2022

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	5
1.1 Основы ядерного магнитного резонанса	5
1.2 Импульсная спектроскопия ЯМР	7
1.3 Основные характеристики ЯМР спектров	8
1.4 Химический сдвиг	8
1.5 Интегральная интенсивность сигналов ЯМР	9
1.6 Процессы релаксации	10
1.6.1 Продольная релаксация	10
1.6.2 Поперечная релаксация	11
1.7 Двумерная спектроскопия ЯМР	12
1.8 Эксперимент ^1H - ^1H -COSY	13
1.9 Эксперимент ^1H - ^1H -TOCSY	15
1.10 Эксперимент ^1H - ^1H -NOESY	16
1.10.1 Ядерный эффект Оверхаузера	17
1.11 Эксперимент HSQC	18
1.12 Эксперимент HMBC	18
1.13 Динамическая ЯМР спектроскопия	19
1.14 Импульсная последовательность Карра – Парселла – Мейбум – Гилла (КПМГ)	23
2 ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Пространственная структура пиллар[5]арена	29
3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	31
3.1 Одномерные протонные спектры пиллар[5]арена	32

3.2	Гомоядерный корреляционный спектр ^1H - ^1H -COSY и ^1H - ^1H -TOCSY	33
3.3	Гетероядерный корреляционный ^1H - ^{13}C -HSQC спектр.....	35
3.4	Исследование внутримолекулярной динамики пиллра[5]арена .	37
4	ВЫВОДЫ.....	45
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	47

ВВЕДЕНИЕ

Первые работы по явлению Ядерного Магнитного Резонанса (ЯМР) были написаны И. Раби в 1938 году. В 1946 году Ф. Блох и Э. Парселл расширили метод для использования в жидкостях и твердых телах. Сразу же после открытия явление ядерного магнитного резонанса легло в основу создания нового вида спектроскопии. ЯМР спектроскопия очень информативный и мощный метод, завоевавший огромную популярность среди ученых и вошедший в арсенал в самых разных областях науки. Спектроскопия высокого разрешения позволяет исследовать молекулярную структуру и динамику молекул, межмолекулярные взаимодействия, пространственную структуру и многое другое.

Практическое применение ЯМР спектроскопии на сегодняшний день достигло больших высот, но несмотря на это, методы совершенствуются и расширяются с каждым днем.

Синтезирование новых макроциклических соединений и изучение их свойств является одной из быстро развивающихся областей современной физики и супрамолекулярной химии. Одна из главных особенностей макроциклических соединений способность их захватывать различные молекулы-гости, посредством физических взаимодействий. Эти комплексы «гость – хозяин» могут быть использованы в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств.

Пиллар[n]арены – это класс макроциклических соединений, синтезированных в 2008 году в Японии группой исследователей под руководством Тада – Аки Ямагиши и Томоки Огоши [15]. Пиллар[n]арены могут быть использованы как комплекс «гость – хозяин». Благодаря этому свойству их можно использовать как контейнеры для хранения и доставки лекарств. Ключевой особенностью пиллар[n]аренов над другими макроциклическими соединениями является то, что они имеют высокую пространственную

симметрию, хорошо растворимы в воде и могут быть относительно просто функционализированны.

Целью работы является, исследование внутримолекулярной подвижности пиллар[5]арена содержащего N, N-диэтиламонийэтиленамидные фрагменты по данными спектроскопии ЯМР.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Приготовить образец для записи ЯМР спектров исследуемого пиллар[5]арена;
2. Запись гомо- и гетероядренных спектров ЯМР пиллар[5]арена;
3. Обработка спектров ЯМР в программе TopSpin и выполнение соотношений спектральных линий;
4. Выполнить запись спектров с использованием импульсной последовательности Карра – Парселла – Мейбума – Гилла (далее КПМГ);
5. Используя зависимость скорости поперечной релаксации от частоты следования 180° -импульсов в последовательности КПМГ определить константу скорости химического обмена пиллар[5]арена при различных значениях температуры;

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Основы ядерного магнитного резонанса

Явление взаимодействия радиочастотного поля с магнитными моментами ядер обладающими отличным от нуля спином – называется явлением ядерного магнитного резонанса или сокращенно ЯМР.

Из курса ядерной физики известно, что протон обладает угловым моментом P . Наличие углового момента введет к наличию магнитного момента μ . Обе величины связаны соотношением $\mu = \gamma P$, где γ – гиромагнитное отношение. Эта константа определяет резонансную частоту ядра, и для каждого ядра она своя [1].

Согласно квантовой механике угловой момент и ядерный магнитный момент квантованы. Собственные значения, максимальной проекции углового момента на ось z определяться соотношением: $P_z = \hbar m_I$, где m_I – магнитное квантовое число, которое определяет стационарные состояния. Из условия квантования: $m = I, I-1, \dots, -I$. I – спиновое квантовое число. Спиновое квантовое определяет количество возможных ориентаций магнитного момента ядра в магнитном поле. Эти состояния не различимы (вырождены). Вырождение можно снять с помощью постоянного магнитного поля. Из - за этого заселённость уровней энергии меняется [1].

Допустим, есть ядро водорода, важнейшего ядра в органике, у которого спин $I = 1/2$ и как следствие имеются всего две возможные ориентации, которые будут отличаться магнитным квантовым числом $m = \pm 1/2$. Иначе говоря направление магнитного момента дискретно. Допустим $m = +1/2$, тогда магнитный момент направлен вдоль оси z (по направлению с осью z), если $m = -1/2$, магнитный момент направлен против оси z . По оси z также направлено

постоянно машинное поле \mathbf{B}_0 . Своего рода ядро будет представляет магнитный диполь

Метод наблюдение ЯМР основан на взаимодействие высокочастотного переменного поля \mathbf{B}_1 с макроскопической намагниченностью образца \mathbf{M} , возникающей под действием магнитной компоненты создаваемого электромагнитного поля \mathbf{B}_0 . У ядер, имеющих магнитный момент μ и ненулевой спин оказавших под влиянием постоянного магнитного поля \mathbf{B}_0 , сначала возникает макроскопическая намагниченность образца \mathbf{M} . Затем намагниченность начинает прецессировать вокруг оси по который ориентировано поля \mathbf{B}_0 с ларморовской частотой прецессии $\omega_0 = \gamma \frac{B_0}{2\pi}$. Вектор намагниченности \mathbf{M} находится под угол θ по отношению к постоянному полю. Если на систему подействовать высокочастотным переменным полем \mathbf{B}_1 с частотой ω_1 , и если выполнится условие резонанса (равенство частот РЧ поля с частотой ларморовской прецессии). То спин будет прецессировать вокруг оси x. При этом проекция на ось z будет максимальным. В свою очередь это вызывает максимальное поглощение энергии РЧ поля (Рисунок 1) [2].

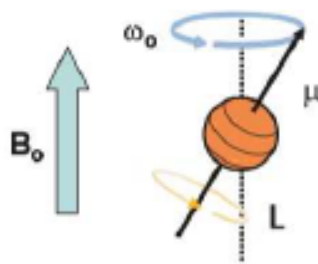


Рисунок 1 – Формирование макроскопической намагниченности

1.2 Импульсная спектроскопия ЯМР

Для того чтобы получить спиновый отклик сразу от всех ядер, при этом проделав всего лишь один эксперимент, применяются импульсные методы. Контролируя длительность переменного радиочастотного импульса, можно поворачивать на определенные углы макроскопическую намагниченность, в зависимости ориентации постоянного магнитного поля. В импульсных последовательностях новейших ЯМР-спектрометров применяются два вида импульса: π -импульс (180° импульс) и $\pi/2$ -импульс (90° импульс). На рисунке 2 продемонстрировано как импульсы действуют на исследуемую систему.

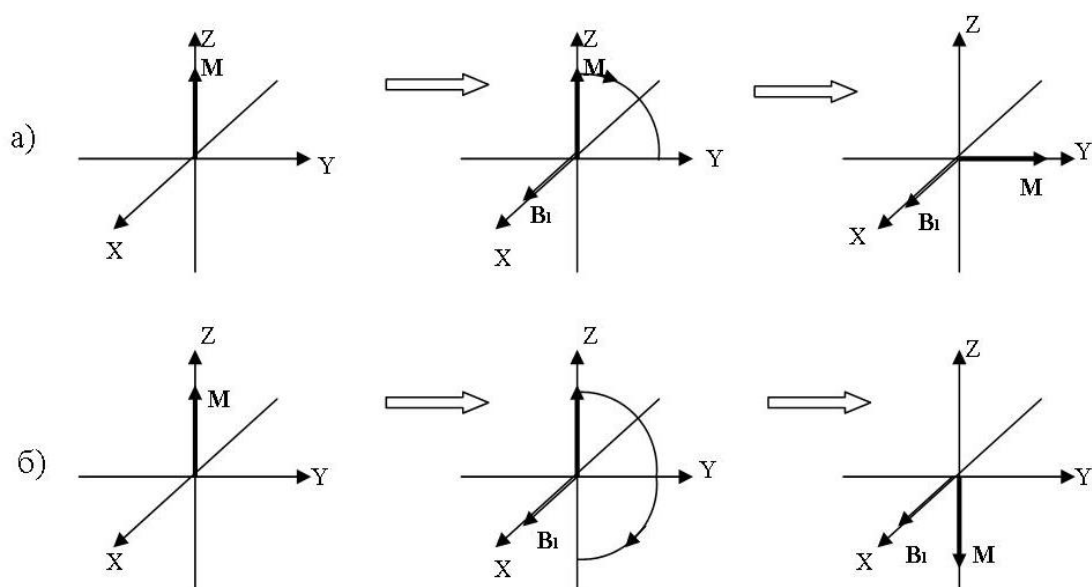


Рисунок 2 – Действие а) $\pi/2$ -импульс; б) π -импульс [2]

1.3 Основные характеристики ЯМР спектров

1.4 Химический сдвиг

На резонансные частоты каждого ядра содержащего в одной молекуле влияет распределение электронов и их экранирования в химических связях в молекуле. Поэтому значение резонансной частоты конкретного ядра зависит от молекулярной структуры. Этот эффект называется химическим сдвигом, иначе говоря, это сдвиг резонансной частоты. Отсюда следует, что резонанс будет происходить в некотором интервале частот [1].

В атоме электроны движутся вокруг ядра, это обуславливает появление своего локального магнитного поля у этого атома. Приложенное магнитное поле B_0 побуждает облако электронов вращаться вокруг ядра, возникает магнитный момент, по направлению противоположный B_0 . Таким образом, локальное поле на ядре оказывается меньше приложенного. Этот эффект называется магнитным экранированием ядра, который понижает B_0 на величину δB_0 , где δ - константа экранирования для данного протона [1]:

$$B_{\text{лок}} = B_0(1 - \delta) \quad (1.1)$$



Рисунок 3 – Экранирование протона в магнитном поле

Константа магнитного экранирования ядра определяется внутримолекулярным окружением и электронной оболочкой ядра. Это вызывает

сдвиг резонансной частоты ν_0 . Разность резонансных частот $\Delta\nu$ наблюдаемых ядер ν_1 и ядер эталонного вещества $\nu_{\text{эт}}$ называют абсолютным химическим сдвигом. С увеличением B_0 абсолютный химический сдвиг также увеличивается. Поэтому в спектроскопии ЯМР была введена величина относительного химического сдвига, единица измерения которой стали миллионные доли (м. д.):

$$\delta = \frac{\nu_1 - \nu_{\text{эт}}}{\nu_{\text{эт}}} \times 10^6 \quad (1.2)$$

Тетраметилсилан (ТМС) является наиболее часто используемым стандартом. Его сигнал считается нулевым на шкале ppm из-за его симметричной структуры.

1.5 Интегральная интенсивность сигналов ЯМР

Еще одним параметром спектра ЯМР является интегральная интенсивность сигнала. Экспериментально можно узнать только вероятное число протонов, эквивалентных по химическому сдвигу. Это означает, что можно узнать, от скольких протонов исходит наблюдаемый сигнал.

Площадь спектра под сигналом резонанса эквивалентна количеству протонов, генерирующих наблюдаемый сигнал. Сигналы интегрируются с помощью интегратора, встроенного в программное обеспечение спектрометра ЯМР. Следует отметить, что интегрирование дает только относительное число протонов. Чтобы различить сигналы с одинаковым числом протонов, необходимо использовать как информацию о химическом сдвиге, так и значения интеграла [1].

