

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ «МЕЖДУНАРОДНЫЙ ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР» СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Маркелов Данил Андреевич

**СПИНОВАЯ ДИНАМИКА В ИНДУЦИРУЕМОЙ
ПАРАВОДОРОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИИ ЯДЕР: СПИНОВЫЙ
ПОРЯДОК И ГЕТЕРОЯДЕРНЫЙ ПЕРЕНОС ПОЛЯРИЗАЦИИ
В СИЛЬНОМ МАГНИТНОМ ПОЛЕ**

Специальность 1.3.17 – «Химическая физика, горение и взрыв, физика
экстремальных состояний вещества»

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук
Юрковская Александра Вадимовна

Новосибирск – 2025

Оглавление

Введение	4
Глава 1: Обзор литературы	14
1.1. Индуцируемая параводородом поляризация ядер (ИППЯ)	14
1.2. Усиление сигнала ЯМР за счет обратимого обмена параводорода и субстрата с каталитическим комплексом (SABRE)	18
1.2.1. Основные особенности метода SABRE	18
1.2.2. Антипересечение уровней энергии гамильтониана (АПУ) для описания спиновой динамики SABRE	22
1.2.3. Перенос поляризации на гетероядерные спины методом SABRE в ультраслабых магнитных полях	26
1.2.4. Перенос поляризации на гетероядерные спины методом SABRE в сильных магнитных полях	29
Глава 2: Методы исследования	35
2.1. Экспериментальное оборудование и приготовление образцов	35
2.2. Численные расчеты спиновой динамики SABRE	38
Глава 3: Результаты и обсуждение	43
3.1. Исследование синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде и ее влияния на эффективность переноса поляризации	43
3.1.1. Протоколы экспериментов SABRE	45
3.1.2. Теоретический анализ синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде	47
3.1.3. Оптимизация импульсных последовательностей SABRE в сильных магнитных полях	53
3.1.4. Влияние синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде на усиление сигнала ЯМР	55
Заключение раздела 3.1.	62
3.2. Поляризации ядер методом SABRE в сильных магнитных полях за счет адиабатического прохождения АПУ	63
3.2.1. Протоколы экспериментов SABRE	64
3.2.2. Теоретический анализ спиновой динамики	66
3.2.3. Экспериментальная оптимизация импульсных последовательностей SABRE ...	73
3.2.4. Оптимизация профиля переключения амплитуды РЧ поля	75
3.2.5. Сравнение эффективности адиабатического и неадиабатического подходов для гетероядерного переноса поляризации	81
Заключение раздела 3.2.	85
3.3. Перенос поляризации в химически неэквивалентных системах гидридных ядер ^1H каталитического комплекса	86
3.3.1. Протоколы ЯМР экспериментов и приготовление образцов	88

3.3.2 Теоретическое рассмотрение спиновой динамики под действием двухканального РЧ возбуждения ядерных спинов.	95
3.3.3. Экспериментальная оптимизация импульсных последовательностей	104
Заключение раздела 3.3.	120
Заключение и выводы	123
Список сокращений.....	123
Список литературы.....	125

Введение

Актуальность работы

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) представляет собой незаменимый аналитический метод в химико-биологических исследованиях, имеющий широкий спектр практического применения: от мониторинга химических реакций и идентификации новых соединений и материалов до изучения метаболических процессов *in vivo* и медицинской диагностики заболеваний на основе трехмерной визуализации методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Широкое распространение методов ЯМР в самых разных областях науки и промышленности обусловлено возможностью получать на их основе уникальную информацию об изучаемой системе неинвазивным способом. Несмотря на активное применение, магнитно-резонансная спектроскопия ядер обладает существенным недостатком в виде низкой чувствительности, обусловленной малостью магнитного момента ядер и их слабым взаимодействием с магнитным полем. Так, сигнал ЯМР пропорционален разности населенностей между ядерными спиновыми уровнями энергии, называемой также спиновой поляризацией ядер. Равновесное значение поляризации спинов ядер ^1H , обладающих наибольшей величиной магнитного момента среди всех магнитных ядер, в сильном магнитном поле 10 Тл при комнатной температуре не превосходит 0.003% [1]. Это означает, что только три молекулы из ста тысяч вносят ненулевой вклад в ЯМР сигнал. Для других магнитных ядер значение спиновой поляризации существенно ниже (например, для ядер ^{13}C равновесная поляризация в 4 раза меньше, а для ядер ^{15}N – в 10 раз). Кроме того, сложность практического применения ЯМР спектроскопии магнитных гетероядер обусловлена не только малостью их спиновой поляризации, но и низким природным содержанием (например, 1.1% содержания изотопа ^{13}C и 0.36% изотопа ^{15}N). Именно эти обстоятельства ограничивают практические возможности методов ЯМР. Так, например, из-за низкой чувствительности регистрация МРТ изображений *in vivo* возможна только для сигналов ядер ^1H воды. По этой причине, информация, которую можно было бы извлечь на основе спектроскопии ЯМР других магнитных ядер со спином $\frac{1}{2}$, распространенных в биологических средах, например, ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , ^{77}Se , остается скрытой при использовании стандартных ЯМР методик.

Для преодоления этих ограничений внимание научного сообщества было направлено на развитие методов повышения чувствительности ЯМР за счет создания ядерной спиновой гиперполяризации, то есть существенно неравновесного распределения населенностей по ядерным спиновым уровням энергии [2-5]. Среди методов гиперполяризации наибольшее распространение получили: динамическая поляризация ядер (ДПЯ) [6], химическая

поляризация ядер (ХПЯ) [7], оптическая поляризация инертных газов (ОПЯ) [8] и индуцируемая параводородом поляризация ядер (ИППЯ) [9, 10]. В настоящее время в клиническую диагностику вошел только метод ДПЯ с быстрым растворением образца (d-ДПЯ, dissolution ДПЯ), поскольку он обеспечивает близкие к 100% уровни ядерной поляризации [6, 11]. В методе d-ДПЯ в качестве источника ядерной гиперполяризации используется высокая степень поляризации электронных спинов в радикалах, которая формируется в сильных магнитных полях сверхпроводящих магнитов при криогенных температурах [12]. В связи с высокой стоимостью и сложностью экспериментальной реализации, коммерческие d-ДПЯ установки доступны только нескольким клиникам во всем мире.

По этой причине большой интерес научного сообщества вызывает метод ИППЯ, в котором источником поляризации служит молекулярный параводород. Так, на метод ИППЯ возлагаются большие надежды стать более доступной альтернативой методу ДПЯ, поскольку ИППЯ подходит для широкого класса поляризуемых субстратов и не требует использования сложного экспериментального оборудования в связи с простотой получения параводорода [2]. Так, настоящая работа посвящена актуальной задаче, связанной с развитием методологии ИППЯ и разработкой новых подходов для эффективной спиновой поляризации гетероядер на основе параводорода.

Разработанность темы

Методы ИППЯ активным образом развиваются и применяются для повышения чувствительности ЯМР спектроскопии. В классическом варианте метода ИППЯ поляризация ядер субстрата с ненасыщенными связями формируется за счет реакции гидрирования субстрата параводородом в присутствии катализатора [13]. Относительно недавно был предложен неразрушающий метод создания ИППЯ, основанный на обратимом взаимодействии параводорода и субстрата с каталитическим комплексом, который получил название SABRE (Signal Amplification By Reversible Exchange) [14, 15]. Благодаря тому, что спиновая поляризация ядер субстрата формируется без его химической модификации, метод SABRE особенно перспективен в контексте гиперполяризации биологически важных молекул. Так, для переноса поляризации с параводорода на гетероядерные спины молекулы субстрата методом SABRE требуется применение магнитных полей ультраслабого диапазона (меньших магнитного поля Земли более чем в 50 раз), создаваемых в специальных внешних поляризаторах – магнитных экранах [16, 17]. В настоящее время метод SABRE наиболее распространен именно в таком виде и ранее был применен для эффективной гиперполяризации (более 10% ядерной поляризации) важных биомолекул и

антибактериальных препаратов, среди которых можно выделить метронидазол [18, 19], нимиразол [20], пиримидин, ниацин и др [21]. К одному из последних достижений метода SABRE можно отнести эффективную ^{13}C -поляризацию молекул пирувата, который является одним из важнейших метаболитов канцерогенеза [22]. С его использованием в качестве МРТ маркера была впервые проведена трехмерная *in vivo* визуализация метаболизма пирувата в лактат в опухолевых тканях сердца, почек и молочных желез мышей [23, 24]. Таким образом, в настоящее время метод SABRE уже находится на этапе доклинических испытаний.

Несмотря на высокую эффективность метода SABRE для МРТ гетероядер, для его экспериментальной реализации требуется достаточно сложная инженерная разработка внешнего устройства-поляризатора, который в настоящее время используется лишь в нескольких ведущих мировых лабораториях. Это существенно ограничивает область применения метода SABRE и делает его недоступным для большинства лабораторий, в особенности химико-биологического профиля. Пристальный интерес научного сообщества вызывают новые подходы к переносу поляризации на гетероядра методом SABRE в сильном магнитном поле ЯМР спектрометра без дополнительных устройств-поляризаторов, который индуцируется подходящей последовательностью радиочастотных (РЧ) импульсов [25, 26]. Перенос поляризации методом SABRE в сильном магнитном поле открывает новые возможности в создании непрерывного стабильного источника спиновой поляризации гетероядер целевых субстратов, и поэтому это научное направление активно развивается. Таким образом, данная работа посвящена развитию методологии SABRE для переноса поляризации на гетероядерные спины в сильном магнитном поле ЯМР спектрометра, которая включает в себя теоретическую разработку и экспериментальную оптимизацию последовательностей РЧ импульсов для спиновой гиперполяризации гетероядер.

Цели и задачи работы

Целью работы являлось развитие методов SABRE для усиления ЯМР сигналов гетероядер в сильном магнитном поле. Для достижения данной цели требовалось решить следующие задачи:

1. Точно охарактеризовать, каким спиновым порядком описывается растворенный в образце молекулярный водород в случае экспериментов SABRE.

2. Провести теоретическую разработку и экспериментальную оптимизацию методов SABRE с адиабатической разверткой амплитуды РЧ импульсов. Провести сравнение

эффективности последовательностей адиабатическими и неадиабатическими импульсами для создания гиперполяризации.

3. Разработать импульсные последовательности для переноса поляризации на ядра ^{15}N в спиновых системах АМХ каталитического комплекса, содержащих химически неэквивалентные ядра ^1H .

4. Построить теоретическую модель для описания спиновой динамики переноса поляризации на ядра ^{15}N и произвести соответствующую экспериментальную оптимизацию двухканальных (^1H и ^{15}N) импульсных последовательностей SABRE с близкими к резонансу РЧ полями.

Научная новизна работы

Для оптимизации методов повышения чувствительности SABRE впервые был точно охарактеризован спиновый порядок растворенного молекулярного водорода, формируемый в практических условиях при проведении экспериментов SABRE. Построена теоретическая модель синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде, объясняющая формирование неравновесно поляризованного по ядерному спину ортоводорода в образце. Впервые были проведены эксперименты SABRE в сильных и ультраслабых магнитных полях, прямо демонстрирующие существенное, более чем на порядок величины, негативное влияние синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде на усиления ЯМР сигналов ядер ^{15}N .

Впервые подробным образом рассмотрены импульсные последовательности с адиабатической разверткой амплитуды РЧ поля для сильнополюсного переноса поляризации на ядра ^{15}N в каталитических комплексах SABRE, описываемых четырехспиновой системой AA'XX'. Было показано, что разработанные импульсные последовательности сохраняют свою эффективность для повышения чувствительности ЯМР методом SABRE даже в случае протекающей синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. Впервые было проведено прямое сравнение эффективности ^{15}N поляризации под действием РЧ импульсов постоянной (неадиабатического) и переключаемой амплитуды (адиабатического), в ходе которого было показано преимущество адиабатических методов SABRE для формирования ядерной поляризации при достаточно долгих временах жизни каталитического комплекса. Для повышения эффективности адиабатических методов SABRE также был предложен алгоритм оптимизации профиля развертки амплитуды РЧ поля.

Для расширения области применимости метода SABRE на несимметричные каталитические комплексы с участием целевых субстратов были предложены двухканальные (^1H и ^{15}N) импульсные последовательности РЧ импульсов для эффективного переноса поляризации на ядра ^{15}N в каталитических комплексах, образующих трехспиновую систему АМХ с химически неэквивалентными гидридными ядрами ^1H . Впервые была построена теоретическая модель и проведены численные расчеты спиновой динамики, показывающие необходимость использования слабых, близких к резонансу ^1H и ^{15}N РЧ полей в рассматриваемой спиновой системе. Предложенный подход к ядерной поляризации был впервые реализован экспериментально и показал высокую эффективность и универсальность для повышения чувствительности ЯМР спектроскопии ядер ^{15}N биологически важных молекул.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что растворенный в образце молекулярный водород при проведении экспериментов SABRE представляет собой смесь параводорода и ортоводорода с неравновесной населенностью ядерных спиновых состояний. Определено, что синглет-триплетная конверсия происходит в паре спинов гидридных ядер ^1H каталитического комплекса SABRE, в котором переходы между синглетными и триплетными состояниями этой пары становятся разрешенными. Показано, что синглет-триплетная конверсия в молекулярном водороде представляет собой не просто релаксационный спад синглетного состояния, а процесс когерентного формирования ортоводорода с неравновесным распределением населенностей. Была разработана теоретическая модель и проведены численные расчеты спиновой динамики, объясняющие когерентное формирование неравновесного ортоводорода в экспериментах SABRE. Генерация ортоводорода в образце была также подтверждена экспериментально на основе импульсных последовательностей SABRE для переноса спиновой поляризации на ядра ^{15}N . Экспериментально показано, что из-за синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде усиление сигнала ядер ^{15}N уменьшается более чем на порядок величины. Показано существенное влияние процентного содержания изотопа ^{15}N в образце на эффективность синглет-триплетного смешивания, которое увеличивалось по мере увеличения доли ядер ^{15}N . Проведенное исследование подтвердило, что синглет-триплетное смешивание в молекулярном водороде при проведении экспериментов SABRE значительно влияет на получаемые в практических условиях уровни гетероядерной поляризации как в сильных, так и ультраслабых магнитных полях.

Проведено теоретическое рассмотрение когерентной спиновой динамики под действием предложенных импульсных последовательностей с переключаемым РЧ полем по каналу ^{15}N и показана их эффективность в присутствии синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. На основе теоретического рассмотрения показано, что использование импульса с переключаемой амплитудой РЧ поля приводит к более высоким значениям поляризации ядер ^{15}N , чем под действием импульса постоянной амплитуды. Была проведена экспериментальная оптимизация импульсных последовательностей, а также предложен алгоритм для оптимизации профиля переключения амплитуды РЧ поля. Использование оптимизированного профиля переключения позволило повысить уровни поляризации ядер ^{15}N на 15% величины, по сравнению с линейным профилем переключения. На основе численных расчетов и экспериментов было показано, что в области коротких времен жизни комплекса различие в эффективности переноса поляризации для последовательностей с использованием неадиабатического и адиабатического импульсов мало, а в области долгих времен жизни комплекса адиабатический импульс позволяет повысить усиление ЯМР сигнала ядер ^{15}N (в максимальном случае – в 1.5 раза).

Были предложены импульсные последовательности РЧ импульсов для эффективного переноса поляризации на ядра ^{15}N в каталитических комплексах, содержащих химически неэквивалентные гидридные ядра ^1H . Особая важность переноса поляризации в таких системах заключается в их широкой распространенности на практике, в особенности при использовании биологически важных молекул в качестве субстратов. Была предложена импульсная последовательность с двухчастотным РЧ возбуждением по каналам ^1H и ^{15}N слабыми селективными импульсами (амплитуды импульсов порядка 5-10 Гц). Было проведено теоретическое рассмотрение спиновой динамики комплекса под действием такого двухчастотного РЧ возбуждения. Была показана высокая эффективность предложенной импульсной последовательности для ^{15}N поляризации антибактериальных препаратов группы 5-нитроимидазола (0.78% ^{15}N поляризации), позволяющей проводить эксперимент на естественном содержании изотопа ^{15}N в образце (0.36% естественного содержания). Предложенный метод обладает высокой универсальностью и может быть применен и для других биологически важных молекул, например, молекулы 3-метил[1,2,4]селенадиазола[4,5-а]пиридин-4-иум бромида - потенциального антибактериального и противоопухолевого препарата (0.46% ^{15}N поляризации). Показано, что метод обладает высокой селективностью и может быть рациональным образом использован для детального определения параметров комплексов переноса поляризации

Методология и методы исследования

В качестве метода исследования в диссертационной работе использовалась спектроскопия ядерного магнитного резонанса. Для усиления ЯМР сигналов использовался неразрушающий метод индуцированной параводородом поляризации ядер (SABRE). Перенос поляризации на гетероядерные спины проводился в слабых магнитных полях и в сильных магнитных полях на основе импульсных последовательностей радиочастотного магнитного поля. Теоретическое рассмотрение спиновой динамики проводилось на основе формализма матрицы плотности.

Положения, выносимые на защиту

1) Смешивание населенностей синглетного и триплетных состояний в молекулярном водороде в экспериментах SABRE имеет когерентную природу и представляет собой критически важный процесс, который требуется учитывать для повышения эффективности методов SABRE как в сильных, так и в слабых магнитных полях.

2) Адиабатическая развертка амплитуды радиочастотного магнитного поля в экспериментах SABRE в сильных магнитных полях позволяет повысить уровни гетероядерной поляризации в случае долгих времен жизни каталитического комплекса. Оптимизация профиля развертки амплитуды радиочастотного поля увеличивает эффективность адиабатических методов.

3) Импульсная последовательность SABRE с радиочастотными магнитными полями, частоты которых близки к резонансным частотам ядер ^1H и ^{15}N в каталитических комплексах с химически неэквивалентными гидридными ядрами ^1H , обладает высокой эффективностью и универсальностью для ^{15}N поляризации биологически важных молекул в сильном магнитном поле.

4) Двухканальная импульсная последовательность SABRE со слабыми импульсами радиочастотного магнитного поля позволяет проводить гиперполяризацию ядерных спинов селективным образом в заданном типе каталитических комплексов и с высокой точностью определять их ЯМР параметры.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов и выводов, представленных в диссертационной работе, обеспечивалась применением современных экспериментальных и теоретических подходов, а также высокой степенью воспроизводимости результатов экспериментов. Полученные экспериментальные и теоретические результаты находятся в согласии с общепринятыми

теоретическими моделями и ранее опубликованными в литературе данными. Корректность и значимость результатов диссертационной работы признана научным сообществом, что подтверждается публикациями в рецензируемых международных журналах.

Личный вклад соискателя

Роль соискателя заключалась в самостоятельном написании компьютерных программ для численных расчетов спиновой динамики, в аналитическом рассмотрении спиновой динамики под действием РЧ импульсов, а также в планировании и проведении экспериментов и обработке всех полученных экспериментальных данных, представленных в диссертации (кроме экспериментов в ультраслабых магнитных полях, представленных в разделе 3.1., которые были проведены к.ф.-м.н. Козиненко В. П.). Соискатель участвовал в постановке задач, проведении исследований, обсуждении результатов и их оформлении для публикации в рецензируемых журналах.

Апробация работы

Результаты и материалы диссертации были представлены на различных международных и всероссийских научных конференциях: Parahydrogen Enhanced Resonance Meeting 2021 (онлайн); Modern Development of Magnetic Resonance 2021 (онлайн); 10th International Voevodsky Conference 2022 (Россия, Новосибирск); Modern Trends in Organometallic Chemistry and Catalysis 2023 (Россия, Москва); X International Conference High-Spin Molecules and Molecular Magnets 2023 (Россия, Новосибирск); 21th International School-Conference Magnetic Resonance and its Applications, Spinus 2024 (Россия, Санкт-Петербург); Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers 2024 (Россия, Москва); 22th International School-Conference Magnetic Resonance and its Applications, Spinus 2025 (Россия, Санкт-Петербург).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано четыре научные статьи в рецензируемых научных изданиях:

- 1) **D.A. Markelov**, V.P. Kozinenko, S. Knecht, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Singlet to triplet conversion in molecular hydrogen and its role in parahydrogen induced polarization // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2021. - Т. 23. - № 37. - С. 20936-20944. – doi: 10.1039/D1CP03164C.
- 2) **D.A. Markelov**, V.P. Kozinenko, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Adiabatic approach for heteronuclear SABRE hyperpolarization at high magnetic field // *Journal of Magnetic Resonance Open*. - 2023. - Т. 16-17. - С. 100139. – doi: 10.1016/j.jmro.2023.100139.

- 3) **D.A. Markelov**, V.P. Kozinenko, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, High-field SABRE pulse sequence design for chemically non-equivalent spin systems // *The Journal of Chemical Physics*. - 2024. - Т. 161. - № 21. – С. 214203. – doi: 10.1063/5.0236841.
- 4) **D.A. Markelov**, A.S. Kiryutin, I.D. Kosenko, Zh.V. Matsulevich, I.A. Godovikov, A. V. Yurkovskaya, Efficient in-magnet ^{15}N hyperpolarization induced by reversible exchange of parahydrogen with Ir-based catalyst // *INEOS Open*. – 2025. - Принята к публикации. – doi: 10.32931/io2557a.

Соответствие специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Диссертация соответствует п. 1 паспорта специальности «молекулярная, энергетическая, химическая и спиновая динамика элементарных процессов, физика и физические теории химических реакций и экспериментальные методы исследования химической структуры и динамики химических превращений.» и п. 5 «когерентные процессы в химии, когерентная химия – квантовая и классическая; спиновая динамика и спиновая химия».

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 43 рисунка и 3 таблицы. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания методов исследования (глава 2), обсуждения полученных результатов (глава 3), основных результатов и выводов, списка используемых сокращений, а также списка литературы из 141 наименования.

Благодарности

Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Козиненко В. П., который в течение нескольких лет обучал автора экспериментальным ЯМР методикам и участвовал в плодотворных дискуссиях; к.х.н. Кирютину А. С. – за всестороннюю помощь в проведении экспериментов. Автор также выражает благодарность своему предыдущему научному руководителю в период 2018 - 2021 гг. – д.ф.-м.н. Иванову К. Л., за вклад в становление автора как специалиста. Иванов К. Л. был выдающимся ученым, который скоростно покинул этот свет 5 марта 2021 года. Особую благодарность автор выражает своему научному руководителю, д.ф.-м.н. Юрковской А. В., за чуткое научное руководство и помощь в сложных жизненных обстоятельствах в связи с потерей предыдущего научного руководителя. Автор также выражает искреннюю благодарность своей семье (супруге -

Маркеловой Ю. А., матери - Маркеловой Т. А., отцу - Попову В. Н.) за создание теплой атмосферы, способствующей научной работе.

Глава 1: Обзор литературы

1.1. Индуцируемая параводородом поляризация ядер (ИППЯ)

Существование ядерных спиновых изомеров молекулярного водорода следует из принципа Паули, согласно которому полная волновая функция системы фермионов (частиц с полуцелым спином) должна быть антисимметрична относительно любой перестановки пары частиц. В случае молекулы водорода, от перестановок ядер (являющихся фермионами) зависят только вращательная и ядерная волновые функции, вследствие чего полная волновая функция молекулы может иметь только следующий вид [2]:

$$\begin{aligned}\psi_{para} &= \varphi_J^{sym}(\theta, \nu) \chi_S^{anti} \\ \psi_{ortho} &= \varphi_J^{anti}(\theta, \nu) \chi_S^{sym},\end{aligned}\quad (1)$$

где ψ_{para} – волновая функция, отвечающая параводороду, ψ_{ortho} – ортоводороду; $\varphi_J^{sym}(\theta, \nu)$ и $\varphi_J^{anti}(\theta, \nu)$ симметричная и антисимметричная вращательные волновые функции молекулы соответственно; θ, ν – углы, задающие ориентацию молекулы водорода; χ_S^{sym} и χ_S^{anti} – симметричная и антисимметричная ядерные спиновые волновые функции. Симметричность и антисимметричность в данном случае применяются по отношению к перестановке ядер. Волновые функции $\varphi_J(\theta, \nu)$ представляют собой сферические гармоники, отвечающие моменту J и имеющие четность равную $(-1)^J$ [27], а ядерные спиновые функции χ_S могут быть записаны следующим образом:

$$\begin{aligned}\chi_S^{sym} &= \begin{cases} |T_+\rangle = |\alpha\alpha\rangle \\ |T_0\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}}(|\alpha\beta\rangle + |\beta\alpha\rangle) \\ |T_-\rangle = |\beta\beta\rangle \end{cases}, \\ \chi_S^{anti} &= |S\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}}(|\alpha\beta\rangle - |\beta\alpha\rangle)\end{aligned}\quad (2)$$

где $|\alpha\rangle$ и $|\beta\rangle$ – зеемановские состояния частицы со спином $\frac{1}{2}$, отвечающие проекциям спина равным $+\frac{1}{2}$ и $-\frac{1}{2}$ на некоторую ось квантования. В выражении (2) функции χ_S^{sym} отвечают так называемому триплетному состоянию с полным ядерным спином равным единице, а функция χ_S^{anti} – синглетному состоянию с полным спином равным нулю. Таким образом, принцип Паули связывает вращательные и ядерные спиновые состояния молекулы водорода. Так, волновой функции параводорода, ψ_{para} , отвечает полный спин ядер равный нулю, а волновой функции ортоводорода, ψ_{ortho} – полный спин ядер равный единице.

Соотношение между ядерными спиновыми изомерами молекулярного водорода в состоянии термодинамического равновесия при температуре T может быть найдено следующим образом:

$$\frac{N_{para}}{N_{ortho}} = \frac{\sum_{чет} J(2J+1) \exp\left(-\frac{J(J+1)\theta_R}{T}\right)}{3 \sum_{нечет} J(2J+1) \exp\left(-\frac{J(J+1)\theta_R}{T}\right)}, \quad (3)$$

где введено обозначение для характеристической температуры вращательного движения, $\theta_R = \frac{h^2}{8\pi^2 I k_B}$, в которой h - постоянная Планка, k_B – постоянная Больцмана, I – момент инерции молекулы водорода относительно центра масс. Значение характеристической температуры для молекулы водорода составляет $\theta_R = 87.57$ К. При комнатной температуре (293 К) доля параводорода в равновесной газовой смеси составляет 25.1 %, при температуре кипения жидкого азота (77 К) доля параводорода равна 52.1 %, а при температуре кипения водорода (20.3 К) она составляет уже 99.9 %. Таким образом, при снижении температуры населенность основного вращательного состояния, а вместе с этим и населенность ядерного состояния с полным спином равным нулю, будут увеличиваться. Следовательно, за счет снижения температуры можно проводить обогащение газообразного молекулярного водорода пара-компонентой. Зависимость процентного содержания параводорода от температуры в равновесной газовой смеси показана на рис. 1.

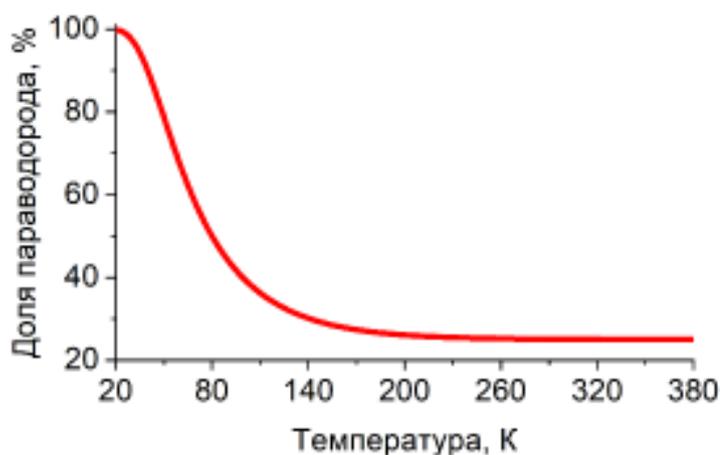


Рисунок. 1. Зависимость процентного содержания параводорода от температуры в состоянии термодинамического равновесия.

Следует заметить, что, несмотря на высокое содержание параводорода в состоянии равновесия при низких температурах, время прихода к равновесию зачастую очень велико. Это обусловлено тем, что переходы между параводородом и ортоводородом (полный спин ядер равен нулю и единице соответственно) запрещены правилами отбора по соображениям симметрии. Для того, чтобы существенно ускорить процесс перехода между синглетными и триплетными состояниями, требуется использование специального парамагнитного катализатора [28, 29] (например, древесного угля и др.). Ускорение синглет-триплетных переходов в этом случае вызывается взаимодействием молекулярного водорода с парамагнитными центрами. В практических условиях обогащение газообразного

молекулярного водорода пара-компонентой происходит за счет пропускания водорода через ячейку с засыпкой из парамагнитного катализатора при низких температурах. После получения параводорода, его хранение в течение длительного времени (несколько дней или недель) возможно при комнатной температуре в сосудах, очищенных от парамагнитных примесей.

Непосредственное наблюдение параводорода в спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР) невозможно, поскольку он обладает нулевым ядерным спином и, следовательно, нулевым ядерным магнитным моментом. Несмотря на это, параводород может быть использован в качестве источника усиления сигнала ЯМР (ядерной намагниченности) поскольку, в силу преобладающей населенности синглетного ядерного спинового состояния, он обладает так называемым спиновым порядком. Для усиления сигнала ЯМР с помощью параводорода требуется нарушить симметрию между спинами ядер ^1H [9, 10]. В методе индуцируемой параводородом поляризации ядер (ИППЯ), симметрия между спинами ядер ^1H нарушается за счет вовлечения параводорода в процесс каталитического гидрирования субстрата с ненасыщенными связями. Для усиления ЯМР сигнала с помощью ИППЯ требуется выполнение двух условий. Во-первых, гидрирование должно осуществляться парным образом, то есть так, чтобы в процесс гидрирования были вовлечены ядра ^1H одной и той же молекулы. Во-вторых, требуется, чтобы в продукте гидрирования ядра ^1H , пришедшие из молекулы параводорода, находились в неэквивалентных положениях. При соблюдении этих условий можно наблюдать усиление ЯМР сигналов ядер ^1H , соответствующих продукту гидрирования [30]. Требуется отметить, что вид получаемого таким образом спектра ЯМР существенно зависит от внешнего магнитного поля, в котором проводится гидрирование. Так, если проводить гидрирование субстрата в сильном магнитном поле ЯМР спектрометра, усиленный с помощью ИППЯ спектр ЯМР представляет собой два мультиплета, центрированных на Ларморовских частотах ядерных спинов ^1H продукта. За счет генерации антифазной намагниченности ядер ^1H продукта в сильных магнитных полях, интенсивности линий в каждом мультиплете имеют противоположный знак, т.е. проявляют «антифазный» характер, как показано на рис. 2б. В дальнейшем такой метод регистрации спектра ЯМР в экспериментах с применением параводорода в сильных магнитных полях получил название PASADENA (Parahydrogen And Synthesis Allows Dramatically Enhanced Nuclear Alignment) [10]. Именно в таком варианте Бауэрсом и др. впервые был обнаружен эффект усиления ЯМР сигналов методом

ИППЯ при гидрировании акрилонитрила в пропионитрил катализатором Уилкинсона в сильном магнитном поле.

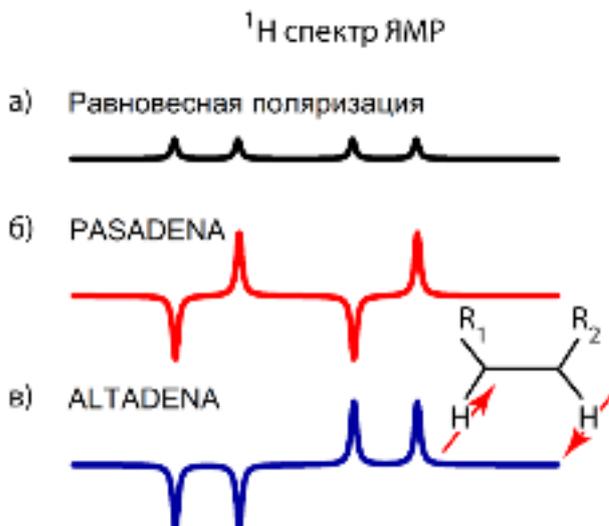


Рисунок. 2. Протонные спектры ЯМР молекулы продукта гидрирования. а) Спектр, полученный с использованием равновесной поляризации ядер ¹H; б) Усиленный спектр PASADENA, полученный гидрированием молекулы параводородом в сильном магнитном поле ЯМР-спектрометра; в) Усиленный спектр ALTADENA, полученный гидрированием молекулы параводородом в слабом магнитном поле с последующим переносом в детектирующую зону ЯМР спектрометра.

Гидрирование субстрата также можно проводить в слабом магнитном поле с последующим переносом образца в сильное регистрирующее поле ЯМР спектрометра. В этом случае происходит генерация синфазной намагниченности ядер ¹H, а усиленный за счет ИППЯ спектр ЯМР представляет собой два мультиплета, в пределах каждого из которых линии обладают интенсивностью одного знака, как показано на рис. 2в. Такой метод регистрации спектра ИППЯ получил название ALTADENA (Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Engenders Net Alignment) [31]. Отметим, что для получения спектров ALTADENA, гидрирование субстрата необходимо проводить в слабых магнитных полях, то есть в таких, которые отвечают условию сильной связи ядерных спинов:

$$\Delta\nu_{12} = \frac{\gamma_H}{2\pi} |\delta_1 - \delta_2| B_0 \ll |J|, \quad (4)$$

где $\Delta\nu_{12}$ – разность Ларморовских частот ядерных спинов ¹H в продукте гидрирования; J – константа скалярного спин-спинового взаимодействия ядер ¹H; γ_H – гиромагнитное отношение ядер ¹H; $\delta_{1,2}$ – химические сдвиги ядер ¹H в продукте гидрирования; B_0 – внешнее магнитное поле. Типичное значение магнитного поля, в котором удовлетворяется условие сильной связи (4) для ядер ¹H, составляет порядка нескольких мТл и ниже. Отметим, что получаемая таким образом намагниченность протонных спинов продукта может быть перенесена в намагниченность других ядер молекулы, например, ядер ¹³C и др [32-35].

1.2. Усиление сигнала ЯМР за счет обратимого обмена параводорода и субстрата с каталитическим комплексом (SABRE)

1.2.1. Основные особенности метода SABRE

В последние годы внимание исследователей сосредоточилось на неразрушающем методе создания ИППЯ за счет обратимого химического обмена параводорода и субстрата с каталитическим комплексом, который получил название SABRE (Signal Amplification By Reversible Exchange) [14, 15, 36]. В отличие от метода ИППЯ, в котором усиление ЯМР сигнала осуществляется за счет проведения химической реакции каталитического гидрирования ненасыщенных связей субстрата параводородом, в методе SABRE усиление сигнала ЯМР субстрата происходит за счет процесса обратимого связывания параводорода и субстрата с каталитическим комплексом. Будучи временно связанным с каталитическим комплексом, субстрат когерентным образом приобретает ядерную намагниченность благодаря скалярным спин-спиновым взаимодействиям с гидридными ядрами ^1H , а затем диссоциирует от комплекса, сохраняя приобретенную ранее намагниченность. Таким образом в методе SABRE формируется намагниченность свободного, т.е. не связанного с комплексом субстрата, без изменения его химической структуры, как показано на рис. 3.

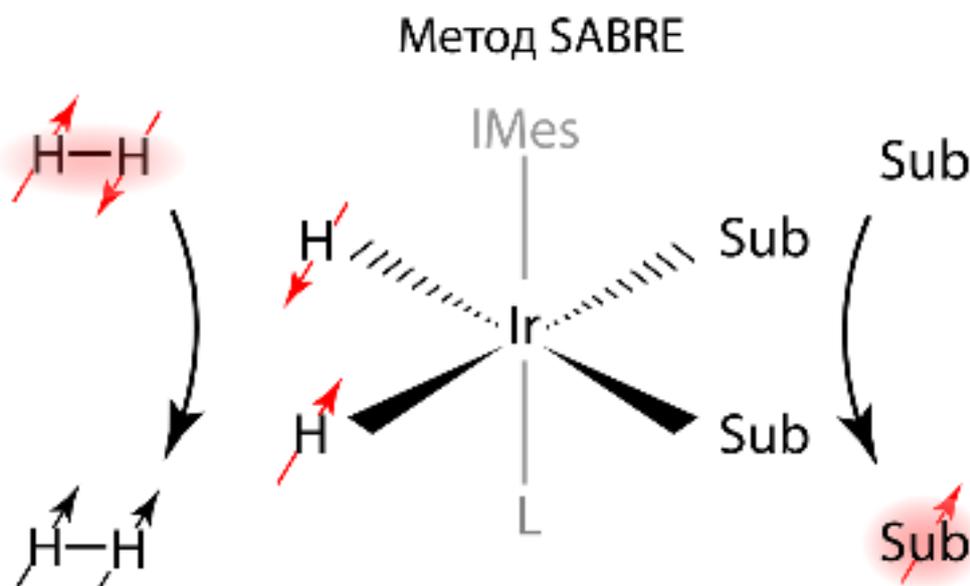


Рисунок 3. Схематичное изображение переноса поляризации с параводорода на субстрат в методе SABRE. Параводород (выделен красным цветом) и первоначально неполяризованный субстрат обратимо координируются к каталитическому комплексу. В комплексе происходит перенос поляризации с параводорода на ядра субстрата. После диссоциации субстрата от комплекса образуется гиперполяризованный свободный субстрат (выделен красным цветом). Sub обозначает молекулу субстрата, IMes обозначает 1,3-Бис(2,4,6-триметилфенол)-1,3-дигидро-2h-имидазол-2-илиден, L – аксиальный лиганд комплекса.

В свою очередь гидридные ядра ^1H , передавшие свой спиновый порядок в намагниченность субстрата в комплексе, также диссоциируют от комплекса, после чего заменяются новыми ядрами ^1H молекулы параводорода. Так, для генерации намагниченности субстрата, по аналогии с ИППЯ, требуется парная координация ядер ^1H к каталитическому комплексу, то есть гидридные ядра ^1H должны происходить из одной и той же молекулы параводорода. Кроме того, по аналогии с ИППЯ, требуется, чтобы гидридные ядра ^1H занимали в каталитическом комплексе неэквивалентные положения. Отметим, что процесс конверсии спинового порядка гидридных ядер ^1H в намагниченность ядер целевой молекулы также называют переносом поляризации, а сам каталитический комплекс – комплексом переноса поляризации.

Таким образом, ключевую роль в методе SABRE играет не только динамика ядерных спинов в каталитическом комплексе, но также химическая динамика обратимого обмена параводорода и субстрата с комплексом. Время жизни комплекса не должно быть слишком коротким для того, чтобы за счет скалярных спин-спиновых взаимодействий успела произойти конверсия спинового порядка параводорода в намагниченность субстрата. В то же время, слишком долгие времена жизни комплекса также нежелательны, поскольку в этом случае химический обмен субстрата с комплексом прекращается, и намагниченность свободного от комплекса субстрата перестает генерироваться. Было обнаружено, что нужным условиям химического обмена соответствуют каталитические комплексы иридия с гетероциклическими карбенами, используемыми в качестве лигандов [37, 38]. Кроме оптимизации химической динамики, для усиления сигналов ЯМР ядер субстрата требуется также оптимизация динамики ядерных спинов в комплексе переноса поляризации. Для переноса поляризации на ядра ^1H субстрата методом SABRE в его виде, первоначально предложенном Адамсом и др., необходимо использовать слабые магнитные поля, чтобы удовлетворить аналогу условия сильной связи (4) между ядром ^1H субстрата и гидридными ядрами ^1H в комплексе переноса поляризации [14]:

$$\Delta\nu_{SH} = \frac{\gamma_H}{2\pi} |\delta_S - \delta_H| B_0 \sim |J|, \quad (5)$$

где $\Delta\nu_{SH}$ – разность Ларморовских частот спинов гидридных ядер ^1H и ядра ^1H субстрата в комплексе переноса поляризации; δ_H и δ_S – химические сдвиги гидридных ядер ^1H и ядер ^1H субстрата в комплексе; J – константа спин-спинового взаимодействия между ядрами ^1H в комплексе. Условие (5), по существу, является условием, при котором скалярные спин-спиновые взаимодействия между ядерными спинами, ответственные за перенос поляризации, наиболее существенно влияют на их спиновую динамику в каталитическом комплексе. Обычно для того, чтобы удовлетворить условию (5), требуется использовать

магнитные поля порядка 1-10 мТл. Слабые магнитные поля такого диапазона могут быть получены в остаточном поле ЯМР спектрометра, имеющим пространственный профиль спада по мере отдаления от детектирующей зоны. На практике, для переноса поляризации методом SABRE на ядра ^1H субстрата, образец сначала пространственно перемещается из детектирующей зоны ЯМР спектрометра в остаточное магнитное поле. В остаточном магнитном поле образец барботируется параводородом, а затем помещается обратно в детектирующую зону спектрометра с последующей регистрацией усиленного ЯМР сигнала.

Аналогичным образом, для переноса поляризации на ядра других типов молекулы субстрата, например, на ядра ^{13}C или ^{15}N , требуется удовлетворить условию сильной связи между гетероядром субстрата и гидридными ядрами ^1H в комплексе [16]:

$$\Delta\nu_{\text{XH}} = \frac{|\gamma_{\text{H}} - \gamma_{\text{X}}|}{2\pi} B_0 \sim |J|, \quad (6)$$

где $\Delta\nu_{\text{XH}}$ – разность Ларморовских частот гидридных ядер ^1H и гетероядра субстрата; γ_{H} и γ_{X} – гиромагнитные отношения ядер ^1H и гетероядра. Условие сильной связи между ядрами различных типов (6) требует дальнейшего понижения магнитного поля из диапазона слабых полей (1-10 мТл) до полей ультраслабого диапазона (0.1-1 мкТл). Магнитные поля ультраслабого диапазона существенно меньше магнитного поля Земли (около 50 мкТл), из-за чего для их создания применяются специальные магнитные экраны [39-41]. Перенос поляризации на гетероядерные спины методом SABRE в магнитных экранах получил название SABRE-SHEATH (SHield Enables Alignment Transfer to Heteronuclei) [16, 42, 43]. Именно в таком варианте в оригинальной публикации, посвященной обнаружению усиления ЯМР сигнала методом SABRE, Адамсом и др. была проведена гиперполяризация ядер ^{13}C и ^{15}N молекул никотинамида и пиридина соответственно [14]. Аналогичным образом с помощью магнитных экранов можно осуществлять перенос поляризации на гетероядерные спины молекулы продукта гидрирования в методе ИППЯ [44-46]. Следует упомянуть, что метод проведения ЯМР экспериментов в переключаемых магнитных полях различного диапазона также часто называют циклированием магнитного поля [47-49].

Отметим, что первоначально эффект усиления сигнала ЯМР с помощью рационального использования параводорода (в варианте ИППЯ) был наблюдаем для ядер ^1H [10]. Однако впоследствии значительное внимание научного сообщества было направлено на применение и оптимизацию методов ИППЯ и SABRE для повышения чувствительности спектроскопии ЯМР других ядер со спином $\frac{1}{2}$, среди которых особенно выделяются гетероядра ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P и др., благодаря их наличию в биологически важных молекулах [16, 50-52]. Малая величина ядерного магнитного момента и низкое природное содержание

магнитных гетероядер со спином $\frac{1}{2}$ (например, 1.109 % природного содержания изотопа ^{13}C и 0.364 % содержания изотопа ^{15}N) вызывают сложность регистрации их сигналов ЯМР с помощью стандартных методик, а также накладывают требования на высокую эффективность гиперполяризации для их наблюдения в спектрах ЯМР. В то же время, благодаря малой величине ядерного магнитного момента, такие ядра обладают долгими временами продольной, T_1 , и поперечной, T_2 , релаксации. В некоторых случаях времена релаксации малочувствительных ядер со спином $\frac{1}{2}$ могут составлять несколько минут [39, 53] или, если использовать специальные методы приготовления долгоживущих ядерных спиновых состояний, даже несколько десятков минут [54, 55]. Уникальные свойства малочувствительных ядер обуславливают их применение в качестве резервуаров для долгого хранения ядерной намагниченности, что, в совокупности с отсутствием фонового сигнала воды в ЯМР спектрах этих ядер, делает их перспективным инструментом для изучения биологических процессов *in vivo*. Так, например, молекулы пирувата, гиперполяризованные по ядрам ^{13}C с помощью SABRE, были использованы для проведения трехмерной визуализации метаболизма молекул пирувата в лактат в опухолевых тканях мышей [23]. Следует отметить, что в целом для спиновой гиперполяризации ядер методом SABRE подходит довольно широкий класс субстратов: гетероциклические азотные гетероциклические соединения [56], аминокислоты [30, 57], олигопептиды [58], оксалаты [59], фосфины [60], некоторые молекулярные фотопереклюватели [54] и др. Кроме того, для гиперполяризации субстратов, которые неспособны непосредственно координироваться к каталитическому комплексу, была разработана модификация метода SABRE, получившая название SABRE-Relay (от англ. relay – передавать по этапам) [61-63]. Как это следует из названия, в методе SABRE-Relay поляризация субстрата создается в несколько этапов. На первом этапе с помощью стандартного метода SABRE создается ^1H намагниченность обменных протонов некоторой молекулы, которая способна координироваться к каталитическому комплексу. Обычно для этих целей выбирается молекула класса амина. На втором этапе происходит химический обмен ранее поляризованных протонов аминокислотной группы с обменными протонами субстрата, за счет чего генерируется ^1H намагниченность субстрата. Таким образом, описанная модификация метода SABRE позволяет повысить его универсальность и сделать доступными для гиперполяризации молекул класса карбоксильных кислот, спиртов, фосфатов и карбонатов.

1.2.2. Антипересечение уровней энергии гамильтониана (АПУ) для описания спиновой динамики SABRE

Важным параметром, влияющим на ядерную спиновую динамику в методе SABRE, служит величина магнитного поля. Для того, чтобы перейти от оценок оптимальной величины магнитного поля (5) - (6) к более строгому аналитическому описанию переноса поляризации, оказывается удобным рассмотреть следующую классическую задачу о двухуровневой системе. Пусть имеется некоторая двухуровневая система, описываемая гамильтонианом $\hat{H}_0(\xi)$, где ξ – параметр, от которого зависит гамильтониан. Предполагается, что собственные состояния гамильтониана $\hat{H}_0(\xi)$, которые обозначаются как $|K\rangle$ и $|L\rangle$, а также энергии этих состояний, $\varepsilon_K(\xi)$ и $\varepsilon_L(\xi)$, являются известными во всей области определения параметра ξ . Зададимся вопросом о том, как изменятся собственные состояния, а также энергии собственных состояний при внедрении в систему некоторого возмущения, описываемого оператором \hat{V} . Для простоты предполагается, что оператор \hat{V} имеет только недиагональный матричный элемент между состояниями $|K\rangle$ и $|L\rangle$, равный $V_{KL} = \langle K|\hat{V}|L\rangle$. В этом случае новые собственные состояния, а также их энергии, полученные с учетом оператора возмущения \hat{V} , будут иметь следующий вид [64, 65]:

$$\begin{aligned} |M\rangle(\xi) &= \cos\left(\frac{\theta(\xi)}{2}\right) |K\rangle + \sin\left(\frac{\theta(\xi)}{2}\right) |L\rangle \\ |N\rangle(\xi) &= -\sin\left(\frac{\theta(\xi)}{2}\right) |K\rangle + \cos\left(\frac{\theta(\xi)}{2}\right) |L\rangle \\ \varepsilon_M(\xi) &= \frac{1}{2}(\varepsilon_K(\xi) + \varepsilon_L(\xi)) + \frac{1}{2}\sqrt{(\varepsilon_K(\xi) - \varepsilon_L(\xi))^2 + 4|V_{KL}|^2} \\ \varepsilon_N(\xi) &= \frac{1}{2}(\varepsilon_K(\xi) + \varepsilon_L(\xi)) - \frac{1}{2}\sqrt{(\varepsilon_K(\xi) - \varepsilon_L(\xi))^2 + 4|V_{KL}|^2} \end{aligned} \quad (7)$$

где $|M\rangle(\xi)$ и $|N\rangle(\xi)$ – новые собственные состояния системы; $\varepsilon_M(\xi)$ и $\varepsilon_N(\xi)$ – новые уровни энергии; $\theta(\xi)$ – угол смешивания Гольдмана, определяемый как [66]:

$$\operatorname{tg}(\theta(\xi)) = \frac{2|V_{KL}|}{\varepsilon_K(\xi) - \varepsilon_L(\xi)}. \quad (8)$$

Состояния системы $|M\rangle(\xi)$ и $|N\rangle(\xi)$, полученные с учетом возмущения, также называют *адиабатическими* состояниями, в то время как состояния невозмущенного гамильтониана $\hat{H}_0(\xi)$, $|K\rangle$ и $|L\rangle$, называют *диабатическими* состояниями. Адиабатические состояния $|M\rangle(\xi)$ и $|N\rangle(\xi)$ существенно отличаются от диабатических состояний $|K\rangle$ и $|L\rangle$ только в такой области параметра ξ , в которой угол смешивания $\theta(\xi)$ близок к углу $\frac{\pi}{2}$, в то время как в остальных областях параметра ξ отличием между диабатическим и адиабатическим базисом можно пренебречь. Максимальное отличие адиабатических состояний от диабатических достигается, когда угол смешивания $\theta(\xi)$ в точности равен $\frac{\pi}{2}$. Это условие

выполняется при $\varepsilon_K(\xi_0) = \varepsilon_L(\xi_0)$, то есть в случае, когда между диабатическими состояниями $|K\rangle$ и $|L\rangle$ при некотором значении параметра ξ_0 имеет место вырождение уровней энергии, называемое также пересечением, как показано на рис. 4а. Если возмущение имеет ненулевой матричный элемент смешивания, $V_{KL} \neq 0$, тогда в точке ξ_0 пересечения энергий диабатических состояний они более не являются собственными состояниями гамильтониана. Вследствие этого, под действием возмущения диабатические состояния смешиваются и преобразуются в истинные собственные состояния гамильтониана, то есть в адиабатические состояния $|M\rangle(\xi_0)$ и $|N\rangle(\xi_0)$, как показано на рис. 4б. Адиабатические состояния $|M\rangle(\xi_0)$ и $|N\rangle(\xi_0)$ в точке ξ_0 более не являются вырожденными, и расщепление между ними становится равным $2|V_{KL}|$. Отсутствие вырождения адиабатических состояний в точке ξ_0 пересечения диабатических термов принято называть антипересечением уровней энергии (АПУ), а саму точку ξ_0 – центральным положением данного АПУ.

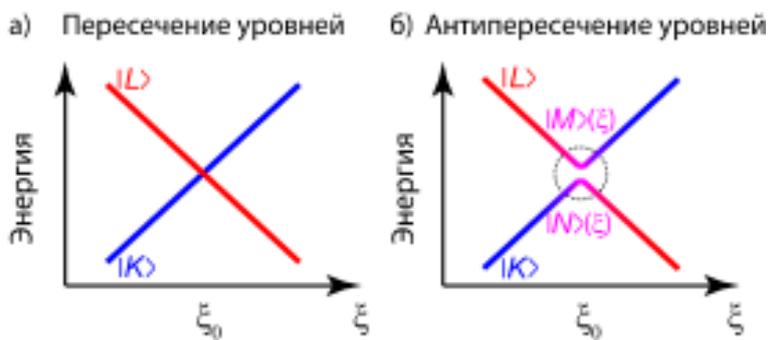


Рисунок. 4. Зависимость уровней энергии системы от параметра ξ . а) Пересечение диабатических термов $|K\rangle$ и $|L\rangle$ в точке ξ_0 . б) Антипересечение адиабатических термов $|M\rangle(\xi)$ и $|N\rangle(\xi)$ в точке ξ_0 . Вблизи точки ξ_0 необходимо учитывать отличие адиабатического базиса от диабатического.

Важнейшее свойство АПУ заключается в том, что с их использованием можно совершить обмен населенностями между диабатическими состояниями. Обмен населенностями в АПУ можно провести двумя принципиально разными подходами, как изображено на рис. 5. В первом подходе, показанном на рис. 5а, рассматриваемая двухуровневая система помещается в центральную точку ξ_0 , соответствующую АПУ. В центральной точке АПУ диабатические состояния $|K\rangle$ и $|L\rangle$ более не являются собственными состояниями гамильтониана, вследствие чего их требуется представить в виде линейной комбинации собственных адиабатических состояний $|M\rangle(\xi_0)$ и $|N\rangle(\xi_0)$. Это приводит к возникновению когерентностей в базисе адиабатических состояний с частотами осцилляций равными $\pm 2|V_{KL}|$. Возникшие в адиабатическом базисе когерентности приводят к тому, что населенности диабатических состояний $|K\rangle$ и $|L\rangle$ начинают зависеть от времени по следующему закону [67, 68]:

$$\begin{aligned} P_{|K\rangle}(t) &= \frac{1}{2} \left(P_{|K\rangle}(0) + P_{|L\rangle}(0) \right) + \frac{1}{2} \left(P_{|K\rangle}(0) - P_{|L\rangle}(0) \right) \cos(2\pi\nu t) \\ P_{|L\rangle}(t) &= \frac{1}{2} \left(P_{|K\rangle}(0) + P_{|L\rangle}(0) \right) - \frac{1}{2} \left(P_{|K\rangle}(0) - P_{|L\rangle}(0) \right) \cos(2\pi\nu t) \end{aligned} \quad (9)$$

где $P_{|K\rangle}(t), P_{|L\rangle}(t)$ – населенности диабатических состояний в момент времени t , $\nu = 2|V_{KL}|$ – частота осцилляций населенностей. Таким образом, осцилляции населенностей возникают только если имеется ненулевой матричный элемент смешивания оператора возмущения, $V_{KL} \neq 0$, а также если в начальный момент времени имеется ненулевая разность населенностей между диабатическими состояниями. Согласно (9), обмен населенностями можно совершить, подобрав нужное время эволюции t . Так, в момент времени $t = \frac{1}{2\nu}$ происходит полный обмен населенностями между состояниями $|K\rangle$ и $|L\rangle$. Данный подход для обмена населенностями принято называть неадиабатическим, поскольку он основан на возбуждении когерентностей в базисе адиабатических состояний. Осцилляции населенностей, возникающие в неадиабатическом процессе, показаны на рис. 5б.

