



The Ministry of Education and Science
of the Russian Federation

Russian Foundation for Basic Research

Kazan Federal University

International Tomography Center Siberian Branch
of Russian Academy of Sciences



International symposium

***“Magnetic resonance:
from fundamental research
to practical application”***

book of abstracts

April, 21 - 23

Kazan, 2016

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

Международный симпозиум
«МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС:
ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРАКТИЧЕСКИМ
ПРИЛОЖЕНИЯМ»

Сборник тезисов

Казань

21 – 23 апреля 2016 г.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Сопредседатели оргкомитета:

И.Р. Гафуров, профессор, д.э.н., ректор КФУ;

А.В. Аганов, академик РАЕН, профессор, д.х.н., заведующий кафедрой медицинской физики Института физики КФУ;

Р.З. Сагдеев, академик РАН, д.х.н., научный руководитель МТЦ СО РАН, первый зам. председателя Президиума СО РАН.

Заместители сопредседателей оргкомитета:

С.И. Никитин, к.ф.-м.н., доцент, директор Института физики КФУ;

В. В. Ключков, профессор, д.х.н., профессор кафедры медицинской физики Института физики КФУ, заведующий научной лабораторией ЯМР Института физики КФУ.

Ученый секретарь:

Л.Ф. Галиуллина, к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики Института физики КФУ, с.н.с. НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ.

Члены оргкомитета:

Р.М. Аминова, профессор, д.х.н., профессор кафедры химической физики Института физики КФУ;

Г.С. Бородкин, к.х.н., г.н.с., зав. лабораторией ЯМР НИИ ФОХ ЮФУ;

Н.И. Борисенко, д.х.н., заведующий лабораторией критических флюидных технологий НИИ физической и органической химии ЮФУ;

К.А. Ильясов, д.ф.-м.н., профессор кафедры медицинской физики Института физики КФУ;

Ф.Х. Каратаева, профессор, д.х.н., профессор кафедры органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ;

С.Б. Орлинский, доцент, к.ф.-м.н., доцент кафедры квантовой электроники и радиоспектроскопии Института физики КФУ;

Ю.А. Пирогов, профессор, д.ф.-м.н., профессор кафедры фотоники и физики микроволн Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова;

В.И. Польшаков, д.х.н., в.н.с. НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ;

Н.М. Сергеев, профессор, д.х.н., в.н.с. лаборатории физико-химических методов анализа строения вещества кафедры органической химии Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова;

В.Д. Скирда, профессор, д.ф.-м.н., заведующий кафедрой физики молекулярных систем Института физики КФУ;

М.С. Тагиров, профессор, д.ф.-м.н., заведующий кафедрой квантовой электроники и радиоспектроскопии Института физики КФУ;

П.М. Толстой, доцент, к.ф.-м.н., директор ресурсного центра «Магнитно-резонансные методы исследования» СПбГУ, доцент кафедры физической органической химии Института химии СПбГУ;

В.И. Чижик, профессор, д.ф.-м.н., заведующий кафедрой квантовых магнитных явлений Физического факультета СПбГУ.

ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ КОМИТЕТ

Председатель:

В. В. Ключков, профессор, д.х.н., профессор кафедры медицинской физики Института физики КФУ, заведующий научной лабораторией ЯМР Института физики КФУ.

Члены исполнительного комитета:

О.В. Аганова, младший научный сотрудник НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ;

Д.С. Блохин, к.ф.-м.н., ассистент кафедры общей физики Института физики, м.н.с. НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ;

М.Р. Гафуров, к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики Института физики, с.н.с. НИЛ магнитной радиоспектроскопии и квантовой электроники им. С.А. Альтшулера кафедры квантовой электроники и радиоспектроскопии Института физики КФУ;

С.В. Ефимов, к.ф.-м.н., главный инженер проекта Федерального центра коллективного пользования физико-химических исследований веществ и материалов Приволжского федерального округа;

Э.А. Ключкова, младший научный сотрудник НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ;

Ю.В. Малинина, инженер кафедры медицинской физики, юрисконсульт Института физики КФУ;

Н.В. Поляков, заместитель директора Института физики КФУ;

Л.Е. Петухова, главный бухгалтер Института физики КФУ;

И.З. Рахматуллин, младший научный сотрудник НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ;

К.С. Усачев, к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики Института физики, с.н.с. НИЛ «Структурная биология» Института фундаментальной медицины и биологии КФУ;

Б.И. Хайрутдинов, к.ф.-м.н., ассистент кафедры медицинской физики Института физики, с.н.с. НИЛ «ЯМР-структура» Института физики КФУ, с.н.с. НИЛ «Структурная биология» Института фундаментальной медицины и биологии КФУ;

А.Р. Юльметов, к.ф.-м.н., доцент кафедры медицинской физики Института физики КФУ.