1.6 Процессы релаксации

Если постоянное магнитное поле однородно, то поведение вектора намагниченности образца определяется процессом релаксации, т.е. спиновая система возвращается в равновесное состояние путем релаксации. Различают два вида релаксации: продольную и поперечную [3]. Продольная релаксация время, в течение которого магнитные моменты выстраиваются вдоль оси z . Поперечная релаксация время восстановления поперечных компонент намагниченности к ее равновесному значению. Ориентация компонент вектора намагниченности показана на рисунке 4.

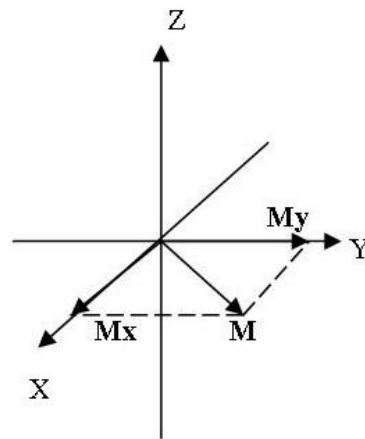


Рисунок 4 – Расположение поперечных компонент намагниченности в плоскости xy

1.6.1 Продольная релаксация

Если наш диамагнитный образец не находится в магнитном поле, то в нем не будет возникать намагниченность. Когда образец помещают в постоянное внешнее магнитное поле в нем начинает формироваться намагниченность M в течении некоторого промежутка времени. Данное явление будет описываться

уравнениями Блоха. Наводимое в образце поле будет расти в соответствии с этим уравнением.

$$\frac{dM_z}{dt} = \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (1.3)$$

где M_0 равновесная намагниченность. Если намагниченность в начальный момент времени равна нулю, то

$$M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (1.4)$$

Константа T_1 называется временем продольной релаксации (спин - решеточной релаксации). После действия на систему спинов в образце РЧ импульса, намагниченность отклоняется от равновесного положения (вдоль поля \mathbf{B}_0) и появляется в плоскости xy . После прохождения времени T_1 намагниченность возвращается в исходное состояние. Этот процесс описывается экспоненциальным законом с константой T_1 [2]. Обмен энергией происходит между системой спинов и атомной решёткой. Обмен энергии может зависеть от температуры проведения опыта, вязкости изучаемого образца.

Времена T_1 у различных групп протонов будут различными, связано это с тем фактом что, ядра имеют разное химическое окружение. Время жизни атомного ядра в возбужденном состоянии также может влиять на время продольной релаксации и на ширину резонансной линии. Если время спин – решеточной релаксации короткое время жизни в возбужденном состоянии будет маленьким, а ширина резонансной линии увеличиться.

1.6.2 Поперечная релаксация

В отсутствие внешнего РЧ магнитного поля когерентность фаз прецессии ядер будет исчезать за время порядка T_2 , которое называют временем поперечной релаксации, до тех пор пока M_x и M_y не станут равным нулю [3]. Фазовая когерентность теряется из – за обмена энергиями между отдельными

ядрами, так как на каждое ядро действует не только постоянное магнитное поле B , но и локальное магнитное поле, создаваемое соседними ядрами. Однако общая энергия всей системы будет сохраняться. Такого рода процесс затрачивает определенное время и вносит вклад в уширение резонансного сигнала.

1.7 Двумерная спектроскопия ЯМР

В настоящее время наряду со спектрами на различных ядрах, используют так называемые двумерные спектры. Эти спектры часто позволяют решить проблемы, связанные с перекрыванием сигналов и селективностью дополнительных радиочастотных воздействий на образец [6]. Обычные спектры ЯМР (одномерные) представляют собой графики зависимости интенсивности от частоты. В двумерной спектроскопии интенсивность отображается как функция двух частот $S(\nu_1, \nu_2)$ получающих в следствии двумерного Фурье преобразования. Это эксперименты, в которых данные с ЯМР спектра разнесены по двум частотным осям дополнена сведениями о взаимосвязанных параметрах ЯМР [7].

В двумерном ЯМР эксперименте сигнал записывается как функция двух временных переменных, t_1 и t_2 и результирующие данные дважды преобразуется Фурье преобразованием для получения спектра, который является функцией двух частотных переменных. Общая схема двумерной спектроскопии показана на рисунке 5.

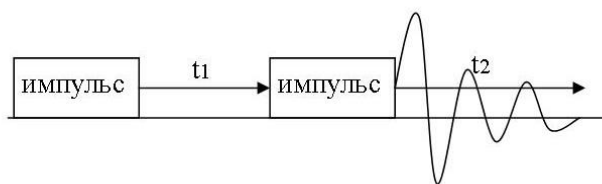


Рисунок 5 - Схема импульсной последовательности для двумерных экспериментов

Двумерные ЯМР эксперименты в большинстве случаев проводятся в 4 этапа. В первый период, называемый временем подготовки, образец возбуждается один или несколькими импульсами. С течением времени t_1 начинает накапливаться объемная намагниченность M . За ним следует другой период времени, называемый временем смешивания, который также состоит из одного или нескольких импульсов. После периода смешивания наблюдается спад свободной индукции и сигнал регистрируется как функция второй временной переменной t_2 . Данная последовательность импульсов, точный подбор периодов подготовки и смешивания, определяет информацию содержащуюся в спектре. Каждый двумерный эксперимент генерируется как последовательность одномерных экспериментов с различным временем эволюции t_1 . Сигнал записывается только в течение времени t_2 в конце последовательности.

1.8 Эксперимент ^1H - ^1H -COSY

Спектр COSY (Correlation spectroscopy) является простейшей разновидностью двумерной ЯМР спектроскопии. Эти двумерные спектры представляют собой квадрат или прямоугольник, ограниченный шкалами химических сдвигов. Таким образом, двумерные спектры имеют две частотные координаты и соответственно две перпендикулярные шкалы протонных химических сдвигов [6].

Благодаря спектру COSY можно получить информацию какие протоны связаны спин – спиновой связью, что дает возможность соотнести мультиплеты к определённым спиновым системам молекулы. Спектр COSY симметричен относительно главной диагонали. В спектр есть два типа пиков. Диагональные, расположенные вдоль диагонали спектра. Они соответствуют одномерному спектру. Другой тип сигналов – кросспики. Проекция кросспиков [6] на оси

двумерного спектра отвечают сигналам ядер, между которыми имеется спин – спиновая связь.

Импульсная последовательность для COSY эксперимента показана на рисунке 6.

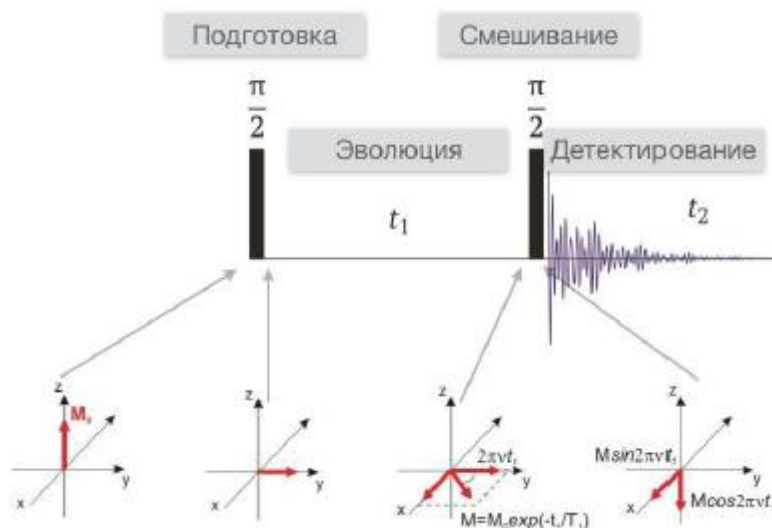


Рисунок 6 - Импульсная последовательность эксперимента COSY.

На представленном рисунке имеются два 90^0 – импульса которые подаются с определенным временем задержки t_1 . После начало действия постоянного магнитного поля в системе формируется объемная намагниченность M . Подается 90^0 – импульс, после чего намагниченность поворачивается в плоскость xu , в результате которого намагниченность начинает вращаться, поворачиваясь под определенным углом. После действия второго 90^0 – импульса компонента M_y дополнительно поворачивается на 90^0 , переводя ее по направлению оси z , в то время как x – компонента остается без изменений. Таким образом, величина сигнала намагниченности, определяющая амплитуду сигнала, будет пропорциональна длине x компоненты намагниченности.

Если проделать серию экспериментов с отличными друг от друга значениями t_1 , и взять данные из всего набора эксперимента и преобразовать их в спектр, то для каждого опыта получим совокупность пиков, причем каждый пик будет соответствовать определенным временам t_1 и их амплитуда тоже будет зависеть от t_1 . Для перехода из временного диапазона в частотный

диапазон выполняется двумерное преобразование Фурье. Результатом является двумерный частотный спектр [2].

1.9 Эксперимент ^1H - ^1H -TOCSY

Эксперимент ^1H - ^1H -TOCSY отличается от эксперимента ^1H - ^1H -COSY, тем что он дает информацию об спин – спиновом взаимодействии протонов между ядрами на расстоянии пяти – шести химических связей, это возможно благодаря увеличению времени смешивания t_2 . Намагниченность передается последовательно по 5 или 6 связям, через ряд неразрывно объединённых спинов спинов, находящихся в одной фазе.

Последовательность эксперимента ^1H - ^1H -TOCSY показана на рисунке 7:



Рисунок 7 - Импульсная последовательность эксперимента ^1H - ^1H -TOCSY

После действия 90° -импульса, в исследуемом образце начинает формироваться объемная намагниченность в течении времени t_1 . Далее идут последовательные 180° -импульсы с маленькой времен задержки между ними. Такой порядок следования импульсов называют спиновым замком. Спиновый замок предотвращает процесс эволюции намагниченности химического сдвига за время смешивания. За это время система развивается за счет спин – спинового взаимодействия, из – за этого происходит перенос намагниченности

1.10 Эксперимент ^1H - ^1H -NOESY.

Спектр NOESY (спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера) записывается с использованием стандартной базовой последовательности. Единственное различие заключается в том, что во время смешивания кросс-релаксации отвечает за обмен намагниченности. Таким образом кросспики указывают на то, что два спина испытывают взаимную кросс-релаксацию и находятся близко в пространстве.

Импульсная последовательность эксперимента ^1H - ^1H -NOESY представлена на рисунке 8:

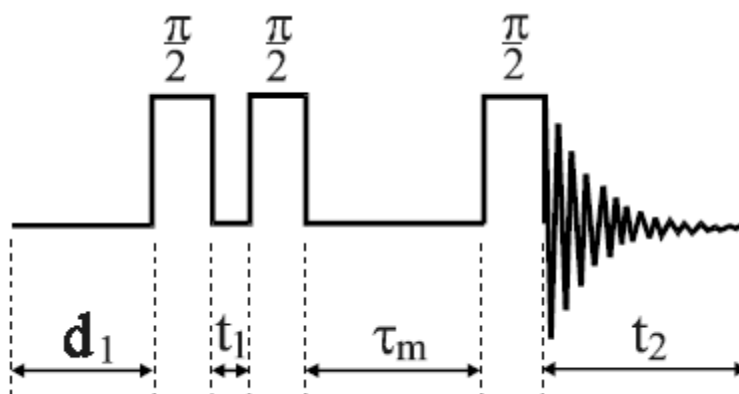


Рисунок 8 – Стандартная импульсная последовательность эксперимента ^1H - ^1H -NOESY

Данную последовательность можно рассматривать в четыре стадии: первый этап, так называемый подготовительный этап. В данный промежуток времени система спинов дают время прийти в равновесное тепловое состояние. Второй этап – период развития системы, на данном этапе выведенная из равновесия 90° -импульсом система эволюционирует за время t_1 . Третий этап – период смешивания [8], выполняется для передачи когерентности. Последний, четвертый этап – период регистрации. За время t_2 выполняется регистрация интенсивности сигнала ЯМР как функция от t_2 . Это происходит нужное количество раз, с разным временем t_1 , остальные параметры не подвергаются

изменениям. Полученный сигнал будет зависеть от двух временных переменных t_1 t_2 . После двумерного Фурье – преобразования сигнал который зависел от времени, перейдет в зависимость от частоты. В итоге получается двумерный спектр, на диагональные сигналы которого соответствуют одномерному спектру. Сигналы лежащие вне диагонали, называются кросс – пиками. Кросс –пики могут появляться не только ввиду химического обмена, но также благодаря эффекту Оверхаузера.