Второй подход, который может быть использован для обмена населенностями, показан на рис. 5в. Он основан на медленном прохождении положения АПУ за счет соответствующего изменения внешнего параметра ξ . Задача о полном прохождении АПУ (при изменении времени t от $-\infty$ до $+\infty$ проходит вся область определения параметра ξ) в случае, когда энергии диабатических состояний $\varepsilon_K(\xi)$ и $\varepsilon_L(\xi)$ линейно зависят от параметра ξ , а в начальный момент времени населено только одно из состояний, была решена Ландау и Зинером [69]. В рамках этой модели была вычислена вероятность перехода между диабатическими термами $|K\rangle$ и $|L\rangle$, которая дается следующим выражением:

$$p_{KL} = 1 - \exp\left(-\frac{|2\pi V_{KL}|^2}{v\Delta F}\right), \quad (10)$$

где p_{KL} – вероятность перехода между диабатическими термами, v – скорость изменения параметра ξ , $\Delta F = \left| \frac{\partial \varepsilon_K(\xi)}{\partial \xi} - \frac{\partial \varepsilon_L(\xi)}{\partial \xi} \right|$ (энергия выражена в единицах h). Часто вместо p_{KL} также вводят $p_{KL}^a = 1 - p_{KL}$ – вероятность перехода между адиабатическими термами. Таким образом, если скорость изменения параметра ξ велика, то $p_{KL} = 0$ и $p_{KL}^a = 1$, вследствие чего система сохраняет свое диабатическое состояние (меняет адиабатическое состояние). Напротив, если скорость достаточно мала, то $p_{KL} = 1$ и $p_{KL}^a = 0$, благодаря чему система с вероятностью единица меняет свой диабатический терм (сохраняет адиабатический терм). Таким образом, при малых скоростях прохождения положения АПУ можно осуществить полный обмен населенностями между диабатическими состояниями

$|K\rangle$ и $|L\rangle$. Благодаря тому, что система в этом случае сохраняет свой адиабатический терм, такой подход для обмена населенностями называют адиабатическим. Зависимость населенностей состояний $|K\rangle$ и $|L\rangle$ от времени при адиабатическом изменении параметра ξ показана на рис. 5г.

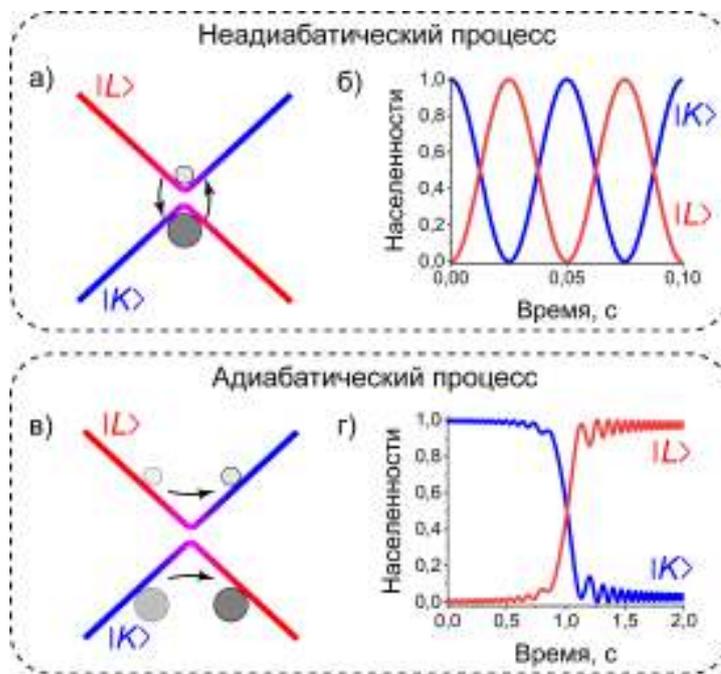


Рисунок. 5. Обмен населенностями между диабатическими состояниями $|K\rangle$ и $|L\rangle$ в АПУ. а) Схематичное изображение неадиабатического процесса, в котором населенности диабатических состояний осциллируют за счет возбуждения когерентностей. б) Зависимость населенностей состояний $|K\rangle$ и $|L\rangle$ от времени в неадиабатическом процессе (показаны синим и красным цветом соответственно). в) Схематичное изображение адиабатического процесса, в котором обмен населенностями диабатических состояний достигается за счет сохранения адиабатического терма. г) Зависимость населенностей состояний $|K\rangle$ и $|L\rangle$ от времени прохождения АПУ в адиабатическом процессе (показаны синим и красным цветом соответственно).

Таким образом, если гамильтониан системы удастся представить в виде суммы невозмущенной части и малого возмущения, АПУ существенным образом позволяют упростить аналитическое описание, сводя задачу к рассмотрению двухуровневой системы. Так, АПУ активным образом применяются в теории ЯМР для описания динамики ядерных спинов в твердом теле и жидкости [49, 70, 71], в том числе для переноса поляризации [72] и генерации долгоживущих ядерных состояний [73-76]. В частности, важность формирования АПУ для переноса поляризации методами SABRE и ИППЯ была показана в работах группы Иванова К. Л [47, 72, 77-81]. Следует также особенно выделить бурное развитие адиабатических методов управления ядерными спинами [82-85], роль АПУ в которых особенно важна для оптимизации профиля переключения внешнего параметра ξ (обычно в качестве ξ служит магнитное поле, амплитуда или частота РЧ поля) [86-88]. Так,

например, благодаря оптимизации адиабатических подходов для переноса поляризации методом ИППЯ, в работе Козиненко В. П. и др. [89] были достигнуты рекордные значения ^{13}C поляризации молекулы пирувата (35 % ^{13}C поляризации). Отметим, что, несмотря на высокую эффективность и активное развитие и применение адиабатических подходов в методе ИППЯ, возможности адиабатических процессов для переноса поляризации методом SABRE изучены значительно менее подробно.

1.2.3. Перенос поляризации на гетероядерные спины методом SABRE в ультраслабых магнитных полях

Наглядным примером использования АПУ в методе SABRE служит определение оптимальной величины магнитного поля, необходимого для переноса поляризации на гетероядерные спины. Для простоты аналитического рассмотрения комплекс переноса поляризации рассматривается как система, состоящая из трех ядерных спинов и включающая в себя два ядра ^1H , пришедших из молекулы параводорода, и одно гетероядро X субстрата, как показано на рис. 6.

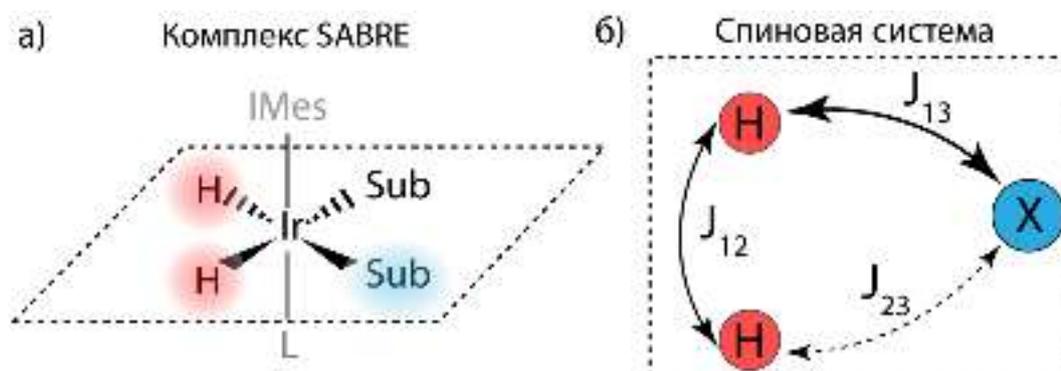


Рисунок. 6. Спиновая система комплекса SABRE. а) Экваториальная плоскость комплекса (показана штрихом), содержащая гидридные ядра ^1H (показаны красным цветом) и гетероядерный спин X молекулы субстрата (показан синим цветом). Sub обозначает молекулу субстрата, IMes обозначает 1,3-Бис(2,4,6-триметилфенол)-1,3-дигидро-2h-имидазол-2-илиден, L – аксиальный лиганд комплекса. б) Константы спин-спиновых взаимодействий в комплексе переноса поляризации: константа J_{12} соответствует взаимодействию между гидридными ядрами ^1H , J_{13} – между первым гидридным ядром ^1H и гетероядром X; J_{23} – между вторым гидридным ядром ^1H и гетероядром X.

Отметим, что ядро иридия (спин ядра равен $\frac{3}{2}$), к которому происходит координация ядер ^1H и молекулы субстрата, исключается из рассмотрения когерентной спиновой динамики, поскольку оно представляет собой быстрорелаксирующее квадрупольное ядро. При рассмотрении когерентной спиновой динамики константы спин-спиновых взаимодействий с такими квадрупольными ядрами могут быть положены равными нулю. Таким образом, ядерный спиновый гамильтониан комплекса переноса поляризации записывается следующим образом (в единицах \hbar):

$$\begin{aligned}\hat{H} &= \hat{H}_0 + \hat{V} \\ \hat{H}_0 &= -\nu_0^H(\hat{I}_{1z} + \hat{I}_{2z}) - \nu_0^X \hat{I}_{3z} + J_{12}(\hat{\mathbf{I}}_1 \cdot \hat{\mathbf{I}}_2), \\ \hat{V} &= J_{13}(\hat{\mathbf{I}}_1 \cdot \hat{\mathbf{I}}_3) + J_{23}(\hat{\mathbf{I}}_2 \cdot \hat{\mathbf{I}}_3)\end{aligned}\quad (11)$$

где $\nu_0^H = \frac{\gamma_H}{2\pi} B_0$, $\nu_0^X = \frac{\gamma_X}{2\pi} B_0$ – частоты ларморовской прецессии ядер ^1H и гетероядра X в магнитном поле B_0 ; J_{ij} – константа спин-спинового взаимодействия между ядрами i, j ; \hat{I}_i – оператор спина ядра i ; $\gamma_{H,X}$ – гиромагнитные отношения ядер ^1H и X . Жирным шрифтом в уравнении (11) обозначено скалярное произведение операторов спина ядер. Существенно отметить, что при записи уравнения (11) было предположено, что константы спин-спинового взаимодействия между разными гидридными ядрами ^1H и гетероядром субстрата, обозначенные как J_{13} и J_{23} , различны. Таким образом, предполагается, что гидридные ядра ^1H , пришедшие из молекулы параводорода, занимают неэквивалентные позиции в комплексе переноса поляризации, а сама неэквивалентность спинов ядер ^1H проявляется в разнице констант спин-спиновых взаимодействий с другим ядром X . Такой случай нарушения эквивалентности ядерных спинов называют магнитной неэквивалентностью. В выражении (11) также делается предположение о том, что константы взаимодействий J_{13} , J_{23} малы по сравнению с J_{12} , а потому оператор \hat{V} рассматривается в качестве малого возмущения к \hat{H}_0 . Гамильтониан \hat{H}_0 приводится к диагональному виду в базисе адиабатических состояний STZ, представляющем собой прямое произведение синглет-триплетных функций гидридных ядер ^1H , приведенных в уравнении (2), и зеемановских состояний гетероядра X :

$$\{STZ\} = \left\{ \begin{array}{c} |T_+\rangle \\ |T_0\rangle \\ |S\rangle \\ |T_-\rangle \end{array} \right\} \otimes \left\{ \begin{array}{c} |\alpha\rangle \\ |\beta\rangle \end{array} \right\}. \quad (12)$$

В данном случае АПУ гамильтониана (11) возникает между состояниями $|S\beta\rangle$ и $|T_-\alpha\rangle$ при пересечении их адиабатических термов, что накладывает условие на величину внешнего магнитного поля [16]:

$$\text{АПУ: } |S\beta\rangle \leftrightarrow |T_-\alpha\rangle, B_{\text{АПУ}} = 2\pi \frac{J_{13} + J_{23} - 4J_{12}}{4(\gamma_H - \gamma_X)}. \quad (13)$$

Вычисление магнитного поля $B_{\text{АПУ}}$ по формуле (13) в случае, когда в качестве ядра X выступает ядро ^{13}C , приводит к $B_{\text{АПУ}} = 0.33$ мкТл (для расчета были выбраны следующие значения констант спин-спиновых взаимодействий: $J_{12} = -10.5$ Гц, $J_{13} = 0.55$ Гц, $J_{23} = 0.014$ Гц) [50]. Величина магнитного поля, рассчитанного по формуле (13), близка к истинному положению АПУ, определенному с помощью численной диагонализации гамильтониана (11), как показано на рис. 7а, 7б. Таким образом, именно положение АПУ в

магнитных полях ультраслабого диапазона вызывает необходимость использования магнитных экранов для переноса поляризации на гетероядерные спины методом SABRE, а ранее введенные условия сильной связи (5) и (6) представляют собой условия возникновения АПУ. Отметим, что формирование АПУ между состояниями $|S\beta\rangle$ и $|T_\alpha\rangle$ обеспечивается матричным элементом смешивания этих состояний оператором \hat{V} :

$$V_{mix} = \frac{1}{2\sqrt{2}}(J_{13} - J_{23}), \quad (14)$$

который не обращается в ноль только при условии магнитной неэквивалентности ядер ^1H , то есть $J_{13} \neq J_{23}$. Этот факт является следствием более общего утверждения, согласно которому конверсия синглетного порядка в намагниченность возможна только при нарушении симметрии [90].

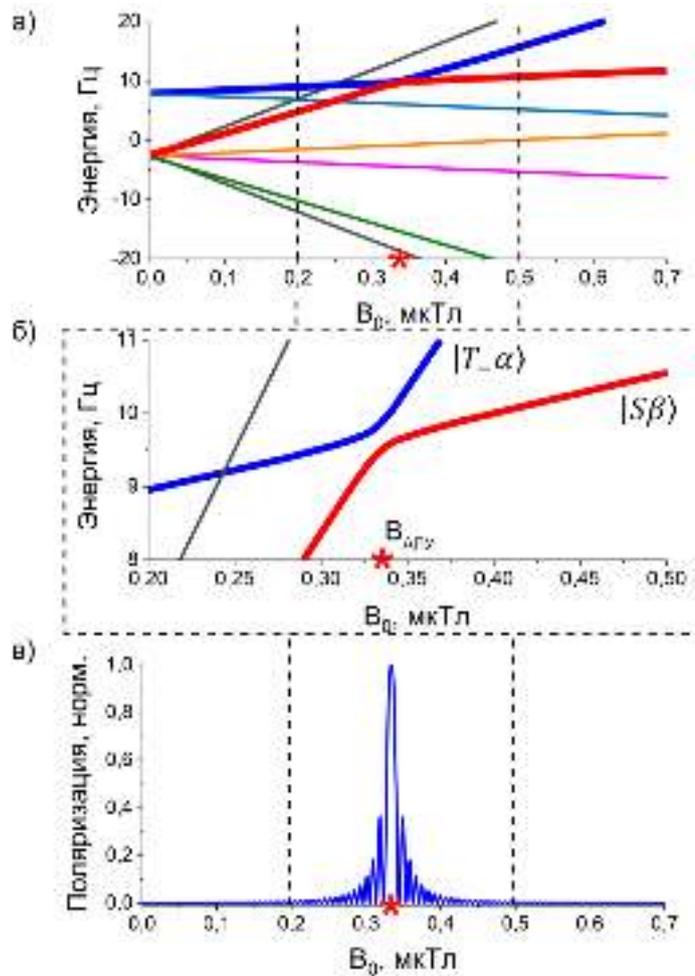


Рисунок. 7. а) Зависимость уровней энергии гамильтониана от магнитного поля B_0 в диапазоне от 0 до 0.7 мкТл. б) Зависимость уровней энергии гамильтониана от магнитного поля B_0 в диапазоне от 0.2 до 0.5 мкТл. АПУ возникает между ядерными спиновыми состояниями $|S\beta\rangle$ и $|T_\alpha\rangle$ (адиабатические термы показаны синим и красным цветом). в) Зависимость поляризации ядра X, приобретенной в методе SABRE, от магнитного поля B_0 . Эффективный перенос поляризации достигается вблизи положения АПУ. Звездочкой показано положение АПУ, рассчитанное по формуле (13). Для расчета были выбраны следующие параметры спин-спиновых взаимодействий: $J_{12} = -10.5$ Гц, $J_{13} = 0.55$ Гц, $J_{23} = 0.014$ Гц, $t = 4$ с.

Спиновая поляризация P ядер X со спином $\frac{1}{2}$ определяется как разность населенностей ядерных спиновых состояний с проекцией спина равной $+\frac{1}{2}$ и $-\frac{1}{2}$ соответственно, $P = P_{|\alpha\rangle} - P_{|\beta\rangle}$. На практике часто реализуется случай, когда АПУ возникает между состояниями вида $|\psi_1 m_1^X\rangle \leftrightarrow |\psi_2 m_2^X\rangle$, где $m_1^X, m_2^X = \pm\frac{1}{2}$ – проекции спина ядра X ; $|\psi_1\rangle, |\psi_2\rangle$ – волновые функции остальных ядер в рассматриваемой системе. При выполнении условия АПУ такого вида, поляризация ядер X в неадиабатическом процессе может быть вычислена на основе уравнения (9) [68]:

$$P(t) = P_{amp} \frac{1 - \cos(2\pi\nu t)}{2}$$

$$P_{amp} = (P_{|\psi_1\rangle} - P_{|\psi_2\rangle})(m_2^X - m_1^X), \quad (15)$$

$$\nu = 2|V_{mix}|$$

где P_{amp} – амплитуда колебаний поляризации (максимальное значение поляризации), ν – частота колебаний поляризации, $P_{|\psi_1\rangle}, P_{|\psi_2\rangle}$ – населенности состояний $|\psi_1\rangle, |\psi_2\rangle$ в начальный момент времени, V_{mix} – матричный элемент смешивания диабатических состояний, участвующих в АПУ. Таким образом, только АПУ, возникающие между состояниями, обладающими различной проекцией спина ядра X , приводят к переносу поляризации. Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве экспериментов SABRE перенос поляризации происходит согласно неадиабатическому механизму. По формуле (15) можно вычислить максимально возможную поляризацию, приобретенную ядром X при выполнении условия АПУ (13), что приводит к $P_{amp} = 1$. При расчете поляризации по формуле (15) было сделано предположение о том, что в начальный момент времени было населено только синглетное состояние гидридных ядер ^1H , пришедших из молекулы параводорода. Зависимость поляризации ядра X от величины магнитного поля, полученная с помощью численного расчета спиновой динамики, показана на рис. 7в. Так, численные расчеты подтверждают, что эффективный перенос поляризации на ядра субстрата происходит только вблизи положения АПУ. Таким образом, используя метод SABRE, можно достичь высоких уровней гетероядерной спиновой поляризации за счет оптимизации величины магнитного поля.

1.2.4. Перенос поляризации на гетероядерные спины методом SABRE в сильных магнитных полях

Несмотря на активное развитие и высокую эффективность поляризации ядер методом SABRE в слабых и ультраслабых магнитных полях, в последние годы внимание исследователей все больше привлекает перенос поляризации методом SABRE в сильных магнитных полях. Особый интерес к переносу поляризации в сильных магнитных полях

вызван тем, что в таких условиях эксперименты могут быть проведены на базе стандартного ЯМР спектрометра без использования внешних устройств-поляризаторов и методов циклирования магнитного поля. Перенос поляризации SABRE в слабых и ультраслабых магнитных полях основан на выполнении условий сильной связи (5), (6) между гидридными ядрами ^1H и ядрами субстрата в комплексе переноса поляризации. Так, для ядер ^1H условие сильной связи выполняется в магнитных полях порядка нескольких десятков милитесла, в то время как для гетероядерных спинов требуется использовать магнитные поля порядка нескольких микротесла и ниже. Следовательно, в магнитном поле ЯМР спектрометра (магнитное поле составляет десятки тесла) условие сильной связи не может быть выполнено ни для каких ядер субстрата, и по этой причине для переноса поляризации в сильных магнитных полях используются другие подходы. Например, перенос поляризации с параводорода на ядра ^1H субстрата в экспериментах SABRE в сильных магнитных полях может происходить некогерентным образом по ядерному механизму Оверхаузера [91]. Однако такой подход обладает низкой эффективностью и не подходит для поляризации гетероядерных спинов субстрата. Наибольшей эффективности переноса поляризации на спины ядер субстрата можно добиться, если использовать импульсы радиочастотного (РЧ) магнитного поля [25, 26, 92]. Для конверсии синглетного порядка протонов в намагниченность субстрата в методе ИППЯ с гидрированием было предложено множество импульсных последовательностей РЧ поля, обладающих высокой эффективностью [66, 78, 93-96]. Однако активное развитие подходов, использующих РЧ возбуждение ядерных спинов для переноса поляризации в методе SABRE началось относительно недавно [25, 26, 77, 79, 97-100]. Возможность генерации поляризации гетероядер субстрата методом SABRE на основе РЧ возбуждения ядерных спинов была показана в работе Т. Тайса и др [25]. Для этого применялось селективное РЧ возбуждение гетероядер субстрата, связанных с комплексом переноса поляризации, импульсом постоянной амплитуды. Такой метод переноса поляризации получил название LIGHT-SABRE (Low Irradiation Generation of High Tesla).

Описание спиновой динамики ядер под действием РЧ возбуждения часто можно существенно упростить, если перейти во вращающуюся систему отсчета (BCO), частота вращения которой совпадает с частотой приложенного РЧ поля [101]. При этом в сильных магнитных полях переход в BCO может быть произведен отдельно для каждого из типов ядер, возбуждаемых РЧ полем. В оригинальной работе, посвященной методу LIGHT-SABRE, был рассмотрен перенос поляризации на ядра ^{15}N субстрата, а комплекс переноса поляризации был представлен как система, состоящая из четырех ядерных спинов: два

гидридных ядра ^1H и два ядра ^{15}N молекул субстрата, как показано на рис. 8а. При рассмотрении переноса поляризации предполагается, что ядра ^1H в комплексе обладают одинаковыми химическими сдвигами (химически эквивалентны), но в то же время проявляют магнитную неэквивалентность при взаимодействии с ядрами ^{15}N , что показано на рис. 8б. Для такой спиновой системы в терминологии ЯМР принято специальное обозначение [102], $AA'XX'$, где A и A' , X и X' – ядра, имеющие равные химические сдвиги ($\delta_A = \delta_{A'}$, $\delta_X = \delta_{X'}$), но проявляющие магнитную неэквивалентность, что обозначается штрихом.

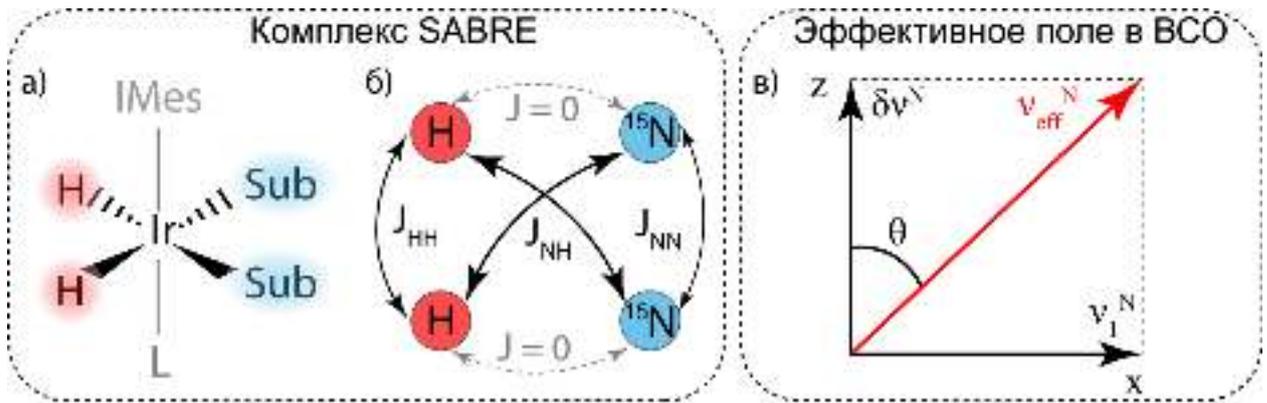


Рисунок 8. а) Комплекс переноса поляризации SABRE. Sub обозначает молекулу субстрата, IMes обозначает 1,3-Бис(2,4,6-триметилфенол)-1,3-дигидро-2h-имидазол-2-илиден, L – аксиальный лиганд комплекса. б) Спиновая система комплекса переноса поляризации, в которой рассматривается два гидридных ядра ^1H (выделены красным цветом) и два ядра ^{15}N молекул субстрата (выделены синим цветом). Предполагается, что ядра ^1H обладают сильной магнитной неэквивалентностью. в) Эффективное магнитное поле ядер ^{15}N во вращающейся системе отсчета (BCO), получающееся как векторная сумма резонансной отстройки РЧ поля, $\delta v^N = |v_0^N| - v_{rf}^N$, и амплитуды РЧ поля v_1^N . Угол наклона эффективного поля относительно оси z обозначен как θ и может быть определен из равенства $\text{tg}(\theta) = \frac{v_1^N}{\delta v^N}$.

Таким образом, ядерный спиновый гамильтониан комплекса в системе отсчета, вращающейся с частотой РЧ возбуждения ядер ^{15}N , дается следующим выражением:

$$\hat{H}_{\text{BCO}} = \hat{H}_0 + \hat{V}$$

$$\hat{H}_0 = -v_0^H(\hat{I}_{1z} + \hat{I}_{2z}) - \delta v^N(\hat{I}_{3z} + \hat{I}_{4z}) - v_1^N(\hat{I}_{3x} + \hat{I}_{4x}) + J_{HH}(\hat{\mathbf{I}}_1 \cdot \hat{\mathbf{I}}_2) + J_{NN}(\hat{\mathbf{I}}_3 \cdot \hat{\mathbf{I}}_4), \quad (16)$$

$$\hat{V} = J_{NH}(\hat{I}_{1z}\hat{I}_{3z} + \hat{I}_{2z}\hat{I}_{4z})$$

где введены следующие обозначения: $v_0^H = \frac{\gamma_H}{2\pi}(1 + \delta_H)B_0$ – ларморовская частота гидридных ядер ^1H ; $\delta v^N = v_0^N - v_{rf}^N$ – резонансная отстройка РЧ поля, возбуждающего ядра ^{15}N , $v_0^N = \frac{\gamma_N}{2\pi}(1 + \delta_N)B_0$ – ларморовская частота ядер ^{15}N субстрата в комплексе; v_{rf}^N – частота ^{15}N РЧ поля; B_0 – внешнее магнитное поле; $\gamma_{H,X}$ – гиромагнитные отношения ядер ^1H и ^{15}N . Следует заметить, что в ЯМР оператор Гамильтона обычно записывается в

единицах частоты, поэтому в дальнейшем в работе магнитное РЧ поле также имеет размерность частоты и связано с магнитным полем амплитуды B_1 через гиромантическое отношение ядер γ , $\nu_1 = \frac{\gamma}{2\pi} B_1$, где ν_1 – амплитуда РЧ поля в единицах частоты. Отметим, что в выражении (16) пренебрегается нерезонансными слагаемыми, осциллирующими с частотами ν_{rf}^N и $2\nu_{rf}^N$, вследствие чего гамильтониан в ВСО рассматривается как не зависящий от времени. Дальнейшее рассмотрение спиновой динамики удобно проводить, наклонив ось квантования ядер ^{15}N на направление соответствующего эффективного магнитного поля, образующего угол θ с осью z, как показано на рис 8в. Угол наклона θ может быть определен из равенства $\text{tg}(\theta) = \frac{\nu_1^N}{\delta\nu^N}$. Математически смена оси квантования осуществляется с помощью следующего преобразования:

$$\hat{H}_{\text{ВСО},eff} = \hat{R}_y(-\theta)\hat{H}_{\text{ВСО}}\hat{R}_y(\theta), \quad (17)$$

где $\hat{R}_y(\theta) = \exp(-i\theta(\hat{I}_{3y} + \hat{I}_{4y}))$ – оператор поворота спина ядер ^{15}N вокруг оси y на угол θ . После смены оси квантования, гамильтониан (16) приобретает следующий вид:

$$\begin{aligned} \hat{H}_{\text{ВСО},eff} &= \hat{H}_{0,eff} + \hat{V}_{eff} \\ \hat{H}_{0,eff} &= -\nu_0^H(\hat{I}_{1z} + \hat{I}_{2z}) + \nu_{eff}^N(\hat{I}_{3z} + \hat{I}_{4z}) + J_{HH}(\hat{\mathbf{I}}_1 \cdot \hat{\mathbf{I}}_2) + J_{NN}(\hat{\mathbf{I}}_3 \cdot \hat{\mathbf{I}}_4), \\ \hat{V}_{eff} &= J_{NH}(\hat{I}_{1z}\hat{I}_{3z} + \hat{I}_{2z}\hat{I}_{4z})\cos(\theta) - J_{NH}(\hat{I}_{1z}\hat{I}_{3x} + \hat{I}_{2z}\hat{I}_{4x})\sin(\theta) \end{aligned} \quad (18)$$

где введено обозначение для величины эффективного магнитного поля ядер ^{15}N , $\nu_{eff}^N = \sqrt{(\nu_1^N)^2 + (\delta\nu^N)^2}$. Оператор \hat{V}_{eff} в (18) рассматривается как малое возмущение к оператору $\hat{H}_{0,eff}$. В качестве диабатических состояний для диагонализации гамильтониана $\hat{H}_{0,eff}$ оказывается удобным выбрать базис, состоящий из синглет-триплетных функций пары ядер ^1H и пары ядер ^{15}N :

$$\{B\} = \begin{Bmatrix} |T_+\rangle \\ |T_0\rangle \\ |S\rangle \\ |T_-\rangle \end{Bmatrix} \otimes \begin{Bmatrix} |Y_+\rangle = |T_+^\theta\rangle \\ |Y_0\rangle = |T_0^\theta\rangle \\ |S\rangle = |S^\theta\rangle \\ |Y_-\rangle = |T_-^\theta\rangle \end{Bmatrix}, \quad (19)$$

где верхний индекс θ обозначает ось квантования синглет-триплетных функций, соответствующих ядрам ^{15}N . АПУ гамильтониана (18) возникают в подпространстве состояний $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$ гидридных ядер ^1H при пересечении диабатических термов, что накладывает условие на величину эффективного магнитного поля:

$$\text{АПУ: } |SS\rangle \leftrightarrow |T_0Y_-\rangle, \nu_{eff}^N = -J_{HH} - J_{NN}, \quad (20a)$$

$$\text{АПУ: } |SS\rangle \leftrightarrow |T_0Y_+\rangle, \nu_{eff}^N = J_{HH} + J_{NN}, \quad (20б)$$

$$\text{АПУ: } |SY_-\rangle \leftrightarrow |T_0S\rangle, \nu_{eff}^N = J_{HH} - J_{NN}, \quad (20в)$$

$$\text{АПУ: } |SY_+\rangle \leftrightarrow |T_0S\rangle, v_{eff}^N = -J_{HH} + J_{NN}. \quad (20г)$$

Предполагая, что $J_{HH} < 0$ и $|J_{NN}| \ll |J_{HH}|$, что является типичным случаем для комплекса SABRE, только условия АПУ (20а) и (20г) могут быть удовлетворены. Выполнение условий АПУ достигается при $v_{eff}^N \approx -J_{HH}$, что требует использование РЧ импульса малой амплитуды v_1^N (константа взаимодействия J_{HH} имеет схожие значения во всех комплексах переноса поляризации и обычно составляет ~ -10 Гц). Таким образом, перенос поляризации в методе LIGHT-SABRE основан на применении РЧ импульса с правильно подобранной амплитудой и происходит за счет создания АПУ во вращающейся системе отсчета. Предполагая полный обмен населенностями между адиабатическими состояниями, поляризация ядер ^{15}N принимает значение равное 0.5, $P_{eff} = 0.5$. Требуется заметить, что поляризация ядер ^{15}N генерируется вдоль направления их эффективного магнитного поля в ВСО, наклоненного на угол θ относительно оси z. Это имеет важное значение для экспериментов в сильном магнитном поле, где ларморовские частоты ядер субстрата, связанного с каталитическим комплексом и свободного от каталитического комплекса, существенно отличаются. Это приводит к тому, что во время химического обмена между этими формами субстрата сохраняется только продольная компонента вектора намагниченности, в то время как поперечная компонента расфазирована, и потому обмен ею становится невозможен. Первоначально генерация продольной намагниченности в методе LIGHT-SABRE производилась следующим образом. На первом этапе использовался РЧ импульс, резонансный по отношению к ядрам ^{15}N в комплексе. В этом случае направление эффективного поля совпадало с осью x ВСО, вследствие чего генерировалась поперечная компонента намагниченности субстрата, связанного с комплексом. На втором этапе использовался 90-градусный импульс, селективно действовавший на ядра ^{15}N субстрата в комплексе и приводивший к конверсии поперечной намагниченности в продольную. В дальнейшем Ш. Кнехтом и др. [26] было показано, что более оптимальным вариантом для генерации продольной намагниченности субстрата в методе LIGHT-SABRE является использование возбуждающего РЧ импульса с ненулевой резонансной отстройкой. В этом случае эффективное магнитное поле в ВСО имеет ненулевую компоненту вдоль оси z, и по этой причине генерация продольной намагниченности субстрата в комплексе происходит без применения дополнительных импульсов. Следует отметить, что для гиперполяризации ядер в сильных магнитных полях были предложены и другие методы, среди которых можно выделить SABRE-INEPT [103] – импульсная последовательность, основанная на модификации стандартной импульсной последовательности INEPT [104] (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer),

используемой для повышения чувствительности ЯМР, а также SABRE-ADAPT [105] (Alternating Delays Achieve Polarization Transfer). Однако эти методы являются менее универсальными, поскольку подходят только для субстратов, достаточно медленно обменивающихся с комплексом переноса поляризации и имеющих в этом комплексе достаточно большую константу спин-спинового взаимодействия с гидридными ядрами ^1H .

Глава 2: Методы исследования

2.1. Экспериментальное оборудование и приготовление образцов

ЯМР эксперименты были проведены на экспериментальной установке на базе ЯМР спектрометра Bruker Avance 400 с регистрирующим магнитным полем 9.4 Т, что соответствует ларморовской частоте ядер ^1H , равной 400.13 МГц. Для барботирования образца применялась автоматическая газовая система, разработанная с.н.с. ЛФРР МТЦ СО РАН, к.х.н. Кирютиным А. С [106]. Газовая система, показанная на рис. 9, состоит из клапанов подачи газа, управляемых в автоматическом режиме с помощью TTL импульсов (транзисторно-транзисторная логика), которые отправляются с консоли ЯМР спектрометра. Такая газовая система позволяет проводить ЯМР эксперименты с использованием параводорода с высокой степенью контроля, благодаря чему осуществляется точная временная синхронизация процессов барботирования образца газом с последовательностью прикладываемых РЧ импульсов. Синхронизация этих процессов играет решающую роль при проведении экспериментов по гиперполяризации ядер методом SABRE в сильных магнитных полях. Это обстоятельство вызвано необходимостью в некоторых случаях прикладывать слабые импульсы РЧ поля в промежутки между барботированием образца параводородом для уменьшения неоднородностей магнитного поля во время переноса поляризации. Для барботирования газом образец помещался в 5 мм ЯМР ампулу высокого давления, ко входу которой были направлены две тефлоновые трубки. Входная трубка, используемая для подачи газа в ампулу и поддерживаемая под постоянным давлением P_{in} , была подсоединена к капилляру, проведенному до дна ампулы. Выходная трубка, поддерживаемая под постоянным давлением P_{out} , применялась для отвода газа от ампулы с образцом. За счет разности давлений между входной и выходной трубками осуществлялся контроль за скоростью потока газа через образец. Входное и выходное давление в описанной газовой системе могут быть варьированы в диапазоне от 1 до 20 бар. Получение газообразного параводорода (максимальная степень обогащения составляет 95 %) проводилось на коммерческом генераторе CFA-200-H2CELL (CryoPribor) с гелиевым криостатом.

В некоторых случаях перенос поляризации методом SABRE на гетероядерные спины проводился в ультраслабых магнитных полях. Для этого использовалась экспериментальная установка на базе ЯМР спектрометра Bruker Avance 400, позволяющая менять магнитное поле в широком диапазоне магнитных полей: от 9.4 Тл до 5 нТл. Установка была разработана с.н.с. ЛФРР МТЦ СО РАН, к.х.н. Кирютиным А. С совместно с в.н.с. группы Экспериментальных методов и аппаратуры ИХКГ СО РАН, д.ф.-м.н.

Гришиным Ю. А [39]. Для проведения экспериментов в ультраслабых магнитных полях образец переносился в пространстве из детектирующей зоны ЯМР спектрометра в магнитный экран, установленный над входным отверстием ЯМР спектрометра. Нами использовался многослойный магнитный экран, состоящий из магнитомягкого сплава для компенсации магнитного поля Земли, с установленной внутри системой магнитных катушек для настройки величины и однородности магнитного поля. Магнитное поле в экране может быть варьировано в диапазоне от 5 нТл до 2 мТл за счет изменения величины электрического тока, подаваемого на магнитные катушки. Перенос образца из ЯМР спектрометра в магнитный экран и обратно проводился автоматизированным образом. Для этого образец фиксировался на специальной зубчатой пластиковой рейке, помещенной во входное отверстие ЯМР спектрометра, управление которой осуществлялось шаговым мотором. Шаговый мотор перемещал рейку с образцом вдоль оси входного отверстия ЯМР спектрометра, а контроль над его работой производился TTL импульсами с консоли ЯМР спектрометра.

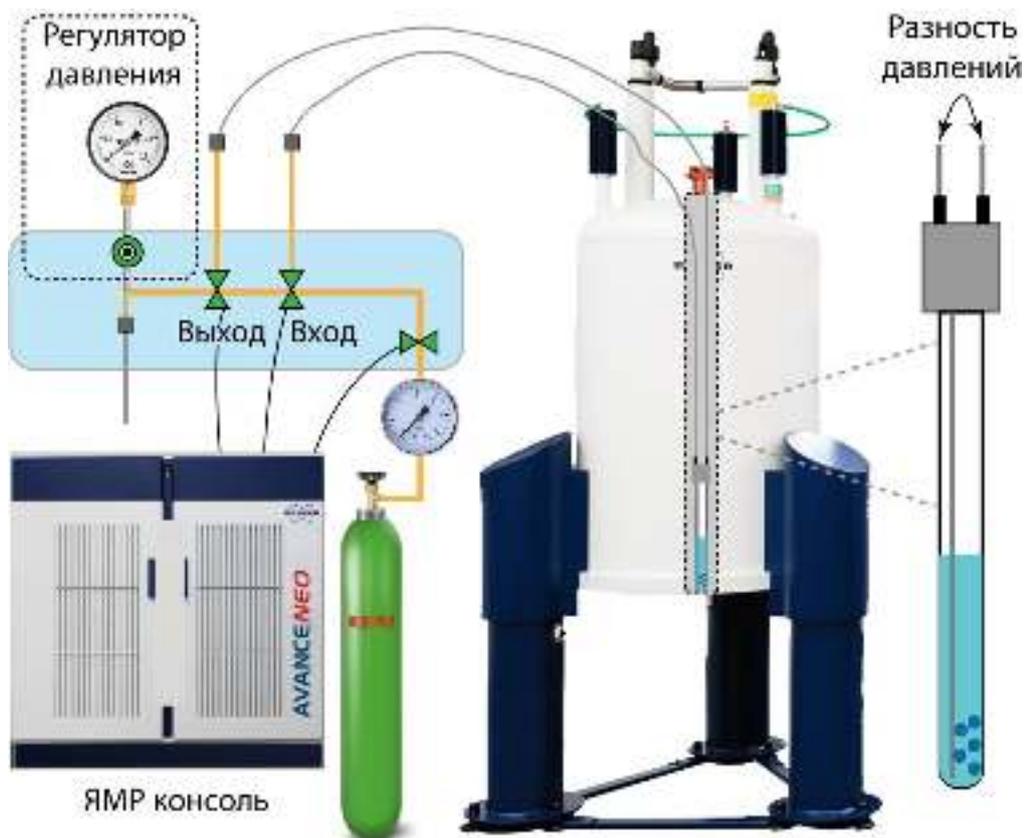


Рисунок 9. Схема экспериментальной установки для проведения экспериментов SABRE в сильных магнитных полях. Подача параводорода к образцу осуществляется с помощью системы клапанов. Барботирование образца газом происходит за счет разности давлений между входной и выходной трубками, давление в которых поддерживается постоянным. С консоли ЯМР спектрометра, управляемой персональным компьютером, подаются контролирующие TTL импульсы на магнитные клапаны.

Для проведения экспериментов SABRE нами использовался стандартный комплекс $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})\text{IMes}]$ в качестве предкатализатора, где COD обозначает циклооктадиен, IMes обозначает 1,3-Бис(2,4,6-триметилфенол)-1,3-дигидро-2h-имидазол-2-илиден. Синтез предкатализатора был проведен сотрудниками ЛФПП МТЦ СО РАН согласно процедуре, описанной в работах [107, 108]. В качестве растворителя во всех экспериментах использовался дейтерированный метанол (CD_3OD , Carl Roth). В качестве субстратов для экспериментов SABRE в работе использовались: ^{15}N -меченый дейтерированный пиридин (Sigma-Aldrich); дейтерированный пиридин (Sigma-Aldrich); антибактериальные препараты группы 5-нитроимидазола (5-НИМЗ): тинидазол, орнидазол, метронидазол и секнидазол; а также ^{15}N -меченое соединение 3-метил[1,2,4]селенадиазоло[4,5-а]пиридин-4-иум бромид (^{15}N -СДАП). Препараты группы 5-НИМЗ были получены сотрудниками ЛФПП МТЦ СО РАН спиртовой экстракцией из доступных аптечных препаратов: Метронидазол, Орнидазол, Метронидазол и Секнидокс. Вещество ^{15}N -СДАП относится к классу селенадиазолов, демонстрирующих антибактериальную и противоопухолевую активность [109, 110]. Синтез ^{15}N -СДАП был проведен д.х.н. Ж. В. Мацулевич из Нижегородского Государственного Технического Университета им. Р. Е. Алексеева. Заметим также, что при проведении некоторых экспериментов с молекулой пиридина в качестве субстрата, нами дополнительно использовался гексафторфосфат серебра (AgPF_6 , Sigma-Aldrich) для того, чтобы убрать противоион Cl^- комплекса $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})\text{IMes}]$ и заменить его на противоион PF_6^- , связывание которого с комплексом неэффективно [111]. Для этого в раствор с предкатализатором добавлялся AgPF_6 , затем на дне образца образовывался осадок AgCl , после чего отбиралась не выпавшая в осадок часть раствора. Для приготовления образцов с 5-нитроимидазолами также дополнительно использовался диметилсульфоксид (ДМСО, Sigma-Aldrich) в качестве связывающегося лиганда, стабилизирующего комплекс переноса поляризации. До проведения экспериментов по переносу поляризации, все образцы барботировались аргоном в течение 10-15 минут для удаления растворенного в них кислорода, который может существенно ускорять спиновую релаксацию и снижать эффективность гиперполяризации. Особое внимание также следует уделить процедуре активации предкатализатора, в ходе которой из предкатализатора $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})\text{IMes}]$ происходит формирование активного комплекса переноса поляризации [14]. Для активации приготовленный образец с предкатализатором и субстратом барботируется параводородом в течение нескольких минут (обычно 5-15 минут). Во время барботирования параводородом происходит отсоединение циклооктадиена от предкаталитического комплекса и формирование нужного комплекса переноса поляризации с молекулой субстрата.

Образование активного комплекса переноса поляризации может быть обнаружено в гидридной области ^1H ЯМР спектра за счет возникающего эффекта усиления ЯМР сигнала гидридных ядер ^1H , пришедших в комплекс из молекулы параводорода (спектр PASADENA, регистрация которого происходит 45° -импульсом) [10, 14].

2.2. Численные расчеты спиновой динамики SABRE

Спиновая динамика переноса поляризации в методе SABRE включает в себя не только когерентную эволюцию под действием ядерного спинового гамильтониана, но и также некогерентную эволюцию, к которой относятся процессы ядерной спиновой релаксации и химической динамики. Для учета всех этих процессов оказывается удобным оперировать матрицей плотности ансамбля спинов и ввести матрицу плотности комплекса переноса поляризации, которая обозначается как $\hat{\rho}_C$, матрицу плотности свободного от комплекса субстрата, $\hat{\rho}_S$, а также матрицу плотности молекулярного водорода в растворе, $\hat{\rho}_{\text{H}_2}$. Уравнения, в полной мере описывающие спиновую динамику SABRE, были получены Ивановым К. Л. на основе интегральной теории встреч [112-114]:

$$\begin{cases} \frac{d\hat{\rho}_S}{dt} = \hat{L}_S\hat{\rho}_S - W_a\hat{\rho}_S + k_d\text{Tr}_{\text{H}_2}(\hat{\rho}_C) \\ \frac{d\hat{\rho}_C}{dt} = \hat{L}_C\hat{\rho}_C - k_d\hat{\rho}_C + W_a(\hat{\rho}_S \otimes \hat{\rho}_{\text{H}_2}) \end{cases}, \quad (21)$$

где $\hat{L}_{C,S} = -i\hat{H}_{C,S} + \hat{R}_{C,S}$ – супероператор Лиувилля комплекса переноса поляризации и свободного от комплекса субстрата соответственно. Супероператор Лиувилля составлен из двух других супероператоров: $\hat{H}_{C,S}$ – супероператор Гамильтона, $\hat{R}_{C,S}$ – релаксационный супероператор комплекса переноса поляризации и субстрата соответственно. В уравнении (21) также введены k_d – константа скорости диссоциации субстрата от комплекса переноса поляризации и W_a – скорость ассоциации субстрата с комплексом. Между скоростью ассоциации и константой скорости диссоциации субстрата имеет место следующее соотношение, $W_a = k_d \frac{[C]}{[S]}$, где $[C]$ и $[S]$ – равновесные концентрации комплекса и субстрата соответственно. Таким образом, первое слагаемое в каждом из уравнений (21) учитывает когерентную и релаксационную спиновую динамику, а последние два слагаемых – обратимый химический обмен субстрата с каталитическим комплексом, что схематично показано на рис. 10. Следует также учесть, что размерности матриц комплекса и субстрата, $\hat{\rho}_C$ и $\hat{\rho}_S$, различны, поскольку комплекс переноса поляризации содержит, по крайней мере, два дополнительных гидридных ядра ^1H , пришедших из молекулярного водорода. Для того, чтобы учесть различие в размерностях этих матриц, при рассмотрении диссоциации субстрата размерность матрицы $\hat{\rho}_C$ понижается операцией взятия частичного следа по

ядерным спиновым состояниям гидридных ядер ^1H , обозначенной как Tr_{H_2} . В свою очередь, при рассмотрении ассоциации субстрата размерность матрицы $\hat{\rho}_S$ увеличивается с помощью операции прямого произведения, обозначенной символом \otimes , с матрицей плотности молекулярного водорода $\hat{\rho}_{H_2}$. В уравнении (21) также предполагается, что матрицы плотности $\hat{\rho}_C$ и $\hat{\rho}_S$ нормированы на концентрацию, то есть:

$$\begin{aligned} Tr(\hat{\rho}_S) &= \frac{[S]}{[C]+[S]} \\ Tr(\hat{\rho}_C) &= \frac{[C]}{[C]+[S]} \end{aligned} \quad (22)$$

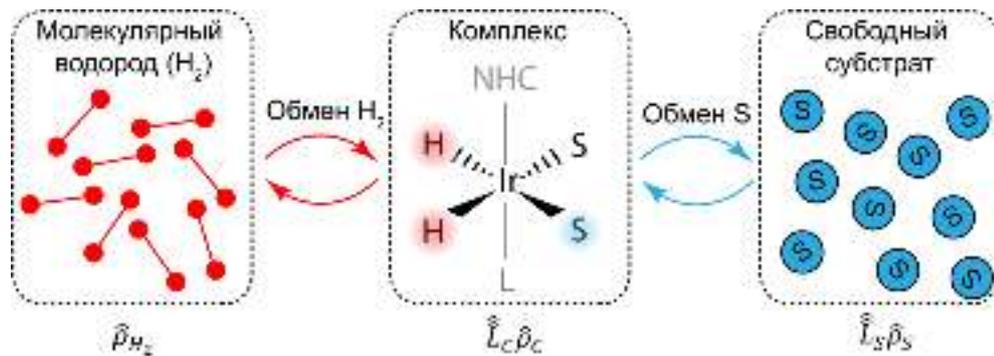


Рисунок 10. Схематичное изображение обмена субстрата и молекулярного водорода с комплексом переноса поляризации. Матрица плотности $\hat{\rho}_C$ соответствует комплексу переноса поляризации, $\hat{\rho}_S$ – матрице плотности свободного субстрата, $\hat{\rho}_{H_2}$ – матрице плотности молекулярного водорода. Матрица плотности комплекса эволюционирует под действием супероператора Лиувилля \hat{L}_C , а матрица плотности свободного субстрата – под действием супероператора \hat{L}_S . Матрица плотности $\hat{\rho}_{H_2}$ предполагается не зависящей от времени, что верно в пределе быстрого водородного обмена. S обозначает молекулу субстрата, NHC – гетероциклический карбен, L – аксиальный лиганд комплекса

Следует заметить, что уравнения (21) справедливы только в случае, если скорость водородного обмена с комплексом переноса поляризации и скорость поступления молекулярного водорода в систему достаточно велики [114]. В противном случае, если требуется строгим образом учесть обмен водорода и субстрата с комплексом, уравнения (21) требуется модифицировать, вследствие чего они становятся нелинейными, а их численное решение существенно усложняется [115]. Для численного решения уравнений (21) в линейном приближении оказывается удобным перейти из Гильбертова пространства в пространство Лиувилля. В пространстве Лиувилля квадратная матрица $\hat{\rho}$ размера $n \times n$ представляется в виде вектора $\vec{\rho}$ длины n^2 :

$$\hat{\rho} = \begin{pmatrix} \rho_{11} & \cdots & \rho_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{n1} & \cdots & \rho_{nn} \end{pmatrix} \rightarrow \vec{\rho} = (\rho_{11}, \dots, \rho_{1n}, \dots, \rho_{n1}, \dots, \rho_{nn})^T. \quad (23)$$

В свою очередь, в пространстве Лиувилля супероператоры представляют собой матрицы, а система уравнений (21) сводится к матричному уравнению на вектор $\vec{\rho} = (\vec{\rho}_S, \vec{\rho}_C)^T$:

$$\frac{d\hat{\rho}}{dt} = \begin{pmatrix} \hat{L}_S - W_a \hat{E}_S & \hat{F}_{TrH_2} \\ \hat{F}_{\otimes H_2} & \hat{L}_C - k_d \hat{E}_C \end{pmatrix} \hat{\rho} = \hat{A} \hat{\rho}, \quad (24)$$

где были дополнительно введены супероператоры $\hat{F}_{\otimes H_2}, \hat{F}_{TrH_2}$, действующие по правилам $\hat{F}_{\otimes H_2} \hat{\rho}_S = \hat{\rho}_S \otimes \hat{\rho}_{H_2}$, $\hat{F}_{TrH_2} \hat{\rho}_C = Tr_{H_2}(\hat{\rho}_C)$, а также единичные супероператоры \hat{E}_S, \hat{E}_C , действие которых на матрицу плотности определяется следующим образом, $\hat{E}_S \hat{\rho}_S = \hat{\rho}_S$, $\hat{E}_C \hat{\rho}_C = \hat{\rho}_C$. В линейном приближении введенные таким образом супероператоры $\hat{F}_{\otimes H_2}, \hat{F}_{TrH_2}$ не зависят от времени. Супероператоры Гамильтона комплекса и субстрата задавались по правилу действия на соответствующие матрицы плотности:

$$\begin{aligned} \hat{H}_S \hat{\rho}_S &= [\hat{H}_S, \hat{\rho}_S] \\ \hat{H}_C \hat{\rho}_C &= [\hat{H}_C, \hat{\rho}_C] \end{aligned} \quad (25)$$

где квадратными скобками обозначен коммутатор двух операторов. Таким образом, супероператор Гамильтона представляет собой супероператор коммутации. Задание произвольного коммутационного супероператора \hat{A} в пространстве Лиувилля по известному оператору \hat{A} в Гильбертовом пространстве производится согласно следующему правилу:

$$\hat{A} = \hat{A} \otimes \hat{E} - \hat{E} \otimes \hat{A}^T, \quad (26)$$

где \hat{E} – единичный оператор в Гильбертовом пространстве. Релаксационные супероператоры $\hat{R}_{C,S}$ комплекса и субстрата строились по одному и тому же принципу на основе теории релаксации Редфилда в приближении экстремального сужения (приближение коротких времен вращательной корреляции комплекса и субстрата). В качестве релаксационного механизма рассматривалось земановское взаимодействие ядерных спинов с флуктуирующими локальными магнитными полями. Стохастический Гамильтониан такого взаимодействия дается следующим выражением:

$$\begin{aligned} \hat{H}(t) &= \sum_k \hat{H}_k(t) \\ \hat{H}_k(t) &= -\gamma_k \sum_{m=-1,0,1} (-1)^m A_{1,m}^k(t) \hat{T}_{1,-m}^k \end{aligned} \quad (27)$$

где k – номер рассматриваемого ядра; $\hat{T}_{1,m}^k$ – неприводимый сферический тензор ядра под номером k , отвечающий моменту равному единице и проекции этого момента равной $m = 0, \pm 1$; $A_{1,m}^k(t)$ – зависящие от времени коэффициенты взаимодействия. Операторы $\hat{T}_{1,m}^k$ и коэффициенты $A_{1,m}^k(t)$ задаются следующим образом [27, 116]:

$$\begin{cases} \hat{T}_{1,-1}^k = \frac{1}{\sqrt{2}} (\hat{I}_x^k - i \hat{I}_y^k) \\ \hat{T}_{1,0}^k = \hat{I}_z^k \\ \hat{T}_{1,1}^k = \frac{1}{\sqrt{2}} (\hat{I}_x^k + i \hat{I}_y^k) \end{cases}, \quad (28a)$$

$$\begin{cases} A_{1,-1}^k(t) = \frac{1}{\sqrt{2}}(B_x^k(t) - iB_y^k(t)) \\ A_{1,0}^k(t) = B_z^k(t) \\ A_{1,1}^k(t) = \frac{1}{\sqrt{2}}(B_x^k(t) + iB_y^k(t)) \end{cases}, \quad (286)$$

где $\hat{\mathbf{I}}^k$ – оператор спина ядра с номером k , $\mathbf{B}^k(t)$ – локальное флуктуирующее поле в месте расположения ядра под номером k . В предположении об изотропности флуктуирующих локальных магнитных полей, релаксационный супероператор $\hat{\hat{R}}$ имеет следующий вид [117]:

$$\hat{\hat{R}} = -\frac{1}{2} \sum_{k,n} \frac{C^{kn}}{\sqrt{T_1^k T_1^n}} \sum_{m=-1,0,1} \hat{\hat{T}}_{1,m}^n \hat{\hat{T}}_{1,-m}^k, \quad (29)$$

где индексы k, n нумеруют ядра в рассматриваемой системе; T_1^k – время продольной T_1 -релаксации ядра под номером k ; $\hat{\hat{T}}_{1,m}^k$ – неприводимый коммутационный супероператор ядра под номером k , заданный по правилу (26); C^{kn} – константа корреляции локальных магнитных полей в местах нахождения ядер с индексами k, n . Константа корреляции C^{kn} определяется следующим образом [118]:

$$C^{kn} = \begin{cases} 1, k = n \\ [0; 1], k \neq n \end{cases} \quad (30)$$

Задание ненулевой константы корреляции между ядрами с различными номерами k, n оказывается важным при наличии в рассматриваемой системе эквивалентных ядер.