Секретарь исполнительного комитета:

Н.Ф. Галиуллина, инженер кафедры медицинской физики Института физики КФУ.

I.A. Khodov^{1,2}, S.V. Efimov², M.G. Kiselev¹, V.V. Klochkov², S. Berger³,

L.A.E. Batista de Carvalho⁴

¹ G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Ivanovo, 153045 Russia

² Institute of Physics, Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

³ Institute of Analytical Chemistry, Leipzig University, Linnéstraße 3, Leipzig, D-01439
Germany

⁴ Molecular Physical Chemistry R and D Unit, University of Coimbra, Coimbra, 3004-535
Portugal.

ilya.khodov@gmail.com

**Influence of spin diffusion on the accuracy of determination of spatial structure of
small molecules by the NOESY method**

Information on properties of drug molecules conformations is of paramount importance for better understanding of the structure – activity relationships, underlying their biological effect. This is true not only for large biomolecules, but also for low-molecular-weight compounds which can exist as an equilibrium mixture of conformers in fast exchange.

Combining experimentally observed, time-averaged parameters of flexible molecules with knowledge of the structure of their individual conformers, which can be obtained by quantum mechanics calculations, one can estimate the parameters of the mentioned equilibrium. However, this possibility is complicated by the necessity to measure NOE intensities with a high accuracy and to analyze them with proper accounting for intramolecular motions with various characteristic rates.

One of unobvious sources of errors in calculating internuclear distances based on NOE data is spin diffusion. This phenomenon biases observed proton-proton distances due to complex magnetization distribution among protons close in space. To diminish the influence of spin diffusion, one can either manipulate spins with specially designed pulse programs or analyze obtained data in a way allowing for spin diffusion. The former approach uses several spin sequences, among which one of the most universal and efficient is QUIET-NOESY [1]. The latter approach, for example, can rely on combined analysis of two sets of NOESY and T-ROESY spectra, as described in [2].

We applied both methods in studies of small drug molecules, namely, ibuprofen and felodipine in solution. Effort to eliminate the influence of spin diffusion resulted in new

internuclear distances which were ambiguously found in conventional NOESY experiment [3]. Comparison of the two methods showed that QUIET-NOESY spectroscopy, on the one hand, and NOESY/T-ROESY combination, on the other hand, give the same results [4]. Two models of averaged interproton distances of fast motion were analyzed for small molecules. We draw attention to that interproton distances should be averaged using the Tropp's model to describe rotation of methyl groups [5].

These approaches may be especially useful for comparative studies of conformer distributions of small flexible molecules in solutions of different concentrations.

The authors thank Dr. Yu. Budkov (ISC RAS, Russia) and Dr. A. Frolov (AstraZeneca, Sweden) for fruitful discussions. IK is thankful for partial funding from the President of the Russian Federation and from the Russian Foundation for Basic Research (project nos. MK-9048.2016.3 and 16-03-00640). Part of this work performed at Kazan University was funded by the subsidy of the Russian Government to support the Program of Competitive Growth of Kazan Federal University among World's Leading Academic Centers. We thank Dr Craig Butts (School of Chemistry, Bristol University) for noticing the some errors in our works.

References

1. Zwahlen C. Quenching spin diffusion in selective measurements of transient Overhauser effects in nuclear magnetic resonance. Applications to oligonucleotides / C. Zwahlen, S. Vincent, L. Di Bari, et al. // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – Vol. 116. – P. 362-368.
2. Rundlöf, T. Conformational Study of the Trisaccharide β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 2)[β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 3)] α -D-Glcp-OMe by NMR NOESY and TROESY Experiments, Computer Simulations, and X-Ray Crystal Structure Analysis / T. Rundlöf, L. Eriksson, G. Widmalm // Chem. – Eur. J. – 2001. – Vol. 7. – P. 1750-1758.
3. Khodov I.A. The Importance of Suppressing Spin Diffusion Effects in the Accurate Determination of the Spatial Structure of a Flexible Molecule by Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy / I.A. Khodov, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, et al. // J. Mol. Struct. – 2016. – Vol. 1106. – P. 373-381.
4. Efimov S.V. Detailed NOESY/T-ROESY analysis as an effective method for eliminating spin diffusion from 2D NOE spectra of small flexible molecules / S.V. Efimov, I.A. Khodov, E.L. Ratkova, et al. // J. Mol. Struct. – 2016. – Vol. 1104. – P. 63-69.
5. Khodov I. A. Comment on “Conformational analysis of small organic molecules using NOE and RDC data: A discussion of strychnine and α -methylene- γ -butyrolactone” / I.A. Khodov, S.V. Efimov, V.V. Klochkov, M.G. Kiselev // Journal of Magnetic Resonance. - 2016. – in press doi:10.1016/j.jmr.2016.02.009.