За счет ядерного эффекта Оверхаузера [3] может изменяться z – составляющая намагниченности на одном ядре, что в свою очередь приведёт к изменению намагниченности другого ядра.

Эксперимент ^1H - ^1H -NOESY помогает получать информацию об обменном взаимодействии между ядрами и об структуре молекулы. Сложностью является выбор время смешивания τ_m .

1.10.1 Ядерный эффект Оверхаузера

Ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) - это изменение интенсивности одного сигнала при взаимодействии на другой сигнал, которое приводит к выходу ядерных спинов из теплового равновесия [2]. Он может быть использован для определения положения магнитных ядер в исследуемом пространстве образца.

Величину ЯЭО определяют как изменение интенсивности сигнала I , относительно его равновесной интенсивности I_0 [6]:

$$\eta_i(s) = (I - I_0)/I_0$$

1.11 Эксперимент HSQC

Эксперимент HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) используется для определения корреляций между протонами и углеродами вдоль одной спин – спиновой связи. Сигналы проявляются в виде кросс – пиков. Импульсная последовательность эксперимента HSQC представлена на рисунке 9.

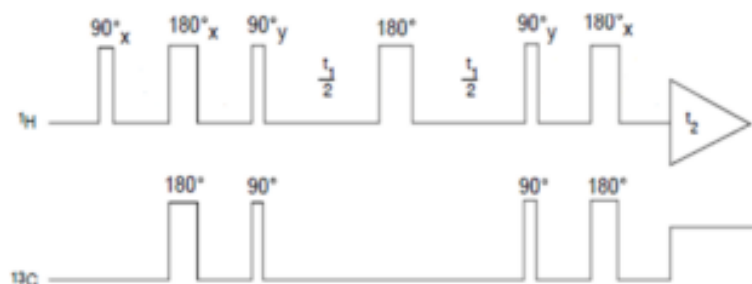


Рисунок 9 – Импульсная последовательность эксперимента HSQC

Основная идея данного метода заключается в переносе намагниченности протона на второе ядро через последовательность INEPT. После прохождения временной задержки t_1 намагниченность передается обратно на протон через этап ретро – INEPT. Далее записывается сигнал. Производится нужное количество экспериментов с разным временем t_1 [9].

1.12 Эксперимент HMBSC

Описанный выше метод HSQC основан на наличии протонной связи атомов углерода, характеризуемой КССВ. Метод не может быть использован для корреляции сигналов атомов углерода, не имеющих прямой связи с протонами, поскольку значения КССВ невелики. Поэтому для решения этой проблемы

используется метод НМВС, который определяет ССВ дальше двух, трех химических связей [6].

На рисунке 10 показана импульсная последовательность эксперимента НМВС.

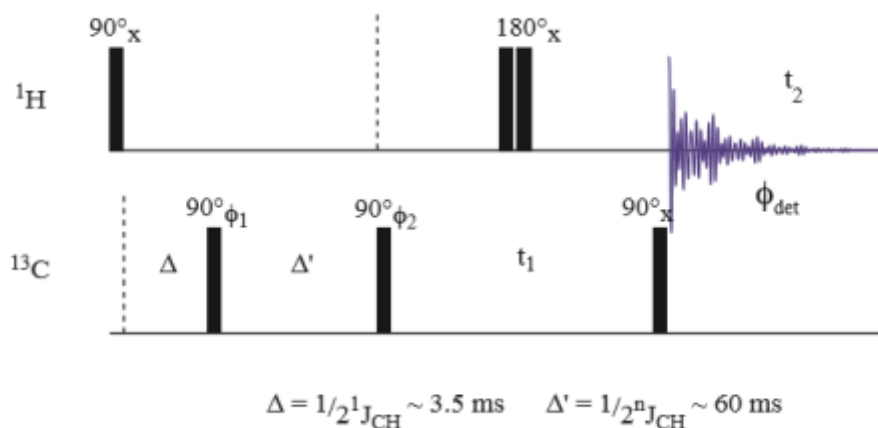


Рисунок 10 - импульсная последовательность эксперимента НМВС

Первым делом в начале эксперимента намагниченность передается с ядер ${}^1\text{H}$ на ядра ${}^{13}\text{C}$. Передача возникает исключительно из – за дальних констант КССВ, так как подбираются необходимые времена задержек Δ и Δ' . За время t_1 система развивается и намагниченность возвращается на ядра ${}^1\text{H}$. После всех этих процедур сигнал записывается. За счет двумерного Фурье – преобразования формируются двумерный спектр, кросс – пики в котором указывают спин – спиновое взаимодействия между ядрами углерода и водорода.

1.13 Динамическая ЯМР спектроскопия

Спектроскопический метод ЯМР высокого разрешения применяется для исследования молекулярных а также электронных переходов в жидкостях. Эти процессы называются динамическими (кинетическими). Изучением этих процессов, протекающих в системе, занимается динамическая ЯМР спектроскопия.

К наиболее важным параметрам ЯМР спектров относятся такие свойства, как химический сдвиг, интегральная интенсивность и времена поперечной и продольной (T_2 и T_1) релаксации [7]. Еще одним важным параметром служит константа скорости химического обмена k_{ex} .

Динамические процессы характеризуются энергетическими барьерами от 20 до 100 кДж/моль [10]. Динамическая ЯМР-спектроскопия основана на том факте, что форма линии спектра ЯМР чувствительна к процессам химического обмена. Изменение температуры существенно оказывает влияние на константу обмена. Вследствие этого форма спектральной линии в ЯМР спектрах видоизменяется с изменением температуры. Константы скорости, определяемые динамическим методом, находятся в диапазоне от 10^{-1} до 10^5 с $^{-1}$ [8]. Когда в анализируемом веществе протекают медленные химические реакции, эти процессы можно без труда исследовать с помощью традиционных методов магнитного резонанса, а продолжительность эксперимента составляет около нескольких минут [8].

Если молекула конформационно неоднородна, некоторые ядра в потенциально стабильных конформациях могут находиться в разных магнитных средах, что приводит к различным химическим сдвигам [8]. Конформации в эксперименте можно определить в виде отдельной линии в спектре. Это возможно если знать долю конформации при определённой температуре и времени жизни в данном состоянии. Существуют области медленного обмена (сигналы принадлежащие к разным конформациям наблюдаются отдельно), область промежуточных скоростей обмена (сигналы сливаются в уширенную линию) и область быстрого обмена (наблюдаются узкие линии).

Рассмотрим двухпозиционный обмен между положениями $A \rightleftharpoons B$. Двухпозиционный обмен может происходить, когда в системе из – за химического обмена ядро переходит из одного химического окружения в другое. Из – за этого, ядро будет находиться в разном магнитном окружении. Вследствие чего, у ядра будет разное значение химического сдвига δ_A и δ_B . Если в спектре

наблюдается два обособленных сигнала, это говорит о том что, происходит медленный обмен. Увеличивая температуру можно уменьшить время жизни ядра τ_A и τ_B . Этим можно добиться усреднённого состояния. При дальнейшем росте обменной скорости система переходит в зону быстрого обмена. Константа скорости химического обмена определяется следующим выражением: $k_{ex} = k_A + k_B$.

Динамические процессы, происходящие в рассматриваемой системе, характеризуются активационными параметрами: энтальпия активации ΔH^\ddagger , энтропия активации ΔS^\ddagger и энергия активации E_a . Анализируя зависимости константы скорости химического обмена k_{ex} от температуры можно определить эти параметры [8].

С. Аррениусом было выдвинуто предположение, экспоненциальной зависимости постоянной скорости реакции от температуры. Исходя из этого предположения ученый получил связь константу скорости химической реакции и температурой:

$$k = Ae^{-E_a/RT}, \quad (1.5)$$

где k – константа скорости химической реакции, A – постоянная Аррениуса (описывает каждую отдельную реакцию), E_a – энергия активации, R – универсальная газовая постоянная, T – температура.

Если прологарифмировать уравнение 1.5, получим уравнение Аррениуса в логарифмическом виде. Построив зависимость $\ln(k/T)$ от $\frac{1}{T}$ можно определить значения констант A и E_a по тангенсу угла наклона графика.

Для прохождения химической реакции необходимо столкновение частиц в молекуле. Однако число соударений молекул большое, любое столкновение вело бы к химической реакции, то все они происходили бы моментально. Ученый выдвинул идею, что столкновения молекул вызывают реакцию только тогда,

когда сталкивающаяся молекулы обладают необходимой энергии – энергией активации. Энергия активации – это минимально необходимая энергия молекулы для прохождения химической реакции.

Г. Эйрингом была предложен метод расчета энергии активации на основе теории переходных состояний [11]. Из этого предположения следует, что в химической реакции есть определенное переходное состояние, при котором возникает некий активированный комплекс. Для достижения этого состояния требуется затратить энергию, равную энергии активации. Этой энергии будет достаточно, чтобы преодолеть потенциальный барьер и совершить реакцию.

Для вычисления энергии активации используют уравнение Эйринга [8]:

$$k_{ab} = \kappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right), \quad (1.6)$$

где k_{ab} - константа скорости химического обмена; κ – трансмиссионный коэффициент, в большинстве случаев полагается равным 1; k_B - постоянная Больцмана ($1,3805 \times 10^{-23}$ Дж/К); h - постоянная Планка ($6,626 \times 10^{-34}$ Дж×с); R – универсальная газовая постоянная; T - температура. Оно описывает зависимость константы скорости химической реакции от температуры. Свободную энергию активации при определенной температуре можно записать в виде:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (1.2)$$

В итоге из зависимости $\ln\left(\frac{k}{T}\right)$ от T^{-1} можно рассчитать все активационные параметры.

1.14 Импульсная последовательность Карра – Парселла – Мейбум – Гилла (КПМГ)

В настоящее время есть определенное количество методов определения термодинамических характеристик исследуемых систем. Одним из таких способов является метод изучения полной формы линии сигнала ЯМР. Однако одним из условий для реализации этих подходов является достижения области медленного обмена. Такие условия не всегда достижимы во время проведения эксперимента. Одним из решений этой проблемы является метод, основанный на измерении релаксационной дисперсии скорости поперечной релаксации R_2 с помощью одномерной импульсной последовательности Карра-Парселла-Мейбума-Гилла (КПМГ) [12]. Общий вид последовательности показан на рисунке 11:

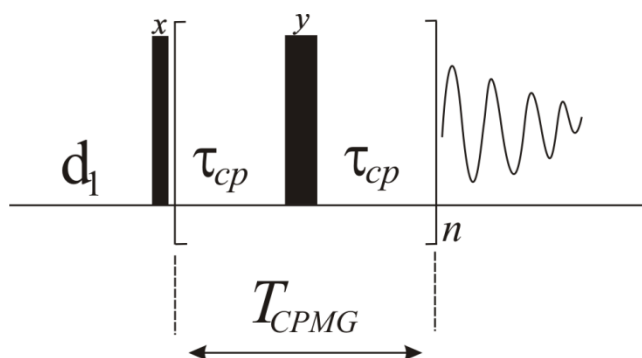


Рисунок 11 – Последовательность Карра – Парселла – Мейбум – Гилла

Релаксация магнитной поляризации системы эквивалентных ядер может быть описана двумя временами релаксации T_1 и T_2 . Время продольной релаксации T_1 характеризует приближение к равновесной компоненты поляризации в направлении внешнего магнитного поля. Время поперечной релаксации T_2 характеризует скорость спада поперечной компоненты до нуля и определяет ширину линии ядерного магнитного резонанса.

Есть несколько методов измерения T_2 . Из них наиболее широко используется метод спинового эхо. Точность этого метода при измерениях очень

длинного T_2 ограничивается самодиффузией. Нас интересует значение T_2 , так как она связана со скоростью поперечной релаксации $R_2 = \frac{1}{T_2}$.

Модификация этого метода описанная Каррам и Парселлом уменьшает ошибку, вызванную диффузией. В схеме Карра Прассела применяется серия высокочастотных импульсов, первый импульс переворачивает поляризацию на 90° (импульс $\frac{\pi}{2}$), а последующие импульсы переворачивают поляризацию на 180° (импульсы π). Временной интервал между последовательными импульсами 180° в два раза больше, чем между импульсами 90° и первым импульсом 180° . Эхо наблюдается посередине между импульсами 180° , амплитуда последовательных эхо сигналов экспоненциально затухает с постоянным временем T_2 . При реальном применении метода Карра и Парселла для измерения длительных времен релаксации было обнаружено, что регулировка амплитуды импульсов 180° очень важна. Это связано с тем, что небольшое отклонение от точного значения 180° дает суммарную ошибку в результате, и количество 180° импульсов должно быть большим, чтобы устранить влияние диффузии.