Таким образом, после задания всех супероператоров в уравнении (24), его численное решение может быть найдено с помощью введения расчетной сетки с n узлами на интервале времен от t_0 до t с шагом Δt так, чтобы выполнялось равенство $t = t_0 + n\Delta t$, тогда:

$$\vec{\rho}(t) = \exp\{\hat{\hat{A}}(t_0 + (n-1)\Delta t)\Delta t\} \dots \exp\{\hat{\hat{A}}(t_0 + \Delta t)\Delta t\} \exp\{\hat{\hat{A}}(t_0)\Delta t\} \vec{\rho}(t_0). \quad (31)$$

В случае, если матрица $\hat{\hat{A}}$ не зависит от времени, общее решение (31) упрощается и может быть приведено к более простому виду:

$$\vec{\rho}(t) = \exp\{\hat{\hat{A}}T\} \vec{\rho}(t_0), \quad (32)$$

где $T = t - t_0$ – полное время эволюции. В качестве начального условия $\vec{\rho}(t_0)$ всюду, где это не оговорено отдельно, выбиралось полностью неполяризованное состояние комплекса и субстрата, то есть:

$$\vec{\rho}(t_0) = \left(\frac{[S]}{[C]+[S]} \vec{E}_S, \frac{[C]}{[C]+[S]} \vec{E}_C \right)^T, \quad (33)$$

где \vec{E}_S и \vec{E}_C – единичные векторы, полученные трансформацией единичных матриц \hat{E}_S и \hat{E}_C Гильбертова пространства в пространство Лиувилля по правилу (23). Размерности матриц \hat{E}_S и \hat{E}_C совпадают с размерностью матриц плотности $\hat{\rho}_S$ и $\hat{\rho}_C$. По известной в момент

времени t матрице плотности в пространстве Лиувилля $\vec{\rho}(t)$ можно вычислить среднее значение любого оператора. Для этого делается обратный переход из пространства Лиувилля в Гильбертово пространство, то есть вектор $\vec{\rho}(t) = (\vec{\rho}_S(t), \vec{\rho}_C(t))^T$ представляется в виде матриц $\hat{\rho}_S(t)$ и $\hat{\rho}_C(t)$. Так, в случае SABRE особый интерес представляет вычисление среднего значения оператора спина $\hat{\mathbf{I}} = (\hat{I}_x, \hat{I}_y, \hat{I}_z)^T$ некоторого ядра субстрата со спином $\frac{1}{2}$, которое пропорционально спиновой поляризации этого ядра $\mathbf{P} = (P_x, P_y, P_z)^T$. В соответствии с этим, поляризация субстрата в комплексе, \mathbf{P}_C , и свободного от комплекса субстрата, \mathbf{P}_S , в момент времени t могут быть найдены по матрицам $\hat{\rho}_S(t)$ и $\hat{\rho}_C(t)$ стандартным образом:

$$\begin{aligned} \mathbf{P}_S(t) &= \frac{\text{Tr}(\hat{\mathbf{I}}_S \hat{\rho}_S(t))}{\text{Tr}(\hat{\rho}_S(t))} \\ \mathbf{P}_C(t) &= \frac{\text{Tr}(\hat{\mathbf{I}}_C \hat{\rho}_C(t))}{\text{Tr}(\hat{\rho}_C(t))} \end{aligned} \quad (34)$$

где $\hat{\mathbf{I}}_S$ и $\hat{\mathbf{I}}_C$ – операторы спина ядра субстрата в свободной от комплекса форме и в комплексе соответственно. Для проведения всех численных расчетов в работе использовались самодельные компьютерные программы, написанные на языке программирования Python 3.

Глава 3: Результаты и обсуждение

3.1. Исследование синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде и ее влияния на эффективность переноса поляризации

В данном разделе работы подробным образом исследуется вопрос о том, каким спиновым порядком описывается молекулярный водород в экспериментах SABRE. Не первый взгляд, ответ на этот вопрос очевиден, поскольку в методе SABRE для гиперполяризации применяется параводород, то есть молекулярный водород в синглетном ядерном спиновом состоянии. Однако на первый взгляд очевидный ответ справедлив только для молекулярного водорода в газовой фазе, где переходы между пара- и ортоводородом, т.е. между синглетными и триплетными ядерными состояниями, являются запрещенными в силу эквивалентности ядер ^1H . В свою очередь в процессе переноса поляризации SABRE происходит связывание молекулярного водорода с каталитическим комплексом, в котором гидридные ядра ^1H занимают неэквивалентные положения. Неэквивалентность гидридных ядер ^1H в комплексе может проявляться за счет разницы в их ларморовских частотах процессии (химическая неэквивалентность), либо за счет разницы в их константах спин-спинового взаимодействия с ядрами субстрата (магнитная неэквивалентность). В обоих случаях синглет-триплетные переходы в паре гидридных ядер ^1H становятся разрешенными, то есть на каталитическом комплексе происходит синглет-триплетная конверсия. Поскольку гидридные ядра ^1H , для которых синглет-триплетные переходы являются разрешенными, участвуют в обратимом химическом взаимодействии с молекулярным водородом, в молекулярном водороде также происходит синглет-триплетная конверсия. Стоит отметить, что схожим образом синглет-триплетная конверсия протекает и в методе ИППЯ с гидрированием, где синглет-триплетные переходы становятся разрешенными в промежуточных продуктах гидрирования субстрата. Следует заметить, что синглет-триплетная конверсия в молекулярном водороде отличается от простого релаксационного спада синглетного порядка, поскольку в случае синглет-триплетной конверсии формируется ортоводород в существенно неравновесном спиновом состоянии, что было обнаружено несколькими научными группами [26, 119, 120]. Вопрос о точной характеристике спинового состояния молекулярного водорода в экспериментах ИППЯ и SABRE представляет собой важную задачу для оптимизации этих методов и достижения высоких уровней спиновой поляризации. Это связано с тем, что молекулярный водород представляет собой источник усиления ЯМР сигнала, и при разработке многих методов переноса поляризации в сильных и ультраслабых магнитных полях предполагается, что он описывается чистым синглетным состоянием (чистый параводород). Однако некоторые

методы могут быть неэффективны, если предположить, что молекулярный водород в растворе является смесью параводорода и ортоводорода

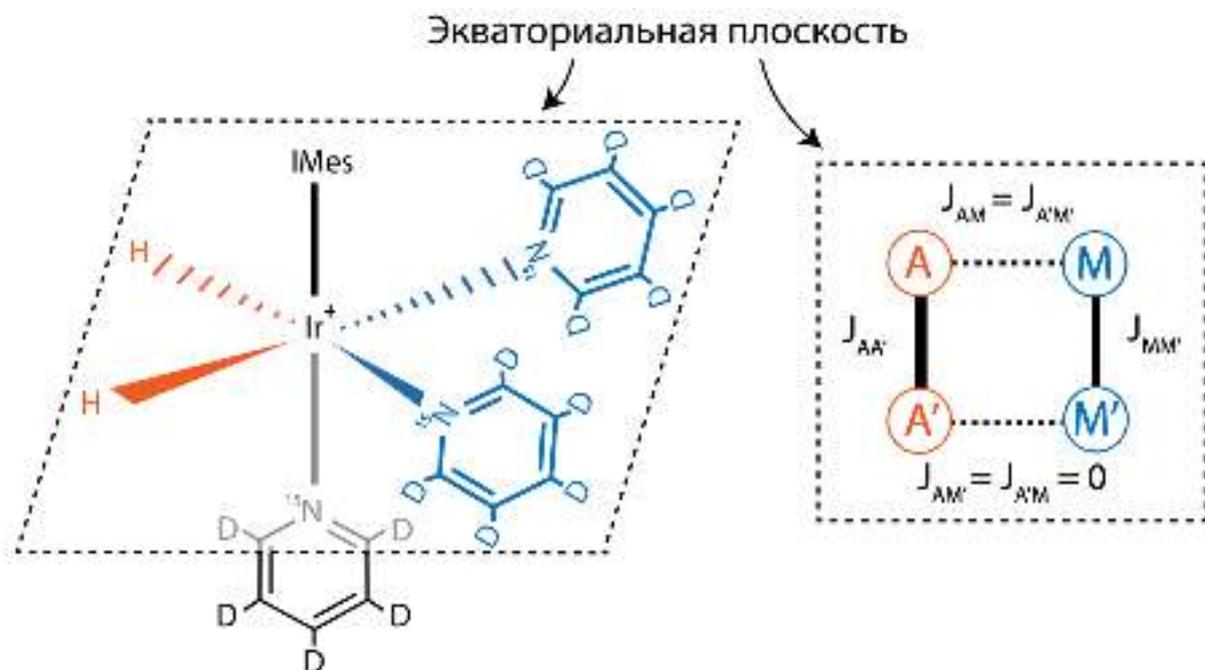


Рисунок 11. Основной комплекс переноса поляризации с молекулой ^{15}N -меченого пиридина, используемой в качестве субстрата. Пиридин в комплексе занимает два экваториальных положения (выделены синим), а также одно аксиальное положение. Спиновая система комплекса рассматривается как система спинов $AA'MM'$, где индексы AA' относятся к гидридным ядрам ^1H комплекса, а MM' – к двум ядрам ^{15}N молекул пиридина в экваториальном положении комплекса. IMes обозначает 1,3-Бис(2,4,6-триметилфенол)-1,3-дигидро-2h-имидазол-2-илиден.

В работе особое внимание уделяется исследованию синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде в экспериментах SABRE, проводимых в сильных и ультраслабых магнитных полях для переноса поляризации на ядра ^{15}N субстрата. В качестве субстрата для экспериментов SABRE нами использовался пиридин. Известно, что после активации предкаталитического комплекса $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})\text{IMes}]$ с молекулой пиридина (Py) в качестве субстрата, формируется основной активный комплекс переноса поляризации $[\text{Ir}(\text{H})_2\text{IMes}(\text{Py})_3]$, содержащий две молекулы пиридина в качестве экваториальных лигандов комплекса и одну молекулу пиридина в качестве аксиального лиганда. Основной комплекс с молекулой пиридина изображен на рис. 11. Кроме того, ранее было показано, что вместе с основным комплексом переноса поляризации формируются также два дополнительных комплекса [111]. В первом комплексе одна молекула пиридина в экваториальном положении заменена на Cl^- , а во втором – на молекулу растворителя (в нашем случае CD_3OD). Гидридные ядра ^1H в этих комплексах химически неэквивалентны, что существенным образом влияет на синглет-триплетную конверсию. Для того, чтобы упростить рассматриваемую спиновую систему и избавиться от комплексов с Cl^- , в

некоторых случаях при приготовлении образцов нами дополнительно добавлялся AgPF_6 , после чего выпадал в осадок и удалялся AgCl . Исключение таких комплексов из рассмотрения позволило изучить слабые эффекты снятия магнитной эквивалентности гидридных ядер ^1H , вызванные взаимодействием с ядрами ^{15}N молекулы пиридина в основном каталитическом комплексе $[\text{Ir}(\text{H})_2\text{IMes}(\text{Py})_3]$. Для того, чтобы определить эффект влияния изотопов ^{15}N на синглет-триплетную конверсию в молекулярном водороде, мы также проводили эксперименты с разным содержанием изотопов ^{15}N и ^{14}N в рассматриваемой спиновой системе. Для этого нами использовалась смесь субстратов с разным соотношением между ^{15}N -меченым дейтерированным пиридином (^{15}N -Py-d₅) и ^{14}N дейтерированным пиридином (^{14}N -Py-d₅). В проведенных экспериментах использовались дейтерированные субстраты для того, чтобы упростить спиновую систему и соответствующую теоретическую интерпретацию полученных результатов.

3.1.1. Протоколы экспериментов SABRE

Экспериментальные ЯМР исследования были преимущественно проведены в сильных магнитных полях, используя экспериментальные протоколы, показанные на рис. 12. Для гиперполяризации ядер ^{15}N применялись импульсы радиочастотного (РЧ) поля, возбуждающие ядра ^{15}N субстрата, связанного с комплексом переноса поляризации. При этом для генерации намагниченности ядер ^{15}N нами использовались РЧ импульсы малой амплитуды и долгой длительности (CW, continuous-wave). Перенос поляризации на ядра ^{15}N таким способом возможен только если параметры ^{15}N РЧ поля оптимизированы правильным образом, т.е. так, чтобы удовлетворить АПУ (20а) - (20г). В этом случае требуется оптимизация величины эффективного поля ядер ^{15}N в комплексе, $\nu_{eff}^N = \sqrt{(\nu_1^N)^2 + (\delta\nu^N)^2}$, где ν_1^N – амплитуда РЧ импульса, $\delta\nu^N$ – резонансная отстройка РЧ поля. Существенно, что в случае одноканального РЧ возбуждения только ядер ^{15}N , источником поляризации служит разность населенностей между синглетным и центральным триплетным состояниями, $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$, в молекулярном водороде. Это связано с тем, что АПУ (20а) - (20г) возникают между подпространствами состояний $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$ гидридных ядер ^1H в комплексе, и это свойство рассматриваемой импульсной последовательности значительно влияет на ее эффективность.

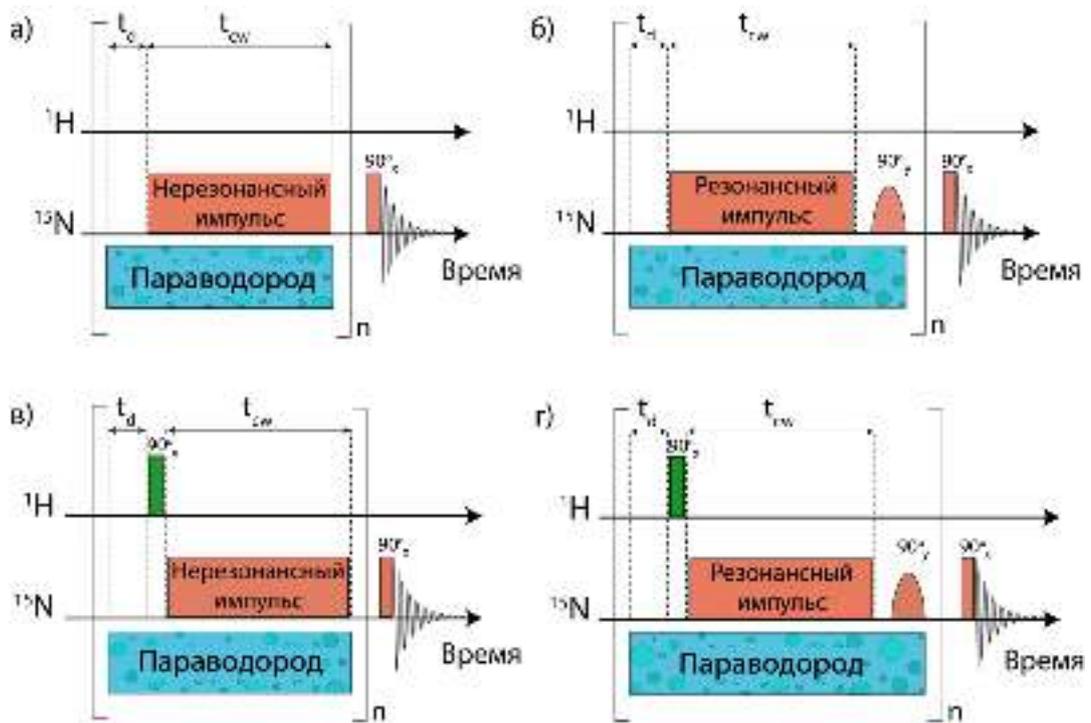


Рисунок 12. Протоколы эксперимента SABRE в сильных магнитных полях, использованные для гиперполяризации ядер ^{15}N молекул пиридина, свободных от комплекса переноса поляризации. Для этого в образец подавался параводород, и одновременно с этим к образцу прикладывались импульсы РЧ поля для возбуждения ядер ^{15}N пиридина, связанного с комплексом. В протоколах а), в) использовалось нерезонансное возбуждение ядер ^{15}N , в то время как в протоколах б), д) использовалось резонансное возбуждение ядер ^{15}N . В случае резонансного возбуждения ядер ^{15}N дополнительно использовался 90° импульс для генерации продольной намагниченности. В протоколах а), б) эксперимент проводился без прикладывания импульсов по протонному каналу, в то время как в протоколах в), г) использовался 90° импульс по протонному каналу. Временная задержка между циклами переноса поляризации обозначена как t_d , длительность РЧ возбуждения ядер ^{15}N обозначена как t_{cw} .

Следует заметить, что в случае РЧ возбуждения ядер ^{15}N , генерация ядерной намагниченности происходит вдоль направления эффективного магнитного поля, как показано на рис. 8в. Так, эффективное поле имеет только поперечную компоненту в случае резонансного РЧ возбуждения ($\delta\nu^N = 0$), а в случае нерезонансного возбуждения ($\delta\nu^N \neq 0$) эффективное поле имеет как продольную, так и поперечную компоненту. Поскольку в сильных магнитных полях химический обмен возможен только продольной компонентой намагниченности, в рассматриваемых импульсных последовательностях генерируется продольная намагниченность ядер ^{15}N . Так, если РЧ поле по каналу ядер ^{15}N резонансно, $\delta\nu^N = 0$, в импульсных последовательностях дополнительно используется 90° импульс по каналу ядер ^{15}N для поворота поперечной намагниченности в продольную. Однако в случае нерезонансного возбуждения, $\delta\nu^N \neq 0$, генерация продольной намагниченности происходит без применения дополнительных импульсов по каналу ядер ^{15}N . Для того,

чтобы увеличить получаемые уровни поляризации ядер ^{15}N , импульсы РЧ поля прикладываются многократно так называемыми циклами переноса поляризации, количество которых равно n . По этой причине поворачивающий 90° импульс по каналу ядер ^{15}N должен быть селективным и действовать только на ядра ^{15}N субстрата, связанного с комплексом переноса поляризации. На последнем этапе импульсной последовательности, после действия 90° импульса по каналу ядер ^{15}N , проводится запись спада свободной индукции ядер ^{15}N (ССИ, преобразование Фурье от которого представляет собой ^{15}N ЯМР спектр). Две импульсные последовательности, показанные на рис. 12б, 12г, используют резонансное возбуждение ядер ^{15}N , в то время как две другие, показанные на рис. 12а, 12в, используют нерезонансное возбуждение. Импульсные последовательности, показанные на рис. 12а, 12б, представляют собой ранее упомянутые импульсные последовательности LIGHT-SABRE. Две другие импульсные последовательности, показанные на рис. 12в, 12г, основаны на модификации импульсных последовательностей LIGHT-SABRE, и в них дополнительно используется 90° протонный импульс [26]. В случае, если молекулярный водород в растворе описывается чистым синглетным состоянием, такая модификация не влияет на эффективность импульсных последовательностей, поскольку синглетное состояние пары спинов инвариантно относительно поворотов. Однако, если молекулярный водород в растворе представляет собой смесь параводорода и ортоводорода, 90° протонный импульс существенно влияет на эффективность импульсных последовательностей. Импульсные последовательности, показанные на рис. 12в, 12г, известны под названием SLIC-SABRE (Spin-Locking Induced Crossing).

Кроме экспериментов в сильных магнитных полях, для гиперполяризации ядер ^{15}N были также проведены эксперименты в ультраслабых магнитных полях в магнитном экране (метод SABRE-SHEATH) [16]. Для этого образец переносился в область с ультраслабым магнитным полем, барботировался в нем параводородом, а затем переносился обратно в детектирующую зону ЯМР спектрометра. В детектирующей зоне спектрометра усиленный таким образом спектр ЯМР ядер ^{15}N регистрировался 90° импульсом. Во всех проведенных экспериментах параводород подавался под давлением 2 бар.

3.1.2. Теоретический анализ синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде

Для подробного анализа синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде, H_2 , и оптимизации соответствующих импульсных последовательностей, нами были проведены численные расчеты спиновой динамики SABRE, учитывающие обратимый обмен H_2 с комплексом переноса поляризации. Для проведения расчетов нами была введена матрица

плотности свободного молекулярного водорода в растворе, $\hat{\rho}_f$, а также матрица плотности пары гидридных ядер ^1H в комплексе переноса поляризации, $\hat{\rho}_b$. На основе интегральной теории встреч можно получить уравнения на матрицы $\hat{\rho}_f$ и $\hat{\rho}_b$, аналогичные уравнениям (21):

$$\begin{cases} \frac{d\hat{\rho}_f}{dt} = \hat{L}_f \hat{\rho}_f - k_{as} \hat{\rho}_f + k_{dis} \hat{\rho}_b \\ \frac{d\hat{\rho}_b}{dt} = \hat{L}_b \hat{\rho}_b - k_{dis} \hat{\rho}_b + k_{as} \hat{\rho}_f \end{cases}, \quad (35)$$

где $\hat{L}_{f,b} = -i\hat{H}_{f,b} + \hat{R}_{f,b}$ – супероператоры Лиувилля молекулярного водорода и гидридных ядер ^1H в комплексе. Супероператор Лиувилля состоит из супероператора Гамильтона, $\hat{H}_{f,b}$, описывающего когерентную спиновую динамику, а также супероператора релаксации, $\hat{R}_{f,b}$, описывающего релаксационную спиновую динамику. Супероператор Гамильтона и релаксационный супероператор были заданы согласно выражениям (25) и (29) соответственно. В уравнении (35) нами также были введены k_{as} – константа скорости ассоциации H_2 с комплексом переноса поляризации, k_{dis} – константа скорости диссоциации гидридных ядер ^1H от комплекса. В рассматриваемой модели предполагалось, что диссоциация гидридных ядер ^1H от комплекса происходит парным образом, т.е. гидридные ядра диссоциируют как молекула H_2 . По этой причине мы также называем пару гидридных ядер ^1H как связанный с комплексом водород H_2 . При выводе уравнений (35) предполагалось, что матрицы плотности нормированы на концентрацию, т. е. $\text{Tr}(\hat{\rho}_f) = \frac{[\text{H}_2^f]}{[\text{H}_2^f] + [\text{H}_2^b]}$; $\text{Tr}(\hat{\rho}_b) = \frac{[\text{H}_2^b]}{[\text{H}_2^f] + [\text{H}_2^b]}$; $\text{Tr}(\hat{\rho}_f) + \text{Tr}(\hat{\rho}_b) = 1$, где $[\text{H}_2^{f,b}]$ – концентрации свободного и связанного водорода в растворе соответственно. В этом случае полная вероятность обнаружить водород H_2 в комплексе (в виде пары гидридных ядер ^1H) и в свободной от комплекса форме (в виде молекулы H_2) равна единице. Рассматриваемая упрощенная модель оказалась достаточной для моделирования процесса синглет-триплетной конверсии, поскольку в ней происходит формирование гиперполяризованного ортоводорода. Для того, чтобы упростить моделирование и избавиться от доминирующего вклада зеемановского взаимодействия ядер с внешним магнитным полем, мы рассматривали операторы Гамильтона $\hat{H}_{f,b}$ во вращающейся системе отсчета (ВСО). Для простоты частота ВСО выбиралась равной резонансной частоте протонов в молекуле H_2 . В таком случае для гамильтонианов в ВСО верно следующее:

$$\begin{aligned} \hat{H}_f &= 0 \\ \hat{H}_b &= \Delta_1 \hat{I}_{1z} + \Delta_2 \hat{I}_{2z} + J_{HH} (\hat{I}_1 \cdot \hat{I}_2) \end{aligned}, \quad (36)$$

где \hat{I}_1 и \hat{I}_2 – спиновые операторы двух неэквивалентных гидридных ядер ^1H в комплексе, $\Delta_{1,2}$ – их Ларморовские частоты в ВСО, J_{HH} – константа спин-спинового взаимодействия между ними. Следует отметить, что наиболее существенным параметром в гамильтониане \hat{H}_b , влияющим на синглет-триплетную конверсию, служит разность ларморовских частот $\Delta = |\Delta_1 - \Delta_2|$. Это связано с тем, что синглет-триплетные переходы вызываются только следующим оператором:

$$\hat{H}_{ST} = \frac{\Delta}{2} (\hat{I}_{1z} - \hat{I}_{2z}), \quad (37)$$

который содержится в (36). Оператор \hat{H}_{ST} вызывает переходы только между синглетным и центральным триплетным состояниями, $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$, в паре гидридных ядер ^1H , как показано в рамках векторной модели на рис. 13 [121]. Синглет-триплетные состояния определены стандартным образом согласно уравнению (2). Так, в рассматриваемой модели мы вводили ненулевую разность ларморовских частот ядер ^1H в комплексе, $\Delta \neq 0$. Разность частот может быть обусловлена химической неэквивалентностью ядер, т.е. разностью их химических сдвигов. В этом случае $\Delta = \frac{\gamma_H}{2\pi} |\delta_1 - \delta_2| B_0$, где $\delta_1 - \delta_2$ – разность химических сдвигов, B_0 – величина внешнего магнитного поля. В то же время в нашей модели разность частот может быть обусловлена магнитной неэквивалентностью, т.е. разностью в константах спин-спинового взаимодействия гидридных ядер ^1H с некоторым ядром молекулы субстрата в комплексе. В этом случае также возникает ненулевая разность эффективных ларморовских частот ядер ^1H [122], $\Delta = \frac{|\delta J|}{2}$, где δJ – разность констант спин-спиновых взаимодействий гидридных ядер ^1H с субстратом.

Релаксационные эффекты были учтены в рамках модели флуктуирующих локальных магнитных полей, согласно уравнению (29). Для этого задавались времена продольной релаксации водорода в комплексе, $T_1^{bH_2}$, и свободного от комплекса водорода, $T_1^{fH_2}$. Кроме того, нами также задавалась ненулевая константа корреляции C^{12} локальных магнитных полей в местах расположения разных ядер ^1H , согласно уравнению (30). Так, мы вводили ненулевую константу корреляции для того, чтобы учесть, что релаксация под действием локальных полей эффективным образом приводит к переходам только между триплетными состояниями, в то время как переходы между триплетными и синглетным состояниями являются слабо разрешенными. Так, в отсутствие обмена водорода с комплексом SABRE, синглет-триплетная конверсия в молекулярном водороде действительно представляет собой очень медленный процесс. В отсутствие химического обмена скорость релаксации R_S синглетного состояния под действием локальных полей может быть вычислена следующим образом:

$$R_S = \frac{2}{T_1^{H_2}} (1 - C^{12}). \quad (38)$$

Таким образом, если магнитные поля полностью скоррелированы, $C^{12} = 1$, тогда скорость релаксации синглетного состояния равна нулю. При проведении расчетов мы фиксировали константу корреляции равной $C^{12} = 0.99$. В этом случае синглет-триплетные переходы разрешены, однако при этом скорость этих переходов существенно меньше скорости триплет-триплетных переходов, $R_S \ll \frac{1}{T_1^{H_2}}$. Метод решения уравнений (35) полностью совпадает с методом решения системы (21).

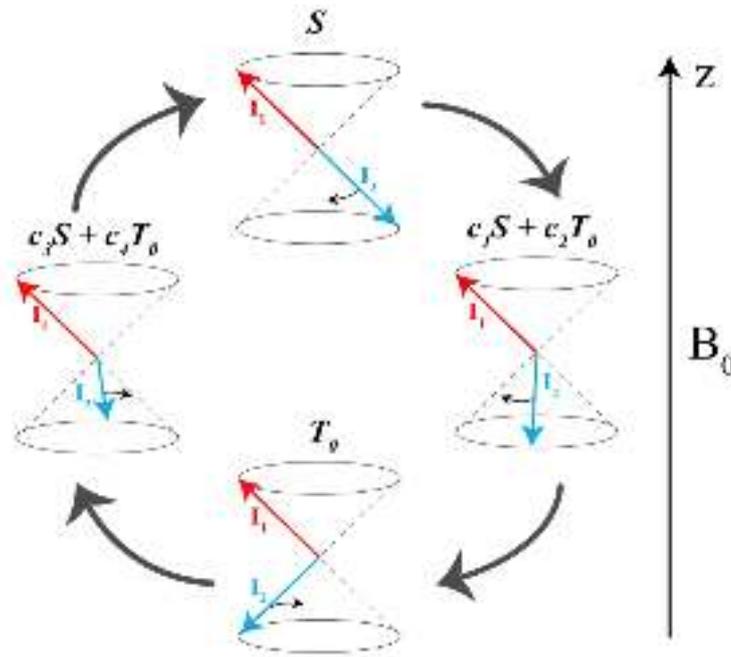


Рисунок 13. Векторная диаграмма, поясняющая процесс синглет-триплетной конверсии в паре гидридных ядер ^1H в случае ненулевой разности ларморовских частот $\Delta \neq 0$. Красной и синей стрелками показаны вектора спина двух ядер ^1H . Синглетному состоянию $|S\rangle$ соответствует пара антипараллельных векторов спина, а состоянию $|T_0\rangle$ – состояние с ненулевым полным спином, но с нулевой проекцией на ось z (сонаправлена с внешним магнитным полем). Спины прецессируют вокруг оси z с разными частотами: более быстрая прецессия одного из спинов приводит к когерентному $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешиванию, т.е. состояние $|S\rangle$ переходит в суперпозицию $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$, затем в состояние $|T_0\rangle$, а после - вновь в суперпозицию состояний и далее циклическим образом.

Таким образом, синглет-триплетная конверсия в водороде H_2 протекает следующим образом. Когда молекулярный водород связывается с комплексом, происходит снятие эквивалентности между гидридными ядрами ^1H за счет ненулевой разности ларморовских частот Δ . За счет этого происходит когерентное смешивание синглетного, $|S\rangle$, и центрального триплетного, $|T_0\rangle$, состояний. Вследствие этого населенность перераспределяется между двумя рассматриваемыми состояниями. После перераспределения населенностей, связанный водород диссоциирует от комплекса, что

приводит к формированию гиперполяризованного ортоводорода в растворе. После смешивания населенностей синглетного и центрального триплетного состояний, эффективным образом в кинетику включается спиновая релаксация, которая приводит к выравниванию населенностей триплетных состояний. Затем, в конечном счете, система приходит к равновесию, и все четыре состояния имеют одинаковые населенности. Скорость первого этапа синглет-триплетной конверсии, $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешивания, в свободном от комплекса молекулярном водороде существенно зависит не только от разности ларморовских частот Δ гидридных ядер ^1H в комплексе, но и также от констант скорости водородного обмена, k_{as} и k_{dis} . На рис. 14 показана теоретически рассчитанная временная зависимость населенностей синглет-триплетных состояний в водороде H_2 при разных значениях Δ . Величины P_S , P_{T_0} , $P_{T_{\pm}}$ обозначают населенности соответствующих синглет-триплетных состояний, а величина $\delta P_{S-T_0} = P_S - P_{T_0}$ – разность населенностей состояний $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$. В расчете мы предполагали, что изначально в водороде населено только синглетное состояние. Под населенностями синглет-триплетных состояний в водороде H_2 мы подразумеваем среднюю населенность H_2 в свободной и связанной с комплексом форме:

$$P_K = \text{Tr}(\hat{P}_K \hat{\rho}_f) + \text{Tr}(\hat{P}_K \hat{\rho}_b), \quad (39)$$

где $K = S, T_0, T_{\pm}$ – одно из синглет-триплетных состояний, \hat{P}_K – проектор на состояние K . При проведении расчетов мы предполагали, что отношение концентраций связанного водорода к свободному мало $\left(\frac{[\text{H}_2^b]}{[\text{H}_2^f]} = 0.1\right)$, а потому основной вклад в кинетику, показанную на рис. 14, давал свободный от комплекса молекулярный водород. Так, когда разность частот в комплексе Δ мала, синглет-триплетная конверсия представляет собой медленный процесс, сопоставимый с медленной синглет-триплетной релаксацией под действием локальных магнитных полей. По мере увеличения разности частот Δ , населенности состояний $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$ перераспределяются когерентным образом за счет когерентного смешивания состояний в комплексе, вследствие чего $P_{T_0} \neq 0$. Поскольку центральное триплетное состояние $|T_0\rangle$ приобретает ненулевую населенность, релаксация под действием локальных полей также приводит к тому, что становятся населенными состояния $|T_{\pm}\rangle$, $P_{T_{\pm}} \neq 0$. Таким образом, конверсия синглетного спинового порядка представляет собой двухэтапный процесс. Так, при выбранных параметрах расчета, на первом этапе происходит быстрое выравнивание населенностей состояний $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$, вследствие чего $\delta P_{S-T_0} \rightarrow 0$. В течение достаточно длительного времени населенность состояния $|T_0\rangle$ существенно отличается от населенностей состояний $|T_{\pm}\rangle$, вследствие чего

в результате синглет-триплетной конверсии происходит не просто релаксационный спад синглетного состояния молекулярного водорода, но формирование гиперполяризованного ортоводорода с преобладающей населенностью состояния $|T_0\rangle$. Введение ненулевой константы спин-спинового взаимодействия между гидридными протонами J_{HH} несколько меняет описанное поведение, особенно в случае малой разности частот Δ . Это связано с тем, что энергия триплетных состояний становится отделена от энергии синглетного состояния на величину $|J_{HH}|$, из-за чего скорость первого этапа конверсии, $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешивания, снижается. Однако, если Δ превышает $|J_{HH}|$, спад δP_{S-T_0} становится похожим на спад δP_{S-T_0} в случае $J_{HH} = 0$.

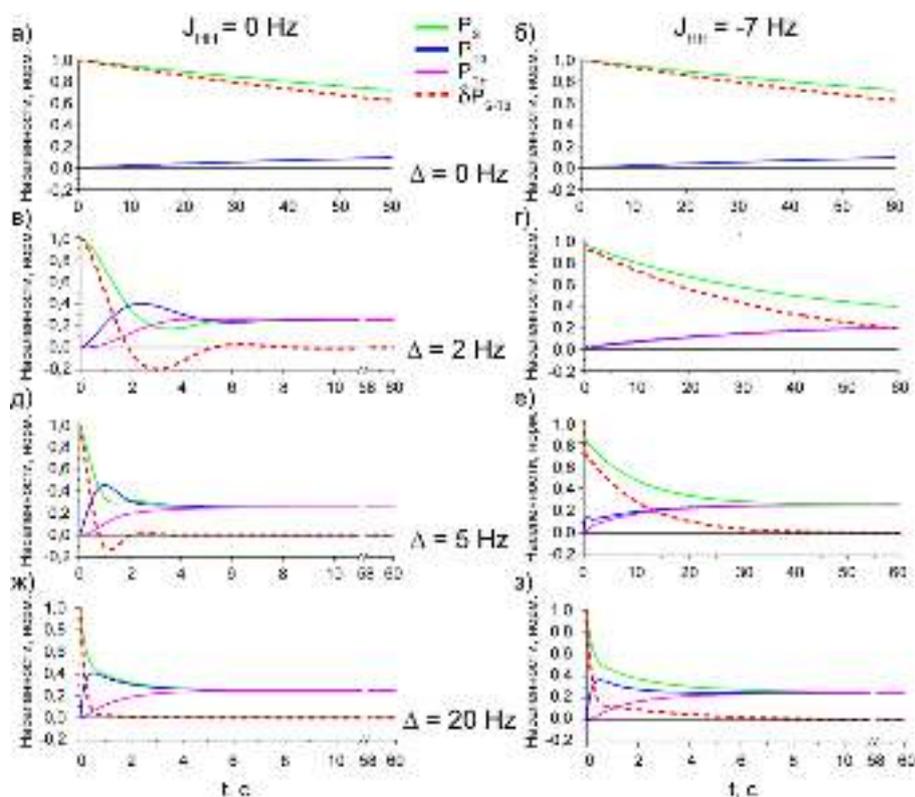


Рисунок 14. Численно рассчитанная временная зависимость населенностей синглет-триплетных состояний в водороде H_2 , а также разности населенностей между синглетным и центральным триплетным состояниями, $\delta P_{S-T_0} = P_S - P_{T_0}$. В расчете был учтен обратимый обмен между свободным от комплекса водородом и водородом, связанным с комплексом. Параметры расчета: $k_{as} = 6 \text{ с}^{-1}$, $k_{dis} = 60 \text{ с}^{-1}$, $T_1^{bH_2} = 1 \text{ с}$, $T_1^{fH_2} = 3 \text{ с}$. Разность частот Δ в расчете была равна: а), б) 0 Гц; в), г) 2 Гц; д), е) 5 Гц; ж), з) 20 Гц. Константа спин-спинового взаимодействия между гидридными протонами в комплексе, J_{HH} , в расчете была равна: 0 Гц (левый столбец) и -7 Гц (правый столбец). Релаксация была учтена в рамках модели флуктуирующих локальных магнитных полей. Константа корреляции локальных магнитных полей была фиксирована, $C^{12} = 0.99$, в свободном и связанном водороде. Отношение концентраций связанного водорода к свободному было фиксировано и равно $\frac{[H_2^b]}{[H_2^f]} = 0.1$.

Отметим, что формируемый вследствие конверсии спиновый порядок, соответствующий $\delta P_{S-T_0} = 0$ ($P_S = P_{T_0}$), принято называть антифазным спиновым порядком. Матрица плотности, соответствующая антифазному порядку двух спинов, дается следующим выражением:

$$\hat{\rho}_{zz} = \frac{1}{4} \hat{E} - \hat{I}_{1z} \hat{I}_{2z}, \quad (40)$$

где \hat{E} – единичный оператор. Спиновый порядок (40) также может быть получен как результат усреднения нульквантовых когерентностей, осциллирующих в комплексе SABRE с частотой Δ , в матрице плотности синглетного состояния.

3.1.3. Оптимизация импульсных последовательностей SABRE в сильных магнитных полях

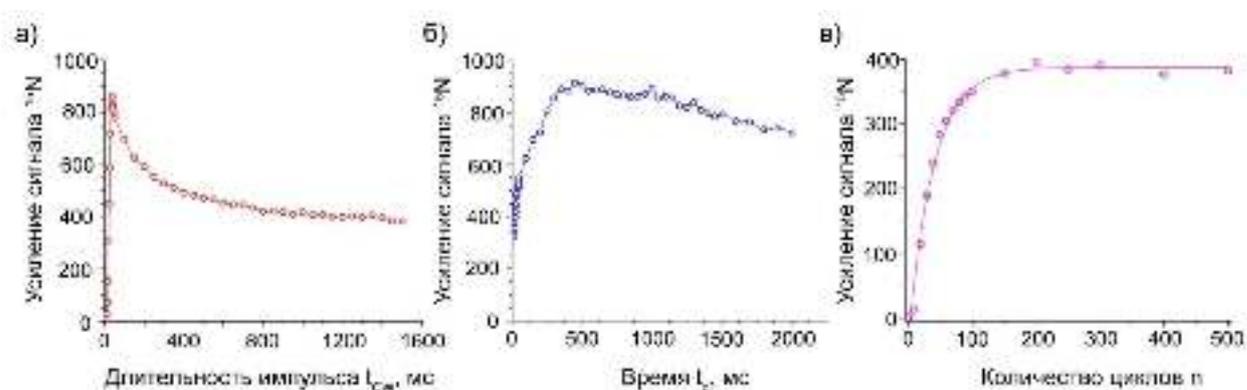


Рисунок 15. Экспериментальная зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N от: а) длительности РЧ импульса t_{cw} ; б) временной задержки между импульсами t_d ; в) количества циклов переноса поляризации n . Использовался образец с ^{15}N -меченым дейтерированным пиридином (^{15}N -Py- d_5) концентрации $[S] = 60$ мМ и с катализатором концентрации $[C] = 9.5$ мМ. Для усиления сигнала использовалась схема SLIC-SABRE с нерезонансным РЧ возбуждением ядер ^{15}N : $\delta\nu^N = -14$ Гц и $\nu_1^N = 10$ Гц.

Перед тем, как произвести непосредственное сравнение импульсных последовательностей SABRE для переноса поляризации в сильных магнитных полях, нами были оптимизированы параметры эксперимента: длительность импульса t_{cw} , временная задержка между импульсами t_d , а также количество циклов повторения импульсов n , как показано на рис. 15. Многократное повторение импульсной последовательности позволяет повысить усиление сигнала ядер ^{15}N , благодаря их долгому времени продольной релаксации. Временная задержка между повторениями импульсной последовательности t_d также играет важную роль: она должна быть достаточной для того, чтобы поляризованный на предыдущем шаге субстрат успел диссоциировать от комплекса до действия следующего РЧ импульса, но не слишком долгой, чтобы не вызвать релаксационных потерь поляризации. В экспериментах мы использовали $t_{\text{cw}} = 39$ мс, $t_d = 500$ мс, $n = 50$. Во всех случаях усиление сигнала определялось как отношение интегральной интенсивности

поляризованного сигнала к интенсивности равновесного сигнала того же образца в поле 9.4 Тл при температуре 25 °С. Все последующие эксперименты SABRE были проведены при температуре 25 °С.

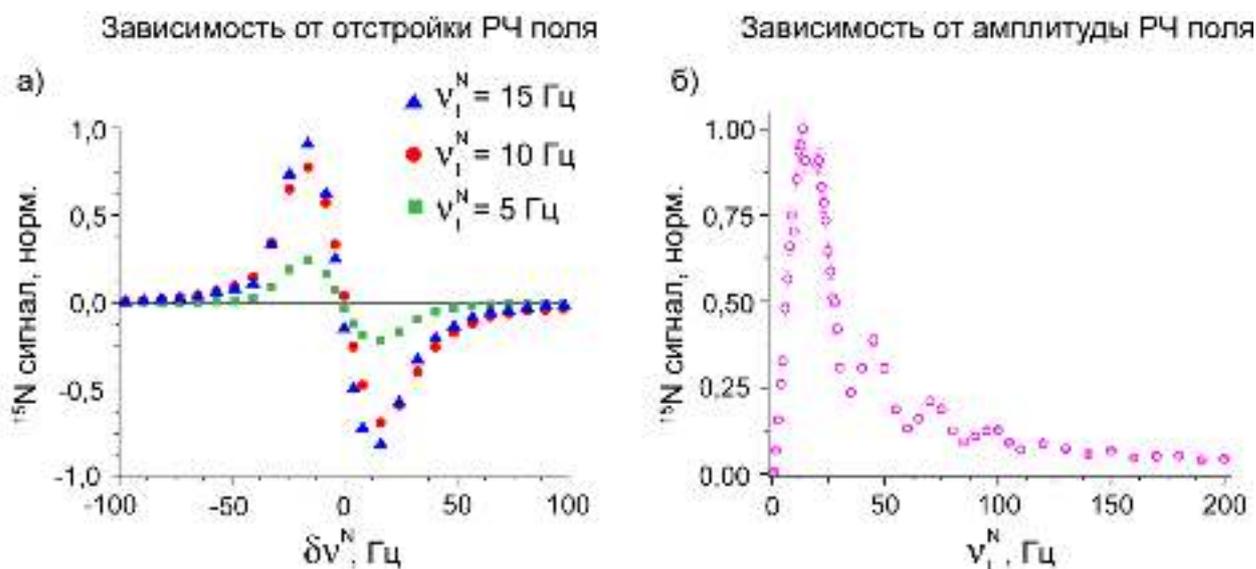


Рисунок 16. а) Экспериментальная зависимость сигнала ядер ^{15}N от резонансной отстройки РЧ поля, δv^N , в методе SLIC-SABRE: $v_1^N = 5$ Гц (зеленые квадраты), $v_1^N = 10$ Гц (красные круги) и $v_1^N = 15$ Гц (синие треугольники). б) Экспериментальная зависимость сигнала ядер ^{15}N от амплитуды РЧ поля, v_1^N , в методе SLIC-SABRE с нерезонансным возбуждением ($\delta v^N = -14$ Гц). Использовался образец с ^{15}N -меченым дейтерированным пиридином (^{15}N -Py-d₅) концентрации $[S] = 95$ мМ и с катализатором концентрации $[C] = 7$ мМ.

Для повышения эффективности рассматриваемых импульсных последовательностей также требовалось оптимизировать резонансную отстройку РЧ импульса δv^N , действующего по каналу ядер ^{15}N . Как это упоминалось ранее, такая оптимизация зависит от способа генерации продольной намагниченности: одиночным РЧ импульсом по каналу ^{15}N , либо РЧ импульсом по каналу ^{15}N и последующим поворачивающим 90° импульсом. Оптимизация резонансной отстройки РЧ поля в случае возбуждения ядер ^{15}N одиночным импульсом показана на рис. 16а. Так, продольная намагниченность перестает генерироваться в случае $\delta v^N = 0$ (поскольку ядерные спины поляризуются вдоль эффективного поля, не имеющего продольной компоненты). Зависимость сигнала ядер ^{15}N от δv^N содержит положительный и отрицательный экстремумы, которые соответствуют АПУ (20а) - (20г). Это объясняется следующим образом. Условия АПУ в рассматриваемой спиновой системе возникают при совпадении величины эффективного поля, $v_{eff}^N = \sqrt{(v_1^N)^2 + (\delta v^N)^2}$, с комбинацией констант спин-спиновых взаимодействий ядер в комплексе. Величина эффективного поля не зависит от знака δv^N , а потому условия АПУ могут быть удовлетворены при любом знаке δv^N . Однако при смене знака δv^N продольная

компонента эффективного поля меняет знак на противоположный, см. рис. 8в, что приводит к возникновению экстремумов разного знака в зависимости величины сигнала ядер ^{15}N от $\delta\nu^N$. Напротив, для схемы с дополнительным поворачивающим 90° импульсом, конвертирующим поперечную намагниченность в продольную, максимум поляризации достигается при $\delta\nu^N = 0$. Кроме того, импульсные последовательности требуют оптимизации амплитуды РЧ поля, ν_1^N : слишком малая амплитуда импульса приводит к неэффективному смешиванию состояний в АПУ (20а) – (20г), поскольку смешивающий матричный элемент обращается в ноль, $V_{mix} \approx 0$. Однако если ν_1^N существенно превышает величины констант спин-спиновых взаимодействий в комплексе, то условия АПУ (20а) – (20г) не могут быть удовлетворены (именно это обуславливает необходимость использования слабых РЧ импульсов малой амплитуды). Экспериментальная зависимость усиления сигнала от амплитуды РЧ поля ν_1^N показана на рис. 16б, где максимум соответствует условию АПУ.

3.1.4. Влияние синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде на усиление сигнала ЯМР

Таким образом, нами была проведена параметров всех четырех импульсных последовательностей, показанных на рис. 12, и соответствующие усиленные ^{15}N ЯМР спектры показаны на рис. 17. Так, использование нерезонансного возбуждения ядер ^{15}N позволило получить более высокие уровни ^{15}N поляризации, по сравнению с резонансным возбуждением (см. рис. 17а, 17б и рис. 17в, 17г), и подробное обсуждение этих причин проводится в работе Ш. Кнехта и др. [26]. Следует обратить внимание, что импульсные последовательности LIGHT-SABRE, в которых не использовался дополнительный 90° протонный импульс, приводили к относительно малым усилениям ε сигнала ядер ^{15}N : $\varepsilon \approx 30$ для случая резонансного возбуждения и $\varepsilon \approx 150$ для нерезонансного возбуждения. Этот эффект связан с эффективным протеканием синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде, а именно $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешивания, вследствие которого разность населенностей δP_{S-T_0} становится близкой к нулю. Поскольку в импульсной последовательности LIGHT-SABRE именно разность населенностей δP_{S-T_0} выступает в роли источника ядерной поляризации, полученные усиления сигнала малы.

Однако можно достаточно простым способом увеличить разность населенностей δP_{S-T_0} , используя различие в населенностях состояний $|T_0\rangle$ и $|T_\pm\rangle$. Для этого можно применить 90° протонный импульс. В этом случае, после действия импульса, населенности синглет-триплетных состояний изменяются следующим образом (предполагая $P_{T_+} = P_{T_-} = P_{T_\pm}$):

$$\begin{aligned}
 P'_S &= P_S \\
 P'_{T_0} &= \frac{P_{T_+} + P_{T_-}}{2} = P_{T_{\pm}} \quad , \\
 P'_{T_{\pm}} &= \frac{P_{T_0}}{2} + \frac{P_{T_+} + P_{T_-}}{4} = \frac{P_{T_0}}{2} + \frac{P_{T_{\pm}}}{2}
 \end{aligned}
 \tag{41}$$

где штрихом обозначены населенности синглет-триплетных состояний после действия 90° импульса по протонному каналу. Так, населенность синглетного состояния после действия импульса не меняется (поскольку синглетное состояние инвариантно относительно вращений), в то время как населенность центрального триплетного состояния меняется. Так, до действия импульса $\delta P_{S-T_0} = P_S - P_{T_0}$, в то время как после действия импульса $\delta P'_{S-T_0} = P_S - P_{T_{\pm}}$. Предполагая, что $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешивание протекает более эффективно, чем смешивание состояний $|S\rangle - |T_{\pm}\rangle$, следует ожидать, что $\delta P'_{S-T_0}$ будет существенно больше, чем δP_{S-T_0} , что приведет к более эффективной поляризации ядер ^{15}N .