И.А. Ходов, Д.А. Лазовский, О.В. Мальцева, Г.М. Мамардашвили, В.С. Ходова,
Н.Ж. Мамардашвили

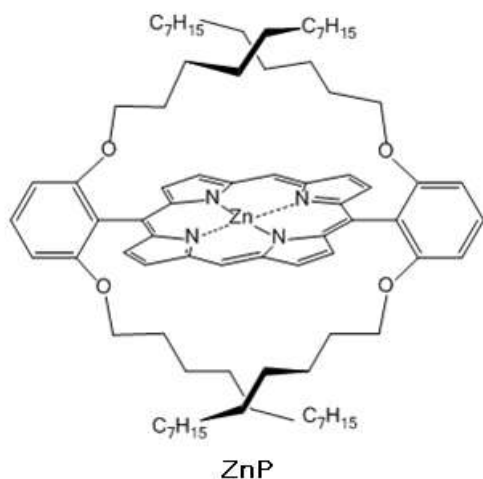
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии
растворов им. Г.А. Крестова РАН, г. Иваново, Россия.

ilya.khodov@gmail.ru

ЯМР спектроскопия в исследовании координации молекул органических N- оснований порфириновым рецептором

Целью настоящей работы является исследование распознавательной способности молекулярного лиганда Zn-5,15-ди-(2,6-дидодецилоксифенил)порфирина (ZnP) по отношению к органическим молекулам [имидазол, пропиламин, пропилдиамин и DABCO] в среде инертного по отношению к реагентам толуола.

Для реализации данной задачи был разработан подход в двумерной ЯМР спектроскопии. Эксперименты двумерной диффузионно-упорядоченной спектроскопии (2D DOSY) подтвердили комплексообразование исследуемых соединений. В дополнении к этому, ZnP и его комплексы с лигандами были полностью охарактеризованы при помощи двумерной корреляционной спектроскопии (2D COSY), что позволило определить принадлежность сигналов в одномерном ЯМР эксперименте к характеристическим группам исследуемого соединения. Результаты анализа данных ЯМР спектроскопии хорошо согласуются с данными, полученными спектрофотометрическим титрованием.



Четыре додецилокси-заместителя, расположенные в *орто*-положениях двух диаметральных фенильных колец, размещаются над координационным центром, экранируя этот центр и образуют над и под порфириновой плоскостью внутримолекулярные полости (каналы) определённых размеров. Как показали наши исследования, значения константы устойчивости комплекса ZnP-DABCO по

сравнению с другими комплексами, значительно ниже. По-видимому, геометрические размеры внутримолекулярной полости у ZnP, образованной алкоксисаместителями, не соответствуют размеру DABCO. Размеры данного объёмного лиганда слишком большие, чтобы внутримолекулярная полость могла бы под них легко подстроиться. Можно предположить, что структура, которую принимает порфириновая молекула при координации DABCO, является слишком конформационно напряжённой и энергетически невыгодной, по сравнению с имидазольными и пропиламинными аксиальными комплексами, в результате чего комплекс ZnP-DABCO хоть и образуются, но с более низкими константами.

Интересные данные были получены для порфиринового рецептора с 1,3-диаминопропаном. В случае этого комплекса, внутримолекулярная полость не только находится в хорошем соответствии с размером лиганда, но и появляется дополнительные точки связывания между порфирином и лигандом за счёт атомов кислорода. Комплекс с 1,3-диаминопропаном существенно более устойчив, очевидно, происходящие при этом конформационные изменения приводят к сближению группы NH_2 с фенильным фрагментом ($-\text{OPh}$) и образованию водородных связей. Образование комплекса с двумя точками связывания подтверждают и данные 2D DOSY.

Исследования процессов аксиальной координации органических оснований различной природы на алкоксифенилзамещённых порфиринатах может дать научную основу для достижения более эффективного и долгоживущего разделения зарядов в надмолекулярных донорно-акцепторных комплексах, для выявления перспектив повышения эффективности и производительности DSSCs.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 14-13-00232.