В модификации метода Карра – Парселла необходимость очень тонкой настройки 180° импульсов была устранена. Схема импульсов: $\frac{\pi}{2}$ импульс в начальный момент времени и серия импульсов π . Настоящий метод отличается в двух отношениях:

1. Последовательность импульсов когерентны
2. Фаза РЧ импульса $\frac{\pi}{2}$ сдвинута на 90° относительно фазы импульсов π

Принцип метода показан на рисунке 12.

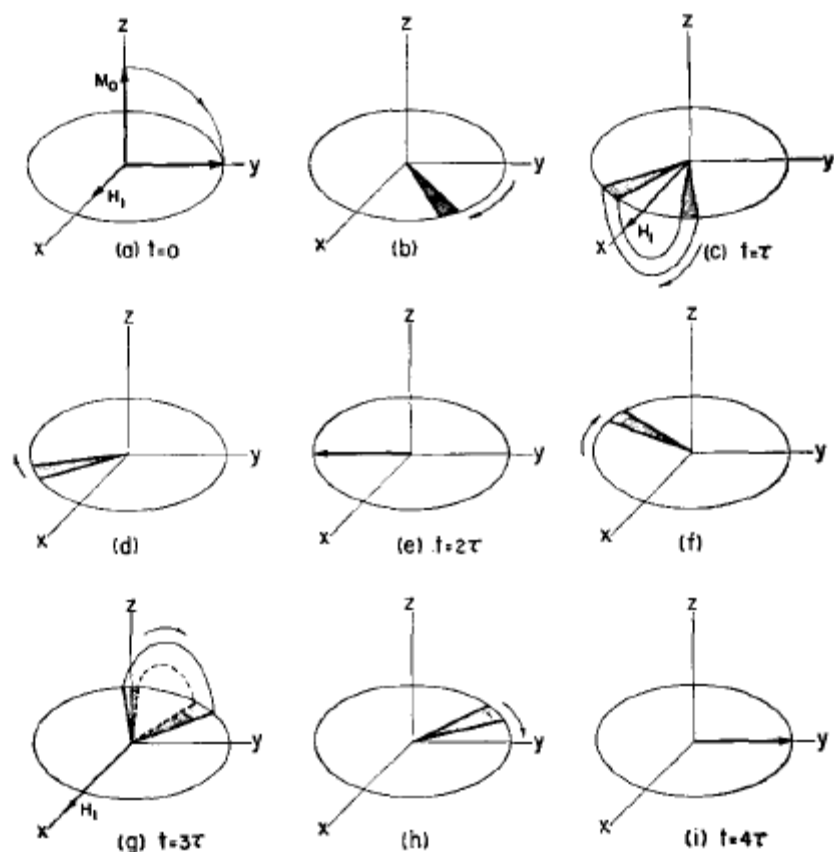


Рисунок 12 – Поведение намагниченности в схеме спин – эхо

На рисунке 12 показано поведение ядерной поляризации относительно системы координат, вращающегося с частотой приложенного РЧ импульса. Рисунок нарисован для случая, когда импульсы когерентны, но без фазового сдвига импульса на 90^0 . Поскольку импульсы когерентны, направление РЧ поля (H_1) относительно вращающейся системы координат одинаково для всех импульсов. Это направление выбрано в качестве оси x вращающейся системы координат. На рисунке 12(a) показан переворот поляризации на 90^0 при приложении импульса 90^0 . В течении интервала τ между импульсами 90^0 и первым импульсом 180^0 вектор поляризации будет отклоняться на угол θ . Поскольку постоянное магнитное поле не совсем однородно, вектор поляризации, принадлежащие различным элементам объема образца, будут прецессировать с различной скоростью. Образуется так называем «веер». Результирующие разбегание векторов поляризации показан на рисунке 12 (b) заштрихованным сектором. На рисунке 12 (c) показан эффект первого импульса

180° , который отражает намагниченность. В течение следующего интервала векторы намагниченности различных элементов объёма в образце будут продолжать прецессировать каждый со своей индивидуальной скоростью, и в конце этого интервала все они достигнут отрицательной оси y одновременно, создавая эхо (рисунок 12 (е)). Повторяя этот 180° -импульсный цикл, наблюдают серию сигналов эхо. Во время этого процесса влияние намагниченности, а значит и амплитуда эхо сигналов, будет уменьшаться.

Из приведённый выше картины можно сделать два вывода:

1. Вектор намагниченности во время эхо сигналов изменяется в направлении $+y$ и $-y$.
2. Если 180° импульсы отклоняются от истинной амплитуды, соответствующая ошибка является совокупной и последующие импульсы будут все больше поворачивать векторы намагниченности из плоскости xy .

Модификация заключается в сдвиге фазы РЧ импульса $\frac{\pi}{2}$ на 90° относительно фазы импульсов 180° . Во вращающейся системе координат это означает, что вектор РЧ импульса 90° находится в направлении оси y , в вектор РЧ импульса 180° в направлении оси x .

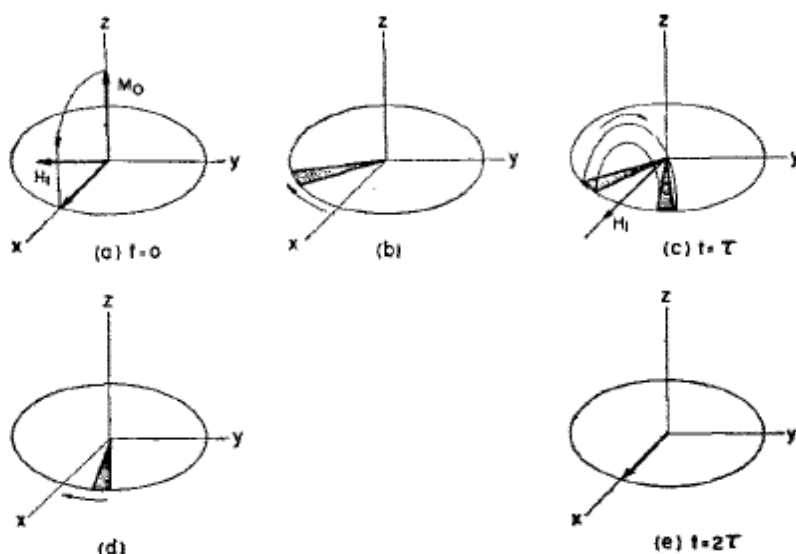


Рисунок 13 – Поведение вектора намагниченности при введении сдвига на 90°

После π – импульса амплитуда спин – эхо уменьшается, так как за прошедшие между двумя импульсами время 2τ происходят процессы поперечной и продольной релаксации.

Последовательность КПМГ может быть использована для определения наблюдаемой скорости релаксации R_2 . В свою очередь из скорости поперечной релаксации возможно получить информацию о константе скорости химического обмена.

Скорость поперечной релаксации R_2 определяется из значений интегральных интенсивностей сигналов ЯМР по формуле:

$$R_2 = -\frac{1}{T_{КПМГ}} \ln \frac{I(t = T_{КПМГ})}{I_0(t = 0)} \quad (1.8)$$

где I – интенсивность сигнала от наблюдаемого сигнала ЯМР в спектре КПМГ, I_0 – интегральная интенсивность сигнала ЯМР в спектре КПМГ при значении $T_{КПМГ} = 0$.

В исследуемой системе возможен двухпозиционный обмен $A \rightleftharpoons B$, в этом случае выражение для скорости поперечной релаксации (1.8) примет следующий вид [13], [14]:

$$\begin{aligned} R_2 \left(\frac{1}{\tau_{cp}} \right) &= R_2 + R_{ex} \\ &= R_2 \left(\frac{1}{\tau_{cp}} \rightarrow \infty \right) + \frac{F_{ex}}{k_{ex}} \left[1 - \frac{2}{\tau_{cp} k_{ex}} \tanh \left(\frac{\tau_{cp} k_{ex}}{2} \right) \right], \end{aligned} \quad (1.9)$$

где τ_{cp} – время между 180° - импульсами; f_{cp} – частота следования 180° - импульсов, $f_{cp} = \frac{1}{4\tau_{cp}}$; $F_{ex} = p_a p_b \Delta\omega^2$ – обменный параметр, p_a и p_b – заселенности состояний а и b, $\Delta\omega^2$ резонансная частота; $k_{ex} = k_a + k_b$ константа скорости химического обмена. В данном выражении спин – спиновая релаксация дает свою долю только в первом слагаемом. Обменные процессы, которые происходят в системе, отражаются во втором слагаемом.

2 ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе объектом исследования является пиллар[5]арен, содержащий N, N – диэтиламонийэтиленамидные фрагмент - далее пиллар[5]арен. Структурная формула представлена на рисунке 14.

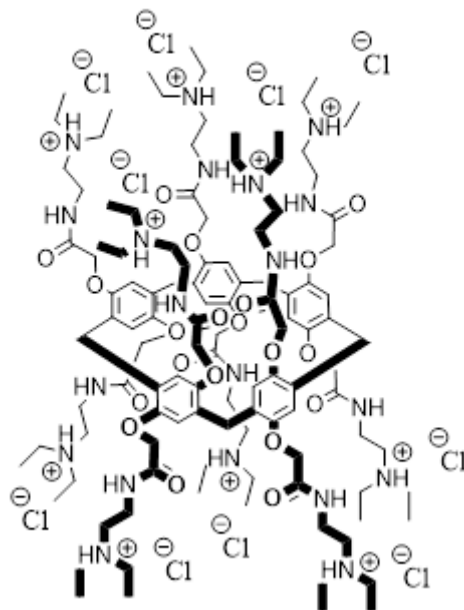


Рисунок 14 – Структурная формула пиллар[5]арена

В современной органической и супрамолекулярной химии макроциклические соединения имеют очень значимую роль. Супрамолекулярная сборка четко определенных молекул является полезным подходом для создания функциональных материалов. Особое внимание в этой сфере уделяется пиллар[n]аренам.

Пиллар[n]арены – это класс макроциклических соединений, синтезированных в 2008 году в Японии группой исследователей под руководством Тада – Аки Ямагиши и Томоки Огиши [15]. После своего появления пиллар[n]арены привлекли внимание исследователей своей применимостью в различных областях и продемонстрировали замечательный потенциал. Они имеют большую популярность у химиков, биологов, физиков так

как имеет ряд преимуществ над другими веществами такого класса. Например, пиллар[*n*]арены могут быть использованы как комплекс «гость – хозяин». Также еще одним преимуществом является тот факт, что они могут относительно просто функционализированы [16], [17].

На сегодняшний день существует ряд способов использования пиллар[*n*]аренов как контейнеров для доставки лекарств. Одним из таких способов, является захват молекулы – гостя в макроциклическую область молекулы – хозяина. В данном случае молекулой гостя является препарат, а молекулой хозяином - пиллар[*n*]арен.

Пиллар[*n*]арены могут образовывать комплексы из взаимодействующих друг с другом пиллар[*n*]аренов (самоассоциатов). Это свойство можно использовать как другой способ адресной доставки лекарств.

2.1 Пространственная структура пиллар[5]арена

Пиллар[*n*]арены состоят из *n* ароматических колец, связанных метиленовыми мостиками в пара-положениях. Они имеют симметричную столбчатую архитектуру с двумя одинаковыми полостями. Пиллар[5]арен является наиболее конформационно стабильным членом этого семейства. Правильность данной структуры была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа [18].

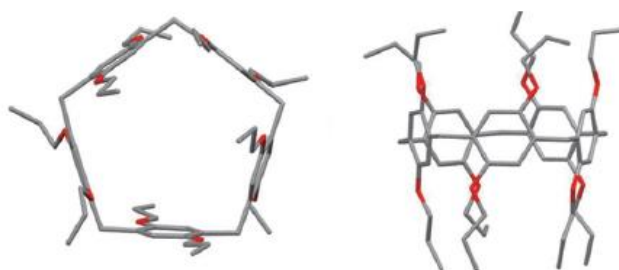


Рисунок 15 - Рентгеновская структура пиллар[5]арена [18]

Еще одним уникальным свойством пиллар[*n*]аренов является наличие планарной хиральности. В химии молекула называется хиральной если на его зеркальное изображение нельзя наложить любую комбинацию вращений, переводов и некоторых конформационных изменений. Иначе говоря существует хиральная плоскость. В случае пиллар[5]аренов хиральной плоскостью обладают ароматические кольца.