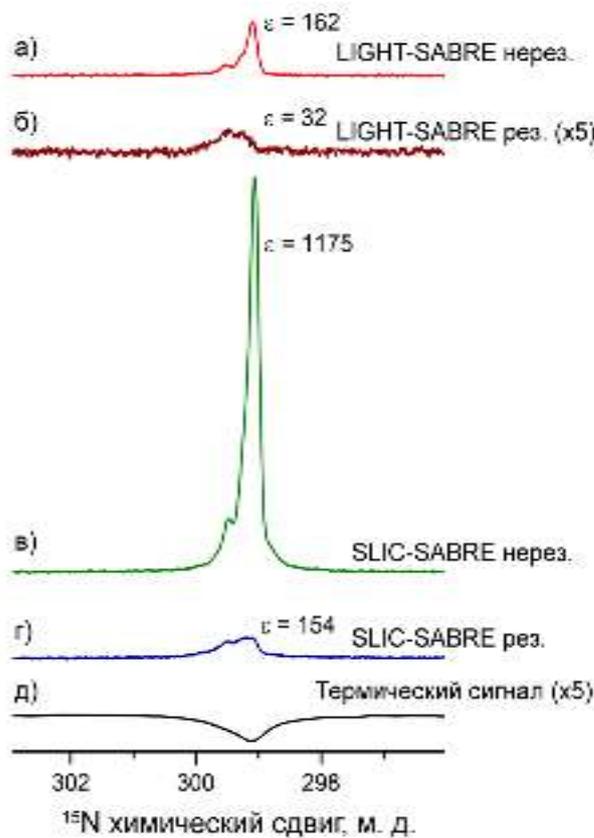


Рисунок 17. Сравнение импульсных последовательностей, используемых для переноса поляризации на ядра ^{15}N . Импульсные последовательности показаны на рис. 12. Схема LIGHT-SABRE с: а) нерезонансным возбуждением ядер ^{15}N , б) резонансным возбуждением ядер ^{15}N (сигнал умножен на 5 по вертикальной оси). Схема SLIC-SABRE (с дополнительным 90° протонным импульсом, прикладываемым перед переносом поляризации) с: в) нерезонансным возбуждением ядер ^{15}N , г) резонансным возбуждением ядер ^{15}N . д) Равновесный (термический) сигнал ядер ^{15}N , полученный после 256 накоплений сигнала, показан в качестве эталонного сигнала (сигнал умножен на 5 по вертикальной оси). Параметры эксперимента: $\nu_1^N = 10$ Гц, $\delta\nu^N = -14$ Гц (при нерезонансном возбуждении ядер ^{15}N), $n = 50$, $t_d = 500$ мс, $t_{cw} = 39$ мс. Использовался образец с ^{15}N -меченым дейтерированным пиридином (^{15}N -Py-d₅) концентрации $[S] = 95$ мМ и с катализатором концентрации $[C] = 7$ мМ.

Для того, чтобы проверить этот эффект экспериментально, нами дополнительно были проведены два эксперимента (с нерезонансным и резонансным возбуждением ядер ^{15}N), включающих в импульсную последовательность переноса поляризации дополнительный 90° импульс по протонному каналу. Как показано на рис. 17в, 17г, усиление сигнала ядер ^{15}N в этом случае существенно увеличивается, приблизительно в 7 раз для нерезонансной и

резонансной схемы. Такое существенное увеличение эффективности импульсной последовательности после внедрения 90° протонного импульса является индикатором того, что эффективное $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешивание действительно происходило в исследуемом образце. Кроме того, сравнение импульсных последовательностей позволяет заключить, что применение 90° протонного импульса представляет собой эффективный способ для восстановления ненулевой разности населенностей между состояниями $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$. Следует заметить, что получаемый с гиперполяризацией ^{15}N спектр уширен и имеет нелоренцевую форму линии. Такая форма линии возникает в результате химического обмена дейтронов в орто-положении ароматического кольца пиридина с молекулярным водородом в растворе, что приводит к формированию трех изотопомеров пиридина с D-D, H-D и H-H ядрами в орто-положении ароматического кольца [98]. Поскольку каждый изотопимер представляет собой разную спиновую систему, спектральная форма линии становится более сложной и содержит несколько компонент. Однако сигнал полностью дейтерированного пиридина в спектре обладает наибольшей интенсивностью.

Повышение коэффициента усиления ε в 7 раз после внедрения 90° протонного импульса позволило оценить населенности синглет-триплетных состояний в молекулярном водороде в исследуемом образце. Так, при расчете мы делаем два предположения: (I) усиление сигнала пропорционально разности населенностей $|S\rangle - |T_0\rangle$ в молекулярном водороде, δP_{S-T_0} ; (II) населенности состояний $|T_{\pm}\rangle$ после синглет-триплетной конверсии не меняются и равны населенностям состояний $|T_{\pm}\rangle$ в газообразном водороде, $P_{T_{\pm}} = 0.05$ (что соответствует использованному эксперименте параводороду с обогащением 85%). Так, если обозначить $P_S = x$, тогда до 90° протонного импульса $P_{T_0} = 0.9 - x$. После 90° протонного импульса имеем $P'_S = P_S = x$ и $P'_{T_0} = P_{T_{\pm}} = 0.05$, отсюда:

$$\frac{\delta P'_{S-T_0}}{\delta P_{S-T_0}} = \frac{x-0.05}{2x-0.9} \approx 7 \Rightarrow x \approx 0.48. \quad (42)$$

Таким образом, около 48% молекулярного водорода в растворе находилось в синглетном состоянии $|S\rangle$, около 42% в состоянии $|T_0\rangle$ и 5% в каждом из состояний $|T_{\pm}\rangle$, что приводило к достаточно малой разности населенностей $\delta P_{S-T_0} = 6\%$. После прикладывания протонного импульса отмеченная разность существенно возросла, $\delta P'_{S-T_0} = 43\%$.

Поскольку 90° импульс по протонному каналу существенно повышает усиление ЯМР сигнала ядер ^{15}N в методе SABRE, нами было проведено более подробное экспериментальное изучение синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. Для этого мы использовали схему с нерезонансным РЧ возбуждением ядер ^{15}N , в которой варьировалась длина импульса по протонному каналу (рис. 18а), благодаря чему нами была

получена зависимость усиления сигнала ε ядер ^{15}N от угла поворота протонной намагниченности φ (нутационная зависимость), показанная на рис. 18б. Для того, чтобы определить, какой функцией должна описываться зависимость усиления ε от угла поворота φ , требовалось определить, как трансформируются населенности синглет-триплетных состояний после действия импульса с углом поворота φ . Закон преобразования населенностей может быть получен по матричным элементам D-матриц Вигнера [27], отвечающим моментам равным нулю (для синглетного состояния) и единице (для триплетных состояний), что приводит к следующему результату:

$$\begin{aligned} P_S(\varphi) &= P_S \\ P_{T_0}(\varphi) &= P_{T_{\pm}} \sin^2 \varphi + P_{T_0} \cos^2 \varphi \\ P_{T_{\pm}}(\varphi) &= \frac{\sin^2 \varphi}{2} P_{T_0} + \frac{1 + \cos^2 \varphi}{2} P_{T_{\pm}} \end{aligned} \quad (43)$$

Уравнение (43) представляет собой обобщение формулы (41) на случай произвольного угла поворота протонной намагниченности φ . Поскольку усиление сигнала ядер ^{15}N пропорционально разности населенностей между синглетным и центральным состоянием, имеем следующее выражение:

$$\varepsilon(\varphi) \propto P_S(\varphi) - P_{T_0}(\varphi) = P_S - \frac{P_{T_0} + P_{T_{\pm}}}{2} - \left(\frac{P_{T_0} - P_{T_{\pm}}}{2} \right) \cos 2\varphi \Rightarrow \varepsilon(\varphi) = A - B \cos 2\varphi, \quad (44)$$

где A, B – положительные постоянные, которые могут быть определены из фитирования экспериментальной нутационной зависимости. Так, максимум усиления $\varepsilon(\varphi)$ достигается при углах поворота φ равных $90^\circ, 270^\circ$ и т.д., а минимум – при углах φ равных $0^\circ, 180^\circ$ и т.д. Кроме того, для максимального и минимального усиления сигнала верно следующее: $\varepsilon_{max} = A + B \propto \delta P'_{S-T_0}$, $\varepsilon_{min} = A - B \propto \delta P_{S-T_0}$. Таким образом, отношение максимального и минимального усиления сигнала может быть использовано для количественного определения эффективности $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешивания в молекулярном водороде:

$$\frac{\varepsilon_{max}}{\varepsilon_{min}} = \frac{\delta P'_{S-T_0}}{\delta P_{S-T_0}}. \quad (45)$$

В данном разделе работы нами подробным образом исследуется синглет-триплетная конверсия в молекулярном водороде, индуцированная снятием магнитной эквивалентности гидридных ядер ^1H в каталитическом комплексе за счет спин-спиновых взаимодействий с ядрами ^{15}N субстрата. Так, гидридные ядра в комплексе обладают сильной магнитной неэквивалентностью, т.е. существенным отличием в константах взаимодействий, как показано на рис. 11: $J_{A'M} = J_{AM'} = 0$ и $J_{AM} = J_{A'M'} = -20$ Гц. Это приводит к возникновению ненулевой разности ларморовских частот ядер ^1H в каталитическом комплексе: $\Delta = \frac{|J_{AM} - J_{A'M}|}{2} = 10$ Гц, благодаря чему на катализаторе происходит синглет-триплетная конверсия. Так, мы исследовали эффект снятия магнитной эквивалентности за счет

варьирования доли ядер ^{15}N в образце, обозначенной как $\eta_{^{15}\text{N}}$. Для этого использовалась смесь субстратов ^{15}N -Py-d₅ и ^{14}N -Py-d₅ с разным процентным соотношением между ними (квадрупольные ядра ^{14}N не приводят к снятию магнитной эквивалентности ядер ^1H в комплексе, поскольку константы спин-спиновых взаимодействий с ними равны нулю).

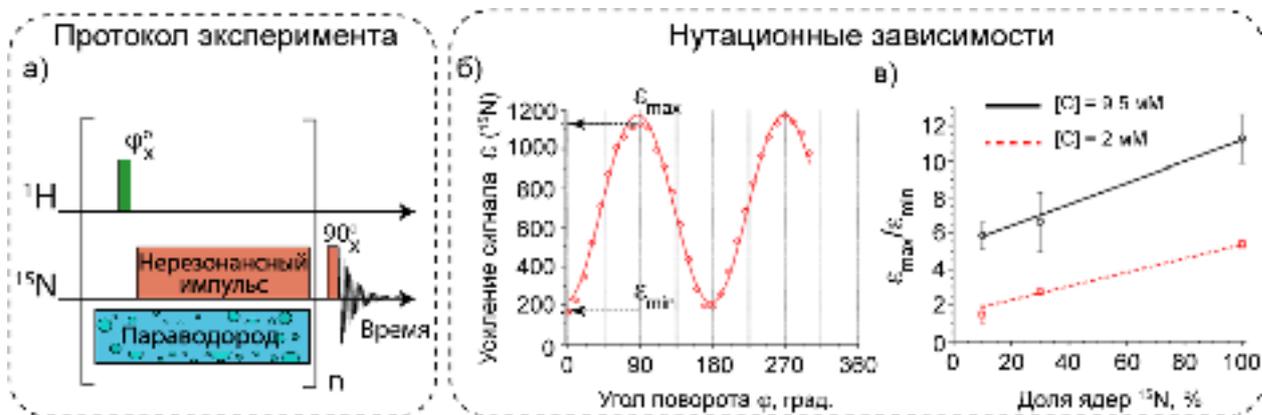


Рисунок 18. Экспериментальное исследование синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. а) Протокол эксперимента с нерезонансным возбуждением ядер ^{15}N , в котором по протонному каналу используется импульс с углом поворота φ . б) Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N от угла поворота протонной намагниченности φ . Для фитирования (сплошная линия) использовалась функция $A - B\cos 2\varphi$. Параметры эксперимента: $\nu_1^{\text{N}} = 10$ Гц, $\delta\nu^{\text{N}} = -14$ Гц, $n = 50$, $t_d = 500$ мс, $t_{\text{cw}} = 39$ мс. Использовался образец с ^{15}N -меченым дейтерированным пиридином (^{15}N -Py-d₅) концентрации $[S] = 95$ мМ и с катализатором концентрации $[C] = 7$ мМ. в) Зависимость отношения усиления $\frac{\epsilon_{\text{max}}}{\epsilon_{\text{min}}}$ от доли ядер ^{15}N в смеси ^{15}N и ^{14}N пиридина, полученная для двух разных концентраций катализатора: $[C] = 2$ мМ (красные квадраты) и $[C] = 9.5$ мМ (черные круги). Полная концентрация субстрата была фиксирована и равна 190 мМ (полная концентрация ^{15}N -Py-d₅ и ^{14}N -Py-d₅). Растворы были приготовлены с добавлением AgPF_6 .

На рис. 18в показана зависимость отношения максимального и минимального усиления сигнала ядер ^{15}N , $\frac{\epsilon_{\text{max}}}{\epsilon_{\text{min}}}$, от доли ядер ^{15}N в образце (мы использовали три значения $\eta_{^{15}\text{N}} = 10\%$, 30% и 100%) при разных концентрациях катализатора $[C]$. В проведенных экспериментах была фиксирована полная концентрация субстрата (сумма концентраций ^{15}N -Py-d₅ и ^{14}N -Py-d₅) равная 190 мМ для того, чтобы определить ϵ_{min} с достаточным отношением сигнала к шуму, особенно в случае малой доли ядер ^{15}N в образце ($\eta_{^{15}\text{N}} = 10\%$), когда сигнал ядер ^{15}N в спектре ЯМР достаточно слабый. Так, эффект снятия магнитной эквивалентности может быть значительным даже при проведении экспериментов с малой концентрацией катализатора $[C]$. Отношение $\frac{\epsilon_{\text{max}}}{\epsilon_{\text{min}}}$ возрастает с единицы (при $\eta_{^{15}\text{N}} = 10\%$) до пяти по мере увеличения концентрации ядер ^{15}N (при $\eta_{^{15}\text{N}} = 100\%$). При более высоких концентрациях катализатора в синглет-триплетную конверсию начинают давать вклад и другие механизмы (например, снятие химической эквивалентности в комплексах с молекулой метанола в качестве лиганда), что следует из

$\frac{\varepsilon_{max}}{\varepsilon_{min}} = 5$ при $\eta_{15N} = 10\%$. Даже в этом случае снятие магнитной неэквивалентности значительно влияет на синглет-триплетную конверсию, поскольку $\frac{\varepsilon_{max}}{\varepsilon_{min}}$ увеличивается приблизительно в два раза при $\eta_{15N} = 100\%$. Так, $\frac{\varepsilon_{max}}{\varepsilon_{min}} > 10$ при высокой концентрации катализатора и $\eta_{15N} = 100\%$. Таким образом, вклад в синглет-триплетную конверсию, индуцированный снятием магнитной эквивалентности ядер ^1H в комплексе за счет ^1H - ^{15}N спин-спиновых взаимодействий, является значительным. Кроме того, синглет-триплетная конверсия существенно влияет на получаемые в сильном магнитном поле усиления сигнала ядер ^{15}N .

В связи с этим, становится важным изучить, каким образом усиление сигнала зависит от доли ядер ^{15}N в образце. Экспериментальные данные, показанные на рис. 18в не дают ответ на этот вопрос в полной мере, поскольку нами рассматривалось относительное усиление сигнала, $\frac{\varepsilon_{max}}{\varepsilon_{min}}$, но не абсолютное значение усиления ε . Кроме того, эксперименты SABRE в сильных магнитных полях не совсем подходят для этих целей, поскольку импульсные последовательности были оптимизированы для комплекса переноса поляризации, содержащего два ядра ^{15}N , в то время как при низком содержании ^{15}N -Py-d₅ формируются только комплексы с одним ядром ^{15}N (при низком значении η_{15N} долей комплексов с двумя ядрами ^{15}N можно пренебречь). Оптимальные параметры РЧ поля для комплексов с одним и двумя ядрами ^{15}N отличаются, вследствие чего максимум коэффициента усиления ε в них достигается при несколько разных значениях ν_1^N и $\delta\nu^N$. По этой причине прямое сравнение абсолютного усиления сигнала ε , полученного при разной доле ядер ^{15}N в образце, затруднено. Эту проблему можно обойти, если проводить эксперименты по ядерной гиперполяризации в полях ультраслабого диапазона, в которых ядра ^1H и ^{15}N переходят в режим сильной связи (метод SABRE-SHEATH). Важно заметить, что в полях ультраслабого диапазона разностью химических сдвигов ядер ^1H в комплексе можно пренебречь, а потому нарушение симметрии (и соответствующая ей синглет-триплетная конверсия) протекает только за счет снятия магнитной эквивалентности. За счет этого вкладом в синглет-триплетную от промежуточных комплексов в ультраслабых магнитных полях можно пренебречь (в то время как в сильных магнитных полях они существенно влияют на конверсию). В ультраслабых магнитных полях нет прямой возможности определить населенности синглет-триплетных состояний в водороде, поскольку отсутствует возможность прикладывать импульсы РЧ поля по протонному каналу. Несмотря на это, имеется возможность измерения коэффициента усиления ε в широком диапазоне магнитных полей.

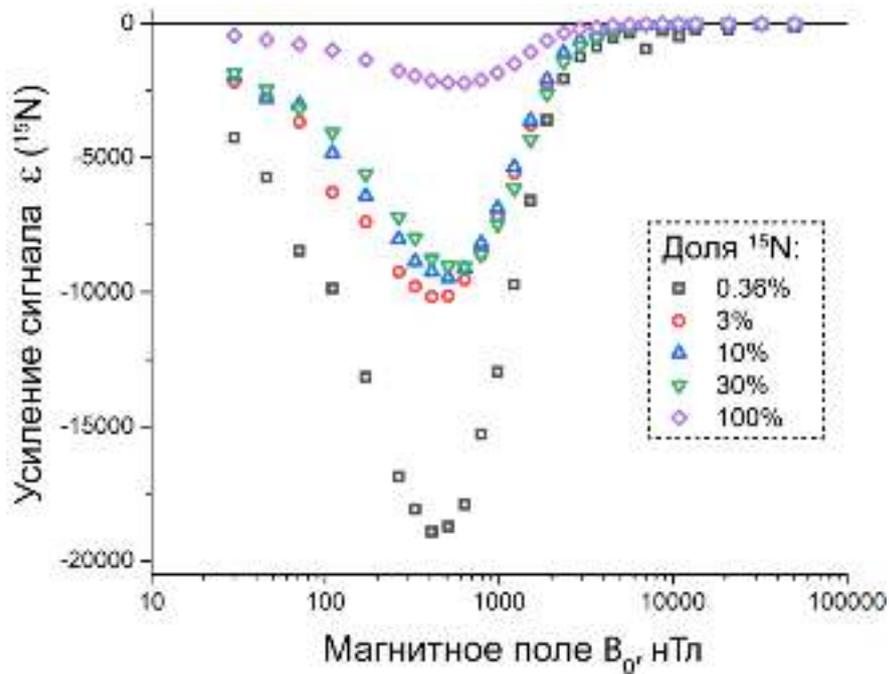


Рисунок 19. Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N от величины магнитного поля B_0 в ультраслабом диапазоне ($5 \text{ нТл} < B_0 < 0.1 \text{ мТл}$), полученная при разной доле ядер ^{15}N в образце. Полная концентрация субстрата (^{15}N -Py-d₅ и ^{14}N -Py-d₅) была фиксирована и равна 40 мМ. Концентрация катализатора была фиксирована $[C] = 2 \text{ мМ}$. Образцы готовились без добавления AgPF₆. Эксперименты были проведены к.ф.-м.н. Козиненко В. П.

Сравнение магнитополевых зависимостей усиления сигнала ядер ^{15}N при разных значениях доли этих ядер в образце (полная концентрация ^{15}N -Py-d₅ и ^{14}N -Py-d₅ была фиксирована) показано на рис. 19. Так, поляризация ядер ^{15}N монотонно возрастала по мере уменьшения доли ядер ^{15}N в образце. Кроме того, следует отметить, что позиция максимума в магнитополевой зависимости поляризации также зависела от доли ядер ^{15}N , поскольку комплекс переноса поляризации содержал либо два ядра ^{15}N (высокая концентрация ядер ^{15}N), либо одно ядро ^{15}N (низкая концентрация ядер ^{15}N), либо образовывалась смесь двух этих комплексов (промежуточная концентрация ядер ^{15}N). В каждом случае спиновая система таких комплексов была различной, а потому и оптимальная величина магнитного поля также зависела от доли ядер ^{15}N . Мы также относим эффект снижения усиления сигнала при повышении доли ядер ^{15}N к синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде, индуцированной спин-спиновыми взаимодействиями с ядрами ^{15}N в комплексе. Спин-спиновые взаимодействия индуцируют перенос спинового порядка параводорода на ядра ^{15}N , но в то же время приводят к синглет-триплетной конверсии на каталитическом комплексе (например, см. условие АПУ (13), которое одновременно с поляризацией ядра ^{15}N приводит к генерации ортоводорода в состоянии $|T_{-}\rangle$). Таким образом, детальное изучение механизма синглет-триплетной конверсии в ультраслабых магнитных полях представляет собой сложную задачу, поскольку в дополнение к не зависящему от

магнитного поля $|S\rangle - |T_0\rangle$ смешиванию добавляется зависящее от поля смешивание состояний в АПУ: $|S\rangle - |T_-\rangle$, либо $|S\rangle - |T_+\rangle$, в зависимости от спиновой системы комплекса. По этой причине при высоких концентрациях ядер ^{15}N параводород эффективно конвертировался в термически поляризованный водород H_2 , который не приводил к усилению ЯМР сигнала. В то же время при низком содержании изотопов ^{15}N источник гиперполяризации – синглетный спиновый порядок параводорода, сохранялся в течение более длительного времени, и потому наблюдались более высокие усиления ЯМР сигнала ядер ^{15}N . Так, наши рассуждения позволяют объяснить, почему усиление сигнала ядер ^{15}N , получаемое с помощью метода SABRE-SHEATH, столь велико (порядка 30 000), когда эксперимент проводится на естественном содержании изотопов ^{15}N (естественное содержание изотопа ^{15}N составляет 0.36 %) [123].

Заключение раздела 3.1.

Таким образом, синглет-триплетная конверсия в молекулярном водороде, протекающая за счет обратимого взаимодействия молекулярного водорода с комплексом переноса поляризации, играет большую роль в экспериментах SABRE. В силу особенностей спиновой динамики в комплексе, переходы между синглетным и триплетными состояниями водорода в нем становятся разрешенными. Важной особенностью такого процесса конверсии является ее селективность по отношению к одному из триплетных состояний, а именно к центральному триплетному состоянию, вследствие чего формируется ортоводород с неравновесным распределением населенностей триплетных уровней. Формирование поляризованного ортоводорода может быть обнаружено в экспериментах по ядерной гиперполяризации SABRE в сильном магнитном поле с дополнительно приложенным импульсом по протонному каналу в импульсной последовательности переноса поляризации. На основе таких экспериментов можно оценить населенности синглет-триплетных состояний в молекулярном водороде в исследуемом образце. Так, дополнительный импульс по протонному каналу в некоторых случаях повышал усиление сигнала ядер ^{15}N более чем на порядок величины. Следовательно, проведенное детальное рассмотрение синглет-триплетной конверсии обусловлено не просто теоретическим интересом, но важной практической задачей для оптимизации метода SABRE и получения высоких уровней поляризации. Кроме того, на синглет-триплетную конверсию существенно влияют ядра ^{15}N молекулы субстрата, благодаря которым между гидридными ядрами ^1H в комплексе происходит снятие магнитной эквивалентности. Этот эффект оказался особенно важным в ультраслабых магнитных полях, где усиление сигнала уменьшалось по мере увеличения доли ядер ^{15}N в образце. Это обусловлено тем, что в

образце растворяется ограниченное количество параводорода, источника поляризации, количество которого затем быстро уменьшается, если концентрация поляризуемых ядер ^{15}N велика. Следовательно, конверсия параводорода в ортоводород в экспериментах ИППЯ и SABRE представляет собой очень важный процесс, который необходимо учитывать при проведении гиперполяризации ядер.

3.2. Поляризации ядер методом SABRE в сильных магнитных полях за счет адиабатического прохождения АПУ

Перенос поляризации в методе SABRE основан на том, что при специальной оптимизации внешних условий (например, величины магнитного поля, частоты или амплитуды РЧ полей) в рассматриваемой спиновой системе возникают антипересечения уровней энергии (АПУ). Так, перенос поляризации может происходить по неадиабатическому механизму, когда спиновая система быстро перемещается в область АПУ. Это приводит к возникновению когерентностей в базисе адиабатических состояний, вследствие чего населенности адиабатических состояний начинают осциллировать. В подавляющем большинстве экспериментов SABRE перенос поляризации протекает именно неадиабатическим образом, например, при барботировании образца параводородом в фиксированном ультраслабом магнитном поле или при использовании РЧ импульсов постоянной амплитуды для переноса поляризации в сильном поле. Напротив, перенос поляризации адиабатическим образом происходит за счет того, что область АПУ проходится достаточно медленно, вследствие чего населенности уровней энергии следуют за медленно меняющимися состояниями гамильтониана. Медленное прохождение области АПУ можно осуществить, если достаточно медленно менять некоторый внешний параметр, например, внешнее магнитное поле, частоту или амплитуду прикладываемых РЧ полей. Адиабатические процессы активно применяются во многих областях магнитного резонанса, например, для быстрой спиновой инверсии в спектроскопии ЯМР и ЭПР [124, 125], конверсии намагниченности в долгоживущие спиновые состояния [86, 126], а также для переноса поляризации в методе ИППЯ с гидрированием [87, 95, 122, 127]. Таким образом, адиабатические процессы позволяют точным образом управлять состояниями ядерных спинов. Несмотря на активное развитие адиабатических процессов в разных областях магнитного резонанса, их подробное изучение и оптимизация до сих пор не были проведены в контексте переноса поляризации методом SABRE, и в настоящее время представлено всего несколько работ, посвященных этой теме [98, 128]. Это связано с тем, что в методе SABRE протекает химическая реакция обратимого обмена параводорода и субстрата с каталитическим комплексом, вследствие чего из-за химической динамики

рассмотрение адиабатических процессов существенно усложняется. В настоящем разделе мы подробным образом исследуем возможности адиабатических процессов для переноса поляризации на гетероядерные спины методом SABRE в сильных магнитных полях.

Для этого в качестве субстрата для экспериментов SABRE нами был выбран ^{15}N -меченый дейтерированный пиридин (^{15}N -Py- d_5), а в качестве основного комплекса переноса поляризации рассматривался комплекс $[\text{Ir}(\text{H})_2\text{IMes}(\text{Py})_3]$, показанный на рис. 11. Спиновая система такого комплекса рассматривалась как спиновая система $AA'MM'$, где индекс А относится к химически эквивалентным гидридным ядрам ^1H , а индекс М – к ядрам ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Нами исследовался образец с концентрацией 70 мМ ^{15}N -Py- d_5 , используемого в качестве субстрата, и 2 мМ предкаталитического комплекса $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})\text{IMes}]$, а в качестве растворителя был выбран дейтерированный метанол (CD_3OD , объем растворителя был равен 600 мкл). Во всех экспериментальных ЯМР исследованиях давление параводорода было равно 2 бар., а температура образца была равна 25 °С, если не оговорено обратное.

3.2.1. Протоколы экспериментов SABRE

Для переноса поляризации методом SABRE на ядра ^{15}N в сильных магнитных полях были использованы экспериментальные протоколы, показанные на рис. 20. Импульсная последовательность, показанная на рис. 20а, представляет собой импульсную последовательность SLIC-SABRE (см. рис. 12в), в которой РЧ импульс постоянной амплитуды по каналу ядер ^{15}N заменен на РЧ импульс, амплитуда которого убывает от некоторого начального значения $v_1^N(0)$ до нуля в течение времени t_r . Таким образом, нами рассматривается импульс с переключаемой амплитудой по каналу ядер ^{15}N для того, чтобы исследовать адиабатический перенос поляризации в методе SABRE. В простейшем случае нами использовался линейный профиль переключения амплитуды РЧ поля $v_1^N(t)$, однако в некоторых экспериментах нами также производилась оптимизация профиля переключения. Как и в случае импульсной последовательности SLIC-SABRE с импульсом постоянной амплитуды, перенос поляризации происходит за счет обмена населенностями в АПУ (20а) – (20г), использующими разность населенностей состояний $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$ в молекулярном водороде, $\delta P_{S-T_0} = P_S - P_{T_0}$. Поскольку при проведении экспериментов SABRE в сильных магнитных полях в молекулярном водороде протекает синглет-триплетная конверсия, отмеченная разность населенностей δP_{S-T_0} мала. По этой причине перед прикладыванием импульса по каналу ядер ^{15}N , в рассматриваемой импульсной последовательности также прикладывается 90° импульс по протонному каналу. Вследствие этого источником

поляризации становится разность населенностей $\delta P'_{S-T_0} = P_S - P_{T_{\pm}}$ (см. выражение (41)), которая существенно больше, чем δP_{S-T_0} , как это было показано в предыдущей главе работы, и метод SLIC-SABRE остается эффективным даже в случае протекающей синглет-триплетной конверсии.

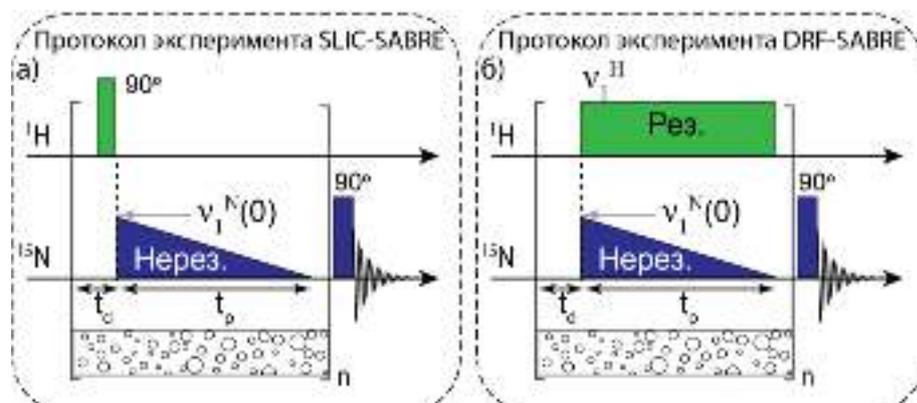


Рисунок 20. Протокол экспериментов SABRE, основанных на адиабатическом переносе поляризации на ядра ^{15}N субстрата в сильном магнитном поле. а) Импульсная последовательность SLIC-SABRE с ^{15}N РЧ импульсом, амплитуда которого зависит от времени. Перед ^{15}N РЧ импульсом дополнительно прикладывается 90° импульс по протонному каналу для подавления эффектов синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. б) Импульсная последовательность DRF-SABRE. Вместе с ^{15}N РЧ импульсом прикладывается постоянный (резонансный) РЧ импульс амплитуды v_1^H по протонному каналу. Импульсы РЧ поля прикладываются многократно, n – количество импульсов, t_d – временная задержка между импульсами, t_p – длительность импульса. На последнем шаге импульсных последовательностей регистрируется продольная компонента намагниченности ядер ^{15}N и происходит запись ^{15}N ЯМР спектра.

В качестве альтернативной импульсной последовательности, остающейся эффективной в случае протекающей синглет-триплетной конверсии, мы также использовали импульсную последовательность DRF-SABRE (Double RF), показанную на рис. 20б. В этом случае вместо 90° импульса по протонному каналу используется РЧ импульс постоянной амплитуды v_1^H , который прикладывается одновременно с РЧ импульсом по каналу ядер ^{15}N . Протонный импульс выбирается резонансным по отношению к гидридным ядрам ^1H в комплексе переноса поляризации. Первоначально импульсная последовательность с двухчастотным РЧ возбуждением (ядер ^1H и ^{13}C) была применена для переноса поляризации в сильных магнитных полях в методе ИППЯ с гидрированием. А. Правдивцевым и др. [95] было показано, что в этом случае источником поляризации служит разность населенностей состояний $|S\rangle$ и $|T_{\pm}\rangle$ в молекулярном водороде (анализ был проведен для системы из трех спинов), вследствие чего ожидалось, что импульсная последовательность DRF-SABRE также должна быть устойчива к синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. Однако более подробный теоретический анализ

спиновой динамики для рассматриваемой спиновой системы комплекса AA'MM' приведен в следующей главе работы. Отметим, что во всех рассматриваемых импульсных последовательностях РЧ импульс по каналу ядер ^{15}N выбирался нерезонансным по отношению к ядрам ^{15}N субстрата, связанного с комплексом, для генерации продольной намагниченности ядер ^{15}N . На финальном шаге импульсной последовательности ЯМР сигнал ядер ^{15}N регистрировался 90° импульсом. Также во всех случаях рассматриваемые импульсные последовательности прикладывались многократно циклами переноса поляризации для увеличения получаемых уровней ^{15}N поляризации.

3.2.2. Теоретический анализ спиновой динамики

1) Импульсная последовательность SLIC-SABRE

Рассмотрим импульсную последовательность SLIC-SABRE, в которой используется ^{15}N РЧ импульс с переключаемой амплитудой $v_1^N(t)$. Выберем начальную амплитуду импульса $v_1^N(0)$ достаточно большой таким образом, чтобы условия АПУ (20а), (20г) не выполнялись (мы предполагаем, что $J_{HH} < 0$ и $|J_{NN}| \ll |J_{HH}|$, а потому только эти условия АПУ могут быть удовлетворены). В то же время будем предполагать, что резонансная отстройка ^{15}N РЧ поля фиксирована во времени и равна δv^N . Выберем δv^N так, чтобы в момент переключения амплитуды $v_1^N(t)$ до нулевого значения, условия АПУ также не выполнялись. Для этого следует выбрать δv^N и $v_1^N(0)$ следующим образом:

$$\begin{cases} 0 < |\delta v^N| < |J_{HH}| - |J_{NN}| \\ v_1^N(0) > |J_{HH}| + |J_{NN}| \end{cases} \quad (46)$$

При таком выборе δv^N и $v_1^N(0)$ гарантируется, что в некоторый момент времени при уменьшении амплитуды РЧ поля по каналу ядер ^{15}N возникнут АПУ (20а), (20г). Если изменение амплитуды РЧ поля от значения $v_1^N(0)$ до 0 происходит достаточно медленно, тогда перенос поляризации за счет прохождения области АПУ можно считать адиабатическим. Для этого требуется, чтобы скорость изменения амплитуды ^{15}N РЧ поля была существенно меньше ларморовской частоты прецессии ядер ^{15}N вокруг направления

эффективного магнитного поля, т.е. $\frac{dv_1^N(t)}{dt} \ll (v_{eff}^N(t))^2$, где $v_{eff}^N(t) = \sqrt{(v_1^N(t))^2 + (\delta v^N)^2}$.

Если это условие выполняется, тогда можно считать, что в каждый момент времени ядерные спины ^{15}N квантованы на направление медленно меняющегося эффективного магнитного поля [129] (рис. 8в), которое в конечный момент времени имеет только продольную компоненту, поскольку амплитуда РЧ поля становится равной нулю (при $\delta v^N \neq 0$). Тогда вся приобретенная за счет прохождения АПУ поляризация конвертируется в продольную поляризацию, обмен которой между комплексом и субстратом в сильном

магнитном поле происходит эффективным образом. Предполагая полный обмен населенностями после прохождения области АПУ, продольная компонента поляризации ядер ^{15}N может быть вычислена следующим образом:

$$|P_z|_{max}^{ad} = \frac{P_S' - P_{T_0}'}{2} = \frac{P_S - P_{T_{\pm}}}{2} \approx \frac{1}{4}, \quad (47)$$

где P_S' , P_{T_0}' - населенности синглет-триплетных состояний ядер ^1H после действия 90° протонного импульса; P_S , $P_{T_{\pm}}$ - населенности синглет-триплетных состояний до действия импульса. Так, в выражении (47) мы предполагали, что молекулярный водород в растворе описывается антифазным спиновым порядком (40), т.е. $P_S = P_{T_0} = \frac{1}{2}$, $P_{T_{\pm}} = 0$. Обмен населенностями при адиабатическом прохождении области АПУ также показан на рис. 21.

В то же время, если использовать ^{15}N РЧ импульс постоянной амплитуды ν_1^N (неадиабатический процесс), тогда эффективное поле в ВСО имеет как продольную, так и поперечную компоненту (рис. 8в). Однако химический обмен возможен только продольной компонентой намагниченности, которая (предполагая полный обмен населенностями в АПУ) может быть найдена следующим образом:

$$|P_z|_{max}^{nad} = \frac{P_S - P_{T_{\pm}}}{2} \frac{\delta\nu^N}{\sqrt{(\nu_1^N)^2 + (\delta\nu^N)^2}} < |P_z|_{max}^{ad}. \quad (48)$$

Таким образом, поляризация, приобретенная в адиабатическом процессе, оказывается больше, чем в неадиабатическом. Этот эффект обусловлен тем, что при адиабатическом переключении амплитуды РЧ поля до нулевого значения ядерная намагниченность полностью конвертируется в продольную намагниченность, в то время как если использовать импульс фиксированной амплитуды, только некоторая часть этой намагниченности является продольной. Кроме более высокой эффективности, к преимуществу адиабатического подхода можно также отнести отсутствие необходимости точной оптимизации амплитуды РЧ импульса (которая существенно влияет на эффективность метода, как показано на рис. 16б). Так, требуется лишь, чтобы начальная амплитуда импульса удовлетворяла условию (46), что может быть выполнено без трудоемкой экспериментальной оптимизации.

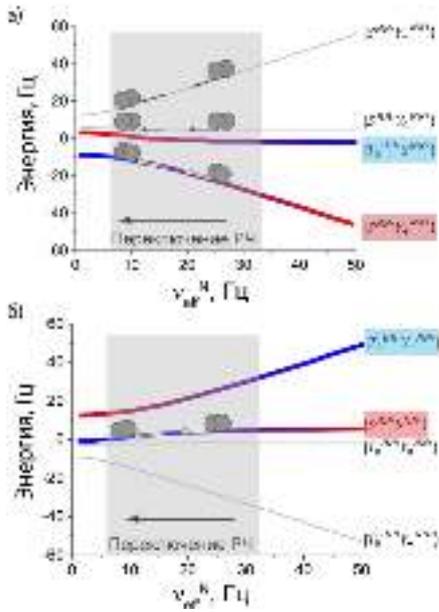


Рисунок 21. Корреляционная диаграмма уровней энергии в методе SLIC-SABRE с переключаемым РЧ полем по каналу ядер ^{15}N . а) Обмен населенностями в блоке антисимметричных состояний $\{|T_0^{HH'} S^{NN'}\rangle, |S^{HH'} Y_+^{NN'}\rangle, |S^{HH'} Y_0^{NN'}\rangle, |S^{HH'} Y_-^{NN'}\rangle\}$ после прохождения АПУ; б) Обмен населенностями в блоке симметричных состояний $\{|S^{HH'} S^{NN'}\rangle, |T_0^{HH'} Y_+^{NN'}\rangle, |T_0^{HH'} Y_0^{NN'}\rangle, |T_0^{HH'} Y_-^{NN'}\rangle\}$ после прохождения АПУ. Симметрия определяется по отношению к одновременной перестановке спинов протонов и ядер азота в спиновой системе $AA'MM'$. При расчете населенностей диабатических состояний мы предполагали, что молекулярный водород описывается антифазным спиновым порядком (40). Одним шариком на диаграмме обозначена населенность, равная $\frac{1}{16}$.

2) Импульсная последовательность DRF-SABRE

Рассмотрим основные особенности переноса поляризации на гетероядерные под действием импульсной последовательности DRF-SABRE. Для начала рассмотрим случай, когда РЧ поле по каналу ядер ^{15}N постоянно во времени и имеет фиксированную амплитуду ν_1^N . Гамильтониан под действием двойного РЧ возбуждения ядерных спинов в комплексе (^1H и ^{15}N) может быть рассмотрен в дважды вращающейся системе отсчета (ДВСО), в которой ядра ^1H вращаются с частотой ν_{rf}^H протонного РЧ поля, а ядра ^{15}N - с частотой ν_{rf}^N РЧ поля по каналу ядер ^{15}N [70]. Поскольку РЧ поле по протонному каналу резонансно по отношению к гидридным ядрам ^1H в комплексе, эффективное магнитное поле ядер ^1H в ДВСО имеет только поперечную компоненту. По этой причине оказывается удобным сменить ось квантования ядер ^1H на направление РЧ поля. Аналогичным образом осуществляется смена оси квантования ядер ^{15}N вдоль направления их эффективного магнитного поля, после чего гамильтониан комплекса переноса поляризации в ДВСО принимает следующий вид:

$$\begin{aligned} \hat{H}_{\text{ДВСО}} &= \hat{H}_0 + \hat{V} \\ \hat{H}_0 &= -\nu_1^H (\hat{I}_{Hz} + \hat{I}_{H'z}) - \nu_{eff}^N (\hat{I}_{Nz} + \hat{I}_{N'z}) + J_{HH'} (\hat{I}_H \hat{I}_{H'}) + J_{NN'} (\hat{I}_N \hat{I}_{N'}), \\ \hat{V} &= -J_{NH'} \cos(\theta) (\hat{I}_{Hx} \hat{I}_{N'z} + \hat{I}_{H'x} \hat{I}_{Nz}) + J_{NH'} \sin(\theta) (\hat{I}_{Hx} \hat{I}_{N'x} + \hat{I}_{H'x} \hat{I}_{Nx}) \end{aligned} \quad (49)$$

где угол θ – угол наклона эффективного поля ядер ^{15}N , отсчитываемый относительно оси z (показан на рис. 8в). Оператор \hat{V} рассматривается в качестве малого возмущения к оператору \hat{H}_0 , который диагонален в синглет-триплетном базисе ядер ^1H и ядер ^{15}N . Синглет-триплетные функции ядер ^{15}N , квантованные на направление эффективного поля, обозначаются как $\{Y_+^{NN'}, Y_0^{NN'}, Y_-^{NN'}, S^{NN'}\}$, а волновые функции ядер ^1H , квантованные на

направление прикладываемого РЧ поля, обозначены как $\{X_+^{HH'}, X_0^{HH'}, X_-^{HH'}, S^{HH'}\}$. Дальнейший анализ можно упростить, если заметить, что полный гамильтониан (49) обладает перестановочной симметрией, соответствующей спиновой системе АА'ММ'. Так, оператор Гамильтона $\hat{H}_{\text{ДВСО}}$ коммутирует с одновременной парной перестановкой ядер НН' и NN'. Относительно этой перестановки все волновые функции могут быть выбраны либо симметричными (g), либо антисимметричными (u). Рассмотрим блок, состоящий из пяти антисимметричных (u) базисных функций

$$B(u) = \{|S^{HH'}Y_0^{NN'}\rangle, |S^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, |S^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle, |X_+^{HH'}S^{NN'}\rangle, |X_-^{HH'}S^{NN'}\rangle\}, \quad (50)$$

в котором гамильтониан $\hat{H}_{\text{ДВСО}}(u)$ имеет следующий вид:

$$\begin{pmatrix} \xi & 0 & 0 & A & -A \\ 0 & \xi - v_{eff}^N & 0 & B & -B \\ 0 & 0 & \xi + v_{eff}^N & -B & B \\ A & B & -B & \chi - v_1^H & 0 \\ -A & -B & B & 0 & \chi + v_1^H \end{pmatrix}, \quad (51)$$

где введены обозначения $\xi = -\frac{3}{4}J_{HH'} + \frac{1}{4}J_{NN'}$, $\chi = \frac{1}{4}J_{HH'} - \frac{3}{4}J_{NN'}$, $A = \frac{J_{NH'} \cos(\theta)}{2\sqrt{2}}$, $B = \frac{J_{NH'} \sin(\theta)}{4}$. В данном блоке состояний могут быть найдены три разных АПУ:

$$|S^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_+^{HH'}S^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H + |J_{HH'}| - |J_{NN'}|, \quad (52a)$$

$$|S^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_-^{HH'}S^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = -v_1^H + |J_{HH'}| - |J_{NN'}|, \quad (52b)$$

$$|S^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_-^{HH'}S^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H - |J_{HH'}| + |J_{NN'}|. \quad (52b)$$

Аналогичным образом рассматривается блок симметричных состояний, состоящий из десяти различных функций

$$B(g) = \left\{ \begin{array}{l} |S^{HH'}S^{NN'}\rangle, |X_0^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, |X_0^{HH'}Y_0^{NN'}\rangle, |X_0^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle, |X_+^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, \\ |X_+^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, |X_0^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle, |X_-^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, |X_-^{HH'}Y_0^{NN'}\rangle, |X_-^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle \end{array} \right\}. \quad (53)$$

Гамильтониан $\hat{H}_{\text{ДВСО}}(g)$ в базисе симметричных состояний имеет следующий вид:

$$\begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & -\frac{A}{\sqrt{2}} & 0 & \frac{A}{\sqrt{2}} & \frac{A}{\sqrt{2}} & 0 & -\frac{A}{\sqrt{2}} \\ 0 & \mu - v_{eff}^N & 0 & 0 & -A & B & 0 & -A & B & 0 \\ 0 & 0 & \mu & 0 & B & 0 & B & B & 0 & B \\ 0 & 0 & 0 & \mu + v_{eff}^N & 0 & B & A & 0 & B & A \\ -\frac{A}{\sqrt{2}} & -A & B & 0 & \mu - v_1^H - v_{eff}^N & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & B & 0 & B & 0 & \mu - v_1^H & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{A}{\sqrt{2}} & 0 & B & A & 0 & 0 & \mu - v_1^H + v_{eff}^N & 0 & 0 & 0 \\ \frac{A}{\sqrt{2}} & -A & B & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu + v_1^H - v_{eff}^N & 0 & 0 \\ 0 & B & 0 & B & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu + v_1^H & 0 \\ -\frac{A}{\sqrt{2}} & 0 & B & A & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu + v_1^H + v_{eff}^N \end{pmatrix}, \quad (54)$$

где введены следующие обозначения: $\lambda = -\frac{3}{4}J_{HH'} - \frac{3}{4}J_{NN'}$, $\mu = \frac{1}{4}J_{HH'} + \frac{1}{4}J_{NN'}$. В базисе симметричных состояний могут быть найдены еще 6 АПУ:

$$|S^{HH'}S^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_+^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H + |J_{HH'}| + |J_{NN'}|, \quad (55a)$$

$$|S^{HH'}S^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_-^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H - |J_{HH'}| - |J_{NN'}|, \quad (55б)$$

$$|S^{HH'}S^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_-^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = -v_1^H + |J_{HH'}| + |J_{NN'}|. \quad (55в)$$

$$|X_0^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_+^{HH'}Y_0^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H, \quad (55г)$$

$$|X_0^{HH'}Y_0^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_+^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_-^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H, \quad (55д)$$

$$|X_0^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_-^{HH'}Y_0^{NN'}\rangle, v_{eff}^N = v_1^H. \quad (55е)$$

Последний блок состояний состоит из единственной изолированной функции $|X_0^{HH'}S^{NN'}\rangle$, энергия которой равна $\frac{1}{4}J_{HH'} - \frac{3}{4}J_{NN'}$, а потому в дальнейшем анализе эта функция не рассматривается. Рассмотрим два случая, в которых молекулярный водород описывается разными спиновыми порядками.

- **Случай 1: $\hat{\rho}_{H_2} = \hat{\rho}_S$**

Сначала рассмотрим случай, когда спиновый порядок молекулярного водорода представляет собой синглетное состояние. В этом случае требуется учесть только АПУ (52а) – (52в) и (55а) – (55в). Если амплитуда протонного РЧ поля достаточно велика, то есть $v_1^H > |J_{HH'}| + |J_{NN'}|$, тогда только условия АПУ (52а), (52в), (55а), (55б) могут быть удовлетворены. Выберем параметры переключаемого РЧ поля по каналу ядер ^{15}N так, чтобы выполнялись следующие неравенства:

$$\begin{cases} v_1^N(0) > 2\sqrt{|J_{HH'}|(v_1^H + |J_{NN'}|)} \\ |v_1^H - |J_{HH'}| + |J_{NN'}|| < |\delta v^N| < v_1^H + |J_{HH'}| - |J_{NN'}| \end{cases} \quad (56)$$

тогда АПУ (52в) и (55б) можно полностью исключить из рассмотрения, поскольку условия их возникновения не могут быть удовлетворены. Таким образом, требуется учесть только АПУ (52а) и (55а), которые гарантировано возникнут по мере уменьшения амплитуды $v_1^N(t)$ до нулевого значения, если условия (56) соблюдены. Предполагая полный обмен населенностями между состояниями $|S^{HH'}Y_+^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_+^{HH'}S^{NN'}\rangle$ (условие (52а)) и $|S^{HH'}S^{NN'}\rangle \leftrightarrow |X_+^{HH'}Y_-^{NN'}\rangle$ (условие (55а)), поляризация ядер ^{15}N в адиабатическом процессе может быть вычислена следующим образом:

$$|P_z|_{max}^{ad} = \frac{P_S - P_{X_+}}{2} = \frac{2P_S - P_{T_0} - P_{T_{\pm}}}{4}, \quad (57)$$

где P_K – населенности синглет-триплетных состояний в молекулярном водороде. Для вычисления населенности состояния P_{X_+} на повернутую ось квантования была

использована формула (41). В случае чистого синглетного состояния в молекулярном водороде, согласно формуле (57), поляризация ядер ^{15}N равна $\frac{1}{2}$. Такое же значение ядерной поляризации приобретает в методе SLIC-SABRE в случае чистого синглетного состояния в молекулярном водороде, как это может быть получено из выражения (47). Таким образом, эффективность методов DRF-SABRE и SLIC-SABRE одинакова в отсутствие синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде.

• **Случай 2:** $\hat{\rho}_{\text{H}_2} = \hat{\rho}_{zz}$

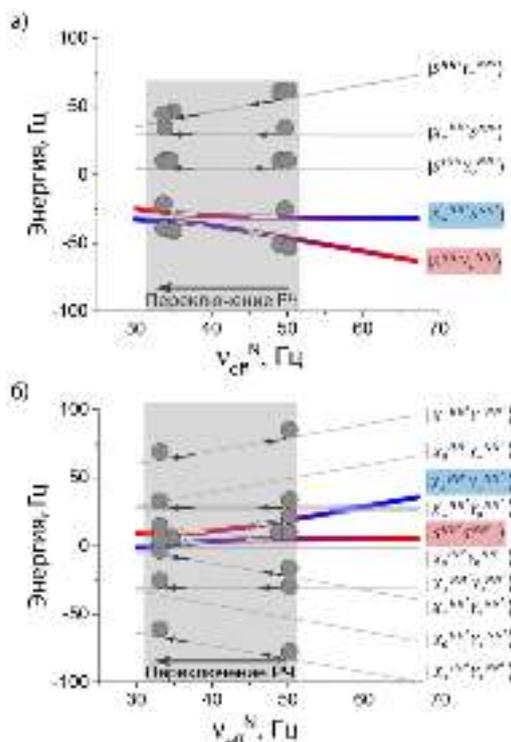


Рисунок 22. Корреляционная диаграмма уровней энергии в методе DRF-SABRE с переключаемым РЧ полем по каналу ядер ^{15}N . а) Обмен населенностями в блоке антисимметричных состояний $B(u)$ после прохождения АПУ; б) Обмен населенностями в блоке симметричных состояний $B(g)$ после прохождения АПУ. Симметрия определяется по отношению к одновременной перестановке спинов протонов и ядер азота в спиновой системе $AA'MM'$. При расчете населенностей адиабатических состояний мы предполагали, что молекулярный водород описывается антифазным спиновым порядком (40). Одним шариком на диаграмме обозначена населенность, равная $\frac{1}{16}$.

В случае, если молекулярный водород описывается антифазным спиновым порядком (40), формируемым в результате синглет-триплетной конверсии ($P_S = P_{T_0} = \frac{1}{2}$), требуется дополнительно учесть АПУ (55 г) – (55 е). Это связано с тем, что между состояниями $X_0^{HH'}$ и $X_{\pm}^{HH'}$ в этом случае возникает ненулевая разность населенностей, как это следует из выражения (41), $P_{X_{\pm}} - P_{X_0} = \frac{P_{T_0} - P_{T_{\pm}}}{2} = \frac{1}{4}$. Однако адиабатическое прохождение АПУ (55 г) – (55 е) не приводит к формированию поляризации ядер ^{15}N , а потому они могут быть исключены из рассмотрения. Корреляционная диаграмма уровней энергии при адиабатическом прохождении областей АПУ в методе DRF-SABRE показана на рис. 22. Как и в случае импульсной последовательности SLIC-SABRE, основное преимущество адиабатического переключения РЧ поля по каналу ядер ^{15}N заключается в том, что в этом случае вся приобретенная поляризация оказывается продольной. Напротив, если использовать РЧ импульс постоянной амплитуды по каналу ^{15}N , только часть

приобретенной ^{15}N поляризации является продольной, по аналогии с выражением (48), что приводит к меньшей эффективности импульсной последовательности.

