

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)

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 искажать результаты исследований конформационного распределения малых нежёстких 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 усреднёнными 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 г/л и температуре 298 K). В группе конформеров (А,В,Е) соответствующее расстояние равно 2,12, а в (С,Д,Ф) – 3,73 Å. Очевидно, что в равновесной смеси доминирует группа (А,В,Е), но конкретные числовые оценки разнятся – 78% по данным NOESY и 55–60% 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. Zwahlen, 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.