Пиллар[*n*]арены обладают высокосимметричной пространственной структурой. Из – за высокой симметрии и хиральности у пиллар[*n*]аренов есть *pS*- и *pR*- энантиомеры [19].

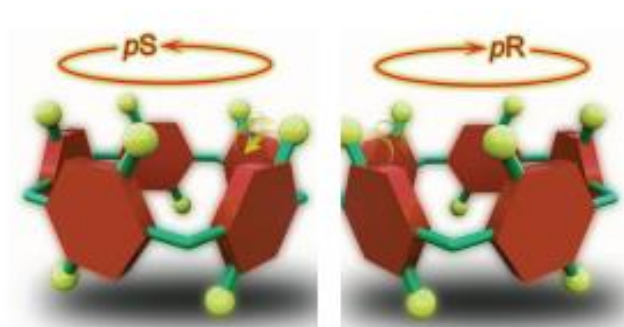


Рисунок 16 - *pS*- и *pR*- энантиомеры пиллар[5]арена [20]

Энантиомеры - это пара молекул, существующих в двух формах, которые являются зеркальным отражением друг друга, но не могут быть наложены одна на другую. Вращение ароматических колец вокруг связей метиленовых мостов могут вызвать переходы из *pS*- состояния в *pR*- состояния. Благодаря таким переходам можно управлять процессами захвата и освобождения молекулы – гостя.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Запись всех ЯМР спектров выполнялась на спектрометре высокого разрешения «AVANCE III 600МГц» компании «Bruker» в ЯМР лаборатории биофизической химии наносистем КИББ ФИЦ КазНЦ РАН. Полученный результаты анализировались и обрабатывались с помощью ПО TopSpin 3.6.

Для записи ^1H ЯМР, ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -TOCSY, ^1H - ^{13}C -HSQC спектров был приготовлен образец пиллар[5]арена с концентрацией 10 mM в водном растворе (90% H_2O , 10% D_2O).

Структурная формула исследуемого пиллар[5]арена с пронумерованными ядрами представлена на рисунке 17.

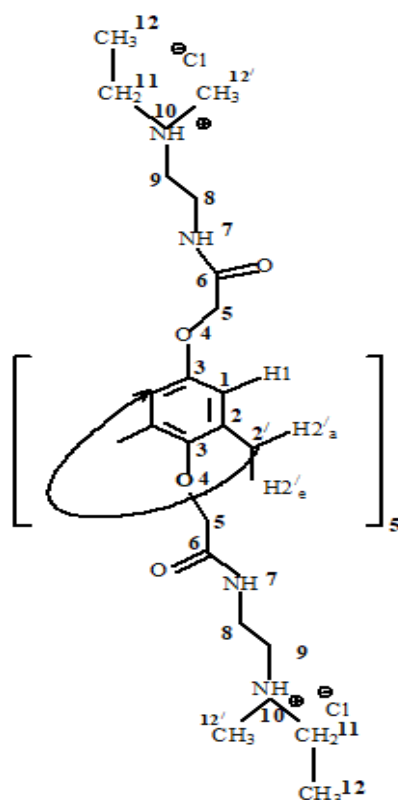


Рисунок 17 – Нумерация исследуемого пиллар[5]арена

3.1 Одномерные протонные спектры пиллар[5]арена

Записали одномерный протонный спектр ЯМР (Рисунок 18) исследуемого пиллар[5]арена при температуре 30⁰С.

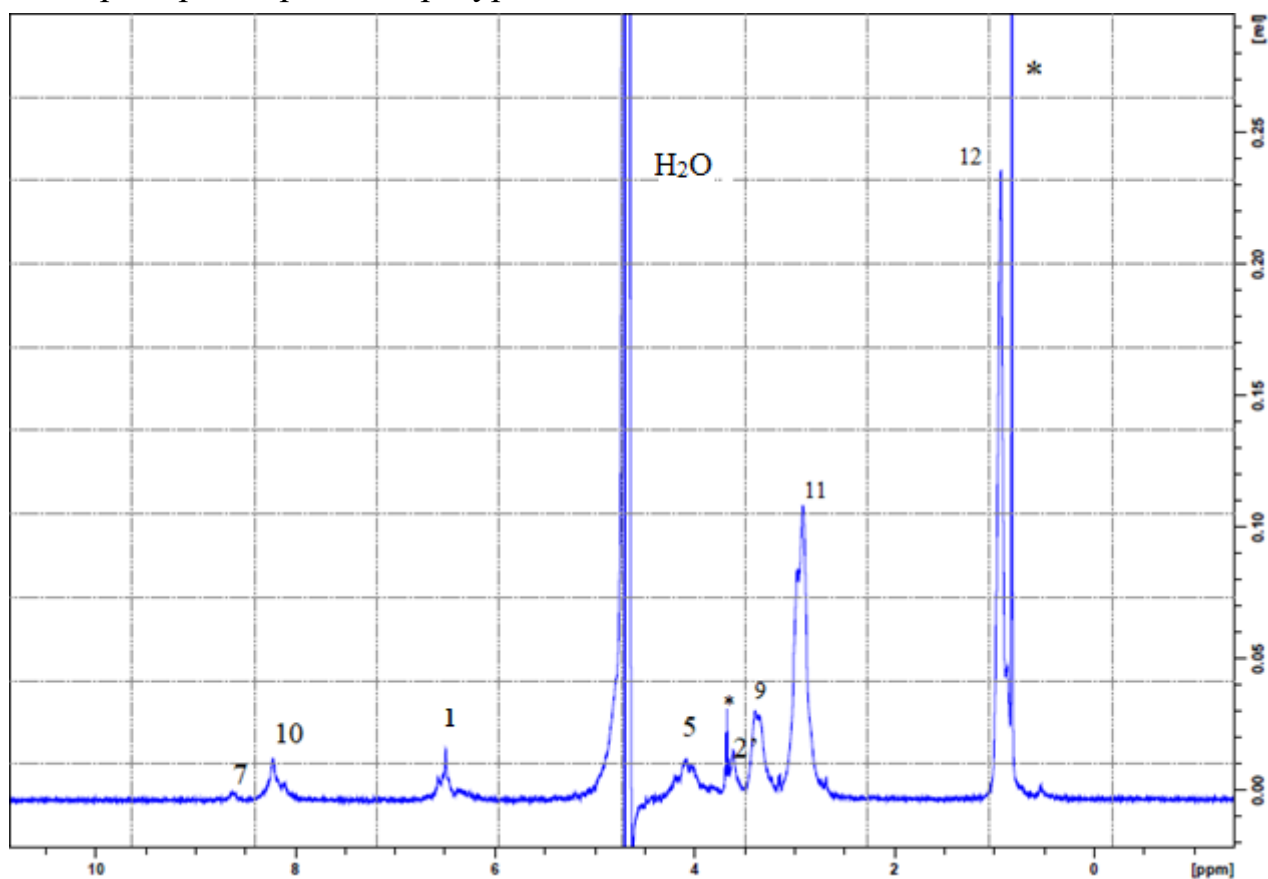


Рисунок 18 - ¹H ЯМР спектры пиллар[5]арена при температуре 30⁰С

Соотнесение спектральных линии начали выполнять с одномерных спектров, так как в них можно найти отличительные спектральные линии в определенных областях спектра, относящимся к известным химическим группам. На представленном одномерном ¹H ЯМР спектре пиллар[5]арена (Рисунок 18) наблюдается резонансные сигналы исследуемого образца и остаточный сигнал воды с химическим сдвигом 4,7 м.д. Можно заметить, что сигналы получились мультиплетными. Это говорит о наличие спин – спинового взаимодействия между ядрами, которые и приводит к появлению мультиплетности. Так как сигналы существенно уширены было сделано

предположение, что пиллар[5]арен находятся в состоянии быстрого химического обмена.

3.2 Гомоядерный корреляционный спектр ^1H - ^1H -COSY и ^1H - ^1H -TOCSY

Для дальнейшего анализа сигналов записали двумерные гомоядерные корреляционные спектры: ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -TOCSY также при температуре 30°C .

Соотнесение продолжили с помощью спектра ^1H - ^1H -COSY (Рисунок 19). Благодаря этому методу можно определить взаимодействия между различными близкими ядрами водорода.

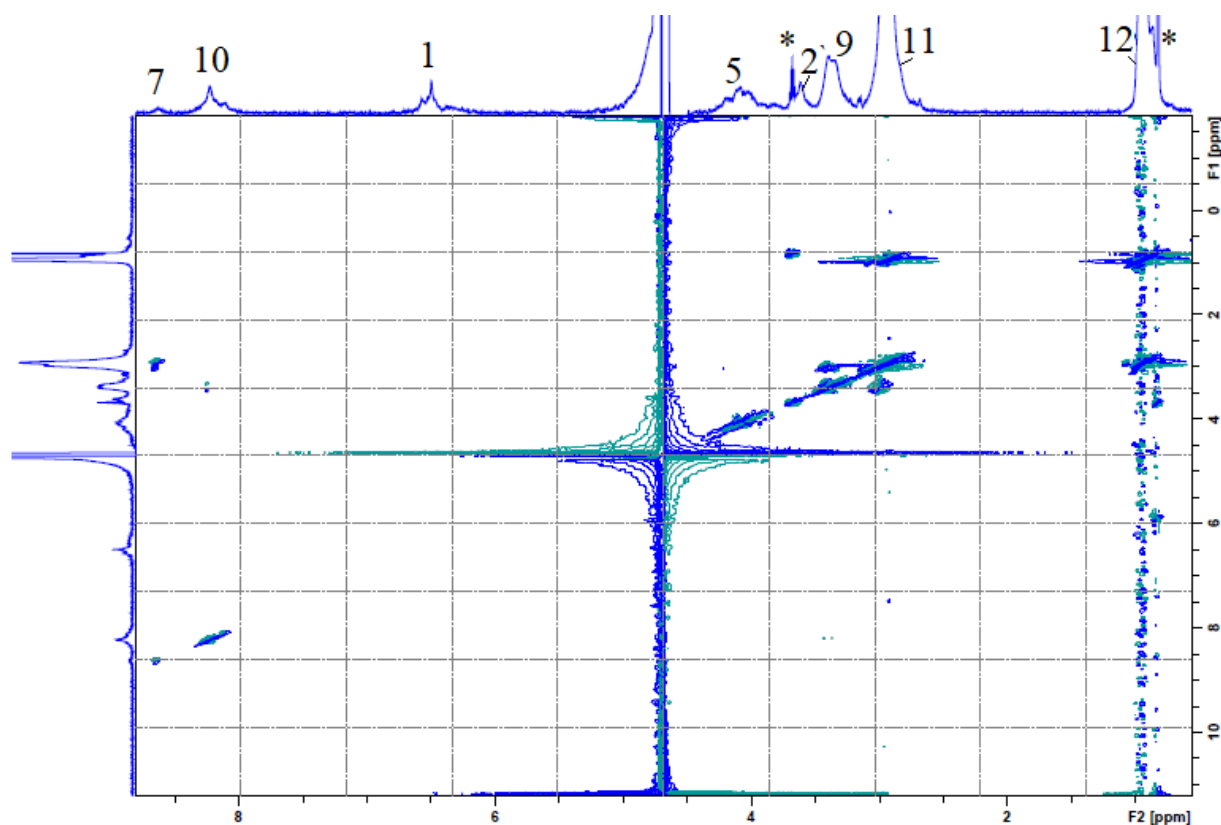


Рисунок 19 - Гомоядерный корреляционный спектр ^1H - ^1H -COSY

Анализируя данный спектр, смогли частично определить пространственную структуру исследуемого объекта. Однако не удалось

составить полную картину взаимодействий методом COSY, т.к. невозможно увидеть взаимодействие ядер, находящихся дальше одной химической связи.

Решением этой проблемы стал метод TOCSY. Спектр ^1H - ^1H -TOCSY (Рисунок 20) дает возможность увидеть взаимодействие наблюдаемых спинов друг с другом в пределах данной спиновой системы [6].