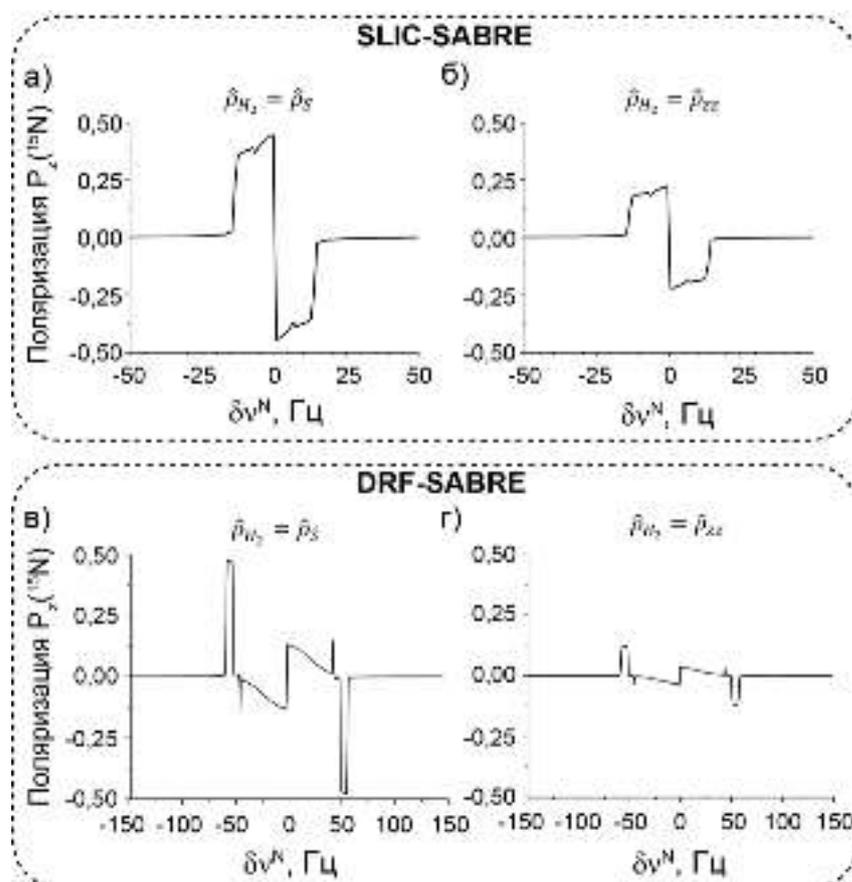


Рисунок 23. Численное сравнение эффективности импульсных последовательностей SLIC-SABRE и DRF-SABRE с адиабатическим переключением РЧ поля по каналу ядер ^{15}N . Зависимость продольной поляризации ядер от резонансной отстройки РЧ поля по каналу ^{15}N : а), б) в импульсной последовательности SLIC-SABRE; в), г) в импульсной последовательности DRF-SABRE. В случаях а), в) спиновое состояние молекулярного водорода описывалось чистым синглетным состоянием; в случаях б), г) – антифазным спиновым порядком. В расчете была учтена только когерентная спиновая динамика. Параметры расчета: для импульсной последовательности SLIC-SABRE: $\nu_1^N(0) = 30$ Гц, $t_p = 20$ с; для последовательности DRF-SABRE: $\nu_1^N(0) = 60$ Гц, $\nu_1^H = 50$ Гц, $t_p = 20$ с. Константы спин-спиновых взаимодействий выбирались следующими: $J_{HH'} = -7$ Гц, $J_{NN'} = -0.4$ Гц, $J_{NH'} = -20$ Гц.

Если затребовать выполнение условий (56), тогда выражение (57) для поляризации ядер ^{15}N остается верным, что приводит к $|P_z|_{max}^{ad} = \frac{1}{8}$, в то время как в методе SLIC-SABRE, согласно (47), $|P_z|_{max}^{ad} = \frac{1}{4}$. Таким образом, метод SLIC-SABRE вдвое эффективнее, чем DRF-SABRE в случае, если в молекулярном водороде протекает синглет-триплетная конверсия. Это также подтверждается численными расчетами когерентной спиновой динамики, согласно которым импульсные последовательности DRF-SABRE и SLIC-SABRE приводят к одинаковой максимально возможной поляризации ядер ^{15}N (максимальная

поляризация равна 0.5) в случае синглетного спинового порядка в молекулярном водороде (рис. 23а, 23в). В то время как в случае антифазного спинового порядка в молекулярном водороде (рис. 23б, 23г) SLIC-SABRE приводит к вдвое большей поляризации (максимальная поляризация равна 0.25), чем DRF-SABRE (максимальная поляризация равна 0.125). Интересно заметить, что анализ АПУ для импульсной последовательности DRF-SABRE показывает (условие (56)), что требуется довольно точная оптимизация резонансной отстройки $\delta\nu^N$ РЧ поля, действующего по каналу ядер ^{15}N . Этот результат также подтверждается численными расчетами спиновой динамики (рис. 23в, 23г), в которых эффективная гиперполяризация ядер ^{15}N возникает в достаточно узкой области параметра вблизи $\delta\nu^N \approx \nu_1^H$.

3.2.3. Экспериментальная оптимизация импульсных последовательностей SABRE

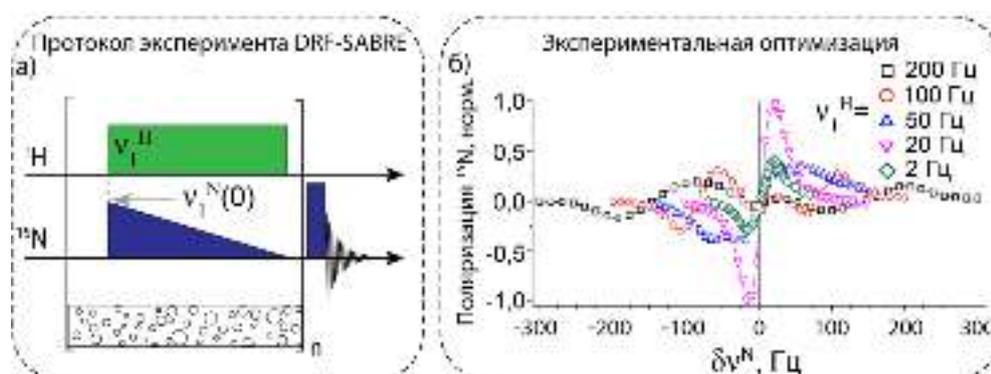


Рисунок 24. Оптимизация импульсной последовательности DRF-SABRE с переключаемым РЧ полем по каналу ядер ^{15}N . а) Протокол эксперимента DRF-SABRE. б) Зависимость поляризации ядер ^{15}N (нормированной на максимальное значение) от резонансной отстройки ^{15}N РЧ поля при разных амплитудах протонного РЧ поля: $\nu_1^H = 200$ Гц (квадраты), $\nu_1^H = 100$ Гц (круги), $\nu_1^H = 50$ Гц (треугольники), $\nu_1^H = 20$ Гц (перевернутые треугольники) и $\nu_1^H = 2$ Гц (ромбы). В каждом случае начальная амплитуда РЧ поля по каналу ядер ^{15}N выбиралась равной $\nu_1^N(0) = \nu_1^H + 10$ Гц. Параметры эксперимента: $t_p = 50$ мс, $t_d = 500$ мс, $n = 50$.

Для того, чтобы корректным образом сравнить эффективность импульсных последовательностей DRF-SABRE и SLIC-SABRE, нами была проведена экспериментальная оптимизация их параметров, при этом по каналу ядер ^{15}N использовался линейный профиль переключения амплитуды РЧ поля. Основными параметрами, требующими оптимизации, являются начальная амплитуда $\nu_1^N(0)$ переключаемого РЧ поля по каналу ^{15}N , а также резонансная отстройка этого РЧ поля по отношению к ядрам ^{15}N субстрата, связанного с комплексом переноса поляризации. Такие параметры, как длительность импульса t_p , количество повторений импульсов n , а также временная задержка между повторениями импульсной последовательности были выбраны по результатам оптимизации предыдущих экспериментов (рис. 15). Результаты оптимизации

импульсной последовательности DRF-SABRE показаны на рис. 24. Эксперименты были проведены при разных амплитудах протонного РЧ поля ν_1^H , а начальная амплитуда ^{15}N РЧ поля $\nu_1^N(0)$ выбиралась так, чтобы удовлетворить условию (56). Так, если амплитуда протонного поля ν_1^H велика, чтобы удовлетворить условию (56) требуется использовать достаточно большую начальную амплитуду $\nu_1^N(0)$. По этой причине нарушаются условия адиабатического переноса поляризации, поскольку требуется за достаточно короткое время действия импульса t_p провести достаточно медленное переключение амплитуды с $\nu_1^N(0)$ до 0. Напротив, если амплитуда протонного РЧ импульса слишком мала, наблюдается снижение эффективности импульсной последовательности DRF-SABRE в связи с тем, что: (i) вклад в перенос поляризации начинают давать другие АПУ (например, (52 б) и (55 в)), частично компенсирующие поляризацию ядер ^{15}N ; (ii) амплитуда протонного РЧ поля становится сопоставима с неоднородностью магнитного поля, вызванной барботированием раствора параводородом. Для оптимизации импульсной последовательности SLIC-SABRE использовались ранее полученные результаты (рис. 16а), согласно которым оптимальная отстройка ^{15}N РЧ поля от резонанса может быть выбрана следующей, $\delta\nu^N = -14$ Гц. Начальная амплитуда РЧ поля $\nu_1^N(0)$ выбиралась равной 20 Гц для того, чтобы выполнить условие (46).

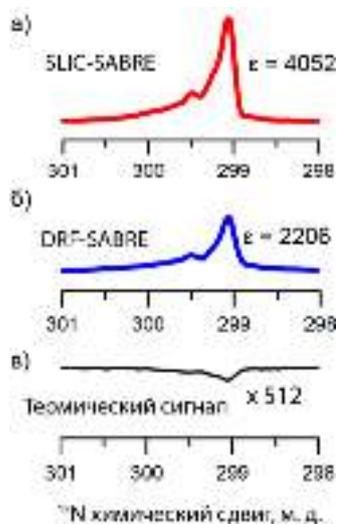


Рисунок 25. Сравнение импульсных последовательностей SABRE, использованных для переноса поляризации на ядра ^{15}N в сильных магнитных полях. а) Импульсная последовательность SLIC-SABRE. Параметры эксперимента: $t_d = 500$ мс, $t_p = 70$ мс, $\delta\nu^N = -13$ Гц, $\nu_1^N(0) = 20$ Гц, $n = 50$. б) Импульсная последовательность DRF-SABRE. Параметры эксперимента: $t_d = 500$ мс, $t_p = 81$ мс, $\delta\nu^N = -23$ Гц, $\nu_1^N(0) = 30$ Гц, $\nu_1^H = 20$ Гц, $n = 50$. Давление параводорода во всех случаях было равно 4 бар. в) Термический ЯМР сигнал ядер ^{15}N , измеренный в сильном магнитном поле 9.4 Тл после 512 накоплений сигнала.

Усиленные ЯМР спектры ядер ^{15}N , полученные за счет создания спиновой гиперполяризации в сильном магнитном поле, показаны на рис. 25. Таким образом, после проведения экспериментальной оптимизации, можно заключить, что импульсная последовательность SLIC-SABRE обеспечивает более высокие уровни поляризации, чем DRF-SABRE, в соотношении, близком к 2:1. Такое соотношение в эффективностях рассматриваемых импульсных последовательностей совпадает с приведенным ранее

теоретическим анализом для случая, когда в молекулярном водороде протекает синглет-триплетная конверсия.

3.2.4. Оптимизация профиля переключения амплитуды РЧ поля

Эффективность переноса поляризации в методе SLIC-SABRE с переключаемым РЧ полем зависит не только от начальной амплитуды поля и полного времени его переключения, но и также от самого профиля переключения амплитуды РЧ поля. Так, получаемые уровни поляризации в импульсной последовательности SLIC-SABRE можно дополнительно увеличить, если произвести оптимизацию профиля переключения амплитуды РЧ поля. В работах Б. Родина и др [86-88]. был разработан подход, позволяющий произвести оптимизацию профиля переключения РЧ поля. Высокая эффективность такого подхода была продемонстрирована в ЯМР экспериментах по генерации долгоживущих спиновых состояний в методе APSOC (Adiabatic-Passage Spin Order Conversion), а также в экспериментах по гиперполяризации ядер ^{13}C в методе ИППЯ с гидрированием субстрата. Согласно предложенному в этих работах подходу, для количественного описания адиабатических процессов вводится параметр адиабатичности (также известный как параметр Месси). Параметр адиабатичности определяется для некоторых двух собственных состояний $|i\rangle, |j\rangle$ оператора Гамильтона $\hat{H}(t)$:

$$\xi_{ij} = \frac{\left| \left\langle i \left| \frac{d}{dt} \right| j \right\rangle \right|}{(E_i - E_j)} = \frac{\left| \left\langle i \left| \frac{d}{dt} \hat{H} \right| j \right\rangle \right|}{(E_i - E_j)^2}, \quad (58)$$

где $E_{i,j}$ – энергии оператора Гамильтона \hat{H} , вычисленные в фиксированный момент времени t . В нашем случае зависимость гамильтониана от времени обуславливается зависимостью от времени амплитуды РЧ поля по каналу ^{15}N . Вычисление производной от гамильтониана в импульсной последовательности SLIC-SABRE может быть проведено непосредственно, используя выражение (16), что приводит к $\frac{d}{dt} \hat{H} = -(\hat{I}_{Nx} + \hat{I}_{N'x}) \frac{d}{dt} v_1^N$. Далее требуется, чтобы среднеквадратичный параметр адиабатичности, полученный суммированием по всем парам состояний $|i\rangle \neq |j\rangle$, был постоянен во время всего процесса переключения РЧ поля:

$$\langle \xi \rangle = \sqrt{\sum_{i \neq j} \xi_{ij}^2} = \xi_0, \quad (59)$$

где ξ_0 не зависящая от времени константа. Используя (58) и (59), можно получить следующее уравнение на амплитуду РЧ поля по каналу ядер ^{15}N :

$$\frac{d}{dt} v_1^N(t) = -\xi_0 \left\{ \sum_{i \neq j} \frac{|\langle i | (\hat{I}_{Nx} + \hat{I}_{N'x}) | j \rangle|^2}{(E_i - E_j)^4} \right\}^{-\frac{1}{2}} \quad (60)$$

с некоторым начальным условием $v_1^N(0)$. Решение уравнения (60) представляет собой профиль переключения $v_1^N(t)$, называемый также профилем переключения с постоянной адиабатичностью (ПА). Основная идея, стоящая за расчетом профиля ПА, заключается в том, что медленное изменение РЧ поля требуется только вблизи областей АПУ, когда разность $E_i - E_j$ достаточно мала. В этом случае, и производная $\frac{d}{dt} v_1^N(t)$ также будет мала, что обеспечит медленное прохождение вблизи АПУ. Напротив, вдали от области АПУ изменение амплитуды РЧ поля может происходить достаточно быстро ($\frac{d}{dt} v_1^N(t)$ велико) без потерь в адиабатичности процесса.

Таблица 1. Таблица характеров неприводимых представлений группы перестановок ядер в спиновой системе $AA'MM'$

$G_{AA'MM'}$	()	(AA')(MM')
A	1	1
B	1	-1
Спиновое представление = 10A+6B	16	4

Уравнение (60) решалось численно, используя самодельные компьютерные программы, написанные на языке программирования Python 3. Следует иметь в виду, что по мере увеличения рассматриваемой спиновой системы, численное решение уравнения (60) усложняется не только за счет увеличения размерности задачи, но и также за счет возникновения большого количества пересечений уровней энергии, т.е. ситуаций, когда $E_i = E_j$, но $|i\rangle \neq |j\rangle$. Формально параметр адиабатичности в этих точках не определен, что приводит к сингулярностям в правой части уравнения (60). Для того, чтобы исключить пересечения уровней из рассмотрения, можно заметить, что гамильтониан спиновой системы $AA'MM'$ коммутирует с операцией симметрии – одновременной перестановкой ядерных спинов в парах ядер NN' и NN' . По отношению к этой перестановке все функции спиновой системы могут быть выбраны либо симметричными, либо антисимметричными, согласно неприводимым представлениям группы симметрии $AA'MM'$, таблица характеров которой показана в таблице 1. Таким образом, блок симметричных (размерность блока 10×10) и антисимметричных (размерность блока 6×6) функций рассматриваются независимо друг от друга, и решение уравнения (60) производится отдельно для каждого блока. В качестве симметризованного базиса можно выбрать базис синглет-триплетных функций ядер NN' и ядер NN' , определенный стандартным образом согласно выражению (2). Для этого все операторы, входящие в правую часть уравнения (60), переписывались в синглет-триплетном базисе, после чего базисные функции перенумеровывались по порядку так, чтобы первые десять функций соответствовали симметричным, а последние шесть

функций – антисимметричным состояниям. Заметим, что при численном решении уравнения (60) в качестве оси квантования ядер ^{15}N выбиралась ось z (а не ось, параллельная эффективному магнитному полю).

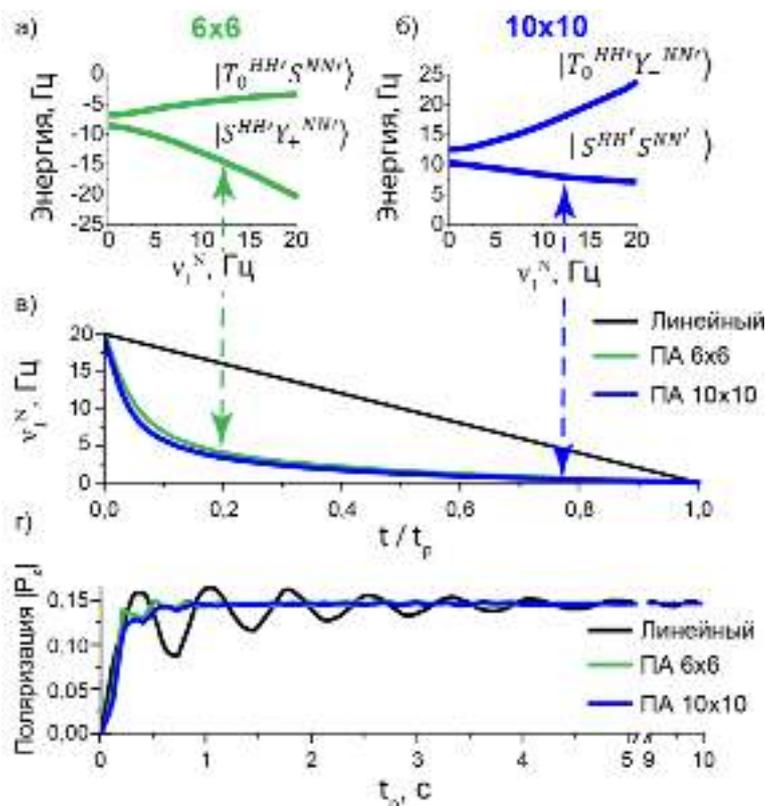


Рисунок 26. Сравнение профилей постоянной адиабатичности (ПА) с линейным профилем переключения амплитуды РЧ поля по каналу ядер ^{15}N . Антипересечение уровней энергии, возникающее между состояниями: а) в блоке гамильтониана 6×6 между состояниями $|SY_+\rangle \leftrightarrow |T_0S\rangle$; б) в блоке гамильтониана 10×10 между состояниями $|SS\rangle \leftrightarrow |T_0Y_-\rangle$. в) Профили переключения амплитуды $v_1^N(t)$: ПА, рассчитанный в блоке 6×6 (показан зеленым) и в блоке 10×10 (показан синим); линейный профиль (показан черным). Профили ПА замедляются только вблизи области АПУ. г) Когерентная эволюция спиновой поляризации ядер ^{15}N от времени переключения t_p РЧ поля. Параметры расчета: $\delta v^N = -14$ Гц, $v_1^N(0) = 20$ Гц, $J_{HH'} = -7$ Гц, $J_{NN'} = -0.4$ Гц, $J_{NH'} = -20$ Гц. В расчетах мы предполагали, что молекулярный водород описывается антифазным спиновым порядком.

Результаты численных расчетов профилей ПА для импульсной последовательности SLIC-SABRE показаны на рис. 26. Сам вид профилей $v_1^N(t)$ приведен на рис. 26в, вместе с линейным профилем переключения амплитуды РЧ поля. Профили ПА, рассчитанные для симметричного (10×10) и антисимметричного (6×6) блоков гамильтониана замедляются вблизи малых значений v_1^N . Это связано с тем, что при малых v_1^N в этих блоках возникают АПУ, как показано на рис. 26а для блока 6×6 и рис. 26б для блока 10×10 . АПУ возникают между состояниями $|SY_+\rangle \leftrightarrow |T_0S\rangle$ (принадлежат антисимметричному блоку 6×6) и $|SS\rangle \leftrightarrow |T_0Y_-\rangle$ (принадлежат симметричному блоку 10×10), как это следует из выражений (20а), (20г). На рис. 26г показана расчетная зависимость поляризации ядер ^{15}N (учтена только

когерентная спиновая динамика) от полного времени t_p переключения РЧ поля. За счет медленного прохождения АПУ, выход на стационарное значение для профилей ПА происходит существенно быстрее, чем для линейного. Так, в случае метода SABRE, более быстрый выход на стационарное значение может иметь существенное влияние на получаемые уровни поляризации, поскольку требуется осуществить адиабатическое переключение РЧ поля за довольно короткое время жизни каталитического комплекса (более подробное обсуждение этого будет проведено в следующей главе).

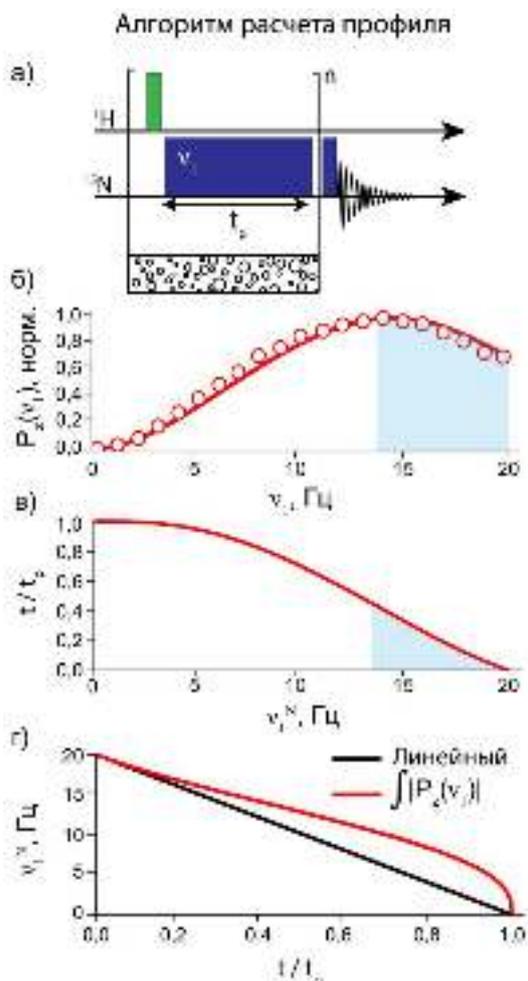


Рисунок 27. Алгоритм расчета профиля переключения амплитуды РЧ поля. а) Протокол эксперимента SLIC-SABRE с постоянной амплитудой v_1 РЧ импульса по каналу ^{15}N . б) Зависимость поляризации ядер ^{15}N от амплитуды v_1 постоянного РЧ импульса, $P_z(v_1)$, где точки – экспериментальные данные, а сплошная линия – расчет, выполненный по кинетическим уравнениям SABRE (21). Параметры эксперимента: $n = 50$, $t_d = 500$ мс, $t_p = 50$ мс, $\delta v^N = -14$ Гц. Параметры расчета: $n = 50$, $t_d = 500$ мс, $t_p = 50$ мс, $\delta v^N = -14$ Гц, $k_d = 20$ с $^{-1}$, $J_{HH'} = -7$ Гц, $J_{NN'} = -0.4$ Гц, $J_{NH'} = -20$ Гц. в) Зависимость нормированного времени переключения от v_1^N , $\frac{t}{t_p}(v_1^N)$, получаемая как интеграл от $|P_z(v_1)|$. Закрашенная голубым цветом область обозначает область интегрирования в расчете профиля по формуле (62). г) Профиль переключения амплитуды $v_1^N\left(\frac{t}{t_p}\right)$, полученный инверсией осей на зависимости $\frac{t}{t_p}(v_1^N)$.

В качестве альтернативного метода для оптимизации профиля переключения РЧ поля, мы использовали подход, недавно предложенный в работе Козиненко В. П и др. [127], для оптимизации адиабатических процессов в методе ИППЯ с гидрированием в многоспиновых системах ядер. Алгоритм оптимизации профиля переключения амплитуды РЧ поля состоит из нескольких этапов, схематично представленных на рис. 27. Для этого рассматривается импульсная последовательность SLIC-SABRE с импульсом постоянной амплитуды v_1 по каналу ядер ^{15}N (рис. 27а). Затем необходимо просканировать амплитуду этого импульса v_1 и получить зависимость поляризации ядер ^{15}N от амплитуды этого постоянного импульса,

которую обозначим как $P_z(v_1)$ (рис. 27б). На основе полученной зависимости $P_z(v_1)$ рассчитывается профиль переключения амплитуды $v_1^N(t)$ РЧ поля. Основная идея предложенного подхода заключается в том, что можно экспериментально определить, какую область значений $v_1^N(t)$ требуется пройти адиабатическим образом, определив, каким положениям v_1 соответствует максимум приобретенной поляризации $P_z(v_1)$. Так, долгое время прохождения $\tau(v_1)$ требуется только в той области амплитуд v_1 , где достигается максимум $P_z(v_1)$. Напротив, там, где поляризация $P_z(v_1)$ мала, делается предположение о том, что прохождение может быть достаточно быстрым без потерь в адиабатичности процесса. Такой подход во многом схож с расчетом профилей ПА, где замедление профиля переключения требуется только вблизи АПУ, которые и влияют на перенос поляризации. Сказанное выше можно выразить математически:

$$\tau(v_1) \sim |P_z(v_1)|, \quad (61)$$

где $\tau(v_1)$ – время эволюции в адиабатическом процессе при значении амплитуды переключаемого РЧ поля, равного v_1 . Обозначим нормированную длительность импульса как $\frac{t}{t_p}$ (удобнее оперировать именно нормированной длительностью, поскольку при изменении полного времени переключения t_p новый профиль переключения получается простым растяжением по оси абсцисс). Отсюда нормированная длительность переключения амплитуды от значения $v_1^N(0)$ до некоторого v_1^N , обозначенная как $\frac{t}{t_p}(v_1^N)$, равна интегралу от $\tau(v_1)$:

$$\frac{t}{t_p}(v_1^N) = \int_{v_1^N}^{v_1^N(0)} \tau(v_1) dv_1 = \frac{1}{C} \int_{v_1^N}^{v_1^N(0)} |P_z(v_1)| dv_1, \quad (62)$$

где $C = \int_0^{v_1^N(0)} |P_z(v_1)| dv_1$ – нормировочная константа, введение которой фиксирует полную длительность t_p переключения амплитуды от $v_1^N(0)$ до нуля. Рассчитанная по формуле (62) нормированная длительность показана на рис. 27в, в зависимости от значения v_1^N . Сам профиль переключения $v_1^N\left(\frac{t}{t_p}\right)$ может быть получен взятием обратной функции от выражения (62), то есть $\frac{t}{t_p} = f(v_1^N)$, тогда $v_1^N = f^{-1}\left(\frac{t}{t_p}\right)$. Однако нет необходимости искать явный вид функции f^{-1} , поскольку численно профиль $v_1^N\left(\frac{t}{t_p}\right)$ (рис. 27г) получается из $\frac{t}{t_p}(v_1^N)$ (рис. 27в) инверсией осей на графике $\frac{t}{t_p}(v_1^N)$: $x \rightarrow y$; $y \rightarrow x$. В дальнейшем такой профиль переключения $v_1^N\left(\frac{t}{t_p}\right)$ для краткости будет схематично обозначаться как $\int |P_z(v_1)|$. В случае метода ИППЯ с гидрированием, используемого для переноса поляризации в

многоспиновых ядерных системах, такой подход позволяет избавиться от необходимости сложного расчета профиля ПА по уравнению (60). Так, в методе ИПНЯ максимум поляризации соответствует положениям антипересечений (АПУ), в которых поляризация максимальна. Поэтому положения АПУ могут быть найдены не из аналитического и численного анализа гамильтониана, а экспериментально, из зависимости $P_z(\nu_1)$. Как будет показано далее, из-за протекающей химической динамики в методе SABRE, такой подход является единственно эффективным для оптимизации профиля переключения амплитуды РЧ поля.

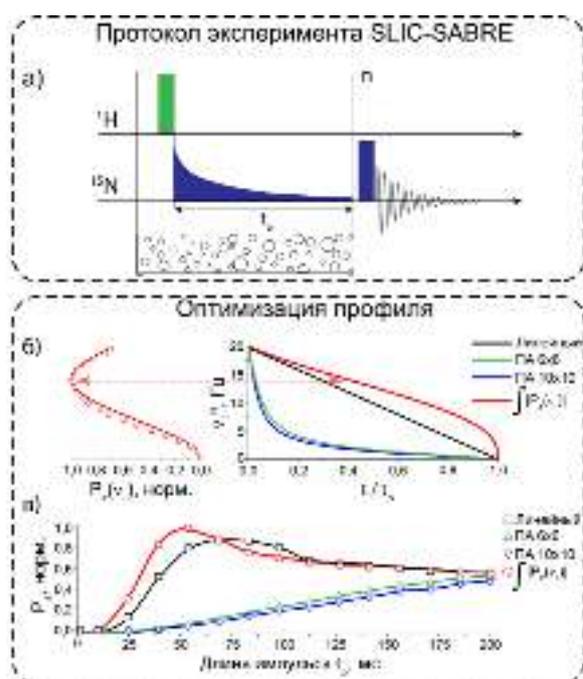


Рисунок 28. Экспериментальная оптимизация импульсной последовательности SLIC-SABRE с разным профилем переключения амплитуды РЧ поля по каналу ядер ^{15}N . а) Протокол эксперимента SLIC-SABRE с произвольным профилем переключения амплитуды. б) Различные профили переключения амплитуды РЧ поля: линейный (показан черным цветом); ПА, рассчитанный в блоке состояний 6×6 (зеленый цвет) и 10×10 (синий цвет); профиль, рассчитанный как интеграл от $|P_z(\nu_1)|$. Рядом с профилями переключения (слева) показана сама зависимость $P_z(\nu_1)$, по которой рассчитывался профиль $\int |P_z(\nu_1)|$. в) Экспериментальная зависимость поляризации ядер ^{15}N свободного субстрата от времени переключения импульса t_p . Во всех случаях параметры эксперимента были одинаковыми: $n = 50$, $t_d = 500$ мс, $\nu_1^N(0) = 20$ Гц, $\delta\nu^N = -14$ Гц.

На рис. 28 показаны результаты экспериментальной оптимизации импульсной последовательности SLIC-SABRE с разными профилями переключения амплитуды РЧ поля по каналу ядер ^{15}N . Время переключения РЧ поля t_p было варьировано в диапазоне от 1 до 200 мс. Это связано со следующим обстоятельством. Характерное время, необходимое для адиабатического переноса поляризации, может быть оценено по матричному элементу $|V_{mix}|$ оператора возмущения как $\tau \sim \frac{1}{|V_{mix}|}$. В случае импульсной последовательности SLIC-SABRE, $|V_{mix}| = \frac{|J_{NH'} \sin(\theta)|}{2\sqrt{2}}$, где $\sin(\theta)$ – синус угла наклона эффективного поля ядер ^{15}N в ВСО. Таким образом, оценка характерного времени переноса приводит к $\tau \sim \frac{4}{|J_{NH'}|} \sim 200$ мс (при оценке было взято $|J_{NH'}| = 20$ Гц). Большие времена переключения использовать нежелательно из-за процессов спиновой релаксации ядер в каталитическом комплексе. Так, экспериментальные данные на рис. 28в показывают, что профили ПА не приводят к более высоким уровням поляризации ядер ^{15}N , а напротив, даже снижают ее, по

сравнению с линейным профилем переключения несмотря на то, что профили ПА рассчитаны корректным образом (рис. 26). Для того, чтобы понять причины этого, следует обратиться к рис. 26б, на котором показана зависимость $P_z(\nu_1)$ поляризации ядер ^{15}N от амплитуды постоянного импульса ν_1 по каналу ^{15}N . Максимум поляризации $P_z(\nu_1)$ наблюдается вблизи $\nu_1 \sim 10 - 15$ Гц, а следовательно, именно эту область требуется пройти более медленно для адиабатического переноса поляризации. Профили ПА, напротив, замедляются вблизи слишком малых амплитуд, $\nu_1 \sim 1 - 5$ Гц, и потому нужный диапазон амплитуд $10 - 15$ Гц проходится неадиабатическим образом. Это связано с тем, что при расчете профилей ПА была учтена только когерентная спиновая динамика, в то время как химическая динамика не рассматривалась. Однако она существенно влияет на положение оптимальных параметров РЧ поля (вследствие чего они могут существенно отличаться от предсказываемых положений АПУ), и иногда в переносе поляризации методом SABRE наблюдаются неожиданные эффекты, объяснение которых требует также учета химической динамики наравне со спиновой [130]. В то же время, профиль переключения, полученный интегрированием зависимости $P_z(\nu_1)$, намеренно сконструирован таким образом, чтобы замедляться в нужном диапазоне амплитуд ν_1 и условия адиабатического переноса были выполнены. В наших условиях применение такого профиля позволило повысить максимальную поляризацию ядер ^{15}N свободного субстрата примерно на 15% величины, по сравнению с линейным профилем. Однако, например, при меньших длинах импульса ($t_p = 40$ мс) отличие в ^{15}N поляризации, приобретенной за счет использования профиля $\int |P_z(\nu_1)|$ и линейного, более велико и составляет 1.6 раз.

3.2.5. Сравнение эффективности адиабатического и неадиабатического подходов для гетероядерного переноса поляризации

В данном разделе мы проводим подробное сравнение уровней ^{15}N поляризации, приобретенной в импульсной последовательности SLIC-SABRE с постоянным РЧ импульсом по каналу ^{15}N (неадиабатический импульс), а также с переключаемым РЧ импульсом (адиабатический импульс). Несмотря на меньшие требования к экспериментальной оптимизации адиабатического импульса (не требуется точная оптимизация начальной амплитуды $\nu_1^N(0)$), по сравнению с неадиабатическим (требуется точная оптимизация амплитуды), есть и другие аргументы в пользу использования адиабатических импульсов. Так, анализ АПУ, проведенный в предыдущих разделах главы, показывает, что максимальная поляризация гетероядер, приобретенная в адиабатическом процессе, оказывается больше, чем в неадиабатическом. Для того, чтобы более детально проверить это обстоятельство, нами было проведено численное моделирование процессов

переноса поляризации с учетом спиновой и химической динамики SABRE, используя уравнения (21). Для простоты в расчетах мы пренебрегали процессами спиновой релаксации, а в качестве начального состояния комплекса было выбрано прямое произведение антифазного спинового порядка (40) гидридных ядер ^1H и неполяризованного состояния ядер ^{15}N субстрата.

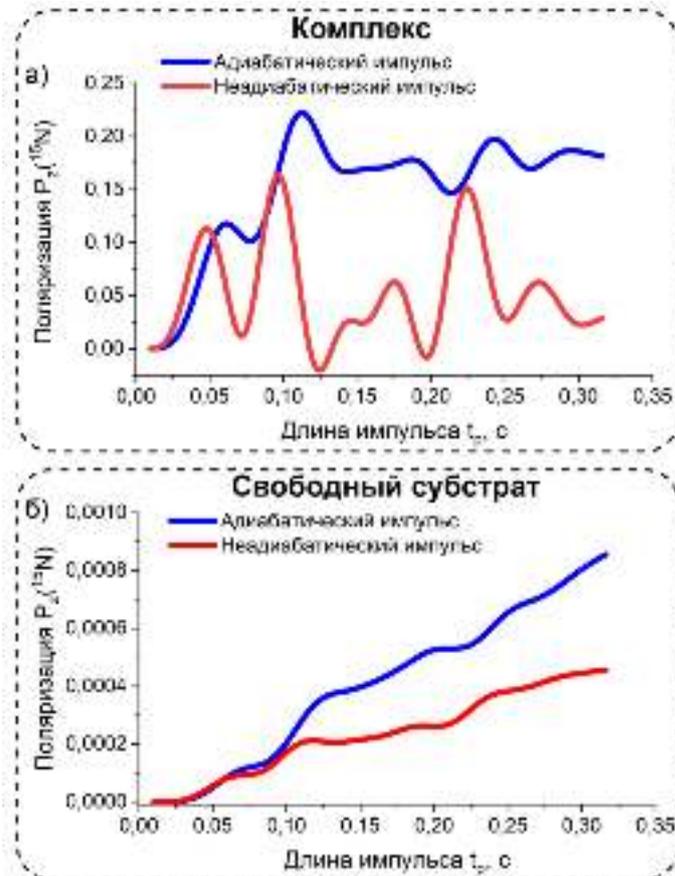


Рисунок 29. Численно рассчитанная зависимость продольной поляризации ядер ^{15}N : а) связанного с комплексом субстрата; б) свободного от комплекса субстрата в зависимости от длины импульса t_p в импульсной последовательности SLIC-SABRE. Синим цветом показана поляризация, приобретенная под действием РЧ импульса с переключаемой амплитудой (адиабатический импульс), а красным цветом – под действием импульса постоянной амплитуды (неадиабатический импульс). Поляризация была рассчитана для одного цикла переноса поляризации ($n = 1$). Частота импульса была фиксирована и одинакова для обоих импульсов, $\delta\nu^N = -4$ Гц. Начальная амплитуда адиабатического импульса $\nu_1^N(0) = 30$ Гц. Амплитуда постоянного импульса была оптимизирована для получения максимально возможной поляризации и составляла $\nu_1^N = 17$ Гц. Параметры расчета: $k_d = 1 \text{ с}^{-1}$, $J_{\text{HH}'} = -7$ Гц, $J_{\text{NN}'} = -0.4$ Гц, $J_{\text{NH}'} = -20$ Гц.

Соответствующие результаты расчетов показаны на рис. 29 в пределе достаточно медленного обмена субстрата ($k_d = 1 \text{ с}^{-1}$). На основе рис. 29а можно заключить, что максимальная продольная поляризация ядер ^{15}N комплекса, приобретенная под действием импульса с переключаемой амплитудой (максимальная поляризация равна 0.22) действительно больше, чем под действием импульса постоянной амплитуды (максимальная поляризация равна 0.16). Кроме того, под действием адиабатического импульса больше оказывается и средняя по времени поляризация ядер ^{15}N в комплексе, поскольку происходит выход поляризации на стационарное значение. В то же время под действием импульса постоянной амплитуды поляризация осциллирует со временем от максимального значения до нуля, а потому среднее значение поляризации оказывается меньше. За счет более высоких уровней поляризации ядер ^{15}N в комплексе, поляризация свободных от

комплекса ядер ^{15}N (рис. 29б) также оказывается больше в случае, когда используется адиабатический импульс. При этом несмотря на то, что поляризация под действием адиабатического импульса оказывается больше, чем под действием неадиабатического, адиабатический процесс требует более долгого времени для выхода поляризации на стационарное значение (рис. 29а). Время выхода на стационарное значение в адиабатическом процессе действительно близко к проведенной ранее оценке $\tau \sim 200$ мс. В то же время, при малых длительностях импульса t_p ($t_p < 50$ мс), более быстрый рост поляризации наблюдается в неадиабатическом процессе (рис. 29а). По этой причине, если время жизни комплекса слишком короткое, $\tau_d = \frac{1}{k_d} < 50$ мс, более высокие уровни поляризации будут наблюдаться в неадиабатическом процессе, благодаря более резкому росту поляризации ядер ^{15}N в течение времени жизни комплекса. Напротив, если время жизни комплекса τ_d достаточно велико, более высокие уровни поляризации ядер ^{15}N следует ожидать в адиабатическом процессе.

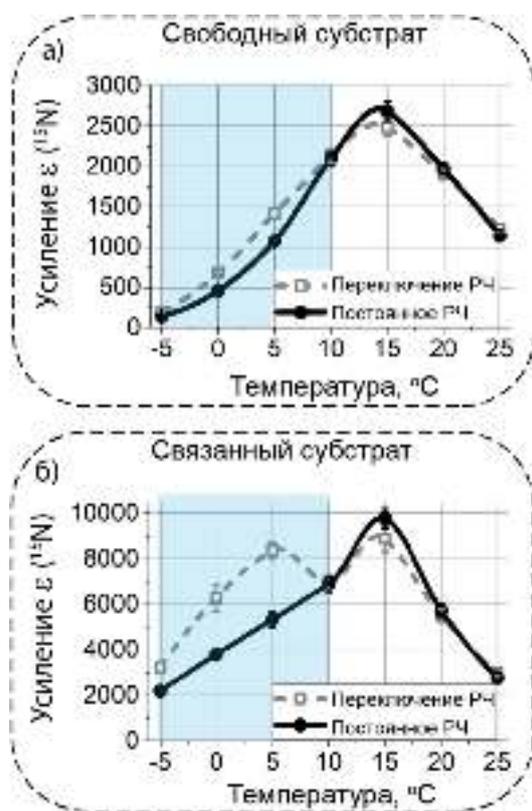


Рисунок 30. Экспериментальное сравнение импульсных последовательностей SLIC-SABRE с постоянным РЧ полем по каналу ядер ^{15}N (черные круги) и с переключаемым РЧ полем (серые квадраты) при разных температурах образца. Температурная зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N : а) свободного субстрата; б) связанного с комплексом субстрата. Во всех случаях были фиксированы следующие параметры: $\delta\nu^N = -13$ Гц, $n = 50$, $t_d = 500$ мс, $t_p = 70$ мс. В экспериментах с переключаемым РЧ полем использовался линейный профиль с $\nu_1^N(0) = 20$ Гц. В экспериментах с постоянным РЧ полем использовался импульс постоянной амплитуды ν_1 , амплитуда которого выбиралась исходя из максимума поляризации при данной температуре: $\nu_1 = 25$ Гц при -5 и 0 $^{\circ}\text{C}$; $\nu_1 = 10$ Гц при 5 , 10 и 15 $^{\circ}\text{C}$; $\nu_1 = 8$ Гц при 20 и 25 $^{\circ}\text{C}$. Голубым цветом выделена область температур, в которых адиабатический импульс более эффективен, чем неадиабатический.

Для того, чтобы сравнить экспериментально получаемые уровни поляризации ядер ^{15}N с адиабатическим и неадиабатическим импульсами по каналу ^{15}N , мы проводили эксперименты SLIC-SABRE при разных температурах образца в диапазоне от -5 $^{\circ}\text{C}$ до 25 $^{\circ}\text{C}$. Так, изменение температуры существенно влияет на время жизни комплекса τ_d : при низких температурах это время велико, а при высоких, напротив, мало, что позволяет

подробно исследовать разные режимы химического обмена [100]. Температурная зависимость усиления ЯМР сигнала ядер ^{15}N свободного и связанного с комплексом субстрата, приобретенная под действием адиабатического и неадиабатического импульсов в методе SLIC-SABRE, приведена на рис. 30. Параметры импульсной последовательности фиксировались одинаковыми (длина импульса, резонансная отстройка импульса, количество циклов переноса поляризации и др.), и отличие было только в профиле огибающей РЧ импульса. Так, для переноса поляризации по неадиабатическому механизму мы использовали РЧ импульс постоянной амплитуды ν_1 , которая подбиралась исходя из максимума поляризации ядер ^{15}N при данной температуре. Для адиабатического переноса поляризации нами использовалось РЧ поле с линейным профилем переключения амплитуды от $\nu_1^N(0) = 20$ Гц до 0 Гц при всех температурах. Так, при высоких температурах, больших чем 15 °С, для времени жизни комплекса с молекулой пиридина справедливо следующее неравенство $\tau_d \leq 72$ мс (время жизни комплекса уменьшается с увеличением температуры), то есть обмен субстрата с комплексом достаточно быстрый. В этом случае различие между поляризацией, приобретенной под действием адиабатического и неадиабатического импульсов невелико, однако стоит отметить, что неадиабатический подход приводит к более высоким уровням поляризации. Максимальное отличие между усилениями сигнала достигается при 15 °С (отличие в усилениях сигнала составляет приблизительно 10% величины для связанного и свободного пиридина), а при более высоких температурах не превышает нескольких процентов. Как уже упоминалось ранее, мы связываем большую эффективность неадиабатического импульса на коротких временах жизни комплекса с тем, что наблюдается более резкий рост поляризации ядер ^{15}N на коротких масштабах времен (рис. 29а). Однако картина существенно меняется при более низких температурах, меньших 10 °С. В этом случае адиабатический импульс позволяет добиться существенно большей эффективности в усилении ЯМР сигнала ядер ^{15}N , а максимальное отличие при этом достигается при 5 °С (приблизительно в 1.5 раза для свободного и связанного с комплексом пиридина). Заметим, что при дальнейшем уменьшении температуры отличие между адиабатическим и неадиабатическим импульсами снижается, поскольку в этом случае параметры РЧ импульсов, например, длительность импульса, задержку между импульсами, резонансную отстройку, требуется оптимизировать в данных условиях повторно. Однако даже с неоптимальными параметрами эксперимента, отличие между адиабатическим и неадиабатическим импульсом при температурах меньших 5 °С существенно.

Заключение раздела 3.2.

Таким образом, нами были рассмотрены две импульсные последовательности для переноса поляризации на ядра ^{15}N в сильном магнитном поле с переключаемым РЧ полем: SLIC-SABRE (Spin-Locking Induced Crossing) и DRF-SABRE (Double-RF), остающиеся эффективными в присутствии синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде. В импульсной последовательности SLIC-SABRE для компенсации эффектов синглет-триплетной конверсии используется 90° импульс по протонному каналу, а в DRF-SABRE – постоянный РЧ импульс по протонному каналу, приложенный одновременно с РЧ полем по каналу ядер ^{15}N . Так, наибольшая эффективность поляризации была достигнута в методе SLIC-SABRE, а полученные уровни поляризации были в два раза больше, чем в импульсной последовательности DRF-SABRE. Такое поведение согласуется как с численными расчетами спиновой динамики SABRE, так и с аналитическим рассмотрением процесса переноса поляризации в каталитическом комплексе. Затем, для оптимизации профиля переключения амплитуды РЧ поля по каналу ядер ^{15}N и повышения уровней поляризации в импульсной последовательности SLIC-SABRE, мы использовали два различных подхода. Первый подход основан на расчете профилей постоянной адиабатичности (ПА), а второй – на специальном алгоритме, который использует экспериментальную зависимость ^{15}N поляризации от амплитуды постоянного ^{15}N РЧ поля. В случае SABRE использование последнего подхода позволило увеличить получаемые усиления сигнала ядер ^{15}N на 15% величины, по сравнению с линейным профилем. Напротив, стандартные профили ПА привели к существенному снижению получаемых усилений сигнала. Это связано с протекающей химической динамикой обратимого обмена в методе SABRE, которая не учитывается при расчете профилей ПА. Затем, в последнем разделе мы произвели подробное сравнение адиабатического и неадиабатического подходов для переноса поляризации на ядра ^{15}N в импульсной последовательности SLIC-SABRE. Для этого были проведены расчеты спиновой динамики SABRE при разном времени жизни комплекса переноса поляризации. Согласно расчетам, адиабатический импульс приводит к более высоким уровням поляризации, однако требует более долгих длительностей импульса, и, следовательно, более долгих времен жизни комплекса. Напротив, поляризация под действием неадиабатического импульса имеет более быстрый рост в области коротких длительностей импульса, и потому он оказывается более эффективен при коротких временах жизни комплекса. Именно такое поведение и наблюдалось экспериментально, где для варьирования времени жизни комплекса менялась температура образца. Так, максимальное отличие в усилениях сигнала ядер ^{15}N (субстрата, связанного с комплексом,

и свободного субстрата), полученных под действием адиабатического и неадиабатического импульсов, составило 1.5 раза в пользу адиабатического импульса при температуре 5 °С. Сам эффект повышения уровней поляризации ядер ^{15}N под действием адиабатического РЧ импульса по каналу ^{15}N связан с более эффективной генерацией продольной компоненты намагниченности этих ядер в каталитическом комплексе, по сравнению с неадиабатическим импульсом.

3.3. Перенос поляризации в химически неэквивалентных системах гидридных ядер ^1H каталитического комплекса

Последовательность РЧ импульсов, используемая для переноса поляризации на субстрат в сильном магнитном поле, существенно зависит от спиновой системы каталитического комплекса SABRE. Так, наиболее существенно на используемую импульсную последовательность для переноса поляризации влияет спиновая система, образованная гидридными ядрами ^1H , пришедшими в каталитический комплекс из молекулярного водорода. Гидридные ядра ^1H в нем могут быть химически эквивалентными или неэквивалентными, в зависимости от геометрии каталитического комплекса. Химически эквивалентные ядра ^1H имеют одинаковые химические сдвиги ($\delta_1 = \delta_2$), а сами такие комплексы формируются относительно редко. Обычно гидридные ядра ^1H в комплексе обладают химической эквивалентностью только в случае, если в качестве субстрата используются модельные субстраты SABRE: пиридин [111] или его производные [131]. По этой причине гиперполяризация ядер в химически неэквивалентных системах гидридных ядер ^1H комплекса ($\delta_1 \neq \delta_2$) вызывает большой интерес. Этот интерес обусловлен не только теоретическими соображениями, но практической возможностью перейти от модельных субстратов к более практически важным биологическим молекулам. Так, например, формирование химически неэквивалентных каталитических комплексов наблюдается, когда поляризация субстрата происходит в присутствии ко-субстрата (например, в качестве ко-субстрата часто используется ДМСО для ^{13}C поляризации пирувата, важнейшего участника метаболизма человека) [50, 132] или даже в отсутствие дополнительных ко-субстратов (например, молекула растворителя может выступать в качестве лиганда комплекса или несимметричная молекула субстрата может занимать два координационных места в комплексе, т.е. вести себя как бидентатный лиганд) [50, 111, 133, 134]. Так, ключевая роль ко-субстратов для проведения поляризации молекул была ранее продемонстрирована для молекул пирувата [135] и слабо связывающихся азотных гетероциклов [136]. Более того, в химически неэквивалентных спиновых системах ядер отсутствуют симметричные запреты, что ведет к увеличению максимально возможных

уровней ядерной намагниченности, полученных конверсией синглетного и антифазного (выражение (40)) спиновых порядков в молекулярном водороде [90, 137].

Для комплексов с химически эквивалентными гидридными ядрами ^1H можно применить наиболее распространенную и эффективную импульсную последовательность SLIC-SABRE, подробно исследованную в предыдущих главах работы. Так, в этом методе 90° протонным импульсом возбуждается ненулевая разность населенностей между состояниями $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$ гидридных ядер ^1H в комплексе, которая впоследствии конвертируется в намагниченность гетероядер с помощью слабого РЧ импульса. В случае пары химически неэквивалентных ядер ^1H , для которых разность химических сдвигов существенно больше константы спин-спинового взаимодействия между ними, т.е. $\Delta = \frac{\gamma\text{H}}{2\pi} B_0 |\delta_1 - \delta_2| \gg J_{12}$, более корректно оперировать не синглет-триплетным базисом (2), а базисом зеемановских состояний. Разность населенностей между состояниями $|S\rangle$ и $|T_0\rangle$ синглет-триплетного базиса представляет собой нульквантовую когерентность, т.е. когерентность между состояниями $|\alpha\beta\rangle$ и $|\beta\alpha\rangle$, которая осциллирует во времени с частотой Δ . Можно оценить характерное время расфазировки нульквантовой когерентности как $\tau_{ZQ} \sim \frac{1}{\Delta}$. Например, взяв $B_0 = 9.4$ Тл (соответствует магнитному полю спектрометра с протонной частотой 400.13 МГц) и $|\delta_1 - \delta_2| = 1$ м.д., получаем $\tau_{ZQ} \sim 2.5$ мс. Характерное время, необходимое для переноса поляризации на ядра ^{15}N за счет спин-спиновых взаимодействий в комплексе можно оценить по порядку величина как $\tau_{tr} \sim \frac{1}{|J|}$, где J – константа взаимодействия между ядром ^{15}N субстрата и гидридным ядром ^1H (типичное значение $J \approx -20$ Гц), что приводит к $\tau_{tr} \sim 50$ мс. Таким образом, время расфазировки нульквантовой когерентности существенно короче, чем время, необходимое для переноса поляризации, т.е. $\tau_{ZQ} \ll \tau_{tr}$. По этой причине можно считать, что нульквантовые когерентности между гидридными ядрами ^1H «мгновенно» усредняются до нуля и в результате не переносятся в намагниченность субстрата. В связи с этим для сильнополюсного переноса поляризации SABRE в комплексах, содержащих химически неэквивалентные ядра ^1H , применить метод SLIC-SABRE не удастся, а потому для гиперполяризации ядер требуется разработка иных подходов. Научной группой У. Уоррена были предложены две импульсные последовательности для переноса поляризации в химически неэквивалентных комплексах. Первая импульсная последовательность получила название X-SABRE [138], а вторая - LIGHT-SABRE с протонной развязкой [139]. Предложенные группой У. Уоррена методы обладают низкой эффективностью (максимальное усиление сигнала ядер в оригинальных работах [138, 139] ^{15}N не превосходило 170), и поэтому разработка новых,

более эффективных импульсных последовательностей для переноса поляризации в таких комплексах представляет собой актуальную задачу. Так, настоящая глава работы посвящена разработке и экспериментальной реализации новых эффективных импульсных последовательностей для сильнополюсного переноса поляризации на ядра ^{15}N в химически неэквивалентных системах гидридных ядер ^1H каталитического комплекса SABRE.

3.3.1. Протоколы ЯМР экспериментов и приготовление образцов

В качестве субстратов в работе были использованы антибактериальные препараты группы 5-нитроимидазола (5-НИМЗ): тинидазол (Т), орнидазол (О), метронидазол (М) и секнидазол (С) на естественном содержании изотопов ^{15}N (0.36 %); а также ^{15}N -меченое соединение 3-метил[1,2,4]селенадиазоло[4,5-а]пиридин-4-иум бромид (^{15}N -СДАП). В качестве стабилизирующего связывающегося ко-субстрата для каталитического комплекса нами был использован диметилсульфоксид (ДМСО). В работе исследовались три образца, показанных на рис. 31. **Образец №1** содержал вещества следующей концентрации: 37 мМ тинидазола, 30 мМ секнидазола, 3 мМ предкаталитического комплекса $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{IMes})]$ и 280 мМ ДМСО. **Образец №2** содержал вещества следующей концентрации: 18.5 мМ тинидазола, 31 мМ орнидазола, 14 мМ метронидазола, 21 мМ секнидазола, 3 мМ предкаталитического комплекса $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{IMes})]$ и 280 мМ ДМСО. **Образец №3** содержал вещества следующей концентрации: 18 мМ ^{15}N -СДАП, 4 мМ предкаталитического комплекса $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{IMes})]$ и 650 мМ ДМСО. В качестве растворителя при приготовлении образцов использовался дейтерированный метанол (CD_3OD) объема 500 мкл для образцов №1, 2 и 600 мкл для образца №3.

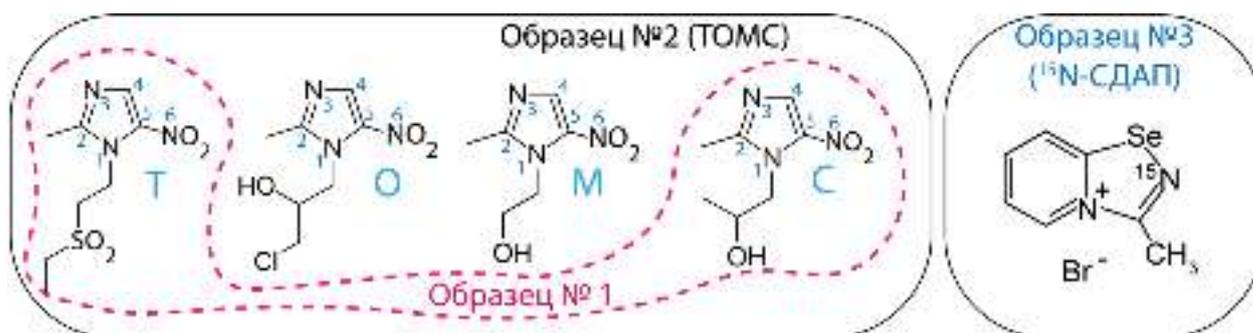


Рисунок 31. Химическая структура используемых субстратов: тинидазол (Т), орнидазол (О), метронидазол (М), секнидазол (С) и ^{15}N -меченый 3-метил[1,2,4]селенадиазоло[4,5-а]пиридин-4-иум бромид (^{15}N -СДАП). Образец №1 (показан пунктирной линией) состоял из 37 мМ тинидазола и 30 мМ секнидазола. Образец №2 (ТОМС) состоял из 18.5 мМ тинидазола, 31 мМ орнидазола, 14 мМ метронидазола и 21 мМ секнидазола. Образец №3 состоял из 18 мМ ^{15}N -СДАП.

В качестве первого этапа проведенных экспериментов происходила активация предкаталитического комплекса переноса поляризации. Процедура активации заключалась

в барботировании параводородом приготовленных образцов с последующей регистрацией ССИ 45° импульсом по протонному каналу в сильном магнитном поле. В результате после активации в ЯМР спектре проявлялись гиперполяризованные сигналы гидридных ядер ^1H от каталитических комплексов SABRE. В случае химически неэквивалентного комплекса в гидридной области наблюдался спектр, показанный на рис. 2б, который состоял из двух антифазных дублетов, центрированных на ларморовских частотах гидридных ядер ^1H комплекса.

Экспериментальные протоколы, использованные для гиперполяризации ядер ^{15}N методом SABRE в сильном магнитном поле, показаны на рис. 32 и 33. Протоколы эксперимента имели схожую структуру и состояли из повторенных n раз циклов переноса поляризации (цикл переноса поляризации показан на рис. 32 и 33б в квадратных скобках) [103]. На последнем этапе эксперимента происходила регистрация ССИ ядер ^{15}N неселективным 90° импульсом. Каждый цикл состоял из трех последовательных этапов:

1) Барботирование образцов параводородом в течение достаточно короткого времени t_b (использовалось $t_b = 0.5$ с). В течение этого времени параводород эффективным образом успевал раствориться в образце, и вследствие синглет-триплетной конверсии формировался антифазный спиновый порядок (40) в растворенном молекулярном водороде.

2) После барботирования параводородом дополнительно была введена короткая временная задержка t_w (использовалось $t_w = 0.5$ с) для того, чтобы удалить пузыри газа из образца и уменьшить неоднородности магнитного поля.

3) Применение РЧ возбуждения ядерных спинов ^1H и ^{15}N , связанных с каталитическим комплексом, для переноса поляризации на ядра ^{15}N субстрата. Из-за протекающей реакции химического обмена субстрата с каталитическим комплексом в рассматриваемой схеме РЧ возбуждения генерировалась продольная компонента поляризации ядер ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Это обусловлено тем, что в сильных магнитных полях только продольная компонента намагниченности не расфазировается во время химического обмена между связанным с комплексом и свободным субстратом. Длительность прикладываемого РЧ возбуждения существенно зависела от используемой импульсной последовательности. В работе нами рассматриваются две различные импульсные последовательности для переноса поляризации на ядра ^{15}N субстрата в каталитических комплексах с химически неэквивалентными гидридными ядрами ^1H .

Следует особенно отметить важность выбора объема исследуемого образца. Так, с одной стороны, объем образца следует выбирать не слишком большим. Это связано с тем, что перенос поляризации с молекулярного водорода на субстрат происходит только внутри

магнитных РЧ катушек ЯМР спектрометра, создающих осциллирующее магнитное поле. Размер седловидных РЧ катушек в ЯМР спектрометре составляет 17 мм. В то же время, при использовании стандартного объема ЯМР образца, равного 600 мкл, высота столба жидкости в 5 мм ампуле примерно равна 50 мм. Однако, за счет барботирования газом, жидкость в образце перемешивается по высоте ампулы, что приводит к усреднению поляризации и снижению получаемых усилений сигнала. В то же время в ЯМР спектрометрах высокого разрешения однородность магнитного поля существенно зависит от высоты столба жидкости в ампуле. Использование образца с объемом меньшим, чем 400 мкл (высота столба жидкости равна 30 мм) приводит к снижению однородности магнитного поля, вследствие чего уменьшается и эффективность рассматриваемых импульсных последовательностей. Это связано с тем, что в некоторых случаях для переноса поляризации использовались очень слабые РЧ импульсы по протонному каналу с амплитудой порядка нескольких Гц, сопоставимых или даже меньше ширины линии ЯМР сигнала в неоднородном магнитном поле. В работе мы не производили детальную оптимизацию объема образца и во всех случаях использовали объем жидкости, равный 500-600 мкл.

1) Импульсная последовательность SABRE-INEPT

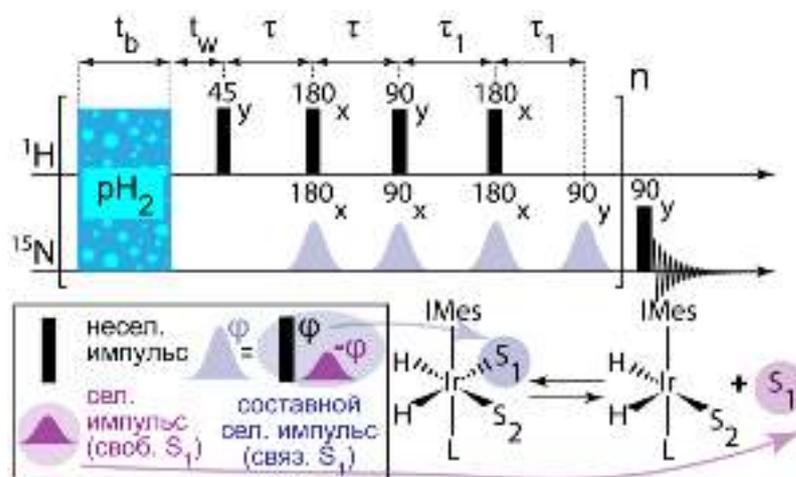


Рисунок 32. Протокол эксперимента SABRE-INEPT (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer). Сверху показан цикл переноса поляризации, состоящий из: барботирования образца параводородом в течение времени t_b , временной задержки t_w и импульсной последовательности SABRE-INEPT. Цикл переноса поляризации повторяется многократно. Снизу справа показана схема обратимого обмена SABRE. Субстрат S_1 рассматривается в качестве целевой молекулы для ^{15}N гиперполяризации. Субстрат S_1 существует в растворе в виде связанной с комплексом формы (показан фиолетовым кружком) и в виде свободной от комплекса формы (показан розовым кружком). Слева снизу показаны составные импульсы, используемые для возбуждения ядер ^{15}N . Составной импульс с углом поворота φ представляется в виде двух последовательно примененных импульсов: неселективного импульса с углом поворота φ и селективного импульса (действующего на свободный субстрат S_1) с углом поворота $-\varphi$.

Протокол эксперимента SABRE-INEPT (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer) [57, 94, 99, 103] представлен на рис. 32. Импульсная последовательность SABRE-INEPT состоит из нескольких этапов:

1) Возбуждение антифазной протонной намагниченности в молекулярном водороде 45_y импульсом (спиновый порядок растворенного в образце молекулярного водорода дается выражением (40)). Таким образом, из оператора $\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z}$ выражения (40) генерируется $\hat{I}_{1x}\hat{I}_{2z} + \hat{I}_{1z}\hat{I}_{2x}$.

2) Конверсия антифазной протонной намагниченности в синфазную протонную намагниченность и перенос синфазной протонной намагниченности в антифазную намагниченность гидридных ядер ^1H с ядрами ^{15}N . Оба этих процесса происходят одновременно во время первого блока спинового эха ($\tau - 180_x/180_x - \tau$). Для этого этапа требуется оптимизация временной задержки τ . В конечном итоге происходит генерация спинового порядка $\hat{I}_{Nz}\hat{I}_{1x}$, где \hat{I}_N – оператор спина ядра ^{15}N .

3) Генерация антифазной намагниченности ядер ^{15}N с гидридными ядрами ^1H в комплексе переноса поляризации. Эта процедура достигается за счет импульсов $90_y/90_x$. Таким образом, генерируется оператор $\hat{I}_{Nx}\hat{I}_{1z}$.

4) Конверсия антифазной намагниченности ядер ^{15}N в синфазную намагниченность за счет использования второго блока спинового эха ($\tau_1 - 180_x/180_x - \tau_1$). Эта процедура также требует оптимизации временной задержки τ_1 . В общем случае, оптимальные значения задержек τ (этап 2) и τ_1 различны. В конце этого этапа генерируется оператор \hat{I}_{Nx} .

5) Поворот поперечной синфазной намагниченности ядер ^{15}N в продольную ^{15}N намагниченность, который осуществляется 90_y импульсом по каналу ^{15}N . В результате генерируется продольная намагниченность \hat{I}_{Nz} связанного с комплексом субстрата, которая сохраняется в ходе химического обмена субстрата с комплексом.

Следует отметить, что эффективность импульсной последовательности SABRE-INEPT не зависит от спиновой системы гидридных ядер ^1H в комплексе, т.е. одинакова как для химически эквивалентных, так и для неэквивалентных систем ядер. Это связано с тем, что импульсные последовательности спинового эха, используемые на этапах 2) и 4), полностью рефокусируют эволюцию за счет химических сдвигов, и получаемый сигнал модулирован только константами спин-спиновых взаимодействий. Более того, импульсная последовательность остается эффективной даже в случае синглет-триплетной конверсии в молекулярном водороде, что будет показано в последующих разделах главы. Заметим также, что импульсы по каналу ядер ^{15}N в циклах переноса поляризации должны быть селективными и возбуждать только ядра ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Для

селективного возбуждения ядер ^{15}N связанного с комплексом субстрата нами использовались составные селективные импульсы, как показано на рис. 32. Составной импульс с углом поворота ϕ представляет собой два последовательно повторенных импульса. Первый импульс неселективный, и его эффект заключается в повороте намагниченности ядер ^{15}N (свободного и связанного субстрата) на угол ϕ . Второй импульс осуществляет селективный поворот ^{15}N намагниченности свободного субстрата в обратную сторону, т.е. на угол $-\phi$. Таким образом, составной импульс приводит к повороту намагниченности связанного с комплексом субстрата на угол ϕ . Строго говоря, вследствие применения такого составного импульса, все сигналы ядер ^{15}N в ЯМР спектре поворачиваются на угол ϕ , кроме тех сигналов, которые соответствуют свободному от комплекса субстрату. Внедрение составных импульсов по каналу ^{15}N позволяет сделать импульсную последовательность SABRE-INEPT более простой в экспериментальной оптимизации, поскольку в этом случае для селективного возбуждения сигналов ядер ^{15}N связанного с комплексом субстрата не требуется информация об их химическом сдвиге. Напротив, информация о химическом сдвиге ядер ^{15}N свободного от комплекса субстрата обычно заранее известна. Для селективного возбуждения свободного от комплекса субстрата мы использовали импульсы гауссова профиля (длительность импульса 2 мс). Во всех случаях частота селективного импульса равнялась частоте свободных от комплекса ядер ^{15}N субстрата (мы меняли частоту в диапазоне от 248.7 м.д. до 250.7 м.д.). Максимальное усиление сигнала ядер ^{15}N наблюдалось при $\tau = 12.7 - 16.5$ мс и $\tau_1 = 10$ мс. При таких параметрах продолжительность одного цикла переноса поляризации составляла 1.05 с, а полное время одного эксперимента составляло 32 с.

2) Импульсная последовательность DRF-SABRE

Для переноса поляризации в каталитических комплексах, содержащих химически неэквивалентные гидридные ядра ^1H , нами была разработана импульсная последовательность DRF-SABRE (Double-RF), показанная на рис. 33. Импульсная последовательность DRF-SABRE рациональным образом использует химическую и сильную магнитную неэквивалентность гидридных ядер ^1H в каталитическом комплексе. В этом методе перенос поляризации на ядра ^{15}N происходит за счет использования двухканального РЧ возбуждения спинов ядер ^1H и ^{15}N слабыми магнитными РЧ полями постоянной амплитуды. Так, двухканальное РЧ возбуждение ядерных спинов было рассмотрено в предыдущем разделе работы для комплекса с химически эквивалентными гидридными ядрами ^1H , однако разность химических сдвигов гидридных ядер ^1H существенно меняет спиновую динамику в сильных магнитных полях. Как будет показано,

в химически неэквивалентных комплексах перенос поляризации эффективным образом индуцируется слабыми РЧ полями. Протонное РЧ поле (использовалась амплитуда поля $\nu_1^H = 8$ Гц) селективно возбуждает гидридное ядро ^1H в транс-положении по отношению к ядру ^{15}N субстрата в комплексе (как показано на рис. 33б). Одновременно с этим, слабое РЧ поле по каналу ^{15}N (использовалась амплитуда поля $\nu_1^N = 8$ Гц) прикладывается к ядрам ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Импульсная последовательность DRF-SABRE требует точной оптимизации частот используемых РЧ полей. Как будет показано далее, для достижения наибольшей эффективности требуется, чтобы протонное РЧ поле было резонансным по отношению к гидридному ядру ^1H комплекса в транс-положении, поскольку именно оно имеет ненулевую константу спин-спинового взаимодействия с ядром ^{15}N субстрата. Транс-положение в данном случае определяется по отношению к ядру ^{15}N субстрата, находящемуся в экваториальной плоскости комплекса. В следующей главе будет дано описание более общего случая нерезонансного возбуждения ядер ^1H и затем будет показано, что резонансное возбуждение по протонному каналу более предпочтительно для переноса поляризации на ядра ^{15}N . В то же время, мы покажем, что РЧ поле по каналу ядер ^{15}N должно быть нерезонансным по отношению к ядрам ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Результаты детальной оптимизации импульсной последовательности DRF-SABRE будут представлены в следующих разделах работы. Во всех проведенных экспериментах время РЧ возбуждения $t_p = 0.5$ с было фиксировано (показано на рис. 33б). Таким образом, время одного цикла переноса поляризации составляло 1.5 с, а полное время одного эксперимента равнялось 45 с.

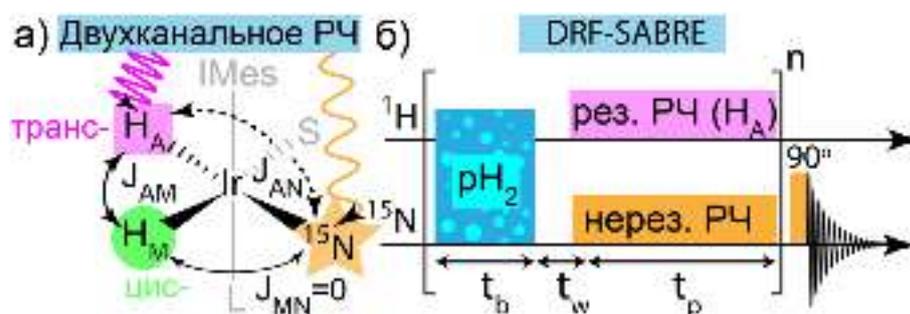


Рисунок 33. Импульсная последовательность DRF-SABRE (Double-RF). а) Схематичное изображение двухканального РЧ возбуждения спинов ядер ^1H и ^{15}N в каталитическом комплексе. Комплекс рассматривается как система, состоящая из трех ядерных спинов: два химически неэквивалентных гидридных ядра H_A и H_M , а также одно ядро ^{15}N субстрата. Селективные РЧ поля возбуждают ядра H_A (транс-протон) и ^{15}N . б) Экспериментальный протокол DRF-SABRE. Цикл переноса поляризации (показан в скобках) состоит из: барботирования образца параводородом в течение времени t_b , временной задержки t_w , а также последующего селективного двухканального РЧ возбуждения ядер в течение t_p . Цикл переноса поляризации повторяется n раз.

Мы определяли усиление сигнала ЯМР ядер ^{15}N , ε , как отношение интегральных интенсивностей гиперполяризованного ЯМР сигнала исследуемого образца к равновесному термическому сигналу некоторого эталонного образца (в нашем случае, 0.5 М ^{15}N -меченого пиридина в дейтерированном метаноле CD_3OD). Эталонный сигнал был зарегистрирован в магнитном поле 9.4 Тл при температуре 25 °С. При расчете коэффициента усиления мы также учитывали разную концентрацию изотопов ядер ^{15}N в исследуемом образце (0.36 % естественного содержания) и в эталонном образце (близкую к 100 %).

3) Расчеты спиновой динамики

В проведенных расчетах спиновой динамики численно решались уравнения (21). Полный список использованных в расчете параметров представлен в таблице 2. Расчеты спиновой динамики в импульсной последовательности SABRE-INEPT были проведены согласно экспериментальному протоколу, показанному на рис. 32. Для простоты расчетов, при рассмотрении импульсной последовательности DRF-SABRE мы рассчитывали поляризацию ядер ^{15}N , приобретенную в одном цикле переноса поляризации. Требуется заметить, что для того, чтобы получить приемлемое согласие расчетов с экспериментальными данными, в расчетах мы также вводили неоднородность внешнего магнитного поля B_0 . Неоднородность магнитного поля была учтена только для ядер ^1H , для которых распределение по неоднородности поля было выбрано равномерным в диапазоне $\nu_0^H \pm 4$ Гц, где ν_0^H – центральная Ларморовская частота гидридных ядер ^1H . Иными словами, расчеты спиновой динамики были проведены для частот гидридных ядер ^1H из диапазона $\nu_0^H \pm 4$ Гц, а затем усреднены. Во всех импульсных последовательностях рассчитывалась продольная намагниченность ядер ^{15}N свободного субстрата.

Таблица 2. Параметры, использованные при проведении численных расчетов спиновой динамики. $T_1^{N,f/b}$ – время продольной релаксации ядер ^{15}N свободного и связанного субстрата соответственно; $T_1^{H,b}$ – время продольной релаксации гидридных ядер ^1H в каталитическом комплексе; k_d – константа скорости диссоциации субстрата от комплекса; J_{AN} – константа спин-спинового взаимодействия между гидридным ядром ^1H и ядром ^{15}N в комплексе; J_{AM} – константа спин-спинового взаимодействия между гидридными ядрами ^1H в комплексе.

Субстрат	$T_1^{N,f}$, с	$T_1^{N,b}$, с	$T_1^{H,b}$, с	k_d , с ⁻¹	J_{AN} , Гц	J_{AM} , Гц
Тинидазол				15	-22	
Орнидазол	30	3	1	12	-20	-8
Метронидазол						
Секнидазол						
^{15}N -СДАП	30	3	1	60	-24.2	-7.7

3.3.2 Теоретическое рассмотрение спиновой динамики под действием двухканального РЧ возбуждения ядерных спинов.

В этой главе работы подробным образом рассматривается динамика ядерных спинов в каталитическом комплексе под действием двухканального РЧ возбуждения ядер ^1H и ^{15}N в сильных магнитных полях. Особое внимание уделяется оптимизации амплитуд и частот рассматриваемых РЧ полей для наибольшей эффективности переноса поляризации. Мы рассматривали спиновую систему комплекса как систему трех ядерных спинов “АМХ”, где индекс “А” обозначает гидридное ядро ^1H в транс-положении по отношению к ядру ^{15}N субстрата в комплексе, “М” – гидридное ядро ^1H в цис-положении, а индексом “Х” обозначено ядро ^{15}N субстрата. Рассматриваемая спиновая система комплекса показана на рис. 33а. Кроме химической неэквивалентности гидридных ядер в комплексе (разность химических сдвигов, $\delta_A \neq \delta_M$), мы также предполагали, что эти ядра проявляют сильную магнитную неэквивалентность. Под сильной магнитной неэквивалентностью имеется в виду, что только одно гидридное ядро ^1H имеет ненулевую константу спин-спинового взаимодействия с ядром ^{15}N . Так, в нашей модели только ядро ^1H в транс-положении (H_A) взаимодействует с ядром ^{15}N , т.е. $J_{AN} \neq 0$. Напротив, в рассматриваемой модели ядро ^1H в цис-положении (H_M) не взаимодействует с ядром ^{15}N , т.е. $J_{MN} = 0$. Такая конфигурация спин-спиновых взаимодействий типична для комплексов, содержащих ядра ^{15}N различных субстратов [17, 19, 140]. При рассмотрении спиновой динамики нами также были сделаны следующие предположения:

- Разность ларморовских частот между гидридными ядрами ^1H достаточно велика, т.е. $|v_0^A - v_0^M| \gg |J_{AM}| + |J_{AN}|$, где $v_0^{A,M}$ – ларморовские частоты ядер $\text{H}_{A,M}$ в комплексе.
- РЧ поле по протонному каналу достаточно слабое, т.е. такое, чтобы можно было считать $v_1^H \ll |v_0^A - v_0^M|$, где v_1^H – амплитуда протонного РЧ поля. Кроме того, мы предполагали, что протонное РЧ поле имеет малую ненулевую резонансную отстройку от ларморовской частоты v_0^A .

Исходя из сделанных предположений, можно считать, что протонное РЧ поле селективно возбуждает гидридное ядро H_A в транс-положении, что схематично показано на рис. 33а. Несмотря на то, что на рис. 33б протонное РЧ поле показано резонансным, мы рассматривали более общий случай нерезонансного РЧ возбуждения ядра H_A . Двухканальное РЧ возбуждение ядер удобно рассматривать в дважды вращающейся системе отсчета (ДВСО). При этом при сделанных предположениях переход в ДВСО осуществлялся отдельно для ядер ^{15}N и ядра H_A . Так, в этой системе отсчета ядро ^{15}N

вращается с частотой ν_{rf}^N РЧ поля по каналу ^{15}N , а ядро H_A – с частотой ν_{rf}^H протонного РЧ поля. В ДВСО гамильтониан комплекса (в единицах \hbar) имеет следующий вид:

$$H_{\text{ДВСО}} = -\delta\nu_A I_{Az} - \nu_1^H I_{Ax} - \nu_0^M I_{Mz} + \delta\nu_N I_{Nz} + \nu_1^N I_{Nx} + J_{AM} I_{Az} I_{Mz} + J_{AN} I_{Az} I_{Nz}, \quad (63)$$

где для краткости у всех операторов опущена верхняя шляпка. В гамильтониане (63) мы также ввели резонансную отстройку протонного РЧ поля от положения резонанса гидридного ядра H_A , $\delta\nu_A = \nu_0^A - \nu_{\text{rf}}^H$; резонансную отстройку ^{15}N РЧ поля, $\delta\nu_N = |\nu_0^N| - \nu_{\text{rf}}^N$; а также амплитуды РЧ полей: ν_1^H – амплитуда протонного РЧ поля, ν_1^N – амплитуда РЧ поля по каналу ядер ^{15}N . Следует заметить, что в выражении (63) зеемановские взаимодействия ядер ^1H и ^{15}N с магнитным полем имеют противоположные знаки. Это связано с тем, что гиромагнитное отношение ядер ^{15}N отрицательно, и при переходе в ДВСО в выражении (63) мы также учитывали направление вращения ядер ^{15}N [101]. В выражении (63) были также опущены быстро осциллирующие нерезонансные слагаемые, поскольку в сильном магнитном поле верно следующее, $\nu_1^H, \nu_1^N \ll \nu_{\text{rf}}^H, \nu_{\text{rf}}^N, \nu_{\text{rf}}^H \pm \nu_{\text{rf}}^N$. По этой причине исключенные из рассмотрения слагаемые не влияют на спиновую динамику [70].

На следующем этапе оказывается удобным наклонить ось квантования ядер ^{15}N вдоль направления эффективного магнитного поля, как это описано в предыдущих главах работы. Обозначим угол наклона эффективного поля относительно оси z как θ_N , см. рис. 8в. Тогда зеемановские состояния спина $\frac{1}{2}$, соответствующие новой оси квантования, которые мы обозначим как $|\alpha_N^{\theta_N}\rangle$ (проекция спина равна $+\frac{1}{2}$) и $|\beta_N^{\theta_N}\rangle$ (проекция спина равна $-\frac{1}{2}$), могут быть найдены следующим образом:

$$\begin{aligned} |\alpha_N^{\theta_N}\rangle &= R_y(\theta_N)|\alpha\rangle = \cos\left(\frac{\theta_N}{2}\right)|\alpha\rangle + \sin\left(\frac{\theta_N}{2}\right)|\beta\rangle \\ |\beta_N^{\theta_N}\rangle &= R_y(\theta_N)|\beta\rangle = -\sin\left(\frac{\theta_N}{2}\right)|\alpha\rangle + \cos\left(\frac{\theta_N}{2}\right)|\beta\rangle \end{aligned} \quad (64)$$

где $|\alpha\rangle$ и $|\beta\rangle$ – зеемановские состояния, квантованные на ось z лабораторной системы отсчета; $R_y(\theta_N)$ – оператор поворота вокруг оси y на угол θ_N . Матричные элементы оператора поворота между волновыми функциями, отвечающими спину $\frac{1}{2}$, представляют собой хорошо известные в литературе D-матрицы Вигнера для спина $\frac{1}{2}$ [27]. В базисе (64), гамильтониан (63) приводится к следующему виду:

$$\begin{aligned} \tilde{H}_{\text{ДВСО}} &= H_0 + V \\ H_0 &= -\delta\nu_A I_{Az} - \nu_1^H I_{Ax} - \nu_0^M I_{Mz} + \nu_{\text{eff}}^N I_{Nz} + J_{AM} I_{Az} I_{Mz} + J_{AN} I_{Az} I_{Nz} \cos(\theta_N), \\ V &= J_{AN} I_{Az} I_{Nx} \sin(\theta_N) \end{aligned} \quad (65)$$

где мы ввели амплитуду эффективного поля ядер ^{15}N , $v_{\text{eff}}^N = \sqrt{(\delta v_N)^2 + (v_1^N)^2}$, а также угол наклона этого поля относительно оси z, который может быть найден как $\theta_N = \arctan\left(\frac{v_1^N}{\delta v_N}\right)$.

Для диагонализации гамильтониана H_0 в выражении (65) мы также проводили смену оси квантования ядра H_A , аналогично выражению (64). Некоторым усложнением здесь служит тот факт, что величина и направление эффективного поля ядер H_A зависят от состояний ядер H_M и ^{15}N :

$$\theta_A = \arctan\left(\frac{v_1^H}{\delta v_A \pm \frac{1}{2}J_{AM} \pm \frac{1}{2}J_{AN} \cos(\theta_N)}\right) \tag{66}$$

$$v_{\text{eff}}^A = \sqrt{(v_1^H)^2 + (\delta v_A \pm \frac{1}{2}J_{AM} \pm \frac{1}{2}J_{AN} \cos(\theta_N))^2}$$

где знак "+" соответствует состояниям с проекциями спинов ядер, равными $-\frac{1}{2}$: $|\beta_M\rangle$ и $|\beta_N^{\theta_N}\rangle$; а знак "-" – состояниям с проекциями спина, равными $+\frac{1}{2}$: $|\alpha_M\rangle$ и $|\alpha_N^{\theta_N}\rangle$.

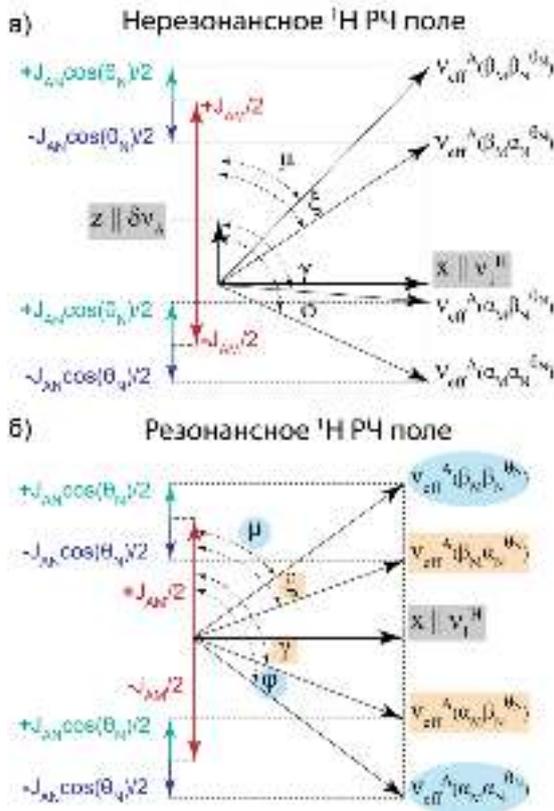


Рисунок 34. Эффективное магнитное поле ядер H_A во вращающейся системе отсчета. Величина, v_{eff}^A , и угол наклона, θ_A , эффективного поля зависят от состояний ядер H_M и ^{15}N . а) Случай нерезонансного протонного РЧ поля. Все углы наклона $\varphi, \gamma, \xi, \mu$ различны. б) Случай резонансного протонного РЧ поля. Углы φ, μ (обозначены кружками) и γ, ξ (обозначены квадратами) связаны симметричными соотношениями.

Для того, чтобы упростить дальнейшие выражения, мы ввели следующие обозначения для углов наклона эффективного магнитного поля: $\varphi = \theta_A(\alpha_M \alpha_N^{\theta_N})$, $\gamma = \theta_A(\alpha_M \beta_N^{\theta_N})$, $\xi = \theta_A(\beta_M \alpha_N^{\theta_N})$, $\mu = \theta_A(\beta_M \beta_N^{\theta_N})$, как показано на рис. 34а. Таким образом, мы вводим новый базис «переквантованных» состояний следующим образом:

$$B^{\text{req}} = \{B^{\text{req}}(\alpha_M), B^{\text{req}}(\beta_M)\}$$

$$B^{req}(\alpha_M) = \left\{ \left| \alpha_A^\varphi \alpha_M \alpha_N^{\theta_N} \right\rangle, \left| \beta_A^\varphi \alpha_M \alpha_N^{\theta_N} \right\rangle, \left| \alpha_A^\gamma \alpha_M \beta_N^{\theta_N} \right\rangle, \left| \beta_A^\gamma \alpha_M \beta_N^{\theta_N} \right\rangle \right\}, \quad (67)$$

$$B^{req}(\beta_M) = \left\{ \left| \alpha_A^\xi \beta_M \alpha_N^{\theta_N} \right\rangle, \left| \beta_A^\xi \beta_M \alpha_N^{\theta_N} \right\rangle, \left| \alpha_A^\mu \beta_M \beta_N^{\theta_N} \right\rangle, \left| \beta_A^\mu \beta_M \beta_N^{\theta_N} \right\rangle \right\}$$

где верхним индексом у волновых функций обозначена соответствующая ось квантования, а нижним индексом – тип ядра. Смена оси квантования для ядра N_A проводится по закону (64). В выражении (67) мы также ввели обозначение $B^{req}(\alpha_M)$ и $B^{req}(\beta_M)$ для «переквантованных» базисных функций, соответствующих фиксированной проекции спина ядер N_M , $|\alpha_M\rangle$ и $|\beta_M\rangle$. Поскольку полный гамильтониан (63) коммутирует с оператором I_{Mz} , в базисе состояний $B^{req}(\alpha_M)$ и $B^{req}(\beta_M)$ гамильтониан имеет блочно-диагональную структуру, а сами блоки отвечают фиксированной проекции спина ядра N_M . Таким образом, после смены оси квантования можно утверждать следующее:

$$\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req} = H_0^{req} + V^{req} = \begin{pmatrix} \tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\alpha_M) & 0 \\ 0 & \tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\beta_M) \end{pmatrix}, \quad (68)$$

где верхний индекс “req” обозначает операторы, записанные в базисе (67). Далее блоки состояний $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\alpha_M)$ и $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\beta_M)$ рассматривались независимо друг от друга.

Рассмотрим блок гамильтониана $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\alpha_M)$, введенный нами в выражении (68). В базисе состояний $B^{req}(\alpha_M)$, определенном в выражении (67), оператор $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\alpha_M)$ дается следующей матрицей (из матрицы $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{req}(\alpha_M)$ мы вычли единичную матрицу, умноженную на число $-\frac{v_0^M}{2}$, что не меняет спиновую динамику):

$$\begin{pmatrix} -\frac{v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \alpha_N^{\theta_N})}{2} + \frac{v_{\text{eff}}^N}{2} & 0 & A & -B \\ 0 & \frac{v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \alpha_N^{\theta_N})}{2} + \frac{v_{\text{eff}}^N}{2} & -B & A \\ A & -B & -\frac{v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \beta_N^{\theta_N})}{2} - \frac{v_{\text{eff}}^N}{2} & 0 \\ -B & A & 0 & \frac{v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \beta_N^{\theta_N})}{2} - \frac{v_{\text{eff}}^N}{2} \end{pmatrix}, \quad (69)$$

где v_{eff}^A – зависящее от спиновых проекций ядер N_M и ^{15}N эффективное поле ядра N_A в ДВСО; $A = \frac{J_{AN}}{4} \sin(\theta_N) \cos\left(\frac{\varphi+\gamma}{2}\right)$, $B = \frac{J_{AN}}{4} \sin(\theta_N) \sin\left(\frac{\varphi+\gamma}{2}\right)$. Диагональные матричные элементы соответствуют невозмущенному оператору H_0^{req} , а недиагональные – оператору возмущения V^{req} (см. выражение (68)). Рассматривая недиагональные матричные элементы в качестве возмущения, в блоке гамильтониана (69) может быть обнаружено одно АПУ при выполнении следующего условия:

$$\text{АПУ}(\alpha_M): |\alpha_A^\varphi \alpha_M \alpha_N^{\theta_N}\rangle \leftrightarrow |\beta_A^\gamma \alpha_M \beta_N^{\theta_N}\rangle, \nu_{\text{eff}}^N = \frac{v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \alpha_N^{\theta_N}) + v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \beta_N^{\theta_N})}{2}. \quad (70)$$

По аналогии проводилось рассмотрение блока $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{\text{req}}(\beta_M)$, в котором также имеется одно АПУ:

$$\text{АПУ}(\beta_M): |\alpha_A^\xi \beta_M \alpha_N^{\theta_N}\rangle \leftrightarrow |\beta_A^\mu \beta_M \beta_N^{\theta_N}\rangle, \nu_{\text{eff}}^N = \frac{v_{\text{eff}}^A(\beta_M \alpha_N^{\theta_N}) + v_{\text{eff}}^A(\beta_M \beta_N^{\theta_N})}{2}. \quad (71)$$

Следует отметить, что в рассматриваемых блоках также возможно возникновение и других

$$\text{АПУ при выполнении условий } \nu_{\text{eff}}^N = \pm \frac{v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \alpha_N^{\theta_N}) - v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \beta_N^{\theta_N})}{2}, \text{ либо } \nu_{\text{eff}}^N = \pm \frac{v_{\text{eff}}^A(\beta_M \alpha_N^{\theta_N}) - v_{\text{eff}}^A(\beta_M \beta_N^{\theta_N})}{2}.$$

Однако можно показать, что эти условия не могут быть удовлетворены ни при каких значениях параметров РЧ полей, а потому в дальнейшем анализу они не рассматривались. Строго говоря, двухуровневое приближение (рассмотрение в рамках АПУ) справедливо только если недиагональные матричные элементы гамильтониана меньше, чем разность энергий между всеми остальными уровнями энергии, не участвующими в АПУ. В этом случае два уровня энергии действительно могут быть рассмотрены как изолированные от остальных. В нашем случае это гарантируется если амплитуда протонного РЧ поля достаточно велика, т.е. $\nu_1^H > \left| \frac{J_{AN}}{4} \right|$.

Можно заметить, что АПУ (70) и (71) возникают между состояниями вида $|\psi_1 m_1^N\rangle \leftrightarrow |\psi_2 m_2^N\rangle$, где $m_{1,2}^N = \pm \frac{1}{2}$ – проекции спина ядра ^{15}N на направление эффективного магнитного поля, а $\psi_{1,2}$ – волновые функции остальной части рассматриваемой системы (в нашем случае $\psi_{1,2}$ – волновые функции пары гидридных ядер H_A и H_M в комплексе). Так, перенос поляризации при РЧ возбуждении ядер импульсами постоянной амплитуды возникает по неадиабатическому механизму, и поэтому можно применить формулы (15) для расчета поляризации ядер ^{15}N . Так, для применения формул (15) требуется рассчитать частоту и амплитуду осцилляций поляризации в положениях АПУ (70), (71).

1) Частота осцилляций поляризации в АПУ

Частота осцилляций поляризации при выполнении АПУ (70) в блоке состояний $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{\text{req}}(\alpha_M)$ может быть найдена из явного вида матрицы (69) по матричному элементу смешивания:

$$\nu_{\text{АПУ}(\alpha_M)} = 2|B| = \left| \frac{J_{AN}}{2} \sin(\theta_N) \sin\left(\frac{\varphi+\gamma}{2}\right) \right|. \quad (72)$$

Аналогичным образом рассматривался блок $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{\text{req}}(\beta_M)$, и выражение для частоты осцилляций поляризации в АПУ (71) имеет следующий вид:

$$v_{\text{АПУ}(\beta_M)} = \left| \frac{J_{AN}}{2} \sin(\theta_N) \sin\left(\frac{\xi+\mu}{2}\right) \right|. \quad (73)$$

2) Амплитуда осцилляций поляризации в АПУ

Согласно выражению (15), для вычисления амплитуды осцилляций поляризации в АПУ требуется вычислить начальную (в момент времени $t = 0$) разность населенностей между адиабатическими состояниями, участвующими в АПУ. Рассмотрим подробно АПУ (70) в блоке гамильтониана $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{\text{req}}(\alpha_M)$. Так, требуется вычислить разность населенностей между состояниями $|\alpha_A^\varphi \alpha_M\rangle$ и $|\beta_A^\gamma \alpha_M\rangle$, описывающими пару гидридных ядер H_A и H_M в комплексе. Заметим, что спин ядра H_A в рассматриваемых адиабатических состояниях квантован на разные оси, составляющие углы φ и γ с осью z соответственно. Населенности зеэмановских состояний, квантованных на оси с углами φ и γ , связаны с населенностями зеэмановских состояний, квантованных на ось z лабораторной системы координат, следующим образом:

$$\begin{aligned} P_{\alpha_A^\varphi \alpha_M} &= P_{\alpha_A \alpha_M} \cos^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) + P_{\beta_A \alpha_M} \sin^2\left(\frac{\varphi}{2}\right) \\ P_{\beta_A^\gamma \alpha_M} &= P_{\alpha_A \alpha_M} \sin^2\left(\frac{\gamma}{2}\right) + P_{\beta_A \alpha_M} \cos^2\left(\frac{\gamma}{2}\right), \end{aligned} \quad (74)$$

где в правой части (74) стоят населенности зеэмановских состояний, квантованных на ось z . Если предположить, что в начальный момент времени позиции “А” и “М” гидридных ядер ^1H комплекса были заняты ядрами ^1H , пришедшими из молекулярного водорода, то верно следующее:

$$\begin{aligned} P_{\alpha_A \alpha_M} &= P_{\beta_A \beta_M} = P_{T_\pm} \\ P_{\alpha_A \beta_M} &= P_{\beta_A \alpha_M} = \frac{P_S + P_{T_0}}{2}, \end{aligned} \quad (75)$$

где P_{T_\pm}, P_S, P_{T_0} – населенности синглет-триплетных состояний молекулярного водорода в растворе. Комбинируя выражения (15), (74), (75), получается следующее выражение для амплитуды осцилляций поляризации в АПУ (70) блока $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{\text{req}}(\alpha_M)$:

$$P_{\text{атр}}^{\text{АПУ}(\alpha_M)} = (P_S + P_{T_0} - 2P_{T_\pm}) \frac{\cos(\varphi) + \cos(\gamma)}{4}. \quad (76)$$

Аналогично, для АПУ (71) блока $\tilde{H}_{\text{ДВСО}}^{\text{req}}(\beta_M)$ амплитуды осцилляций поляризации может быть найдена следующим образом:

$$P_{\text{атр}}^{\text{АПУ}(\beta_M)} = -(P_S + P_{T_0} - 2P_{T_\pm}) \frac{\cos(\xi) + \cos(\mu)}{4}. \quad (77)$$

Для дальнейшего анализа выражений (76) и (77) оказалось удобным рассмотреть два случая: (i) РЧ поле по протонному каналу резонансно по отношению к гидридному ядру H_A ; (ii) протонное РЧ поле имеет ненулевую резонансную отстройку.

(i) Резонансное РЧ поле по протонному каналу

В случае, когда протонное поле резонансно по отношению к гидридному ядру H_A каталитического комплекса, условия АПУ (70) и (71) совпадают, и они возникают одновременно. Это происходит, поскольку $v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \alpha_N^{\theta_N}) = v_{\text{eff}}^A(\beta_M \beta_N^{\theta_N})$ и $v_{\text{eff}}^A(\alpha_M \beta_N^{\theta_N}) = v_{\text{eff}}^A(\beta_M \alpha_N^{\theta_N})$, как это следует из выражения (66). Равенство эффективных полей также схематично показано на рис. 34б. Кроме того, как это следует из выражения (66), в случае резонансного протонного поля имеет место следующие симметричные соотношения:

$$\begin{aligned} \cos(\varphi) &= -\cos(\mu), \sin(\varphi) = \sin(\mu) \\ \cos(\gamma) &= -\cos(\xi), \sin(\gamma) = \sin(\xi) \end{aligned} \quad (78)$$

что также может быть найдено графически из рис. 34б. Из выражения (78) следует, что частота осцилляций в АПУ (70) и (71) в случае резонансного РЧ поля одинаковы, т.е. $\nu_{\text{АПУ}(\alpha_M)} = \nu_{\text{АПУ}(\beta_M)}$, исходя из выражений (72) и (73). Кроме того, в этих условия амплитуда осцилляций поляризации в рассматриваемых АПУ также одинакова, т.е. $P_{\text{amp}}^{\text{АПУ}(\alpha_M)} = P_{\text{amp}}^{\text{АПУ}(\beta_M)}$. В силу одновременности АПУ (70) и (71) и равенства частот осцилляций, полная амплитуда осцилляций дается суммой $P_{\text{amp}}^{\text{АПУ}(\alpha_M)}$ и $P_{\text{amp}}^{\text{АПУ}(\beta_M)}$:

$$P_{\text{amp}}^{\Sigma} = P_{\text{amp}}^{\text{LAC}(\alpha_M)} + P_{\text{amp}}^{\text{LAC}(\beta_M)} = (P_S + P_{T_0} - 2P_{T_{\pm}}) \frac{\cos(\varphi) + \cos(\gamma)}{2}. \quad (79)$$

Важно заметить, что поляризация (79) оказывается пропорциональной сумме населенностей синглетного и центрального триплетного состояния, $P_S + P_{T_0}$, в то время как в методе SLIC-SABRE (выражения (20а) – (20г)) поляризация пропорциональна разности $P_S - P_{T_0}$. Так, для антифазного спинового порядка в молекулярном водороде (40), $P_S + P_{T_0} - 2P_{T_{\pm}} \approx 1$, а потому метод DRF-SABRE эффективен как для синглетного, так и для антифазного спинового порядка в молекулярном водороде. Заметим, что поляризация в выражении (79) была вычислена вдоль направления эффективного магнитного поля ядер ^{15}N , которое составляет угол θ_N с осью z . Для практических целей важна только продольная компонента поляризации, поэтому выражение (79) следует умножить на $\cos(\theta_N)$ для того, чтобы получить продольную компоненту. Так, продольная компонента не обращается в ноль только если РЧ поле по каналу ядер ^{15}N имеет ненулевую резонансную отстройку, т.е. $\delta\nu_N \neq 0$, что также имеет место и в рассмотренном ранее методе SLIC-SABRE.

Кроме того, в методе DRF-SABRE требуется также оптимизировать амплитуду протонного РЧ поля ν_1^H . Это следует из того, что частота осцилляций (72) пропорциональна $\left| \sin\left(\frac{\varphi+\gamma}{2}\right) \right|$, а амплитуда осцилляций (79) пропорциональна $\frac{\cos(\varphi) + \cos(\gamma)}{2}$. Каждое из этих

тригонометрических выражений существенно зависит от амплитуды протонного РЧ поля ν_1^H . Рассмотрим асимптотическое поведение этих функций в двух различных случаях.

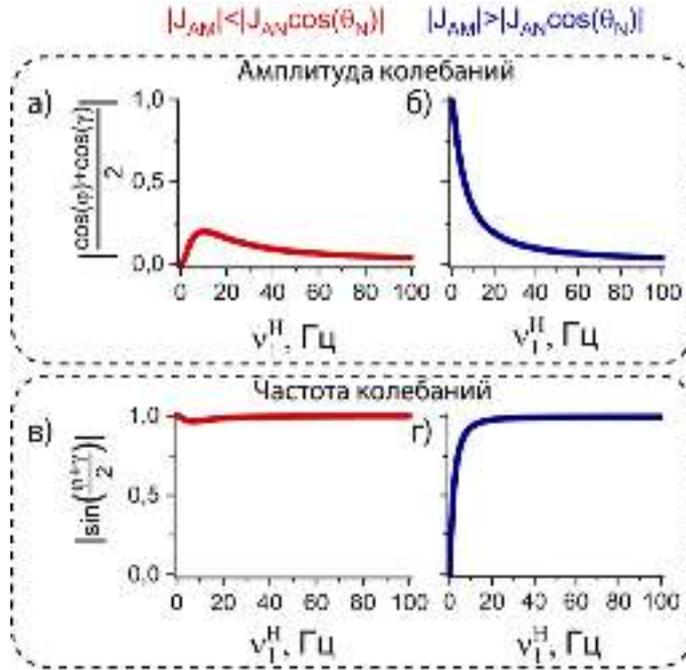


Рисунок 35. Зависимость амплитуды а), б) и частоты в), г) колебаний поляризации ядер ^{15}N от амплитуды ν_1^H протонного РЧ поля. Частота колебаний пропорциональна $|\sin(\frac{\varphi+\gamma}{2})|$, а амплитуда колебаний пропорциональна $|\frac{\cos(\varphi)+\cos(\gamma)}{2}|$. В случаях а), в) $|J_{AM}| < |J_{AN}\cos(\theta_N)|$; б), г) $|J_{AM}| > |J_{AN}\cos(\theta_N)|$.

- $|J_{AM}| > |J_{AN}\cos(\theta_N)|$

В этом случае асимптотики для рассматриваемых тригонометрических функций следующие:

$$\left\{ \begin{array}{l} \lim_{\nu_1^H \rightarrow 0} \left| \frac{\cos(\varphi)+\cos(\gamma)}{2} \right| = 1 \\ \lim_{\nu_1^H \rightarrow 0} \left| \sin\left(\frac{\varphi+\gamma}{2}\right) \right| = 0 \end{array} \right. \quad (80a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \lim_{\nu_1^H \rightarrow \infty} \left| \frac{\cos(\varphi)+\cos(\gamma)}{2} \right| = 0 \\ \lim_{\nu_1^H \rightarrow \infty} \left| \sin\left(\frac{\varphi+\gamma}{2}\right) \right| = 1 \end{array} \right. \quad (80b)$$

Таким образом, если амплитуда протонного РЧ поля слишком мала, то перенос поляризации не возникает, поскольку смешивающий матричный элемент состояний в АПУ обращается в ноль (нулевая частота осцилляций). Напротив, если амплитуда РЧ поля слишком велика, в ноль обращается уже разность населенностей между диабатическими состояниями в АПУ (нулевая амплитуда осцилляций). Такое поведение тригонометрических функций показано на рис. 35б, 35г.

- $|J_{AM}| < |J_{AN}\cos(\theta_N)|$

В этом случае асимптотическое поведение тригонометрических функций несколько отличается и имеет следующий вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \lim_{\nu_1^H \rightarrow 0} \left| \frac{\cos(\varphi) + \cos(\gamma)}{2} \right| = 0 \\ \lim_{\nu_1^H \rightarrow 0} \left| \sin\left(\frac{\varphi + \gamma}{2}\right) \right| = 1 \end{array} \right. , \quad (80\text{в})$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \lim_{\nu_1^H \rightarrow \infty} \left| \frac{\cos(\varphi) + \cos(\gamma)}{2} \right| = 0 \\ \lim_{\nu_1^H \rightarrow \infty} \left| \sin\left(\frac{\varphi + \gamma}{2}\right) \right| = 1 \end{array} \right. . \quad (80\text{г})$$

В этом случае перенос поляризации не возникает как при малых, так и при больших амплитудах протонного РЧ поля, поскольку в ноль обращается амплитуда осцилляций поляризации ядер ^{15}N . Такое поведение показано на рис. 35а, 35в.

Таким образом в каждом из рассмотренных случаев не следует использовать как слишком малые, так и слишком большие амплитуды протонного РЧ поля, поскольку в ноль обращается либо амплитуда, либо частота осцилляций поляризации. В свою очередь, для переноса поляризации от нуля должны быть отличны как амплитуда, так и частота. Так, из явного вида тригонометрических выражений (см. выражение (66)) можно получить, что для переноса поляризации амплитуда протонного РЧ поля ν_1^H должна быть сопоставима с $\left| \frac{J_{AM}}{2} \pm \frac{J_{AN}}{2} \cos(\theta_N) \right|$, что гарантировано выполняется для любого угла θ_N , если $\nu_1^H \in \left[\left| \frac{|J_{AN}| - |J_{AM}|}{2} \right| ; \frac{|J_{AN}| + |J_{AM}|}{2} \right]$. Как будет показано далее, это условие требует использования слабых протонных РЧ полей амплитуды порядка 5-20 Гц.

(ii) Нерезонансное РЧ поле по протонному каналу

Если протонное РЧ поле нерезонансно по отношению к гидридному ядру H_A , т.е. $\delta\nu_A \neq 0$, тогда выражение (78) более не применимо, поскольку все углы наклона эффективного поля $\varphi, \gamma, \xi, \mu$ различны, как показано на рис. 34а. Если резонансная отстройка достаточно мала, т.е. $|\delta\nu_A| < \left| \frac{J_{AM}}{2} \right|$, тогда тригонометрические функции $\cos(\varphi) + \cos(\gamma)$ и $\cos(\xi) + \cos(\mu)$, входящие в состав амплитуды колебаний поляризации, см. выражения (76) и (77), имеют противоположные друг другу знаки. В этом случае амплитуды колебаний $P_{amp}^{\text{LAC}(\alpha_M)}$ и $P_{amp}^{\text{LAC}(\beta_M)}$ имеют одинаковые друг с другом знаки, а потому можно считать, что АПУ (70) и (71) в таком случае все еще усиливают друг друга. Если для резонансной отстройки верно $|\delta\nu_A| > \left| \frac{J_{AM}}{2} \right|$, тогда знаки выражений $\cos(\varphi) + \cos(\gamma)$ и $\cos(\xi) + \cos(\mu)$ одинаковы, но знаки амплитуд колебаний в выражениях (76) и (77), $P_{amp}^{\text{LAC}(\alpha_M)}$ и $P_{amp}^{\text{LAC}(\beta_M)}$, противоположны друг другу. Однако АПУ (70) и (71) в этом случае не компенсируют друг друга, поскольку они более не возникают одновременно. Так, если $|\delta\nu_A| > \left| \frac{J_{AM}}{2} \right|$, следует ожидать два

различных АПУ (70) и (71), возникающих при разных значениях ν_{eff}^N . Более того, поляризация ядер ^{15}N , приобретенная в каждом из АПУ, имеет противоположные друг другу знаки, а само значение поляризации как минимум в два раза меньше, по сравнению со случаем резонансного РЧ поля по каналу ^1H . Наконец, если резонансная отстройка РЧ поля очень велика, $|\delta\nu_A| > |J_{AN}| + |J_{AM}|$, перенос поляризации не возникает, поскольку частота осцилляций поляризации ν , см. выражения (66), (72), (73), стремится к нулю.