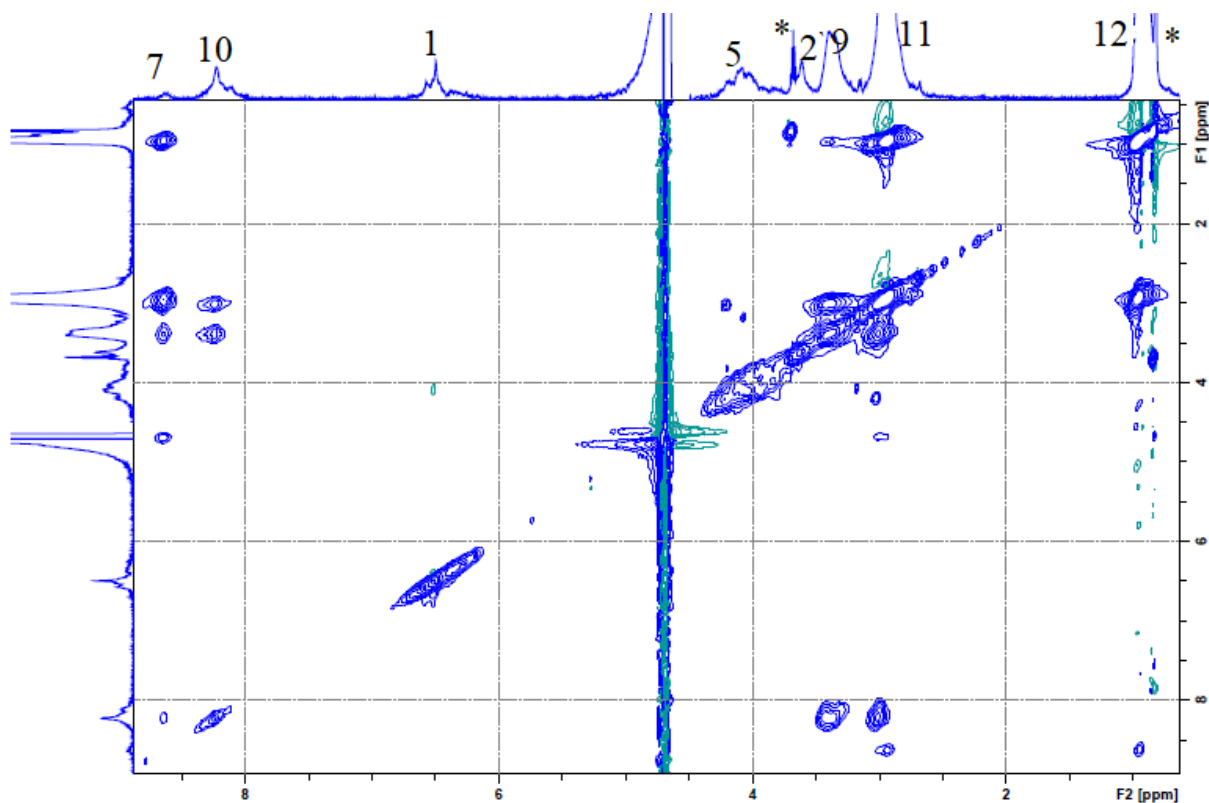


Рисунок 20 - Гомоядерный корреляционный спектр ^1H - ^1H -TOCSY

Рассматривая получившийся спектр ^1H - ^1H -TOCSY можно увидеть кросс – пики между всеми группами сигналов. Также увидели корреляцию между NH7 и NH10, чего нельзя было сделать в спектре COSY, так как ядра разделены несколькими химическими связями. Можно сделать вывод, что все протоны принадлежат одной молекуле.

3.3 Гетероядерный корреляционный ^1H - ^{13}C -HSQC спектр

Анализ двумерного корреляционного спектра ^1H - ^{13}C -HSQC дает информацию о химических сдвигах ядер ^1H и ^{13}C благодаря существующему между ними спин-спиновому взаимодействию. С помощью спектра ^1H - ^{13}C -HSQC (Рисунок 21) видны корреляции между протонами связанных ковалентными связями с ядрами углерода. Используя информацию о соотнесённых протонах из спектров COSY и TOCSY по наличию кросс - пиков легко находим ковалентно связанные с этими протонами ядра углеродов. Поэтому, зная химические сдвиги ядер водорода, мы можем определить химические сдвиги ядер углерода рассматриваемого образца. Ось абсцисс спектра соответствует шкале химических сдвигов протонов ^1H , а ось ординат - шкале химических сдвигов ядер углерода.

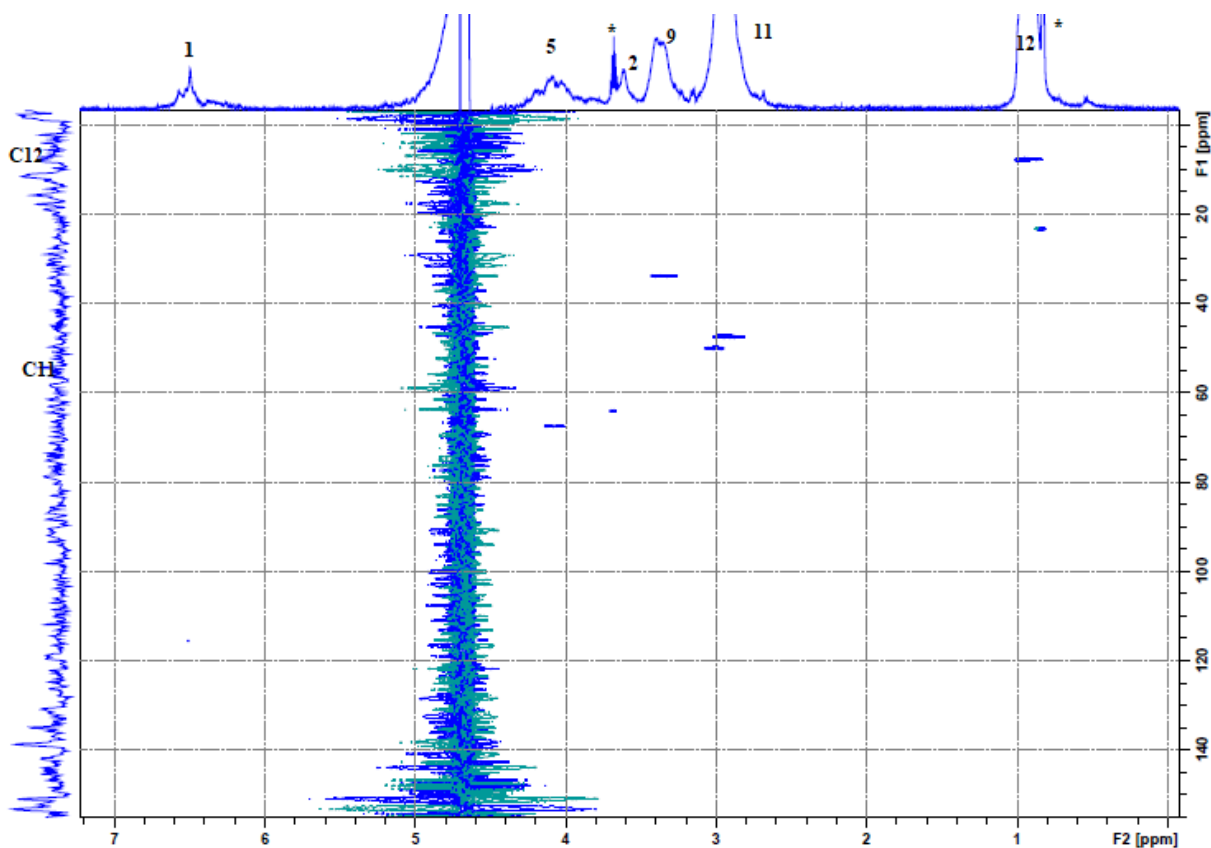


Рисунок 21 – Гетероядерный корреляционный спектр ^1H - ^{13}C -HSQC

На основе результатов полученных из анализа вышеприведенных ЯМР спектров пиллар[5]арена проделано полное соотнесение сигналов со структурой исследуемого образца. Составлена таблица химических сдвигов (Таблица 1). Также вероятно, что исследуемый объект обладает внутримолекулярной мобильностью. Следует это из того факта, что спектры получились уширенными.

Таблица 1 - Таблица химических сдвигов пиллар[5]арена

Номер ядра	T=30 ⁰ C	
	$\delta(^1\text{H}), \text{ м.д.}$	$\delta(^{13}\text{C}), \text{ м.д.}$
1	6,51	115,7
2	-	-
2'	3,63	29,4
3	-	-
5	4,13	68,05
7	8,64	-
8	3,35	34,5
9	3,41	34,2
10	8,23	-
11	2,93	48,8
12	0,95	8,4

На образование комплекса «гость – хозяин» существенно влияет подвижность образца. Поэтому изучение внутримолекулярной динамике пиллар[5]арена играет важную роль. Для определения термодинамических параметров необходимо знать информацию о константе скорости химического обмена. Константа обмена, в свою очередь, связана со всеми активационными параметрами. И в качестве способа ее определения мы использовали метод, основанный на применении импульсной последовательности КПМГ.

3.4 Исследование внутримолекулярной динамики пиллар[5]арена

Образец с концентрацией 8,9 mM был приготовлен в водном растворе (10% D_2O) объемом 731 мкл для анализа внутримолекулярной подвижности пиллар[5]арена. Записали одномерные протонные КПМГ спектры. Температурный диапазон эксперимента от 2^oC до 18^oC с шагом 2^oC.

Длительность импульсной последовательности КПМГ (период следования 180-градусных импульсов T_{CPMG}) одного эксперимента для каждой температурной точки была фиксирована. Для получения необходимого времени T_{CPMG} подбирали количество циклов $(\tau_{cp} - \pi - \tau_{cp}) * n$ содержащиеся в импульсной последовательности. Количество циклов n получали из условия, что длительность всего импульсного цикла равнялось T_{CPMG} . Само значение периода T_{CPMG} определяли так, что интегральная интенсивность сигнала ЯМР при минимальном значении f_{cp} составляла 5 – 10% от интегральной интенсивности сигнала при максимальном значении (Таблица 2).

Значение наблюдаемой скорости поперечной релаксации находили по формуле 1.8:

$$R_2 = -\frac{1}{T_{CPMG}} \ln \frac{I(t = T_{КПМГ})}{I_0(t = 0)}$$

Значение интенсивности сигнала I определяли записывая серии КПМГ спектров с заданной задержкой f_{cp} равной 2000 Гц и разными временами T_{CPMG} . Вследствие получили экспоненциальное убывание интегральной интенсивности сигнала $I(t = T_{CPMG})$ от времени T_{CPMG} . Значение начальной интенсивности I_0 устанавливали по подбору экспоненциальной кривой в соответствии с выражением:

$$I = I_0 e^{-tR_2} \quad (2.0)$$

где I – это значение интегральной интенсивности сигнала ЯМР в момент времени t , I_0 – начальная интегральная интенсивность сигнала, R_2 – искомое значение скорости поперечной релаксации.

Процедура проводилась для всего температурного диапазона, каждая точка на графике является одним КПМГ экспериментом с определенным значением T_{CPMG} .

Изменяя время задержки τ_{cp} мы получали разные значения частот следования 180° импульсов f_{cp} ($f_{cp} = \frac{1}{4\tau_{cp}}$). Диапазон f_{cp} лежат в интервале от 25Гц до 1600Гц. Записали серию спектров КПМГ с разными f_{cp} . Получили дисперсионные зависимости наблюдаемой скорости поперечной релаксации R_2 от частоты следования 180° импульсов (см. Рисунок 22-31).