Таким образом, импульсная последовательность DRF-SABRE наиболее эффективна в случае, когда протонное РЧ поле близко к положению резонанса гидридного ядра H_A в комплексе переноса поляризации. Более точно, частота протонного РЧ поля должна удовлетворять следующему неравенству, $|\delta\nu_A| < |\frac{J_{AM}}{2}| \approx 5$ Гц. Кроме того, амплитуда протонного РЧ поля должна лежать в интервале $[\frac{|J_{AN}| - |J_{AM}|}{2}; \frac{|J_{AN}| + |J_{AM}|}{2}]$, т.е. от 5 до 15 Гц для типичных значений констант спин-спиновых взаимодействий в комплексе (показаны в таблице 2).

3.3.3. Экспериментальная оптимизация импульсных последовательностей

В данном разделе рассматриваются основные особенности экспериментальной оптимизации импульсных последовательностей DRF-SABRE и SABRE-INEPT для ^{15}N - гиперполяризации. Нами также будет показано, что метод DRF-SABRE может использоваться для того, чтобы селективно индуцировать перенос поляризации в одном из многих типов каталитических комплексов, образованных молекулой субстрата, и, кроме того, определить химические сдвиги ядер ^1H и ^{15}N в каждом типе комплексов. Мы также покажем, что метод SABRE-INEPT с составными возбуждающими импульсами достаточно прост в экспериментальной оптимизации и позволяет произвести поляризацию сразу нескольких субстратов одновременно. Затем, после оптимизации импульсных последовательностей DRF-SABRE и SABRE-INEPT, мы сравним их эффективность для ^{15}N -гиперполяризации молекул.

3.3.3.1. Оптимизация импульсной последовательности DRF-SABRE для образца №1

Для того, чтобы определить, образуют ли молекулы субстрата каталитические комплексы с химически неэквивалентными гидридными ядрами ^1H , нами был зарегистрирован протонный ЯМР спектр после процедуры активации предкаталитического комплекса, как показано на рис. 36а. Спектр регистрировался 45° протонным импульсом, а в его гидридной области наблюдались усиленные сигналы от гидридных ядер ^1H в каталитических комплексах. Так, в гидридной области спектра имеется три пары

интенсивных антифазных дублетов (антифазная форма спектра обусловлена эффектом усиления сигнала PASADENA, как показано на рис. 2б). Так, центры первой группы дублетов (обведены на рис. 3б а красным кружком) соответствуют частотам -22.28, -22.35 и -22.42 м. д., а центры второй группы дублетов – частотам -23.43, -23.45 и -23.54 м. д. Поскольку один каталитический комплекс с двумя химически неэквивалентными ядрами ^1H дает в протонном спектре два антифазных дублета, формировались три типа каталитических комплексов. Разность в частотах между сигналами первой группы (обведены на рис. 3б а красным кружком) и второй группы составляла как минимум 1 м.д., что в магнитном поле 9.4 Тл соответствует 400 Гц. По этой причине рассмотренные комплексы действительно содержат химически неэквивалентные гидридные ядра ^1H , и импульсная последовательность DRF-SABRE с селективным возбуждением может применяться для переноса поляризации.

Требуется учесть, что импульсная последовательность DRF-SABRE крайне чувствительна к частотам РЧ полей по каналам ^1H и ^{15}N . Так, для достижения наибольшей эффективности в ^{15}N -гиперполяризации, протонное РЧ поле должно быть резонансным по отношению к гидридному ядру ^1H в транс-положении (транс-положение определяется относительно ядра ^{15}N молекулы субстрата в экваториальной плоскости каталитического комплекса). Вместе с этим, РЧ поле по каналу ^{15}N должно иметь ненулевую резонансную отстройку от положения резонанса ядер ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Следует также особенно отметить, что все эксперименты были проведены на естественном содержании изотопа ^{15}N (0.36 %). Поэтому рассмотрение каталитического комплекса как системы из трех спинов (два гидридных ядра ^1H и одно ядро ^{15}N субстрата) оправдано.

А) Оптимизация ^{15}N -гиперполяризации молекул тинидазола

Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N свободного тинидазола, полученная при использовании импульсной последовательности DRF-SABRE, от частоты $\nu_{\text{rf}}^{\text{N}}$ РЧ поля по каналу ^{15}N показана на рис. 3б в для трех разных частот протонного РЧ поля: (1) -22.28 м. д.; (2) -22.35 м. д.; (3) -22.42 м. д. Эти позиции протонного РЧ поля соответствуют ларморовским частотам гидридных ядер ^1H , ранее определенным в усиленном протонном ЯМР спектре, полученном после активации предкаталитического комплекса. Во всех случаях перенос поляризации происходит, когда эффективное магнитное поле ядер ^{15}N , $\nu_{\text{eff}}^{\text{N}}$, удовлетворяет условиям АПУ (70), (71).

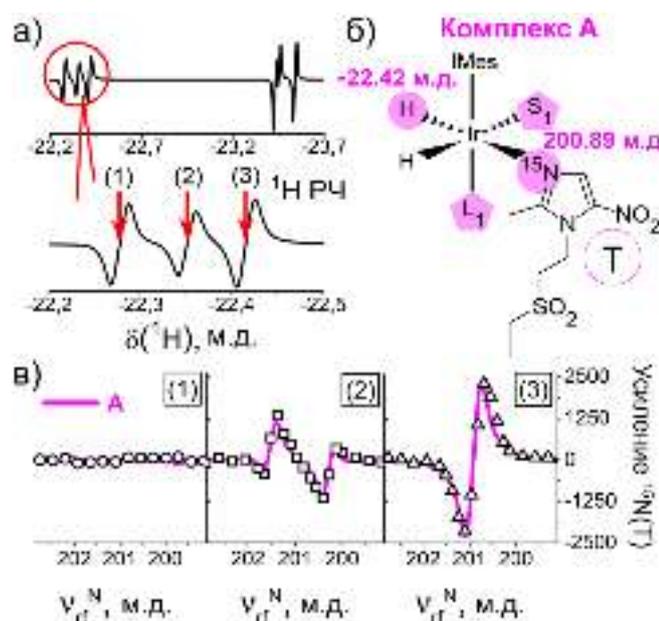


Рисунок 36. Усиление ядер ^{15}N молекул свободного тинидазола. а) Усиленный гидридный ^1H ЯМР спектр. Спектр состоит из трех пар химически неэквивалентных ядер. Сигналы с центрами в (1) -22.28 м. д.; (2) -22.35 м. д.; (3) -22.42 м. д. принадлежат трем типам каталитических комплексов. б) Структура каталитического комплекса А с молекулой тинидазола в качестве экваториального лиганда. Рядом с комплексом указаны соответствующие частоты резонанса гидридного ядра ^1H в транс-положении, а также ядра ^{15}N связанного с комплексом тинидазола. в) Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N свободного тинидазола от частоты ν_{rf}^{N} РЧ поля по каналу ^{15}N , полученная при трех разных позициях протонного РЧ поля: (1) слева; (2) по центру; (3) справа. Экспериментальные данные показаны точками, а расчет – сплошной линией. Давление параводорода было равно 6 бар. Буквой «Т» обозначена молекула тинидазола.

Так, когда протонное РЧ поле было приложено к позиции (3) (рис. 36в, правый график), усиление сигнала ядер ^{15}N достигало своего максимального значения (2300) при оптимальной частоте ^{15}N РЧ поля (таблица 3). Как обсуждалось в предыдущем разделе, максимальная эффективность метода DRF-SABRE наблюдалась, поскольку частота (3) соответствует ларморовской частоте гидридного ядра ^1H в транс-положении каталитического комплекса с молекулой тинидазола. В этом случае оба АПУ (70), (71) возникали одновременно, и имелось только одно положение для величины эффективного поля ядер ^{15}N , $\nu_{\text{eff}}^{\text{N}} = \sqrt{(\delta\nu_{\text{N}})^2 + (\nu_1^{\text{N}})^2}$, при котором наблюдалась эффективная ^{15}N -гиперполяризация. Поскольку величина эффективного поля не зависит от знака резонансной отстройки $\delta\nu_{\text{N}}$, в зависимости усиления сигнала ядер ^{15}N от частоты РЧ поля ν_{rf}^{N} наблюдалось два максимума: один при $\delta\nu_{\text{N}} > 0$, а второй – при $\delta\nu_{\text{N}} < 0$. При этом знаки приобретенной ^{15}N поляризации при $\delta\nu_{\text{N}} > 0$ и $\delta\nu_{\text{N}} < 0$ различны по отношению друг к другу. Схожее поведение наблюдалось нами ранее для импульсной последовательности SLIC-SABRE. Так, усиление сигнала представляет собой антисимметричную функцию

частоты ν_{rf}^N РЧ поля по каналу ^{15}N с центром в положении резонанса связанного с комплексом ядра ^{15}N субстрата (200.89 ± 0.06 м. д.). Поскольку связанный с комплексом субстрат в ЯМР спектре ядер ^{15}N не наблюдался непосредственно, его химический сдвиг был определен из фитирования экспериментальных данных расчетной зависимостью. Ошибка фитирования определялась исходя из коэффициента детерминации R^2 . Точнее, для любой ларморовской частоты ядер ^{15}N связанного с комплексом тинидазола, принадлежащей диапазону 200.89 ± 0.06 м. д., выполняется $R^2 \geq 0.85$ для каждой из трех позиций протонного РЧ поля. Таким образом, значение $R^2 = 0.85$ считалось минимально допустимым значением, соответствующим удовлетворительному согласию расчетов с экспериментом.

Применение протонного РЧ поля на частоте (2), как показано на рис. 36в на центральном графике, также приводило к формированию ^{15}N поляризации тинидазола, причем примерно с вдвое меньшей эффективностью. Перенос поляризации в этом случае происходил за счет нерезонансного РЧ возбуждения ядер ^1H , для которого требуется, чтобы резонансная отстройка РЧ поля не слишком превосходила сумму констант спин-спинового взаимодействия в комплексе, $|J_{AN}| + |J_{AM}| \approx 30$ Гц. В случае протонного РЧ возбуждения на частоте (2), резонансная отстройка поля от положения резонанса гидридного ядра в транс-положении комплексов с молекулой тинидазола составляла 28 Гц. Поэтому два АПУ (70) и (71) возникали при несколько разных величинах ν_{eff}^N эффективного поля ядер ^{15}N , что приводило к возникновению двух положений ν_{eff}^N , в которых поляризация ядер ^{15}N приобретала противоположные по отношению друг к другу знаки. Из-за нечувствительности величины эффективного поля к знаку резонансной отстройки, в зависимости усиления сигнала от частоты РЧ поля ν_{rf}^N возникало четыре экстремума. Следует заметить, что экспериментально наблюдаемый знак поляризации ядер ^{15}N в зависимости от ν_{rf}^N находится в полном согласии с численными расчетами.

Применение протонного РЧ поля на частоте (1), как это показано на рис. 36в на левом графике, не привело к ^{15}N -гиперполяризации тинидазола. Это связано с тем, что частотная отстройка протонного РЧ поля от положения резонанса гидридного ядра ^1H в транс-положении комплексов с тинидазолом была слишком велика. В наших условиях отстройка от резонанса составляла 56 Гц, что существенно больше, чем $|J_{AN}| + |J_{AM}| \approx 30$ Гц. Отметим, что усиление сигнала ядер ^{15}N тинидазола не наблюдалось, когда протонное РЧ поле применялось ко второй группе гидридных ядер ^1H ЯМР спектра, измеренного после активации предкатализатора (рис. 36а, сигналы без красного кружка).

Таблица 3. Максимальное усиление ЯМР сигнала ядер ^{15}N , ε_{max}^N , рассчитанное относительно магнитного поля 9.4 Тл, и соответствующая ему поляризация, P_{max}^N , для разных молекул свободного субстрата. Жирным шрифтом выделены строчки, соответствующие методу DRF-SABRE.

Субстрат	Образец №	ε_{max}^N	P_{max}^N , %	Метод	Оптимальные параметры
Тинидазол	1	2300	0.76	DRF-SABRE	$\nu_1^N = 8$ Гц, $\nu_1^H = 8$ Гц, $\nu_{rf}^N = 200.7$ м.д., $\nu_{rf}^H = -22.42$ м.д.
	1	1140	0.38	SABRE-INEPT	$\tau = 12.65$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 250.7$ м.д.
	2	1235	0.41	SABRE-INEPT	$\tau = 14.8$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 250$ м.д.
Секнидазол	1	2260	0.75	DRF-SABRE	$\nu_1^N = 8$ Гц, $\nu_1^H = 8$ Гц, $\nu_{rf}^N = 198.9$ м.д., $\nu_{rf}^H = -22.28$ м.д.
	1	2070	0.68	SABRE-INEPT	$\tau = 12.65$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 248.7$ м.д.
	2	830	0.27	SABRE-INEPT	$\tau = 16.8$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 250$ м.д.
Метронидазол	2	1260	0.42	SABRE-INEPT	$\tau = 14.8$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 250$ м.д.
Орнидазол	2	1600	0.52	SABRE-INEPT	$\tau = 12.65$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 250$ м.д.
^{15}N -СДАП	3	1375	0.46	DRF-SABRE	$\nu_1^N = 8$ Гц, $\nu_1^H = 8$ Гц, $\nu_{rf}^N = 241.9$ м.д., $\nu_{rf}^H = -23.72$ м.д.
	3	300	0.1	SABRE-INEPT	$\tau = 8.5$ мс, $\tau_1 = 10$ мс, $\nu_{rf}^N = 284$ м.д.

Таким образом, импульсная последовательность DRF-SABRE существенно зависит от частот применяемых ^1H и ^{15}N РЧ полей. Благодаря этому свойству можно использовать эту импульсную последовательность для того, чтобы получать гетероядерные ^{15}N - ^1H корреляции в комплексах с интересующей молекулой субстрата, даже на естественном содержании изотопа ^{15}N (0.36 % содержания). Это позволяет точно определять, в каких каталитических комплексах происходит ^{15}N гиперполяризация субстрата. В исследуемой смеси субстратов тинидазол формировал один тип активного каталитического комплекса переноса поляризации. Частоты резонанса в комплексах этого типа были следующие: частота гидридного протона в транс-положении равна -22.42 м. д., а частота ядра ^{15}N связанного с комплексом тинидазола равна 200.89 ± 0.06 м. д. Этот тип комплексов, обозначенный в работе как комплекс типа А, показан на рис. 36б. Следует отдельно

подчеркнуть, что аксиальный лиганд, L_1 , а также второй экваториальный лиганд комплексов, S_1 , определить непосредственно методом DRF-SABRE возможности нет. Однако, поскольку применение протонного РЧ поля ко второй группе гидридных ядер ^1H (рис. 36а, сигналы без кружка) не привело к формированию поляризации молекул тинидазола и секнидазола, лиганд S_1 не может быть одной из молекул 5-НИМЗ. Разумно предположить, что S_1 — это молекула ДМСО, Cl^- или молекула метанола.

Б) Оптимизация ^{15}N -гиперполяризации молекул секнидазола

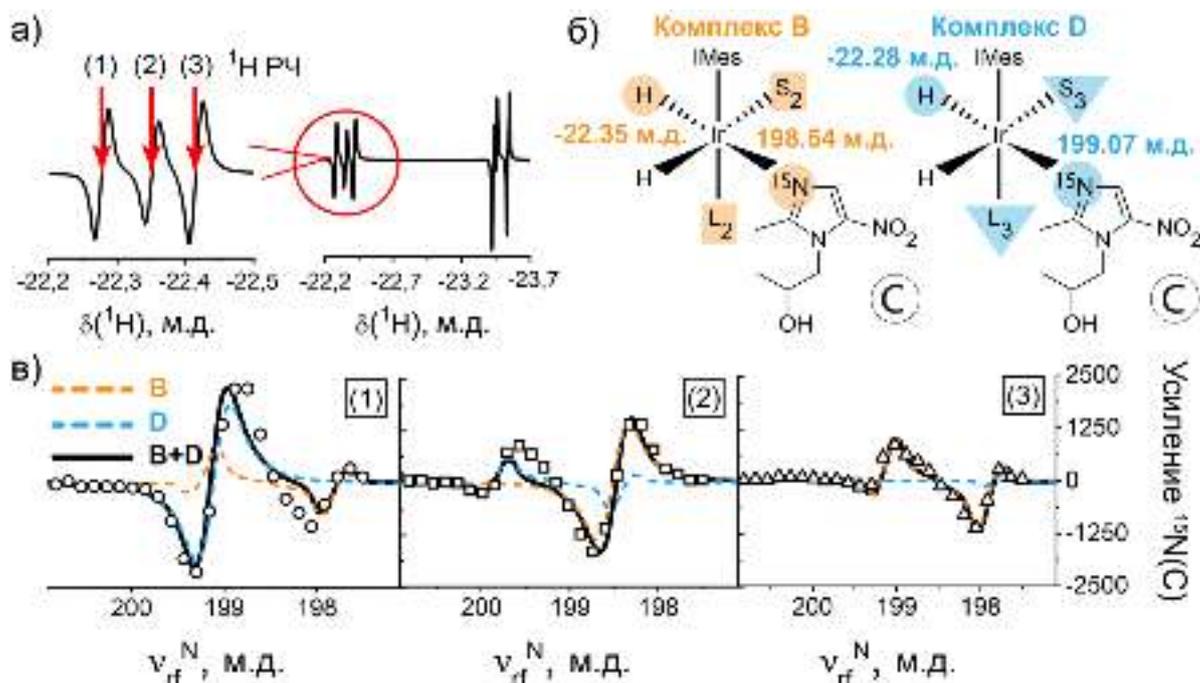


Рисунок 37. Усиление ядер ^{15}N молекул свободного секнидазола. а) Усиленный гидридный ^1H ЯМР спектр. Спектр состоит из трех пар химически неэквивалентных ядер. Сигналы с центрами в (1) -22.28 м. д.; (2) -22.35 м. д.; (3) -22.42 м. д. принадлежат трем типам каталитических комплексов. б) Структура двух типов каталитических комплексов В, D с молекулой секнидазола в качестве экваториального лиганда. Рядом с комплексами указаны соответствующие частоты резонанса гидридного ядра ^1H в транс-положении, а также ядра ^{15}N связанного с комплексом секнидазола. в) Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N свободного секнидазола от частоты ν_{rf}^{N} РЧ поля по каналу ^{15}N , полученная при трех разных позициях протонного РЧ поля: (1) слева; (2) по центру; (3) справа. Экспериментальные данные показаны точками, а расчетные кривые – линиями. Вклад в поляризацию секнидазола возникает от двух комплексов: В (оранжевая штрихованная линия) и D (голубая штрихованная линия). Суммарный вклад от двух комплексов показан черной сплошной линией. Давление параводорода было равно 6 бар. Буквой «С» обозначена молекула секнидазола.

С помощью импульсной последовательности DRF-SABRE также были определены разные типы активных комплексов переноса поляризации, содержащих молекулу секнидазола в качестве экваториального лиганда. Как и в случае тинидазола, для определения разных типов комплексов с молекулой секнидазола требуется

проанализировать зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N свободного секнидазола от частоты ν_{rf}^N РЧ поля по каналу ^{15}N . Такой анализ проводился для трех различных частот протонного РЧ поля: (1) -22.28 м. д.; (2) -22.35 м. д.; (3) -22.42 м. д., как это показано на рис. 37в. Как было установлено ранее, частота (3) соответствует гидридным ядрам ^1H , находящимся в комплексах с молекулой тинидазола. По этой причине комплексы с частотами (1) и (2) соответствуют двум типам комплексов с молекулой секнидазола. Так, для краткости мы обозначили эти типы комплексов следующим образом: комплексы, содержащие гидридное ядро ^1H с частотой (1), мы обозначили как комплекс D; а комплексы, содержащие гидридное ядро ^1H с частотой (2) – как комплекс В. Рассматриваемые типы комплексов также изображены на рис. 37б. В связи с этим для молекул секнидазола наблюдалась более сложная зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N от частот РЧ полей, поскольку вклад в его гиперполяризацию давали оба типа комплексов В и D. На рис. 37в вклад в поляризацию от комплексов В и D показан штрихованными линиями, а полный вклад в поляризацию, дающийся суммой от обоих типов комплексов, показан сплошной линией.

Когда протонное РЧ поле применялось на частоте (3), как показано на рис. 37в на графике справа, секнидазол приобретал ^{15}N поляризацию только от комплексов типа В. Отсутствие переноса поляризации в комплексах типа D вызвано тем, что протонное РЧ поле имеет разное значение частотной отстройки относительно положения резонанса ядер ^1H секнидазола, связанного с комплексами типов В и D. Значение частотной отстройки протонного РЧ поля относительно положения резонанса гидридного ядра ^1H комплексов типа В относительно невелико (равняется 28 Гц). Поэтому импульсная последовательность DRF-SABRE приводит к гиперполяризации секнидазола в комплексах типа В в нерезонансном режиме. В то же время, значение частотной отстройки протонного РЧ поля относительно положения резонанса гидридного ядра ^1H комплексов типа D слишком велико (равняется 56 Гц). По этой причине перенос поляризации на секнидазол в комплексах типа D не наблюдается, и причины этого обсуждались ранее. Это также подтверждалось численными расчетами, на основе которых была определена ларморовская частота ядер ^{15}N секнидазола, связанного с комплексами типа В (198.54 ± 0.04 м. д.). Заметим, что определение ларморовской частоты связанных с комплексами ядер ^{15}N происходило за счет фитирования экспериментальных данных расчетными кривыми. Это обусловлено тем, что непосредственно в ^{15}N ЯМР спектре сигналы от связанных с комплексами субстратов не наблюдались в силу малой концентрации комплексов. Ошибка фитирования определялась по ранее описанной процедуре (требование достаточно

большого коэффициента детерминации, $R^2 \geq 0.85$). Таким образом, было определено, что комплексы типа В содержат гидридное ядро ^1H в транс-положении относительно молекулы секнидазола (частота равна -22.35 м. д.) и связанный с комплексом секнидазол с частотой ядер ^{15}N , равной 198.54 ± 0.04 м. д. Заметим, что аксиальный лиганд, L_2 , и второй экваториальный лиганд, S_2 , комплексов типа В не определялись непосредственно из эксперимента DRF-SABRE.

Применение протонного РЧ поля на частоте (2) (см. рис. 37а) позволило наблюдать вклад в ^{15}N поляризацию молекул секнидазола сразу от двух типов комплексов: комплексов типов В и D, как показано на рис. 37в на центральном графике. В этом случае протонное РЧ поле было резонансным по отношению к ЯМР сигналу гидридного ядра ^1H комплексов типа В и в то же время нерезонансным по отношению к ЯМР сигналу гидридного ядра ^1H комплексов типа D (отстройка протонного РЧ поля от положения резонанса составляла 28 Гц). Вследствие этого вклад в ^{15}N -гиперполяризацию секнидазола происходил от двух этих комплексов с преобладающим вкладом комплексов типа В (поскольку по отношению к ним протонное РЧ поле было резонансным). Аналогичным образом, когда протонное РЧ поле применялось на частоте (1), как показано на рис. 37в на графике слева, вклад в ^{15}N поляризацию секнидазола также наблюдался от комплексов типов В и D. Теперь в этих условиях поляризация секнидазола в комплексах типа В происходила с меньшей эффективностью, поскольку по отношению к ним протонное РЧ поле было нерезонансным (резонансная отстройка поля составляла 28 Гц). Преобладающий вклад в этом случае наблюдался от комплексов типа D (по отношению к которым протонное РЧ поле было резонансным). Совместный анализ результатов, полученных в положениях (1) и (2) протонного РЧ поля, позволил определить ларморовскую частоту ядер ^{15}N секнидазола, связанного с комплексами типа D (199.07 ± 0.05 м. д.). Так, секнидазол в исследуемой смеси субстратов формировал два типа комплексов, которые показаны на рис. 37б. Комплексы типа В содержат гидридное ядро ^1H (ларморовская частота равна -22.35 м. д.) в транс-положении относительно связанного секнидазола (частота ядер ^{15}N связанного секнидазола равна 198.54 ± 0.04 м. д.). Аналогично, комплексы типа D содержат гидридное ядро ^1H (ларморовская частота равна -22.42 м. д.) в транс-положении относительно связанного секнидазола (частота ядер ^{15}N связанного секнидазола равна 199.07 ± 0.05 м. д.).

Поскольку разница в химических сдвигах ядер ^1H и ^{15}N , принадлежащих разным типам комплексов, достаточно мала (всего 0.07 м.д. в химических сдвигах протонов и 0.53 ± 0.11 м. д. в химических сдвигах ядер ^{15}N), можно предположить, что комплексы типов В и D содержат одинаковые экваториальные лиганды, т.е. $S_2 = S_3$, но различные аксиальные

лиганды, т.е. $L_2 \neq L_3$. Как было показано ранее для комплексов с молекулой тинидазола, аксиальный (L_1) и второй экваториальный (S_1) лиганды комплексов типа А непосредственно из эксперимента DRF-SABRE не определялись (комплекс типа А показан на рис. 36б). По аналогии, в комплексах типов В и D лиганды $S_{2,3}$ и $L_{2,3}$ также не определялись непосредственно из эксперимента DRF-SABRE. Однако $S_{2,3}$ не может быть молекулой 5-НИМЗ, поскольку гиперполяризация ядер ^{15}N субстратов не наблюдалась, когда протонное РЧ поле применялось ко второй группе гидридных ядер ^1H (рис. 37а, сигналы, не обведенные кружком). Необходимо также заметить, что наибольшая поляризация молекул секнидазола (0.75% ^{15}N поляризации) была получена за счет переноса поляризации в комплексах типа D, как следует из рис. 37в. Вероятно, это связано с тем, что константы скорости диссоциации секнидазола с комплексами типов В и D несколько различны, и комплексы типа D обладают более оптимальными параметрами химического обмена. Этот эффект не учитывался при проведении численных расчетов. Следует также заметить, что полная ^{15}N поляризация, полученная в численных расчетах и показанная на рис. 37в (сплошная черная кривая) была нормирована по вертикальной оси, чтобы соответствовать максимальному экспериментальному усилению сигнала.

3.3.3.2. Оптимизация импульсной последовательности SABRE-INEPT для образцов №1,2



Рисунок 38. Усиленный гидридный ^1H ЯМР спектр образца №2, зарегистрированный 45° импульсом сразу после барботирования параводородом в течение 10 минут.

Оптимизация импульсной последовательности SABRE-INEPT была проведена для образца №2, содержащего смесь четырех субстратов группы 5-НИМЗ. На рис. 38 показан усиленный протонный ЯМР спектр гидридной области образца №2, полученный после активации предкаталитического комплекса. Эффект усиления сигнала гидридных ядер ^1H возникал за счет эффекта PASADENA. При этом сам спектр состоял только из химически неэквивалентных комплексов. Для ^{15}N -гиперполяризации в таких условиях мы использовали импульсную последовательность SABRE-INEPT с составными селективными импульсами, как показано на рис. 32. Эффективность импульсной последовательности

SABRE-INEPT существенно зависит от временных задержек между импульсами в блоках импульсной последовательности спинового эха, τ и τ_1 . Первая задержка, τ , необходима для переноса поляризации с антифазного спинового порядка в паре гидридных ядер ^1H (описывается оператором $\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z}$) в антифазную намагниченность ядра ^{15}N с гидридным ядром ^1H в транс-положении комплекса (генерируется оператор $\hat{I}_{Nx}\hat{I}_{1z}$). Вторая временная задержка, τ_1 , необходима для того, чтобы произвести конверсию антифазной намагниченности ядер ^{15}N ($\hat{I}_{Nx}\hat{I}_{1z}$) в синфазную намагниченность (\hat{I}_{Nx}). Можно показать, что для произвольной трехспиновой системы оптимальные значения задержек τ и τ_1 различны [104]. Однако в случае SABRE, константа спин-спиновой взаимодействия J_{AN} ядра ^{15}N с гидридным ядром ^1H в транс-положении комплекса существенно превосходит все остальные константы взаимодействий. В этом случае оптимальные значения $\tau \approx \tau_1 \approx \frac{1}{4|J_{AN}|} \approx 10 - 12$ мс. Если задержки τ и τ_1 оптимизированы, тогда для максимально возможной поляризации ядер ^{15}N , полученной методом SABRE-INEPT, верно следующее:

$$|P_{max}^{INEPT}| = \frac{P_S + P_{T_0} - 2P_{T_{\pm}}}{4}, \quad (81)$$

где $P_S, P_{T_0}, P_{T_{\pm}}$ - населенности синглет-триплетных состояний в молекулярном водороде.

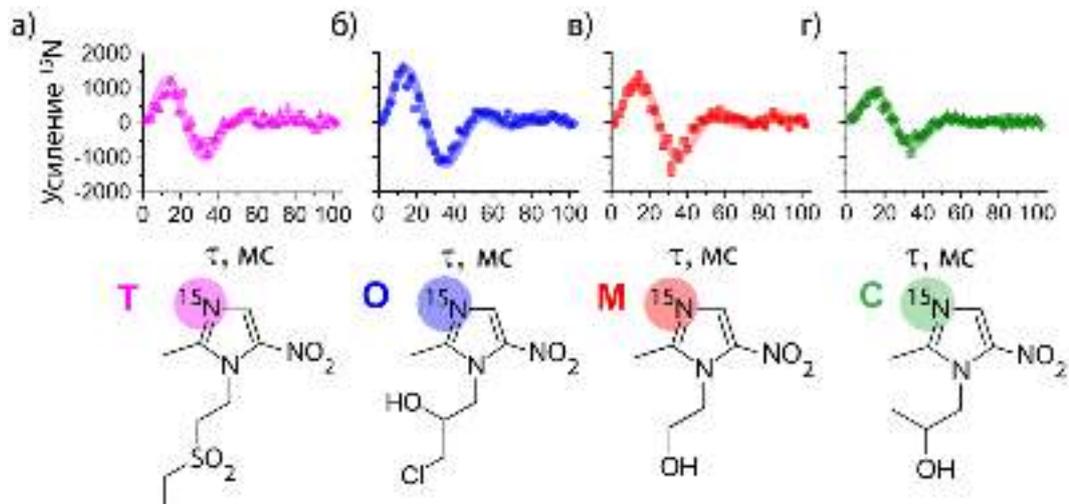


Рисунок 39. Зависимость усиления ЯМР сигнала ядер ^{15}N свободных субстратов от временной задержки τ в импульсной последовательности SABRE-INEPT: а) для молекул тинидазола; б) для орнидазола; в) для метронидазола; г) для секнидазола. Экспериментальные данные (точки) фитировались численным расчетом кинетических уравнений SABRE (сплошные линии). Остальные параметры эксперимента показаны в таблице 3.

Выражение (81) можно получить, если иметь в виду, что в ходе импульсной последовательности SABRE-INEPT происходит конверсия спинового порядка $\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z}$ молекулярного водорода в продольную намагниченность \hat{I}_{Nz} ядер ^{15}N . Более точный расчет

дает $\hat{I}_{1z}\hat{I}_{2z} \rightarrow \pm \frac{1}{4}\hat{I}_{Nz}$ [141]. Однако в случае SABRE молекулярный водород в растворе – это комбинация параводорода и ортоводорода, что может быть записано в виде:

$$\rho_{H_2} = P_S\rho_S + P_{T_0}\rho_{T_0} + P_{T_+}\rho_{T_+} + P_{T_-}\rho_{T_-} = BI_{1z}I_{2z} + \dots, \quad (82)$$

где ρ_{H_2} – матрица плотности молекулярного водорода; $\rho_S, \rho_{T_0}, \rho_{T_{\pm}}$ – матрицы плотности соответствующих синглетных и триплетных состояний. Коэффициент B может быть найден через скалярное произведение операторов следующим образом:

$$B = \frac{\text{tr}(\rho_{H_2}(I_{1z}I_{2z})^{\dagger})}{\text{tr}((I_{1z}I_{2z})(I_{1z}I_{2z})^{\dagger})} = 4\text{tr}(\rho_{H_2}(I_{1z}I_{2z})^{\dagger}) = -P_S - P_{T_0} + 2P_{T_{\pm}}, \quad (83)$$

отсюда максимальная поляризация равна $\frac{|B|}{4}$, что приводит к выражению (81).

На рис. 39 показана зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N свободных субстратов от временной задержки τ : а) для молекулы тинидазола; б) для орнидазола; в) для метронидазола; г) для секнидазола. Поляризация ядер ^{15}N используемых субстратов возникала одновременно (параметры эксперимента были одинаковы для каждого из субстратов), поскольку по каналу ядер ^{15}N применялся РЧ импульс частоты 250 м. д. и достаточно короткой длительности (2 мс), который действовал на сигналы всех свободных от комплекса субстратов группы 5-НИМЗ. Следует заметить, что сигналы ядер ^{15}N субстратов модулированы только константами спин-спиновых взаимодействий, и оптимальное значение временной задержки τ действительно близко к $\frac{1}{4|J_{AN}|} \approx 10$ мс для всех субстратов. Следует заметить, что осцилляции сигнала прекращались при достаточно долгих задержках τ (> 50 мс). Это связано с тем, что в методе SABRE-INEPT субстрат приобретает продольную поляризацию только если он связан с комплексом в течение времени действия импульсных последовательностей спинового эха (полное время действия которых равно $2\tau + 2\tau_1$). Доля субстратов, остающихся связанными с комплексом в течение времени $2\tau + 2\tau_1$, может быть найдена как $\exp(-k_d(2\tau + 2\tau_1))$. Для типичных констант скорости диссоциации субстрата, показанных в таблице 2, характерное время, после которого наступает затухание осцилляций, можно оценить как $\tau > 30\text{-}40$ мс.

Схожее поведение наблюдалось и в зависимости усиления сигнала от временной задержки τ_1 , которая показана на рис. 40. Оптимальное время для задержки τ_1 также близко к $\frac{1}{4|J_{AN}|} \approx 10$ мс. Следует особенно подчеркнуть, что константа взаимодействия J_{AN} имеет схожие значения для целого ряда самых разных субстратов с ядром ^{15}N и обычно лежит в диапазоне от 15 до 25 Гц. По этой причине определенные оптимальные значения τ и τ_1 могут быть использованы в дальнейших экспериментах, и оптимизация требуется только для частоты селективных РЧ импульсов по каналу ^{15}N .

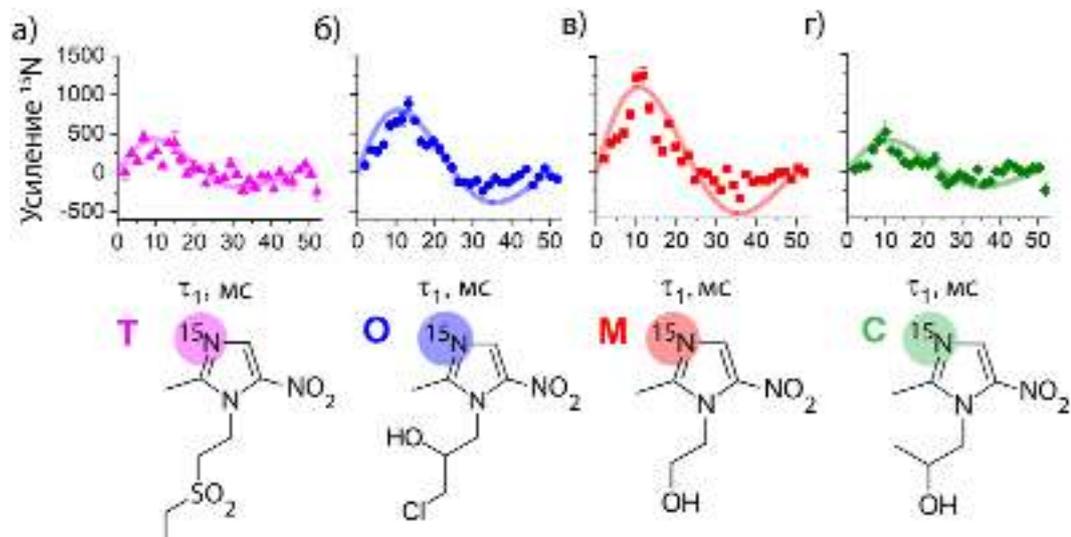


Рисунок 40. Зависимость усиления ЯМР сигнала ядер ^{15}N свободных субстратов от временной задержки τ_1 в импульсной последовательности SABRE-INEPT: а) для молекул тинидазола; б) для орнидазола; в) для метронидазола; г) для секнидазола. Экспериментальные данные (точки) фитировались численным расчетом кинетических уравнений SABRE (сплошные линии). Во всех экспериментах нами использовалось $\tau = 12.65$ мс. Остальные параметры эксперимента показаны в таблице 3.

3.3.3.3. Сравнение эффективности методов DRF-SABRE и SABRE-INEPT для образцов №1,2

На рис. 41 показаны усиленные с помощью импульсных последовательностей DRF-SABRE и SABRE-INEPT ^{15}N ЯМР спектры (с протонной развязкой) свободных субстратов. Следует заметить, что во всех случаях эксперименты были проведены на естественном содержании изотопа ^{15}N (0.36 %). Спектры, показанные на рис. 41а–41г, соответствуют образцу № 1, а на рис. 41д – образцу №2. Непосредственное сравнение эффективности импульсных последовательностей DRF-SABRE и SABRE-INEPT было проведено для образца №1. Так, ^{15}N ЯМР спектры, полученные оптимизацией переноса поляризации на молекулы секнидазола, показаны на рис. 41б и 41г. В этом случае импульсные последовательности DRF-SABRE (усиление сигнала ядер ^{15}N равнялось 2300) и SABRE-INEPT (усиление сигнала ядер ^{15}N равнялось 2070) обладали близкой эффективностью. Это может быть пояснено следующим образом. Как было показано ранее, секнидазол в образце № 1 формирует два типа каталитических комплексов (рис. 37б), однако, в силу селективности последовательности DRF-SABRE, перенос поляризации происходил только в одном типе комплексов. Так, наибольшую поляризацию секнидазол приобретал в комплексах типа D, показанных на рис. 37б. В то же время, последовательность SABRE-INEPT не обладает такой селективностью, а потому перенос поляризации в этом случае индуцировался сразу в двух типах комплексов B и D (рис. 37б). В пределе малой концентрации катализатора, поляризация свободного субстрата оказывается

пропорциональна количеству типов активных комплексов с молекулой субстрата. Таким образом, если нормировать поляризацию на один тип комплексов, импульсная последовательность DRF-SABRE оказалась примерно в два раза более эффективной, чем SABRE-INEPT. Такие же рассуждения были применены и для молекулы тинидазола, ^{15}N ЯМР спектры которой с оптимизированными параметрами импульсных последовательностей показаны на рис. 41а, 41в. В этом случае тинидазол формировал только один тип каталитического комплекс переноса поляризации, для которого импульсная последовательность DRF-SABRE также показывала вдвое большую эффективность, чем SABRE-INEPT. Большую эффективность метода DRF-SABRE также можно обосновать теоретически. Продольная поляризация в методе DRF-SABRE с резонансным протонным РЧ возбуждением может быть получена умножением выражения (79) на косинус угла наклона эффективного поля ядер ^{15}N во вращающейся системе отсчета. В то же время, продольная поляризация в методе SABRE-INEPT приведена в выражении (81), вследствие чего отношение эффективностей методов оказывается равно (предполагая один тип комплексов):

$$\frac{|P_{DRF}^{max}|}{|P_{INEPT}^{max}|} = 2|(\cos(\varphi) + \cos(\gamma))\cos(\theta_N)|. \quad (84)$$

Это отношение лежит в интервале $0 \leq \frac{|P_{DRF}^{max}|}{|P_{INEPT}^{max}|} \leq 4$, и для оптимальных углов φ , γ , θ_N оно может быть больше единицы.

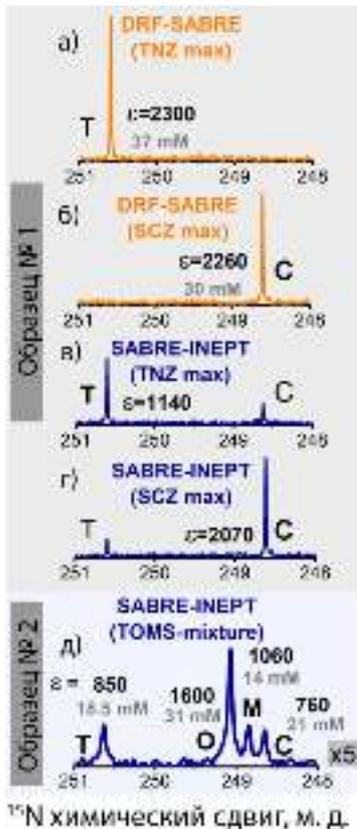


Рисунок 41. Усиленные в сильном магнитном поле ^{15}N ЯМР спектры смеси субстратов группы 5-НИМЗ, полученные на естественном содержании изотопа ^{15}N (0.36 %). Спектры были получены с помощью импульсной последовательности: а) DRF-SABRE, оптимизированный для тинидазола (образец № 1); б) DRF-SABRE, оптимизированной для секнидазола (образец № 1); в) SABRE-INEPT, оптимизированной для тинидазола (образец №1); г) SABRE-INEPT, оптимизированной для секнидазола (образец № 1); д) SABRE-INEPT, оптимизированной для орнидазола и увеличенный в пять раз по вертикали (образец № 2). Усиление ЯМР сигнала ядер ^{15}N подписано рядом с соответствующими сигналами. Сокращение “Т” относится для обозначения тинидазола; “О” – для орнидазола; “М” – для метронидазола; “С” – для секнидазола. Давление параводорода было равно: а)-г) 6 бар.; д) 4 бар. Остальные параметры эксперимента показаны в таблице 3.

Таким образом, поляризация ядер ^{15}N , приобретенная под действием импульсной последовательности SABRE-INEPT, прямо пропорциональна числу типов каталитических комплексов с данной молекулой субстрата. Напротив, импульсная последовательность DRF-SABRE индуцирует перенос поляризации селективно в нужном типе каталитических комплексов с молекулой субстрата, а сама эффективность метода слабо зависит от количества типов комплексов. Так, импульсная последовательность DRF-SABRE позволила добиться в два раза более высоких уровней поляризации (нормированной на один тип каталитического комплекса), чем последовательность SABRE-INEPT. Стоит отметить, что импульсная последовательность SABRE-INEPT также существенно зависит от оптимизации химического обмена субстрата с комплексом. Это связано с тем, что продольная поляризация субстрата в этом методе генерируется только в случае, если он связан с комплексом в течение достаточно долгого времени действия двух импульсных последовательностей спинового эха. По этой причине применить метод SABRE-INEPT для быстро обменивающихся с комплексом субстратов проблематично. Напротив, импульсная последовательность DRF-SABRE менее чувствительна к оптимизации параметров химического обмена, поскольку рост поляризации во времени в этом методе более плавный, и строгих требований на долгое нахождение молекул субстрата в комплексе нет.

3.3.3.4. Сравнение эффективности методов DRF-SABRE и SABRE-INEPT для образца №3

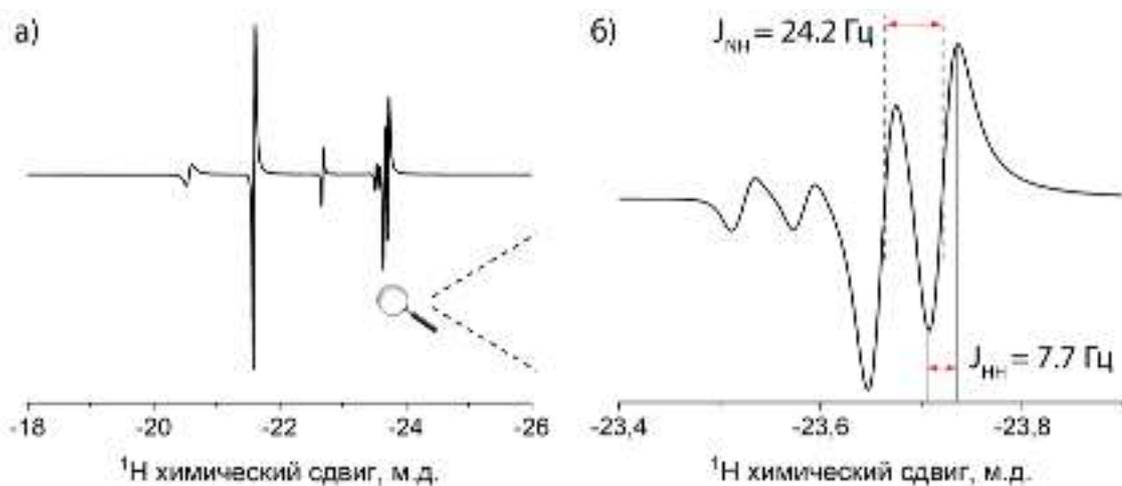


Рисунок 42. Усиленный гидридный ^1H ЯМР спектр образца №3, зарегистрированный 45° импульсом сразу после барботирования параводородом в течение 10 минут: а) в области от -26 до -18 м.д.; б) в области от -23.9 до -23.4 м.д. На основе этих данных были определены константы спин-спиновых взаимодействий гидридных ядер ^1H друг с другом ($|J_{\text{HH}}| = 7.7$ Гц) и с ядром ^{15}N молекул ^{15}N -СДАП ($|J_{\text{NH}}| = 24.2$ Гц) в каталитическом комплексе. Температура образца была равна 15°C .

Импульсные последовательности DRF-SABRE и SABRE-INEPT были также применены нами для переноса поляризации на ядра ^{15}N молекул ^{15}N -СДАП в образце №3. Спектр ЯМР

ядер ^1H гидридной области, измеренный сразу после активации предкаталитического комплекса, показан на рис. 42а. Поскольку в нем наблюдались сигналы гидридных ядер ^1H с антифазной формой линии, в образце образовывались только химически неэквивалентные каталитические комплексы. Кроме того, в качестве субстрата нами было использовано ^{15}N -меченое соединение, и по этой причине по протонному ЯМР спектру можно было напрямую определить, какое гидридное ядро ^1H находилось в транс-положении в каталитическом комплексе. Поскольку именно ядро ^1H в транс-положении имеет ненулевую константу J_{NH} спин-спинового взаимодействия с ядрами ^{15}N субстрата в комплексе, антифазный ЯМР сигнал этих ядер был дополнительно расщеплен на величину J_{NH} , что показано на рис. 42б. В дальнейшем информация о химическом сдвиге гидридных ядер ^1H в транс-положении каталитического комплекса ($\delta = -23.69$ м.д.) требовалась нам для оптимизации импульсной последовательности DRF-SABRE.

Результаты оптимизации импульсных последовательностей SABRE-INEPT и DRF-SABRE показаны на рис. 43. Требуется отметить, что в гиперполяризованных ^{15}N ЯМР спектрах молекул ^{15}N -СДАП, см. рис. 43в, 43г, наблюдалось несколько линий: (i) свободный ^{15}N -СДАП (284 м.д.), (ii) ^{77}Se -сателлиты свободного ^{15}N -СДАП, (iii) связанный с комплексом ^{15}N -СДАП (242.37 м.д.). Расстояние между ^{77}Se -сателлитами (спин ядра равен $\frac{1}{2}$, 7.6% естественного содержания изотопа) было равно $J_{\text{NSe}} = 87$ Гц, что соответствует константе спин-спинового взаимодействия между ядрами ^{15}N и ^{77}Se в молекуле ^{15}N -СДАП. Поскольку в спектрах ЯМР регистрируются только одноквантовые когерентности данного типа ядер, спиновые состояния остальных типов ядер во время одноквантовых переходов должны оставаться неизменными. По этой причине сателлиты традиционно обозначаются как ^{15}N - $^{77}\text{Se}_\alpha$ и ^{15}N - $^{77}\text{Se}_\beta$. Например, запись ^{15}N - $^{77}\text{Se}_\alpha$ означает, что линия в ^{15}N ЯМР спектре соответствует фиксированной проекции ядра ^{77}Se , равной $+\frac{1}{2}$. В случае ядер ^{15}N , имеющих отрицательное гиромагнитное отношение, линия ^{15}N - $^{77}\text{Se}_\alpha$ имеет частоту, равную $\nu_0 + \frac{J}{2}$, а линия ^{15}N - $^{77}\text{Se}_\beta$ имеет частоту $\nu_0 - \frac{J}{2}$.

В случае импульсной последовательности SABRE-INEPT, зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N от временной задержки τ была схожей для основного сигнала ядер ^{15}N молекул ^{15}N -СДАП и соответствующих ему ^{77}Se -сателлитов (рис. 43а). Максимум коэффициента усиления (300 для свободного ^{15}N -СДАП и 100 для его ^{77}Se -сателлитов) наблюдался при $\tau = 8.5$ мс, что близко к значению $\frac{1}{4J_{\text{NH}}} \approx 10$ мс. Однако осцилляции коэффициента усиления ядер ^{15}N со временем затухали на значительно более коротких временах, по сравнению с характерными временами затухания осцилляций INEPT для

молекул группы 5-НИМЗ (ср. с рис. 39). Разумно предположить, что это связано с более быстрым обменом молекул ^{15}N -СДАП с каталитическим комплексом. В нашем случае наилучшее согласие расчетов с экспериментом было достигнуто при $k_d = 60 \text{ c}^{-1}$, что соответствует времени жизни комплекса 17 мс.

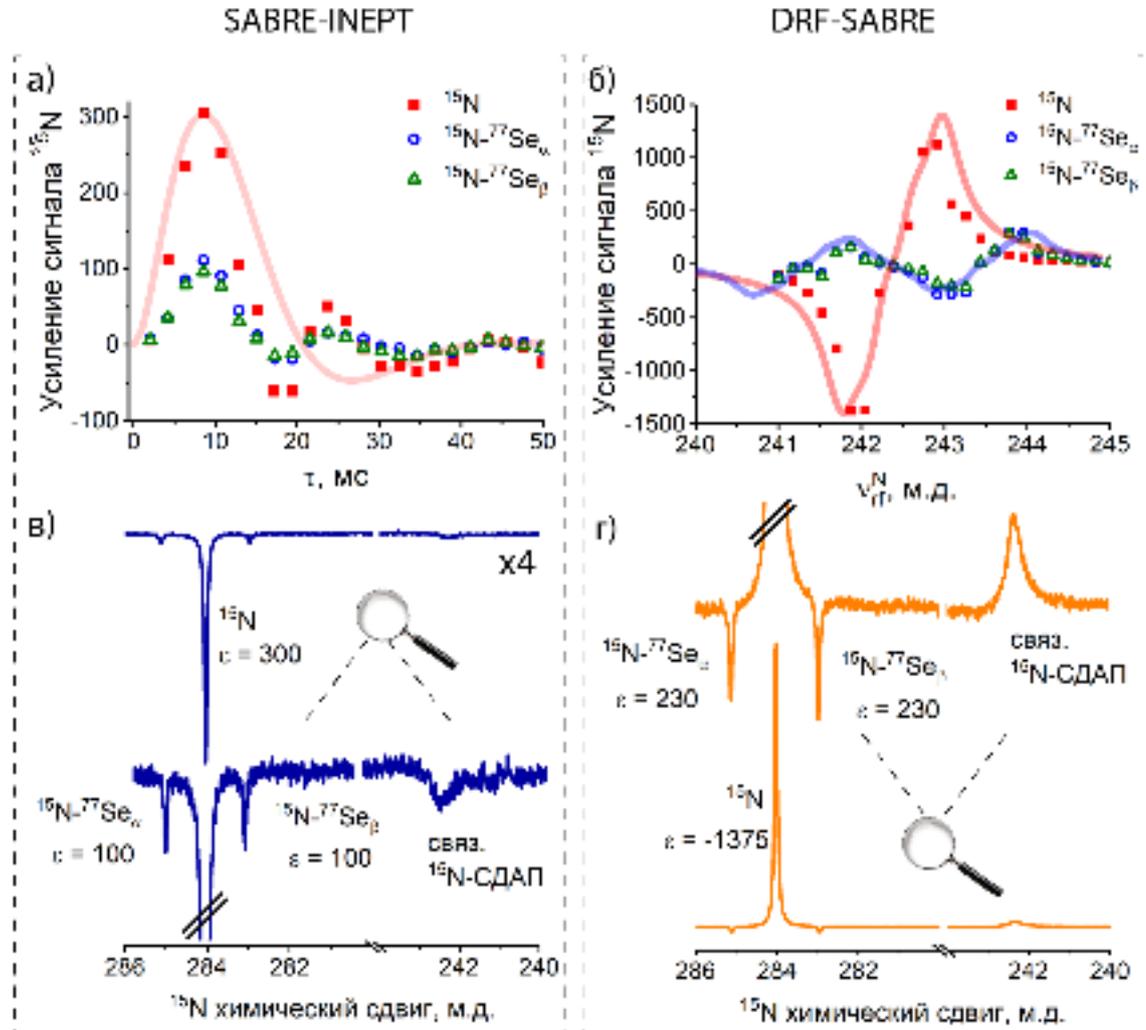


Рисунок 43. Оптимизация импульсных последовательностей для проведения сильнополюлярной ^{15}N -гиперполяризации молекул ^{15}N -СДАП в образце №3. а) Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N в методе SABRE-INEPT от временной задержки τ для: центральной линии в ^{15}N -спектре (красные квадраты) и ^{77}Se сателлитов (синие круги и зеленые треугольники). Сплошная красная линия соответствует теоретическому расчету для центральной линии в спектре. б) Зависимость усиления сигнала ядер ^{15}N в методе DRF-SABRE от частоты ν_{rf}^{N} РЧ поля по каналу ядер ^{15}N для: центральной линии в ^{15}N -спектре (красные квадраты) и ^{77}Se сателлитов (синие круги и зеленые треугольники). Частота протонного РЧ поля ν_{rf}^{H} была фиксирована и равна -23.72 м.д. Сплошная красная линия соответствует теоретическому расчету для центральной линии в спектре, а синяя линия - ^{77}Se сателлитам. в) Гиперполяризованный ^{15}N спектр, полученный: в) методом SABRE-INEPT (умножен на 4 по вертикальной оси); г) DRF-SABRE. Спектры были получены с протонной развязкой. Параметры экспериментов, соответствующие спектрам в), г), указаны в таблице 3. Температура образца была равна 15 °С.

Оптимизация импульсной последовательности DRF-SABRE происходила согласно описанной в предыдущих разделах процедуре. Для этого протонное РЧ поле фиксировалось на частоте $\nu_{\text{rf}}^H = -23.72$ м.д., близкой к положению резонанса гидридного ядра ^1H в транс-положении комплекса. В свою очередь, частота ν_{rf}^N РЧ поля по каналу ядер ^{15}N менялась вблизи положения резонанса связанного с комплексом субстрата ^{15}N -СДАП (242.37 м.д.), как показано на рис. 43б. В случае импульсной последовательности DRF-SABRE, зависимость усиления ядер ^{15}N от частоты ν_{rf}^N была существенно различной для основного сигнала ^{15}N в спектре и его ^{77}Se -сателлитов. Это связано с тем, что ^{77}Se -сателлитам соответствуют молекулы СДАП, обладающие двумя гетероядрами со спином $\frac{1}{2}$: ^{15}N и ^{77}Se , причем константа J_{NSe} между ними равна 87 Гц. По этой причине комплекс переноса поляризации для таких молекул более не может быть рассмотрен как трехспиновая система, и требовался дополнительный учет магнитного гетероядра ^{77}Se в представленной ранее теоретической модели. Учет этого ядра не вызывал больших затруднений, а привел лишь к изменению отстройки РЧ поля по каналу ядер ^{15}N в формуле (63): вместо $\delta\nu_N$ следует использовать $\delta\nu_N \pm \frac{J_{NSe}}{2}$, где знак “+” соответствует проекции спина ядра ^{77}Se , равной $+\frac{1}{2}$, а знак “-” – проекции $-\frac{1}{2}$. Таким образом, обычная зависимость коэффициента усиления ядер ^{15}N от частоты ν_{rf}^N «расщепляется», подобно сигналам в ЯМР спектре, на 2 компоненты, расстояние между которыми равно J_{NSe} . Интересно заметить, что максимальный коэффициент усиления сигнала ядер ^{15}N молекул ^{15}N -СДАП составил 1375 (230 для соответствующих ^{77}Se -сателлитов), что в 4.6 раз (2.3 раза для ^{77}Se -сателлитов) больше, чем в импульсной последовательности SABRE-INEPT. Столь большое отличие связано с тем, что субстрат ^{15}N -СДАП быстро обменивается с каталитическим комплексом, а потому импульсная последовательность SABRE-INEPT приводит к низким уровням поляризации. Напротив, в таких случаях импульсная последовательность DRF-SABRE остается эффективной.

Заключение раздела 3.3.

Таким образом, для сильнополюсного переноса поляризации SABRE на гетероядерные спины в каталитических комплексах, содержащих химически неэквивалентные ядра ^1H , нами была предложена импульсная последовательность DRF-SABRE (Double-RF). Перенос поляризации в предложенном методе происходит благодаря использованию двухканального ^1H и ^{15}N РЧ возбуждения слабыми, близкими к резонансу РЧ полями, амплитуды которых составляют всего несколько Гц. Высокая эффективность метода DRF-SABRE была показана теоретически и экспериментально. Так, в предложенном методе

DRF-SABRE наиболее эффективный перенос поляризации на ядра ^{15}N субстрата возникает в случае, когда протонное РЧ поле резонансным образом возбуждает гидридное ядро ^1H в транс-положении относительно ядра ^{15}N субстрата, связанного с каталитическим комплексом. Благодаря слабым магнитным РЧ полям, импульсная последовательность DRF-SABRE обладает высокой селективностью, которая может быть рациональным образом использована для того, чтобы определить, в каких типах каталитических комплексов данная молекула субстрата приобретает поляризацию. Для этого требуется проанализировать зависимость коэффициента усиления ядер ^{15}N от частот используемых РЧ полей. Так, нами для этих целей использовался образец, содержащий в качестве субстратов смесь двух антибактериальных препаратов группы 5-нитроимидазола: тинидазола (0.76 % ^{15}N поляризации) и секнидазола (0.75 % ^{15}N поляризации методом DRF-SABRE). Высокая эффективность поляризации предложенным методом позволила провести эксперименты на естественном содержании изотопа ^{15}N (0.36 % естественного содержания). Было определено, что молекулы тинидазола образуют один тип каталитического комплекса. Кроме того, были определены соответствующие этим комплексам частоты резонанса гидридных ядер ^1H и ядер ^{15}N связанного с комплексом тинидазола (на основе фитирования экспериментов расчетными кривыми). Аналогично, было определено, что молекулы секнидазола образуют два типа каталитических комплексов, а также были определены соответствующие этим типам комплексов резонансные частоты ядер ^1H и ^{15}N .

В качестве альтернативного подхода для переноса поляризации в каталитических комплексах, содержащих химически неэквивалентные гидридные ядра ^1H , нами также была использована импульсная последовательность SABRE-INEPT с селективным возбуждением ядер ^{15}N связанного с комплексом субстрата. Для селективного возбуждения связанного с комплексом субстрата нами было предложено использовать составные импульсы, для которых не требуется знание о положении резонанса ядер ^{15}N связанного с комплексом субстрата. С помощью импульсной последовательности SABRE-INEPT были получены следующие уровни поляризации субстратов: тинидазола (0.41 % ^{15}N поляризации), орнидазола (0.52 % ^{15}N поляризации), метронидазола (0.42% ^{15}N поляризации) и секнидазола (0.27% ^{15}N поляризации). В то время, как в методе DRF-SABRE перенос поляризации индуцируется селективным образом и происходит только в одном типе каталитических комплексов, в методе SABRE-INEPT происходит возбуждение всех типов каталитических комплексов с молекулой субстрата. По этой причине эффективность метода SABRE-INEPT увеличивается с числом типов образуемых субстратом комплексов.

Так, нормированная на один тип каталитических комплексов поляризация, полученная в эксперименте за счет использования метода DRF-SABRE, оказалась в два раза больше, чем за счет использования метода SABRE-INEPT для молекул группы 5-НИМЗ. Однако для соединения ^{15}N -СДАП, быстро обменивающегося с каталитическим комплексом, это отличие было еще более существенным: метод DRF-SABRE (0.46% ^{15}N поляризации) оказался в 4.6 раза эффективнее для ^{15}N -гиперполяризации, чем SABRE-INEPT (0.1% ^{15}N поляризации).

Заключение и выводы

1) Установлено, что в экспериментах SABRE в сильном магнитном поле молекулярный водород представляет собой смесь параводорода и неравновесного ортоводорода с преобладающей населенностью центрального триплетного состояния ядерных спинов. Формирование ортоводорода происходит в результате когерентного смешивания населенностей синглетного и центрального триплетного состояний гидридных ядер ^1H в комплексе. Определено, что вклад в синглет-триплетную конверсию вносят снятие химической и магнитной эквивалентности гидридных ядер ^1H .

2) Показано, что спины ядер ^{15}N субстрата существенно повышают скорость синглет-триплетной конверсии за счет снятия магнитной эквивалентности гидридных ядер ^1H , что приводит к значительному, более чем на порядок величины, снижению спиновой ^{15}N поляризации, получаемой методом SABRE в сильном и ультраслабом магнитных полях при высокой концентрации ^{15}N субстрата.

3) Показано, что адиабатическая развертка амплитуды РЧ поля по каналу ядер ^{15}N повышает получаемые усиления сигнала методом SABRE, по сравнению с РЧ импульсом постоянной амплитуды, если время жизни комплекса с молекулой субстрата достаточно велико. Предложен алгоритм для оптимизации профиля развертки амплитуды РЧ поля, повышающий усиление сигнала ядер ^{15}N , по сравнению с линейным профилем переключения амплитуды.

4) Для комплексов SABRE, содержащих химически неэквивалентные гидридные ядра ^1H , разработана высокоэффективная импульсная последовательность для переноса поляризации на ядра ^{15}N в сильных магнитных полях, с помощью которой было получено более 0.75% поляризации ядер ^{15}N антибиотиков группы 5-нитроимидзола, а также 0.45% ^{15}N поляризации 3-метил[1,2,4]селенадиазола[4,5-а]пиридин-4-иум бромида (СДАП), соединения группы селенадиазолов.

5) Предложена двухканальная импульсная последовательность со слабыми радиочастотными магнитными полями для определения состава комплексов SABRE в смеси субстратов за счет гиперполяризации ядер ^{15}N , с помощью которой перенос поляризации селективно индуцируется только в одном типе каталитических комплексов, образованных молекулой субстрата. Показано, что численные расчеты спиновой динамики позволяют определить химические сдвиги ядер ^{15}N субстратов в комплексах SABRE.

Список сокращений

- PASADENA – Parahydrogen And Synthesis Allow Dramatically Enhanced Nuclear Alignment
- ATLADENA – Adiabatic Longitudinal Transport After Dissociation Enables Net Alignment
- APSOC - Adiabatic-Passage Spin Order Conversion; конверсия спинового порядка за счет адиабатического прохождения
- SABRE – Signal Amplification By Reversible Exchange – усиление сигнала за счет обратимого обмена
- LIGHT-SABRE – Low Irradiation Generation of High Tesla SABRE
- SLIC-SABRE – Spin-Lock Induced Crossing SABRE; SABRE, индуцированное спин-локингом
- DRF-SABRE – Double-RF-SABRE; SABRE с двухканальным РЧ возбуждением
- SABRE-INEPT – SABRE Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer
- SABRE-ADAPT – SABRE Alternative Delays Achieve Polarization Transfer
- SABRE-SHEATH – SABRE in SHield Enables Alignment Transfer to Heteronuclei; SABRE в магнитном экране для переноса поляризации на гетероядра
- X-SABRE – гетероядерный SABRE
- ИППЯ – Индуцируемая Параводородом Поляризация Ядер
- АПУ – антипересечение уровней энергии
- ВСО – вращающаяся система отсчета
- ДВСО – дважды вращающаяся система отсчета
- Профили ПА – профили переключения с постоянной адиабатичностью
- ССИ – спад свободной индукции
- 5-НИМЗ – 5-нитроимидазол
- СДАП - 3-метил[1,2,4]селенадиазол[4,5-а]пиридин-4-иум бромид
- ТТЛ – транзисторно-транзисторная логика
- ДПЯ – динамическая поляризация ядер
- ХПЯ – химическая поляризация ядер
- ОПЯ – оптическая поляризация ядер
- РЧ – радиочастотный
- м.д. – миллионная доля, 10^{-6}

Список литературы

- [1] M.H. Levitt, Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance-2nd ed. // *Wiley, Chichester, England*, 2008.
- [2] R.A. Green, R.W. Adams, S.B. Duckett, R.E. Mewis, et.al., The theory and practice of hyperpolarization in magnetic resonance using parahydrogen // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. - 2012. - Т. 67. - № 0. - С. 1-48. - doi: 10.1016/j.pnmrs.2012.03.001.
- [3] G. Buntkowsky, F. Theiss, J. Lins, Y.A. Miloslavina, et.al., Recent advances in the application of parahydrogen in catalysis and biochemistry // *RSC Advances*. - 2022. - Т. 12. - № 20. - С. 12477-12506. - doi: 10.1039/D2RA01346K.
- [4] J. Eills, D. Budker, S. Cavagnero, E.Y. Chekmenev, et.al., Spin Hyperpolarization in Modern Magnetic Resonance // *Chem Rev*. - 2023. - Т. 123. - № 4. - С. 1417-1551. - doi: 10.1021/acs.chemrev.2c00534.
- [5] M.M. Chaumeil, J.A. Bankson, K.M. Brindle, S. Epstein, et.al., New Horizons in Hyperpolarized (13)C MRI // *Mol Imaging Biol*. - 2024. - Т. 26. - № 2. - С. 222-232. - doi: 10.1007/s11307-023-01888-5.
- [6] J.H. Ardenkjaer-Larsen, B. Fridlund, A. Gram, G. Hansson, et.al., Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state NMR // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. - 2003. - Т. 100. - № 18. - С. 10158-10163. - doi: 10.1073/pnas.1733835100.
- [7] F. Torres, M. Bütikofer, G.R. Stadler, A. Renn, et.al., Ultrafast Fragment Screening Using Photo-Hyperpolarized (CIDNP) NMR // *Journal of the American Chemical Society*. - 2023. - Т. 145. - № 22. - С. 12066-12080. - doi: 10.1021/jacs.3c01392.
- [8] T.G. Walker, W. Happer, Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei // *Reviews of Modern Physics*. - 1997. - Т. 69. - № 2. - С. 629. - doi: 10.1103/RevModPhys.69.629.
- [9] J. Natterer, J. Bargon, Parahydrogen induced polarization // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. - 1997. - Т. 31. - № 4. - С. 293-315. - doi: 10.1016/S0079-6565(97)00007-1.
- [10] C.R. Bowers, D.P. Weitekamp, Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment // *Journal of the American Chemical Society*. - 1987. - Т. 109. - № 18. - С. 5541-5542. - doi: 10.1021/ja00252a049.
- [11] J.H. Ardenkjaer-Larsen, On the present and future of dissolution-DNP // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2016. - Т. 264. - С. 3-12. - doi: 10.1016/j.jmr.2016.01.015.

- [12] J. Leggett, R. Hunter, J. Granwehr, R. Panek, et.al., A dedicated spectrometer for dissolution DNP NMR spectroscopy // *Phys Chem Chem Phys*. - 2010. - T. 12. - № 22. - C. 5883-5892. - doi: 10.1039/c002566f.
- [13] C.R. Bowers, D.P. Weitekamp, Transformation of symmetrization order to nuclear-spin magnetization by chemical reaction and nuclear magnetic resonance // *Physical Review Letters*. - 1986. - T. 57. - № 21. - C. 2645-2648. - doi: 10.1103/PhysRevLett.57.2645.
- [14] R.W. Adams, J.A. Aguilar, K.D. Atkinson, M.J. Cowley, et.al., Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer // *Science (Washington, DC, United States)*. - 2009. - T. 323. - № 5922. - C. 1708-1711. - doi: 10.1126/science.1168877.
- [15] P.J. Rayner, S.B. Duckett, Signal Amplification by Reversible Exchange (SABRE): From Discovery to Diagnosis // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2018. - T. 57. - № 23. - C. 6742-6753. - doi: 10.1002/anie.201710406.
- [16] M.L. Truong, T. Theis, A.M. Coffey, R.V. Shchepin, et.al., N-15 Hyperpolarization by Reversible Exchange Using SABRE-SHEATH // *Journal of Physical Chemistry C*. - 2015. - T. 119. - № 16. - C. 8786-8797. - doi: 10.1021/acs.jpcc.5b01799.
- [17] A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, H. Zimmermann, H.-M. Vieth, et.al., Complete magnetic field dependence of SABRE-derived polarization // *Magnetic Resonance in Chemistry*. - 2018. - T. 56. - № 7. - C. 651-662. - doi: 10.1002/mrc.4694.
- [18] A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, ¹⁵N SABRE Hyperpolarization of Metronidazole at Natural Isotope Abundance // *ChemPhysChem*. - 2021. - T. 22. - № 14. - C. 1470-1477. - doi: 10.1002/cphc.202100315.
- [19] D.A. Barskiy, R.V. Shchepin, A.M. Coffey, T. Theis, et.al., Over 20% N-15 Hyperpolarization in Under One Minute for Metronidazole, an Antibiotic and Hypoxia Probe // *Journal of the American Chemical Society*. - 2016. - T. 138. - № 26. - C. 8080-8083. - doi: 10.1021/jacs.6b04784.
- [20] O.G. Salnikov, N.V. Chukanov, A. Svyatova, I.A. Trofimov, et.al., N-15 NMR Hyperpolarization of Radiosensitizing Antibiotic Nimorazole by Reversible Parahydrogen Exchange in Microtesla Magnetic Fields // *Angewandte Chemie-International Edition*. - 2021. - T. 60. - № 5. - C. 2406-2413. - doi: 10.1002/anie.202011698.
- [21] P. Put, S. Alcicek, O. Bondar, L. Bodek, et.al., Detection of pyridine derivatives by SABRE hyperpolarization at zero field // *Commun Chem*. - 2023. - T. 6. - № 1. - C. 131. - doi: 10.1038/s42004-023-00928-z.

- [22] B.J. Tickner, O. Semenova, W. Iali, P.J. Rayner, et.al., Optimisation of pyruvate hyperpolarisation using SABRE by tuning the active magnetisation transfer catalyst // *Catalysis Science & Technology*. - 2020. - T. 10. - № 5. - C. 1343-1355. - doi: 10.1039/C9CY02498K.
- [23] S. Petersen, L. Nagel, P.R. Groß, H. de Maissin, et.al., In vivo molecular imaging of breast cancer metabolic heterogeneity using [1-13C]pyruvate-d3 hyperpolarized by reversible exchange with parahydrogen // *Theranostics*. - 2025. - T. 15. - № 9. - C. 3714-3723. - doi: 10.7150/thno.103272.
- [24] H. de Maissin, P.R. Gross, O. Mohiuddin, M. Weigt, et.al., In Vivo Metabolic Imaging of [1-(13)C]Pyruvate-d(3) Hyperpolarized By Reversible Exchange With Parahydrogen // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2023. - T. 62. - № 36. - C. e202306654. - doi: 10.1002/anie.202306654.
- [25] T. Theis, M. Truong, A.M. Coffey, E.Y. Chekmenev, et.al., LIGHT-SABRE enables efficient in-magnet catalytic hyperpolarization // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2014. - T. 248. - C. 23-26. - doi: 10.1016/j.jmr.2014.09.005.
- [26] S. Knecht, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Efficient conversion of anti-phase spin order of protons into 15N magnetisation using SLIC-SABRE // *Molecular Physics*. - 2018. - T. 2018. - C. 1-10. - doi: 10.1080/00268976.2018.1515999.
- [27] A. Messiah, *Quantum Mechanics* // Elsevier, North-Holland, Amsterdam, 1962.
- [28] E. Sartori, M. Ruzzi, R.G. Lawler, N.J. Turro, Nitroxide Paramagnet-Induced Para-Ortho Conversion and Nuclear Spin Relaxation of H2 in Organic Solvents // *Journal of the American Chemical Society*. - 2008. - T. 130. - № 38. - C. 12752-12756. - doi: 10.1021/ja8037195.
- [29] S. Wagner, Conversion rate of para-hydrogen to ortho-hydrogen by oxygen: implications for PHIP gas storage and utilization // *Magnetic Resonance Materials in Physics Biology and Medicine*. - 2014. - T. 27. - № 3. - C. 195-199. - doi: 10.1007/s10334-013-0399-y.
- [30] A.N. Pravdivtsev, G. Buntkowsky, S.B. Duckett, I.V. Koptuyug, et.al., Parahydrogen-Induced Polarization of Amino Acids // *Angew Chem Int Ed Engl*. - 2021. - T. 60. - № 44. - C. 23496-23507. - doi: 10.1002/anie.202100109.
- [31] M.G. Pravica, D.P. Weitekamp, Net NMR Alignment by Adiabatic Transport of Parahydrogen Addition Products to High Magnetic Field // *Chemical Physics Letters*. - 1988. - T. 145. - № 4. - C. 255-258. - doi: 10.1016/0009-2614(88)80002-2.
- [32] A. Svyatova, V.P. Kozinenko, N.V. Chukanov, D.B. Burueva, et.al., PHIP hyperpolarized [1-13C]pyruvate and [1-13C]acetate esters via PH-INEPT polarization transfer monitored by 13C NMR and MRI // *Scientific Reports*. - 2021. - T. 11. - № 1. - C. 5646. - doi: 10.1038/s41598-021-85136-2.

- [33] C. Carrera, E. Cavallari, G. Digilio, O. Bondar, et.al., ParaHydrogen Polarized Ethyl-[1-¹³C]pyruvate in Water, a Key Substrate for Fostering the PHIP-SAH Approach to Metabolic Imaging // *ChemPhysChem*. - 2021. - T. 22. - № 11. - C. 1042-1048. - doi: 10.1002/cphc.202100062.
- [34] S.B. Duckett, R.E. Mewis, Application of parahydrogen induced polarization techniques in NMR spectroscopy and imaging // *Accounts of chemical research*. - 2012. - T. 45. - C. 1247–1257. - doi: 10.1021/ar2003094.
- [35] J. Barkemeyer, M. Haake, J. Bargon, Hetero-NMR Enhancement via Parahydrogen Labeling // *Journal of the American Chemical Society*. - 1995. - T. 117. - № 10. - C. 2927-2928. - doi: 10.1021/ja00115a028.
- [36] D.A. Barskiy, S. Knecht, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, SABRE: Chemical kinetics and spin dynamics of the formation of hyperpolarization // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. - 2019. - T. 114-115. - C. 33-70. - doi: 10.1016/j.pnmrs.2019.05.005.
- [37] M.L. Truong, F. Shi, P. He, B.X. Yuan, et.al., Irreversible Catalyst Activation Enables Hyperpolarization and Water Solubility for NMR Signal Amplification by Reversible Exchange // *Journal of Physical Chemistry B*. - 2014. - T. 118. - № 48. - C. 13882-13889. - doi: 10.1021/Jp510825b.
- [38] F. Shi, P. He, Q.A. Best, K. Groome, et.al., Aqueous NMR Signal Enhancement by Reversible Exchange in a Single Step Using Water-Soluble Catalysts // *Journal of Physical Chemistry C*. - 2016. - T. 120. - № 22. - C. 12149-12156. - doi: 10.1021/acs.jpcc.6b04484.
- [39] I.V. Zhukov, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, Y.A. Grishin, et.al., Field-cycling NMR experiments in ultra-wide magnetic field range: relaxation and coherent polarization transfer // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2018. - T. 20. - № 18. - C. 12396-12405. - doi: 10.1039/C7CP08529J.
- [40] J.W. Blanchard, D. Budker, Zero- to Ultralow-field NMR // *Emagres*. - 2016. - T. 5. - № 3. - C. 1395-1409. - doi: 10.1002/9780470034590.emrstm1369.
- [41] M.C.D. Tayler, T. Theis, T.F. Sjolander, J.W. Blanchard, et.al., Invited Review Article: Instrumentation for nuclear magnetic resonance in zero and ultralow magnetic field // *Review of Scientific Instruments*. - 2017. - T. 88. - № 9. - C. 091101. - doi: 10.1063/1.5003347.
- [42] T. Theis, M.L. Truong, A.M. Coffey, R.V. Shchepin, et.al., Microtesla SABRE Enables 10% Nitrogen-15 Nuclear Spin Polarization // *Journal of the American Chemical Society*. - 2015. - T. 137. - № 4. - C. 1404-1407. - doi: 10.1021/ja512242d.

- [43] R.V. Shchepin, D.A. Barskiy, A.M. Coffey, T. Theis, et.al., 15N Hyperpolarization of Imidazole-15N2 for Magnetic Resonance pH Sensing via SABRE-SHEATH // *ACS Sens.* - 2016. - T. 1. - № 6. - C. 640-644. - doi: 10.1021/acssensors.6b00231.
- [44] K. Golman, O. Axelsson, H. Jóhannesson, S. Månsson, et.al., Parahydrogen-induced polarization in imaging: Subsecond ¹³C angiography // *Magnetic Resonance in Medicine.* - 2001. - T. 46. - № 1. - C. 1-5. - doi: 10.1002/mrm.1152.
- [45] E. Cavallari, C. Carrera, T. Boi, S. Aime, et.al., Effects of Magnetic Field Cycle on the Polarization Transfer from Parahydrogen to Heteronuclei through Long-Range J-Couplings // *Journal of Physical Chemistry B.* - 2015. - T. 119. - № 31. - C. 10035-10041. - doi: 10.1021/acs.jpcc.5b06222.
- [46] H. Jóhannesson, O. Axelsson, M. Karlsson, Transfer of para-hydrogen spin order into polarization by diabatic field cycling // *Comptes Rendus Physique.* - 2004. - T. 5. - № 3. - C. 315-324. - doi: 10.1016/j.crhy.2004.02.001.
- [47] A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, R. Kaptein, H.-M. Vieth, et.al., Evidence for Coherent Transfer of para-Hydrogen-Induced Polarization at Low Magnetic Fields // *Journal of Physical Chemistry Letters.* - 2013. - T. 4. - № 15. - C. 2514-2519. - doi: 10.1021/jz401210m.
- [48] K. Miesel, Field Cycling NMR Experiments with Hyperpolarized Multi-Spin-Systems, in: Physics Department // *Free University of Berlin, Berlin, 2008, C. 220.*
- [49] K. Miesel, K.L. Ivanov, A.V. Yurkovskaya, H.-M. Vieth, Coherence transfer during field-cycling NMR experiments // *Chemical Physics Letters.* - 2006. - T. 425. - № 1-3. - C. 71-76. - doi: 10.1016/j.cplett.2006.05.025.
- [50] C.D. Assaf, X. Gui, A.A. Auer, S.B. Duckett, et.al., J Coupling Constants of <1 Hz Enable (¹³C) Hyperpolarization of Pyruvate via Reversible Exchange of Parahydrogen // *J Phys Chem Lett.* - 2024. - T. 15. - № 5. - C. 1195-1203. - doi: 10.1021/acs.jpcclett.3c02980.
- [51] M.J. Burns, P.J. Rayner, G.G.R. Green, L.A.R. Highton, et.al., Improving the Hyperpolarization of ³¹P Nuclei by Synthetic Design // *Journal of Physical Chemistry B.* - 2015. - T. 119. - № 15. - C. 5020-5027. - doi: 10.1021/acs.jpcc.5b00686.
- [52] A.M. Olaru, T.B.R. Robertson, J.S. Lewis, A. Antony, et.al., Extending the Scope of ¹⁹F Hyperpolarization through Signal Amplification by Reversible Exchange in MRI and NMR Spectroscopy // *ChemistryOpen.* - 2018. - T. 7. - № 1. - C. 97-105. - doi: 10.1002/open.201700166.
- [53] K.F. Sheberstov, H.-M. Vieth, H. Zimmermann, K.L. Ivanov, et.al., Cis versus trans-Azobenzene: precise determination of NMR parameters and analysis of long-lived states of ¹⁵N spin pairs // *Applied Magnetic Resonance.* - 2018. - T. 49. - № 3. - C. 293-307. - doi: 10.1007/s00723-017-0968-8.

- [54] A.S. Kiryutin, V.P. Kozinenko, A.V. Yurkovskaya, Photo-SABRE: Nuclear Spin Hyperpolarization of cis-trans Photoswitchable Molecules by Parahydrogen // *ChemPhotoChem*. - 2024. - T. 8. - № 1. - C. e202300151. - doi: 10.1002/cptc.202300151.
- [55] K.F. Sheberstov, H.M. Vieth, H. Zimmermann, B.A. Rodin, et.al., Generating and sustaining long-lived spin states in N-15,N-15 '-azobenzene // *Scientific Reports*. - 2020. - T. 9. - № 1. - C. 20161. - doi: 10.1038/s41598-019-56734-y.
- [56] A.M. Oлару, A. Burt, P.J. Rayner, S.J. Hart, et.al., Using signal amplification by reversible exchange (SABRE) to hyperpolarise ^{119}Sn and ^{29}Si NMR nuclei // *Chemical Communications*. - 2016. - T. 52. - № 100. - C. 14482-14485. - doi: 10.1039/C6CC07109K.
- [57] E. Vaneckhaute, J.M. Tyburn, J.G. Kempf, J.A. Martens, et.al., Reversible Parahydrogen Induced Hyperpolarization of (^{15}N) in Unmodified Amino Acids Unraveled at High Magnetic Field // *Adv Sci (Weinh)*. - 2023. - T. 10. - № 23. - C. e2207112. - doi: 10.1002/advs.202207112.
- [58] T. Ratajczyk, T. Gutmann, P. Bernatowicz, G. Buntkowsky, et.al., NMR Signal Enhancement by Effective SABRE Labeling of Oligopeptides // *Chemistry-a European Journal*. - 2015. - T. 21. - № 36. - C. 12616-12619. - doi: 10.1002/chem.201501552.
- [59] S.S. Roy, W. Iali, G.A.I. Moustafa, M.H. Levitt, Tuning of pH enables carbon-13 hyperpolarization of oxalates by SABRE // *Chemical Communications*. - 2022. - T. 58. - № 14. - C. 2291-2294. - doi: 10.1039/D1CC06973J.
- [60] M. Fekete, O. Bayfield, S.B. Duckett, S. Hart, et.al., Iridium(III) Hydrido N-Heterocyclic Carbene-Phosphine Complexes as Catalysts in Magnetization Transfer Reactions // *Inorganic Chemistry*. - 2013. - T. 52. - № 23. - C. 13453-13461. - doi: 10.1021/Ic401783c.
- [61] P.J. Rayner, B.J. Tickner, W. Iali, M. Fekete, et.al., Relayed hyperpolarization from parahydrogen improves the NMR detectability of alcohols // *Chemical Science*. - 2019. - T. 10. - № 33. - C. 7709-7717. - doi: 10.1039/C9SC02765C.
- [62] Soumya S. Roy, Kate Appleyby, Elizabeth Fear, S. Duckett, SABRE-Relay: A Versatile Route to Hyperpolarization // *Journal of Physical Chemistry Letters*. - 2018. - T. 9. - № 5. - C. 1112-1117. - doi: 10.1021/acs.jpcclett.7b03026.
- [63] E.T. Van Dyke, J. Eills, R. Picazo-Frutos, K.F. Sheberstov, et.al., Relayed hyperpolarization for zero-field nuclear magnetic resonance // *Science Advances*. - 2022. - T. 8. - № 29. - C. eabp9242. - doi: doi:10.1126/sciadv.abp9242.
- [64] J. von Neumann, E. Wigner, No crossing rule // *Phys. Z.* - 1929. - T. 30. - C. 467-470.
- [65] L.D. Landau, E.M. Lifshitz, Quantum Mechanics: Non-relativistic Theory // *Pergamon, Oxford*, 1977.

- [66] M. Goldman, H. Jóhannesson, Conversion of a proton pair para order into ^{13}C polarization by rf irradiation, for use in MRI // *Comptes Rendus Physique*. - 2005. - T. 6. - № 4. - C. 575-581. - doi: 10.1016/j.crhy.2005.03.002.
- [67] D.A. Barskiy, A.N. Pravdivtsev, K.L. Ivanov, K.V. Kovtunov, et.al., A simple analytical model for signal amplification by reversible exchange (SABRE) process // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2016. - T. 18. - № 1. - C. 89-93. - doi: 10.1039/c5cp05134g.
- [68] B.A. Rodin, K.L. Ivanov, Representation of population exchange at level anti-crossings // *Magnetic Resonance*. - 2020. - T. 1. - № 2. - C. 347-365. - doi: 10.5194/mr-1-347-2020.
- [69] C. Zener, R.H. Fowler, Non-adiabatic crossing of energy levels // *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*. - 1932. - T. 137. - № 833. - C. 696-702. - doi: 10.1098/rspa.1932.0165.
- [70] K.L. Ivanov, K.R. Mote, M. Ernst, A. Equbal, et.al., Floquet theory in magnetic resonance: Formalism and applications // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. - 2021. - T. 126-127. - C. 17-58. - doi: 10.1016/j.pnmrs.2021.05.002.
- [71] D.V. Sosnovsky, G. Jeschke, J. Matysik, H.M. Vieth, et.al., Level crossing analysis of chemically induced dynamic nuclear polarization: Towards a common description of liquid-state and solid-state cases // *Journal of Chemical Physics*. - 2016. - T. 144. - № 14. - C. 144202. - doi: 10.1063/1.4945341.
- [72] K.L. Ivanov, A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, H.-M. Vieth, et.al., The role of level anti-crossings in nuclear spin hyperpolarization // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. - 2014. - T. 81. - C. 1-36. - doi: 10.1016/j.pnmrs.2014.06.001.
- [73] Y. Feng, T. Theis, T.L. Wu, K. Claytor, et.al., Long-lived polarization protected by symmetry // *Journal of Chemical Physics*. - 2014. - T. 141. - № 13. - C. 134307. - doi: 10.1063/1.4896895.
- [74] A. Sonnefeld, A. Razanahoera, P. Pelupessy, G. Bodenhausen, et.al., Long-lived states of methylene protons in achiral molecules // *Science Advances*. - 2022. - T. 8. - № 48. - C. eade2113. - doi: 10.1126/sciadv.ade2113.
- [75] A. Sonnefeld, G. Bodenhausen, K. Sheberstov, Polychromatic Excitation of Delocalized Long-Lived Proton Spin States in Aliphatic Chains // *Physical Review Letters*. - 2022. - T. 129. - № 18. - C. 183203. - doi: 10.1103/PhysRevLett.129.183203.
- [76] K.F. Sheberstov, H.M. Vieth, H. Zimmermann, B.A. Rodin, et.al., Generating and sustaining long-lived spin states in N-15,N-15'-azobenzene // *Scientific Reports*. - 2019. - T. 9. - № 1. - C. 20161. - doi: 10.1038/s41598-019-56734-y.

- [77] A.N. Pravdivtsev, K.L. Ivanov, A.V. Yurkovskaya, P.A. Petrov, et.al., Spin polarization transfer mechanisms of SABRE: A magnetic field dependent study // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2015. - T. 261. - C. 73-82. - doi: 10.1016/j.jmr.2015.10.006.
- [78] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, N.N. Lukzen, H.M. Vieth, et.al., Exploiting level anti-crossings (LACs) in the rotating frame for transferring spin hyperpolarization // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2014. - T. 16. - № 35. - C. 18707-18719. - doi: 10.1039/C4cp01445f.
- [79] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, H.M. Vieth, K.L. Ivanov, Spin mixing at level anti-crossings in the rotating frame makes high-field SABRE feasible // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2014. - T. 16. - № 45. - C. 24672-24675. - doi: 10.1039/C4cp03765k.
- [80] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, H.M. Vieth, K.L. Ivanov, et.al., Level anti-crossings are a key factor for understanding para-hydrogen-induced hyperpolarization in SABRE experiments // *Chemphyschem*. - 2013. - T. 14. - № 14. - C. 3327-3331. - doi: 10.1002/cphc.201300595.
- [81] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, R. Kaptein, K. Miesel, et.al., Exploiting level anti-crossings for efficient and selective transfer of hyperpolarization in coupled nuclear spin systems // *Physical Chemistry Chemical Physics* -2013. - T. 15. - № 35. - C. 14660-14669. - doi: 10.1039/c3cp52026a.
- [82] M.-J. Ferrer, E.L. Kuker, E. Semenova, A.J. Gangano, et.al., Adiabatic Passage through Level Anticrossings in Systems of Chemically Inequivalent Protons Incorporating Parahydrogen: Theory, Experiment, and Prospective Applications // *Journal of the American Chemical Society*. - 2022. - T. 144. - № 45. - C. 20847-20853. - doi: 10.1021/jacs.2c09000.
- [83] R.A. De Graaf, K. Nicolay, Adiabatic rf pulses: Applications to in vivo NMR // *Concepts in Magnetic Resonance*. - 1997. - T. 9. - № 4. - C. 247-268. - doi: 10.1002/(SICI)1099-0534(1997)9:4<247::AID-CMR4>3.0.CO;2-Z.
- [84] M. Garwood, L. DelaBarre, The return of the frequency sweep: designing adiabatic pulses for contemporary NMR // *J Magn Reson*. - 2001. - T. 153. - № 2. - C. 155-177. - doi: 10.1006/jmre.2001.2340.
- [85] A. Tannús, M. Garwood, Adiabatic pulses // *NMR in Biomedicine*. - 1997. - T. 10. - № 8. - C. 423-434. - doi: 10.1002/(SICI)1099-1492(199712)10:8<423::AID-NBM488>3.0.CO;2-X.
- [86] B.A. Rodin, V.P. Kozinenko, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, et.al., Constant-adiabaticity pulse schemes for manipulating singlet order in 3-spin systems with weak magnetic non-equivalence // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2021. - T. 327. - C. 106978. - doi: 10.1016/j.jmr.2021.106978.

- [87] B.A. Rodin, J. Eills, R. Picazo-Frutos, K.F. Sheberstov, et.al., Constant-adiabaticity ultralow magnetic field manipulations of parahydrogen-induced polarization: application to an AA'X spin system // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2021. - T. 23. - № 12. - C. 7125-7134. - doi: 10.1039/D0CP06581A.
- [88] B.A. Rodin, K.F. Sheberstov, A.S. Kiryutin, J.T. Hill-Cousins, et.al., Constant-adiabaticity RF-pulses for generating long-lived singlet spin states in NMR // *Journal of Chemical Physics*. - 2019. - T. 150. - C. 064201. - doi: 10.1063/1.5079436.
- [89] V.P. Kozinenko, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Polarization of low-g nuclei by transferring spin order of parahydrogen at high magnetic fields // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2019. - T. 309. - C. 106594. - doi: 10.1016/j.jmr.2019.106594.
- [90] M.H. Levitt, Symmetry constraints on spin dynamics: Application to hyperpolarized NMR // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2016. - T. 262. - C. 91-99. - doi: 10.1016/j.jmr.2015.08.021.
- [91] S. Knecht, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Mechanism of spontaneous polarization transfer in high-field SABRE experiments // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2018. - T. 287. - C. 74-81. - doi: 10.1016/j.jmr.2017.12.018.
- [92] A. Svyatova, I.V. Skovpin, N.V. Chukanov, K.V. Kovtunov, et.al., (15) N MRI of SLIC-SABRE Hyperpolarized (15) N-Labelled Pyridine and Nicotinamide // *Chemistry*. - 2019. - T. 25. - № 36. - C. 8465-8470. - doi: 10.1002/chem.201900430.
- [93] S. Korchak, S. Yang, S. Mamone, S. Glöggler, Pulsed Magnetic Resonance to Signal-Enhance Metabolites within Seconds by utilizing para-Hydrogen // *ChemistryOpen*. - 2018. - T. 7. - № 5. - C. 344-348. - doi: 10.1002/open.201800024.
- [94] M. Haake, J. Natterer, J. Bargon, Efficient NMR pulse sequences to transfer the parahydrogen-induced polarization to hetero nuclei // *Journal of the American Chemical Society*. - 1996. - T. 118. - № 36. - C. 8688-8691. - doi: 10.1021/Ja960067f.
- [95] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, N.N. Lukzen, K.L. Ivanov, et.al., Highly Efficient Polarization of Spin-1/2 Insensitive NMR Nuclei by Adiabatic Passage through Level Anticrossings // *Journal of Physical Chemistry Letters*. - 2014. - T. 5. - № 19. - C. 3421-3426. - doi: 10.1021/Jz501754j.
- [96] J. Eills, G. Stevanato, C. Bengs, S. Glöggler, et.al., Singlet order conversion and parahydrogen-induced hyperpolarization of ¹³C nuclei in near-equivalent spin systems // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2017. - T. 274. - C. 163-172. - doi: 10.1016/j.jmr.2016.11.010.
- [97] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, H.-M. Vieth, K.L. Ivanov, RF-SABRE: a Way to Continuous Spin Hyperpolarization at High Magnetic Fields // *Journal of Physical Chemistry B*. - 2015. - T. 119. - № 43. - C. 13619-13629. - doi: 10.1021/acs.jpcc.5b03032.

- [98] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, H. Zimmermann, H.M. Vieth, et.al., Transfer of SABRE-derived hyperpolarization to spin-1/2 heteronuclei // *Rsc Advances*. - 2015. - T. 5. - № 78. - C. 63615-63623. - doi: 10.1039/c5ra13808f.
- [99] A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, H. Zimmermann, H.-M. Vieth, et.al., Enhancing NMR of insensitive nuclei by transfer of SABRE spin hyperpolarization // *Chemical Physics Letters*. - 2016. - T. 661. - C. 77-82. - doi: 10.1016/j.cplett.2016.08.037.
- [100] A.N. Pravdivtsev, I.V. Skovpin, A.I. Svyatova, N.V. Chukanov, et.al., Chemical Exchange Reaction Effect on Polarization Transfer Efficiency in SLIC-SABRE // *Journal of Physical Chemistry A*. - 2018. - T. 122. - № 46. - C. 9107-9114. - doi: 10.1021/acs.jpca.8b07163.
- [101] M.H. Levitt, The Signs of Frequencies and Phases in NMR // *Journal of Magnetic Resonance*. - 1997. - T. 126. - № 2. - C. 164-182. - doi: 10.1006/jmre.1997.1161.
- [102] J.A. Pople, W.G. Schneider, H.J. Bernstein, THE ANALYSIS OF NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRA: II. TWO PAIRS OF TWO EQUIVALENT NUCLEI // *Canadian Journal of Chemistry*. - 1957. - T. 35. - № 9. - C. 1060-1072. - doi: 10.1139/v57-143.
- [103] S. Knecht, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, K.L. Ivanov, Re-polarization of nuclear spins using selective SABRE-INEPT // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2018. - T. 287. - C. 10-14. - doi: 10.1016/j.jmr.2017.12.010.
- [104] K.V. Schenker, W. Von Philipsborn, Optimization of INEPT and DEPT experiments for spin systems with hetero- and homonuclear couplings // *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. - 1985. - T. 61. - № 2. - C. 294-305. - doi: [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(85\)90084-8](https://doi.org/10.1016/0022-2364(85)90084-8).
- [105] S.S. Roy, G. Stevanato, P.J. Rayner, S.B. Duckett, Direct Enhancement of Nitrogen-15 Targets at High-field by Fast ADAPT-SABRE // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2017. - T. 285. - C. 55-60. - doi: 10.1016/j.jmr.2017.10.006.
- [106] A.S. Kiryutin, G. Sauer, S. Hadjiali, A.V. Yurkovskaya, et.al., A highly versatile automatized setup for quantitative measurements of PHIP enhancements // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2017. - T. 285. - C. 26-36. - doi: 10.1016/j.jmr.2017.10.007.
- [107] I. Kownacki, M. Kubicki, K. Szubert, B. Marciniec, Synthesis, structure and catalytic activity of the first iridium(I) siloxide versus chloride complexes with 1,3-mesitylimidazolin-2-ylidene ligand // *Journal of Organometallic Chemistry*. - 2008. - T. 693. - № 2. - C. 321-328. - doi: 10.1016/j.jorganchem.2007.11.013.
- [108] R.A. Kelly Iii, H. Clavier, S. Giudice, N.M. Scott, et.al., Determination of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Steric and Electronic Parameters using the [(NHC)Ir(CO)2Cl] System // *Organometallics*. - 2008. - T. 27. - № 2. - C. 202-210. - doi: 10.1021/om701001g.

- [109] D. Plano, E. Moreno, M. Font, I. Encío, et.al., Synthesis and in vitro Anticancer Activities of some Selenadiazole Derivatives // *Archiv der Pharmazie*. - 2010. - T. 343. - № 11-12. - C. 680-691. - doi: 10.1002/ardp.201000014.
- [110] H. Chuai, S.-Q. Zhang, H. Bai, J. Li, et.al., Small molecule selenium-containing compounds: Recent development and therapeutic applications // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2021. - T. 223. - C. 113621. - doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113621.
- [111] S. Knecht, S. Hadjiali, D.A. Barskiy, A. Pines, et.al., Indirect Detection of Short-lived Hydride Intermediates of Iridium N-Heterocyclic Carbene Complexes via Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Spectroscopy // *Journal of Physical Chemistry Letters*. - 2019. - T. 123. - № 26. - C. 16288-16293. - doi: 10.1021/acs.jpcc.9b04179.
- [112] S. Knecht, D.A. Barskiy, G. Buntkowsky, K.L. Ivanov, Theoretical description of hyperpolarization formation in the SABRE-relay method // *Journal of Chemical Physics*. - 2020. - T. 153. - № 16. - C. 164106. - doi: 10.1063/5.0023308.
- [113] S. Knecht, K.L. Ivanov, Quantitative quantum mechanical approach to SABRE hyperpolarization at high magnetic fields // *The Journal of Chemical Physics*. - 2019. - T. 150. - № 12. - C. 124106. - doi: 10.1063/1.5084129.
- [114] S. Knecht, A.N. Pravdivtsev, J.-B. Hövener, A.V. Yurkovskaya, et.al., Quantitative description of the SABRE process: rigorous consideration of spin dynamics and chemical exchange // *RSC Advances*. - 2016. - T. 6. - № 29. - C. 24470-24477. - doi: 10.1039/c5ra28059a.
- [115] A.N. Pravdivtsev, J.-B. Hövener, Simulating Non-linear Chemical and Physical (CAP) Dynamics of Signal Amplification By Reversible Exchange (SABRE) // *Chemistry – A European Journal*. - 2019. - T. 25. - № 32. - C. 7659-7668. - doi: 10.1002/chem.201806133.
- [116] A. Abragam, The principles of nuclear magnetism // *Clarendon Press, Oxford*, 1961.
- [117] G. Pileio, Relaxation theory of nuclear singlet states in two spin-1/2 systems // *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. - 2010. - T. 56. - № 3. - C. 217-231. - doi: 10.1016/j.pnmrs.2009.10.001.
- [118] R. Freeman, S. Wittekoek, R.R. Ernst, High-Resolution NMR Study of Relaxation Mechanisms in a Two-Spin System // *Journal of Chemical Physics*. - 1970. - T. 52. - № 3. - C. 1529-1544. - doi: 10.1063/1.1673164.
- [119] S. Aime, R. Gobetto, D. Canet, Longitudinal nuclear relaxation in an A(2) spin system initially polarized through para-hydrogen // *Journal of the American Chemical Society*. - 1998. - T. 120. - № 27. - C. 6770-6773. - doi: 10.1021/ja973240w.

- [120] A.S. Kiryutin, G. Sauer, A.V. Yurkovskaya, H.-H. Limbach, et.al., Parahydrogen Allows Ultrasensitive Indirect NMR Detection of Catalytic Hydrogen Complexes // *Journal of Physical Chemistry C*. - 2017. - T. 121. - № 18. - C. 9879-9888. - doi: 10.1021/acs.jpcc.7b01056.
- [121] P. Kating, A. Wandelt, R. Selke, J. Bargon, Nuclear Singlet-Triplet Mixing during Hydrogenations with Parahydrogen - an *in Situ* NMR Method to Investigate Catalytic Reaction-Mechanisms and Their Kinetics 2. Homogeneous Hydrogenation of 1,4-Dihydro-1,4-Epoxy-naphthalene Using Different Rhodium Catalysts // *Journal of Physical Chemistry*. - 1993. - T. 97. - № 50. - C. 13313-13317. - doi: 10.1021/J100152a040.
- [122] J. Eills, J.W. Blanchard, T. Wu, C. Bengs, et.al., Polarization transfer via field sweeping in parahydrogen-enhanced nuclear magnetic resonance // *Journal of Chemical Physics*. - 2019. - T. 150. - № 17. - C. 174202. - doi: 10.1063/1.5089486.
- [123] I.V. Skovpin, A. Svyatova, N. Chukanov, E.Y. Chekmenev, et.al., ¹⁵N Hyperpolarization of Dalfampridine at Natural Abundance for Magnetic Resonance Imaging // *Chemistry-a European Journal*. - 2019. - T. 25. - № 55. - C. 12694-12697. - doi: 10.1002/chem.201902724.
- [124] K.L. Ivanov, A.V. Snadin, A.S. Kiryutin, N.N. Lukzen, Analytical solution for the inverting pulses with constant adiabaticity // *Journal of Magnetic Resonance*. - 2022. - T. 343. - C. 107298. - doi: 10.1016/j.jmr.2022.107298.
- [125] K. Sato, R. Hirao, S. Yamamoto, K.L. Ivanov, et.al., Adiabatic Spin Dynamics by Chirped Microwave Pulses Based on AWG-ESR // *Applied Magnetic Resonance*. - 2022. - T. 54. - C. 183-201. - doi: 10.1007/s00723-022-01513-8.
- [126] A.S. Kiryutin, B.A. Rodin, N.N. Lukzen, A.V. Yurkovskaya, et.al., Chapter 9 Manipulating Singlet Order with Adiabatic Pulses, in: Long-lived Nuclear Spin Order: Theory and Applications // *The Royal Society of Chemistry*, 2020, C. 169-187.
- [127] V.P. Kozinenko, A.S. Kiryutin, A.V. Yurkovskaya, Polarizing insensitive nuclei at ultralow magnetic fields using parahydrogen: A facile route to optimize adiabatic magnetic field sweeps // *Journal of Chemical Physics*. - 2022. - T. 157. - № 17. - C. 174201. - doi: 10.1063/5.0107622.
- [128] A.N. Pravdivtsev, SABRE Hyperpolarization of Bipyridine Stabilized Ir-Complex at High, Low and Ultralow Magnetic Fields // *Zeitschrift für Physikalische Chemie*. - 2017. - T. 231. - № 3. - C. 497-511. - doi: 10.1515/zpch-2016-0810.
- [129] B.F. Melton, V.L. Pollak, T.W. Mayes, B.L. Willis, Condition for sudden passage in the Earth's-field NMR technique // *Journal of Magnetic Resonance Series A*. - 1995. - T. 117. - № 2. - C. 164-170. - doi: 10.1006/jmra.1995.0732.

- [130] S.L. Eriksson, J.R. Lindale, X. Li, W.S. Warren, Improving SABRE hyperpolarization with highly nonintuitive pulse sequences: Moving beyond avoided crossings to describe dynamics // *Science Advances*. - 2022. - T. 8. - № 11. - C. eabl3708. - doi: 10.1126/sciadv.abl3708.
- [131] T.B.R. Robertson, L.H. Antonides, N. Gilbert, S.L. Benjamin, et.al., Hyperpolarization of Pyridyl Fentologues by Signal Amplification By Reversible Exchange (SABRE) // *ChemistryOpen*. - 2019. - T. 8. - № 12. - C. 1375-1382. - doi: 10.1002/open.201900273.
- [132] M. Fekete, P.J. Rayner, G.G.R. Green, S.B. Duckett, Harnessing Polarization Transfer to Indazole and Imidazole Through Signal Amplification By Reversible Exchange to Improve their NMR Detectability // *Magnetic Resonance in Chemistry*. - 2017. - T. 55. - C. 944-957. - doi: 10.1002/mrc.4607.
- [133] B.J. Tickner, Y. Borozdina, S.B. Duckett, G. Angelovski, Exploring the hyperpolarisation of EGTA-based ligands using SABRE // *Dalton Trans.* - 2021. - T. 50. - № 7. - C. 2448-2461. - doi: 10.1039/d0dt03839c.
- [134] N. Reimets, K. Ausmees, S. Vija, A. Trummal, et.al., Parahydrogen hyperpolarized NMR detection of underivatized short oligopeptides // *Analyst*. - 2023. - T. 148. - № 21. - C. 5407-5415. - doi: 10.1039/D3AN01345F.
- [135] W. Iali, S.S. Roy, B.J. Tickner, F. Ahwal, et.al., Hyperpolarising Pyruvate through Signal Amplification by Reversible Exchange (SABRE) // *Angew Chem Int Ed Engl.* - 2019. - T. 58. - № 30. - C. 10271-10275. - doi: 10.1002/anie.201905483.
- [136] P.J. Rayner, J.P. Gillions, V.D. Hannibal, R.O. John, et.al., Hyperpolarisation of weakly binding N-heterocycles using signal amplification by reversible exchange // *Chem Sci*. - 2021. - T. 12. - № 16. - C. 5910-5917. - doi: 10.1039/d0sc06907h.
- [137] A.N. Pravdivtsev, D.A. Barskiy, J.-B. Hövener, I.V. Koptyug, Symmetry Constraints on Spin Order Transfer in Parahydrogen-Induced Polarization (PHIP) // *Symmetry*. - 2022. - T. 14. - № 3. - C. 530 - doi: 10.3390/sym14030530.
- [138] J.R. Lindale, S.L. Eriksson, W.S. Warren, Phase coherent excitation of SABRE permits simultaneous hyperpolarization of multiple targets at high magnetic field // *Physical Chemistry Chemical Physics*. - 2022. - T. 24. - № 12. - C. 7214-7223. - doi: 10.1039/D1CP05962A.
- [139] J.R. Lindale, C.P.N. Tanner, S.L. Eriksson, W.S. Warren, Decoupled LIGHT-SABRE variants allow hyperpolarization of asymmetric SABRE systems at an arbitrary field // *J Magn Reson*. - 2019. - T. 307. - C. 106577. - doi: 10.1016/j.jmr.2019.106577.
- [140] R.E. Mewis, R.A. Green, M.C.R. Cockett, M.J. Cowley, et.al., Strategies for the Hyperpolarization of Acetonitrile and Related Ligands by SABRE // *Journal of Physical Chemistry B*. - 2015. - T. 119. - № 4. - C. 1416-1424. - doi: 10.1021/Jp511492q.

[141] E.A. Nasibulov, A.N. Pravdivtsev, A.V. Yurkovskaya, N.N. Lukzen, et.al., Analysis of Nutation Patterns in Fourier-Transform NMR of Non-Thermally Polarized Multispin Systems // *Zeitschrift Fur Physikalische Chemie*. - 2013. - T. 227. - № 6-7. - C. 929-953. - doi: 10.1524/zpch.2013.0397.