Таблица 2 – Значение периода T_{CPMG} при разных температурах для спектральной линии, соответствующая протонам H1

T, °C	T_{CPMG} (H1), мс
2	280
4	340
6	280
8	340
10	340
12	340
14	340
16	340
18	380

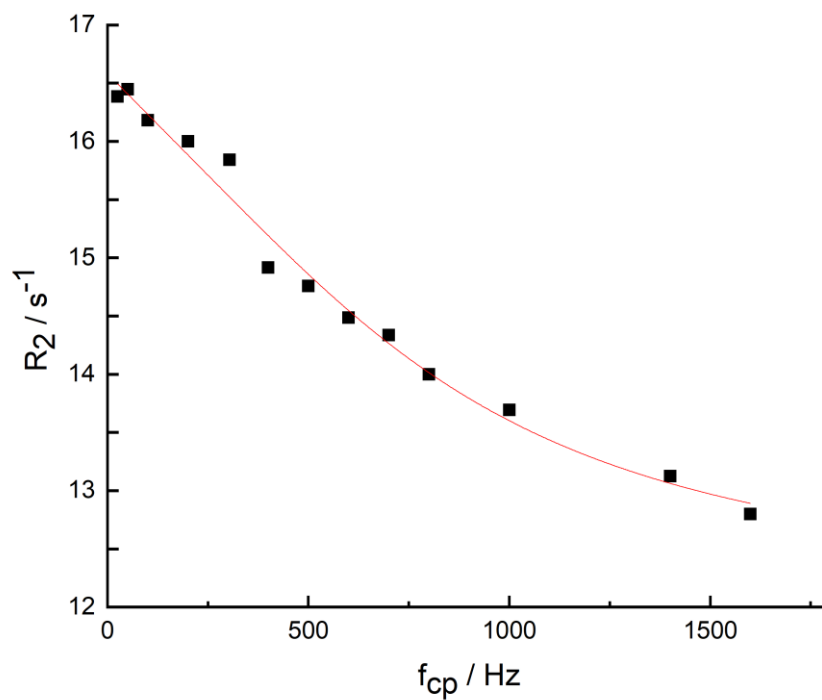


Рисунок 22 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам H1 при температуре 2⁰C

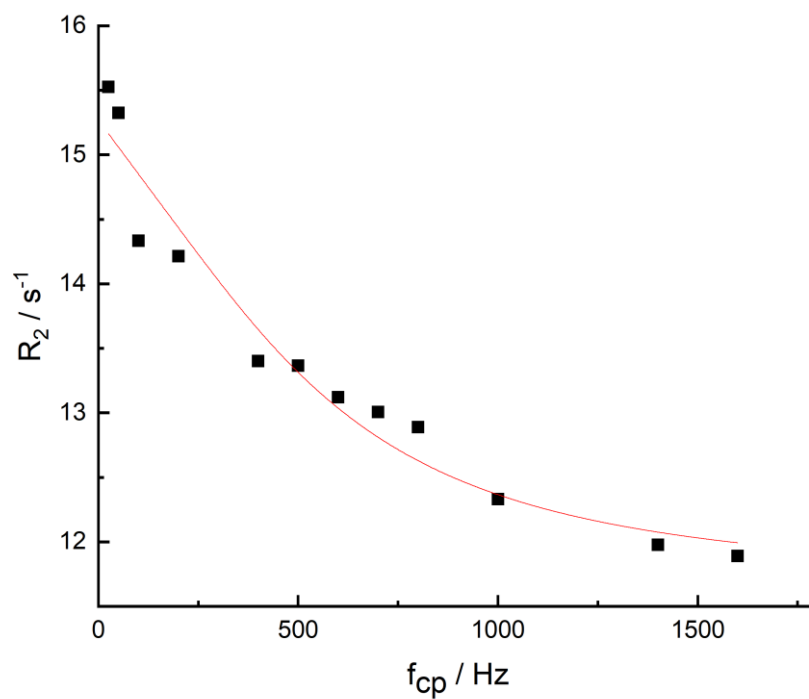


Рисунок 23 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам H1 при температуре 4⁰C

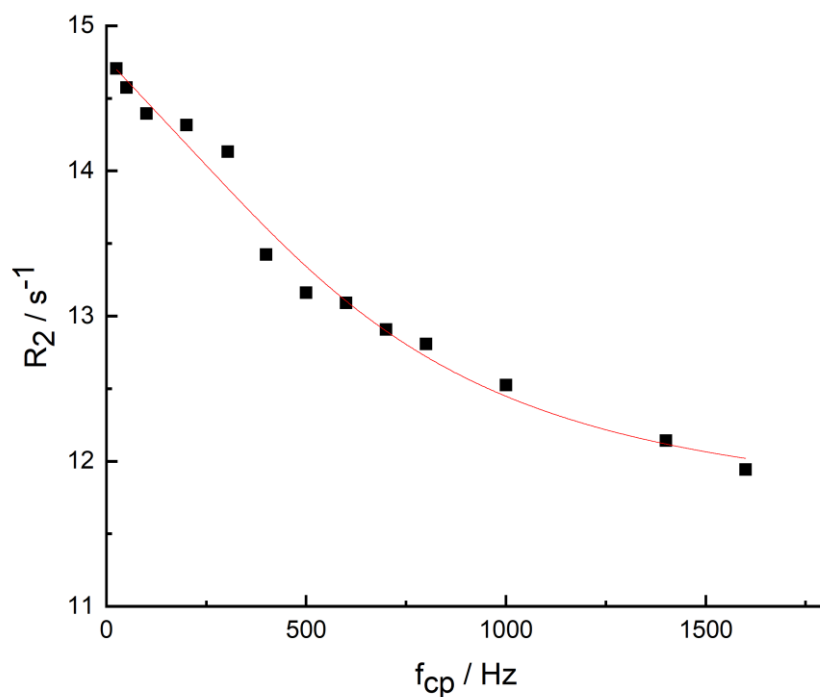


Рисунок 24 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам H1 при температуре 6⁰C

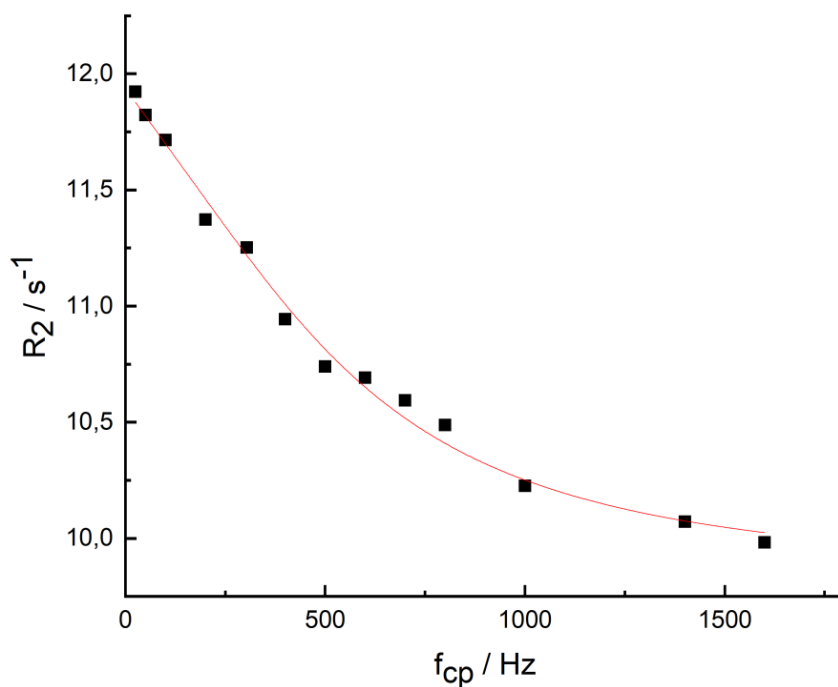


Рисунок 25 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам H1 при температуре 8⁰C

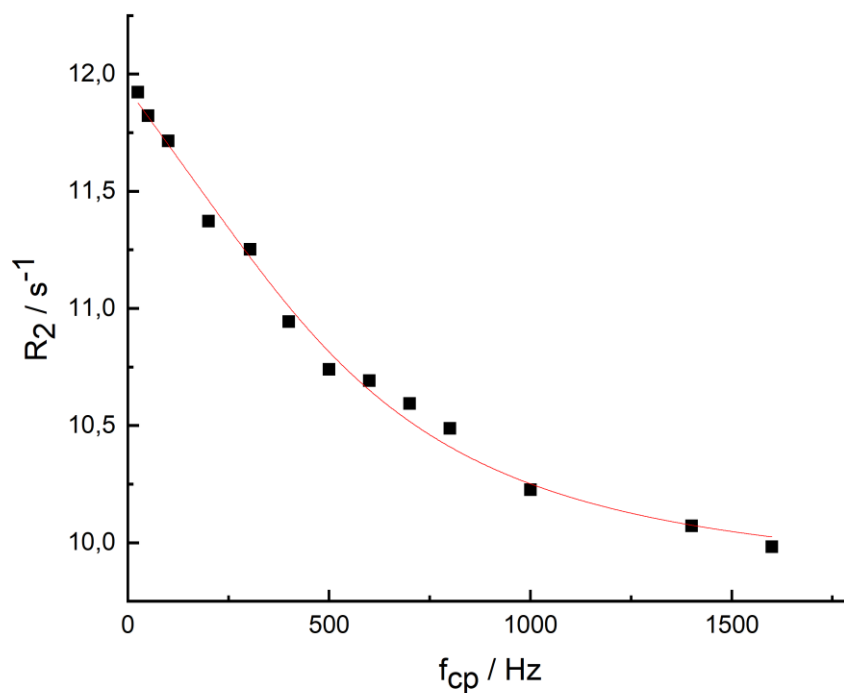


Рисунок 26 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам Н1 при температуре 10⁰С

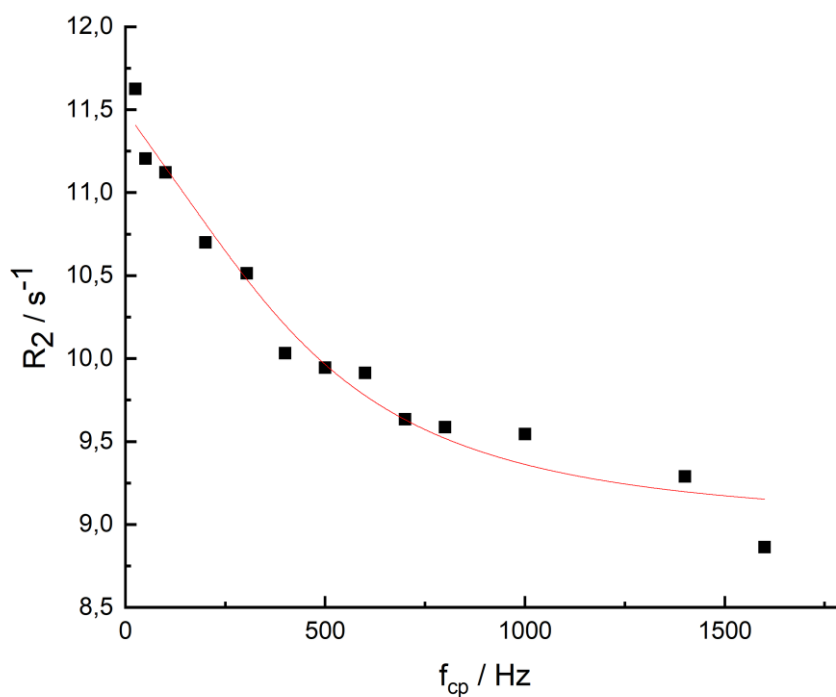


Рисунок 27 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам Н1 при температуре 12⁰С

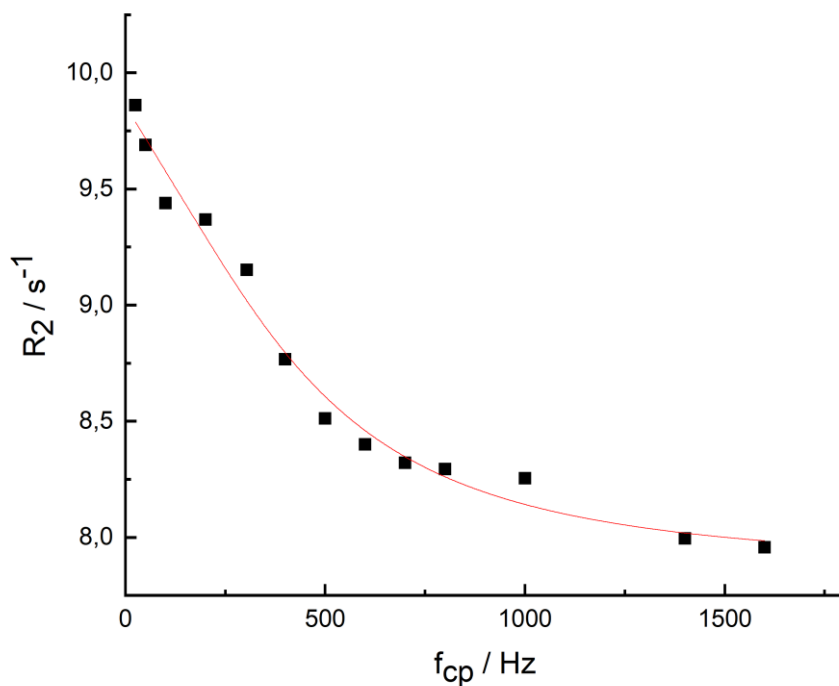


Рисунок 28 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам Н1 при температуре 14⁰С

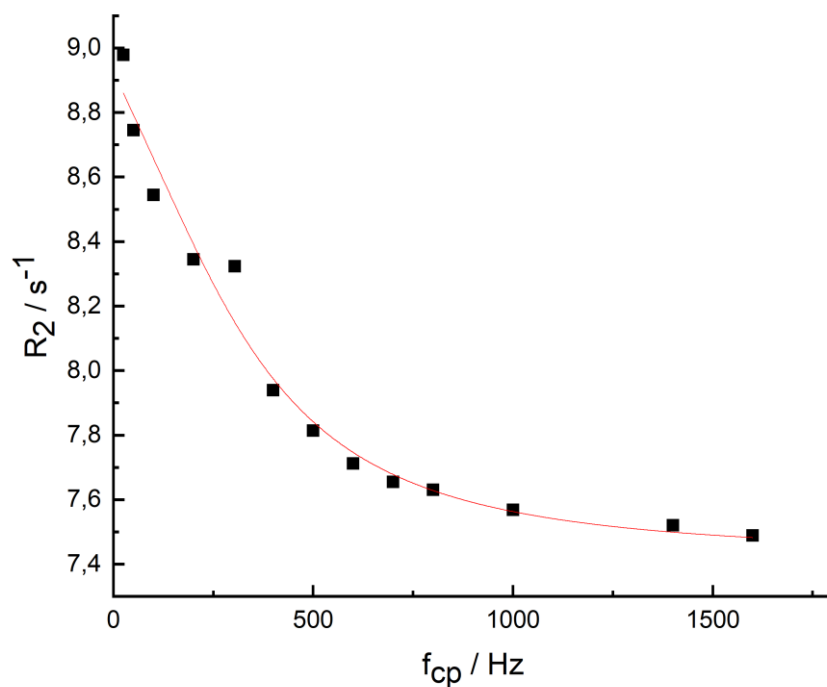


Рисунок 29 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам Н1 при температуре 16⁰С

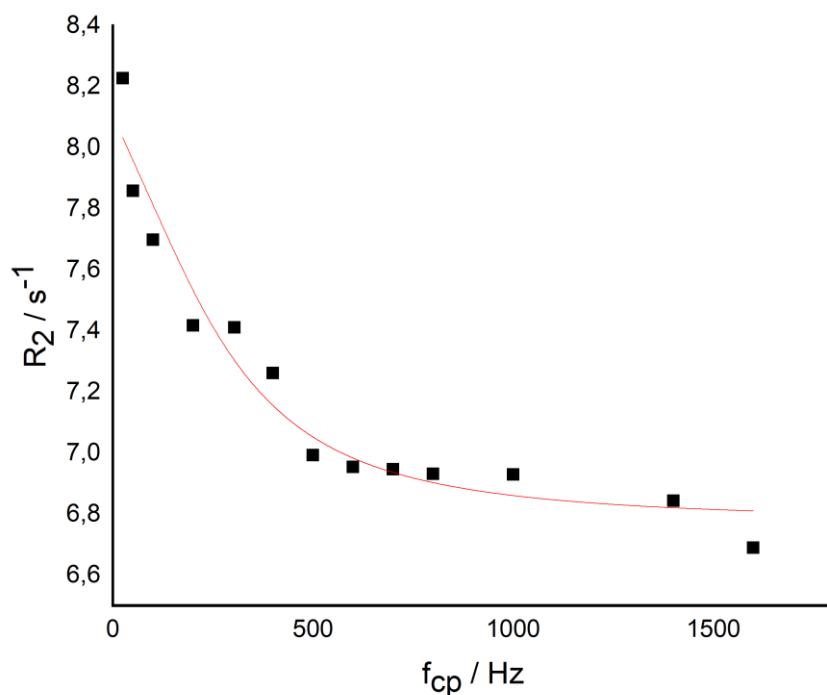


Рисунок 30 – Зависимость $R_2(f_{cp})$ для спектральной линии, соответствующей протонам Н1 при температуре 18⁰С

Значение констант скорости химического обмена, наблюдаемой скорости поперечной релаксации, обменного параметра получили путем аппроксимацией получившихся зависимостей формулой 1.9 в программе Origin2019b. (Таблица 3).

Таблица 3 – Результаты подгонки зависимостей R_2 от f_{cp} для различных температур. Представлены полученные значения константы скорости химического обмена, наблюдаемой скорости поперечной релаксации и обменного параметра для спектральной линий Н1 при разных температурах

T, °C	$k_{ex}(\text{H1}), \text{c}^{-1}$	$R_2(\text{H1}), \text{c}^{-1}$	$F_{ex}(\text{H1}), (\text{c}^{-1})^2$
2	5100±600	12,1±0,3	23000±3000
4	3400±700	10,4±0,4	21000±3000
6	4300±500	11,6±0,2	14000±2000

8	3800±400	10,0±0,1	13700±1200
10	3500±200	9,8±0,1	7400±700
12	2950±400	8,9±0,1	7400±1200
14	2800±300	7,9±0,1	5600±600
16	2200±300	7,4±0,1	3400±400
18	1800±340	6,8±0,1	2000±500

Используя полученные значения констант скорости химического обмена построили зависимость $\ln\left(\frac{k_{ex}}{T}\right)$ от обратной температуры. Следует отметить, что константа обмена уменьшается с ростом температуры. Результат нетипичен для подобных систем. В качестве объяснения этого результата было выдвинуто предположение, что в величину константы скорости химического обмена вносят вклад два процесса.

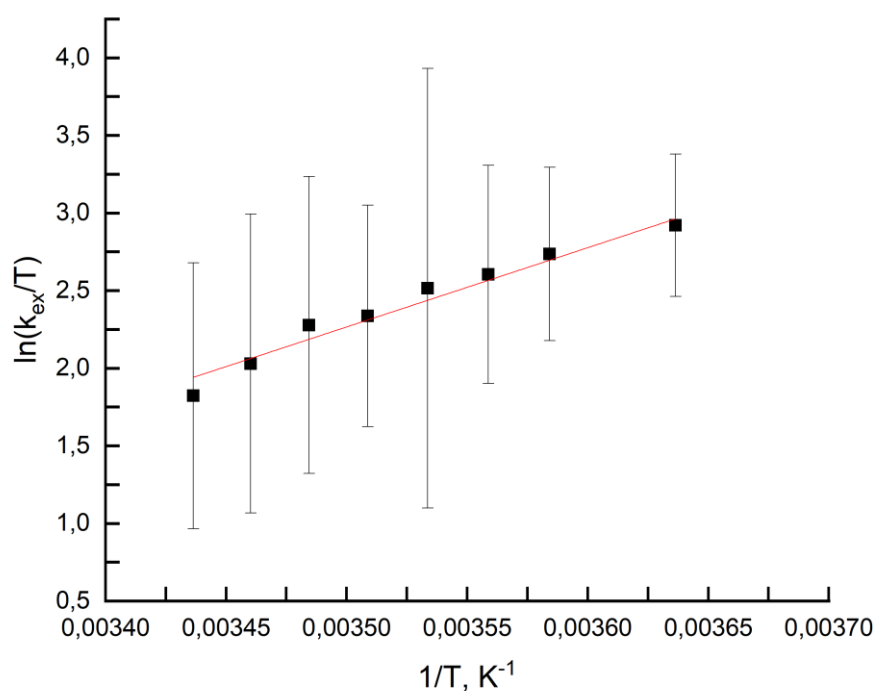


Рисунок 31 – Зависимость $\ln\left(\frac{k_{ex}}{T}\right)$ от $\frac{1}{T}$ для спектральной линии групп протонов H1

4 ВЫВОДЫ

В ходе проделанной работы включающие в себя методы релаксационной дисперсии основанной на импульсной последовательности Карра – Парселла – Мейбум – Гилла, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -TOCSY, ^1H - ^{13}C -HSQC спектры) были сделаны следующие выводы:

1. Исследуемый пиллар[5]арен обладает внутримолекулярной мобильностью.
2. Константа скорости химического обмена экспериментально определенная для ароматических протонов пиллар[5]арена уменьшается с ростом температуры. В качестве объяснения этого результата можно предположить, что в величину константы скорости химического обмена вносят вклад два процесса.

БЛАГДАРНОСТЬ

Выражаю огромную благодарность своему научному руководителю Хайрутдинову Булату Имамутдиновичу за постановку цели и задачи работы, руководство, за все наставления и консультации во время написания выпускной квалификационной работы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гюнтер, Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР [Текст] / Х. Гюнтер. Пер. с англ. – М.: Мир. – 1984. – 478 с.
2. Дероум, Э. Современные методы ЯМР для химических исследований [Текст] / Э. Дероум. Пер. с англ. – М.: Мир. – 1992. – 401 с.
3. Эмсли, Дж. Спектроскопия ядерного магнитного резонанса высокого разрешения, том 1 [Текст] / Дж. Эмсли. Пер. с англ. – М.: Мир. – 1968. – 630 с.
4. Абрагам, А. Ядерный магнетизм [Текст] / А. Абрагам. Пер. с англ. – М.: Изд. ин.лит. – 1963. – 552 с.
5. Блум, К Теория матрицы плотности и ее приложения / К Блум. – Москва: Мир, 1983. – 248 с.
6. Воловенко, Ю.В. Спектроскопия ЯМР для химиков [Текст] / Ю.М. Воловенко, В.Г. Карцев, И.В. Комаров и др. – М.: Издано международным благотворительным фондом «Научное партнерство». – 2001. – 704 с.
7. Keeler, J. Understanding NMR spectroscopy / J. Keeler. – Chichester, U.K: John Wiley and Sons, 2002. – 210 p.
8. Хайрутдинов, Б.И. Двумерная ЯМР NOESY спектроскопия в конформационно жестких и подвижных гетероциклах среднего размера: дис. канд. ф-мат. наук [Текст] / Казань: Каз. Гос. Ун-т. – 2004. – 143 с.
9. Kessler, H. Conformation and Biological Activity of Cyclic Peptides [Electronic resource] / H. Kessler // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1982. – Vol. 21, № 7. – P. 512–523.
10. Бенсон, С. Основы химической кинетики [Текст] / С. Бенсон. – М.: Мир, 1964. – 603 с.
11. Эйринг, Г. Основы химической кинетики [Текст] / Г. Эйринг. Пер. с англ. – М.: Мир. – 1983. – 528 с.
12. Вашман, А.А. Ядерная магнитная релаксационная спектроскопия [Текст] / А. А. Вашман, И.С. Пронин. М.: Энергоатомиздат. – 1986. – 232 с.

13. Luz, Z. Nuclear Magnetic Resonance Study of the Protolysis of Trimethylammonium Ion in Aqueous Solution – Order of the Reaction with Respect to Solvent [Text] / Z. Luz, S. Meiboom // *J. Chem. Phys.* – 1963. – V. 39. – P. 366.
14. Palmer III, A.G. Chemical exchange in biomacromolecules: past, present and future / A. G. Palmer III // *J. Magn. Reson.* – 2014. – V. 241, P. 3–17
15. Ogosi, T. Para–Bridged symmetrical pillar[5]arens: their Lewis acid catalyzed synthesis and host–guest property [Text] / T. Ogosi, S. Kanai, S. Fujinami, T. A. Yamagishi, Y. Nakamoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V.130. – № 15. – P. 5022–5023.
16. Xue, M. Pillararenes, a new class of macrocycles for supramolecular chemistry / M. Xue, Y. Yang, X. Chi, Z. Zhang, F. Huang // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – V. 45, – P. 1294–1308.
17. Strutt, N.L. Monofunctionalized pillar[5]arene as a host for alkadiamines / N. L. Strutt, R.S. Forgan, J. M. Spruell, Y. Y. Botros, J. F. Stoddart // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133, P. 5668–5671
18. Ogoshi, T. Pillar[5]– and pillar[6]arene – based supramolecular assemblies built by using their cavity–size–dependent host–guest interactions [Text] / T. Ogoshi, T. Yamagishi // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. –№ 37. – P. 4776–4787.
19. Ogoshi, T. Planar–chiral macrocyclic host pillar[5]arene: no rotation of units and isolation of enantiomers by introducing bulky substituents / T. Ogoshi, K. Masaki, R. Shiga, K. Kitajima, T. A. Yamagishi // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – № 5. – P. 1264–1266.
20. Chen, J. Pillararenes: fascinating planar chiral macrocyclic arenes / J. Chen, J. Ding, T. Wei // *Chemical Communications.* – 2021. – Vol. 57, № 72. – P. 9029–9039.