

УДК 541.124 + 543.422.25

**ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР ВЫСОКОГО
РАЗРЕШЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БЫСТРЫХ
НЕРАВНОВЕСНЫХ РЕАКЦИЙ**

Селиванов С. И., Ершов Б. А.

Рассмотрены и обобщены литературные данные по использованию спектроскопии ЯМР высокого разрешения для изучения механизмов быстрых неравновесных химических реакций. Особое внимание уделено методике и технике струевых экспериментов с применением стационарной и импульсной фурье-спектроскопии ЯМР. Дан анализ возможностей и перспектив развития таких методов.

Библиография — 139 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	743
II. Струевые методы и ЯМР в проточной жидкости	744
III. Стационарная спектроскопия ЯМР	747
IV. Импульсная фурье-спектроскопия ЯМР	754
V. Заключение	764

I. ВВЕДЕНИЕ

Наибольшие успехи в изучении быстрых реакций методом спектроскопии ЯМР высокого разрешения были достигнуты при исследовании равновесных процессов с помощью метода динамического магнитного резонанса [1—4], эффекта передачи насыщения [5—8] и двухмерной ЯМР-спектроскопии [9, 10]. В то же время исследование неравновесных процессов, в том числе необратимых химических реакций, ограничивалось лишь очень медленными превращениями с характеристическими временами ($t_{1/2}$) более 100 с [11—14]. Это ограничение было связано, прежде всего, с отсутствием специальных методических приемов получения и обработки спектров ЯМР высокого разрешения неравновесных реакционных смесей. Вместе с тем перспективность использования спектроскопии ЯМР для установления структуры малоустойчивых промежуточных продуктов быстрых¹ химических реакций и получения независимой кинетической информации не вызывает сомнения.

Увеличение рабочей частоты спектрометров и импульсный способ регистрации [15] значительно повысили чувствительность и быстродействие спектроскопии ЯМР, что способствовало расширению ее функциональных возможностей для изучения быстрых неравновесных химических реакций в растворе. Применение спектроскопии ЯМР в этой области позволяет получать качественную и количественную информацию о составе неравновесной реакционной смеси через 0,05 с после начала реакции, и тем самым дает возможность на 3—4 порядка расширить временной диапазон ее использования.

Высокая информативность спектров ЯМР — один из основных факторов, определяющих интенсивное развитие ЯМР-методов быстрой регистрации короткоживущих промежуточных продуктов неравновесных химических реакций. В то же время относительно низкая чувствительность ЯМР-спектроскопии не позволяет пока ей конкурировать при получении кинетической информации с широко используемыми для тех же целей УФ-, ИК- и ЭПР-спектральными методами [16—18]. Однако и здесь наблюдается определенный прогресс за счет совершенствования

¹ Для спектроскопии ЯМР ¹H под «быстрыми» следует понимать реакции, протекающие при комнатной температуре с временами полупревращения $t_{1/2} < 30$ с.

методики кинетических ЯМР-измерений и развития принципиально новых способов получения кинетических результатов.

Цель настоящего обзора — анализ методических приемов и особенностей использования спектроскопии ЯМР для изучения быстрых неравновесных реакций в растворе. При этом рассматриваются два основных момента: способ создания неравновесного исходного состояния образца в измерительной ячейке ЯМР-спектрометра и собственно ЯМР-регистрация процесса установления равновесия в исследуемой системе. В первых работах по использованию спектроскопии ЯМР для изучения быстрых необратимых реакций исследовали эффекты химической поляризации ядер (ХПЯ) [19], электролиз [20] и радиолиз [21]. При этом для создания неравновесного исходного состояния применяли соответствующие возбуждающие воздействия. Однако среди специальных методов изучения быстрых реакций в растворе [22] наибольшее распространение получили струевые методы [23], в которых возмущение равновесия происходит в результате химической реакции. В большинстве работ регистрация процесса установления равновесия в той или иной степени связана с получением спектра ЯМР высокого разрешения в проточной жидкости. Поэтому остановимся на рассмотрении особенностей использования спектрометра ЯМР в качестве детектирующего устройства в струевых методах изучения быстрых реакций.

II. СТРУЕВЫЕ МЕТОДЫ И ЯМР В ПРОТОЧНОЙ ЖИДКОСТИ

Струевые методы изучения быстрых химических реакций в растворе основаны на быстром и эффективном смешивании исходных реагентов в точке смещения и регистрации изменений параметров ЯМР-спектра во времени в точке, где находится приемная катушка датчика спектрометра.

Практически во всех известных работах в том или ином виде использованы два наиболее распространенных и простых метода — непрерывной и остановленной струи. Выбор в пользу одного из них связан прежде всего с тем, какое количество раствора исходных реагентов имеется в распоряжении и насколько быстро можно осуществить наблюдение. Первый из этих методов основан на создании стационарного состава реакционной смеси в точке регистрации за счет равномерного протекания образца через датчик спектрометра, и позволяет проводить запись спектра в обычном режиме. Полученный таким способом спектр ЯМР соответствует необходимому для транспортировки реакционной смеси времени после начала реакции (τ_{tp}), которое однозначно определяется двумя параметрами струевой системы — скоростью потока реакционной смеси (v) и расстоянием между точками смещения и регистрации (l):

$$\tau_{tp} = \frac{l}{v} \quad (1)$$

При использовании метода остановленной струи требуются значительно меньшие затраты реагентов. В этом случае после быстрой остановки потока реакционной смеси ведут быстрое сканирование выбранного участка «меняющегося» во времени спектра.

Теоретические основы спектроскопии ЯМР в проточной жидкости, изложенные в монографии [24], сводятся к следующему: протекание образца в датчике вдоль оси y не приводит к каким-либо частотнымискажениям в спектре ЯМР, а выражается в уменьшении эффективных (наблюдаемых) времен спин-решеточной (T_1^*) и спин-спиновой (T_2^*) релаксации. Еще в 1951 г. [25] был отмечен рост амплитуды сигнала ЯМР при равномерном движении жидкости по сравнению со стационарным образцом. Этот эффект был объяснен [26] ускорением процесса спин-решеточной релаксации средней по объему намагниченности ядер, происходящим в результате притока в датчик жидкости с равновесной намагниченностью. Был сделан вывод о том, что амплитуда сигнала в про-

точном датчике соответствует эффективному времени спин-решеточной релаксации T_1^* , связанному с естественным временем T_1 выражением:

$$\frac{1}{T_1^*} = \frac{1}{T_1} + \frac{1}{\tau} \quad (2)$$

где τ — время, за которое в результате протекания жидкости в зоне резонанса $1/e$ часть деполяризованных ядер сменяется поляризованными (e — основание натурального логарифма).

Одновременно наблюдалось аналогичное уменьшение эффективного времени спин-спиновой релаксации T_2^*

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{\tau} \quad (3)$$

которое приводит к уширению спектральных линий. Из-за такого уширения линий спектра авторам работы [27] не удалось увеличить чувствительность спектрометров ЯМР высокого разрешения с помощью проточного датчика с меняющимся рабочим веществом. Их попытка была основана на возможности использования более высоких мощностей радиочастотного поля H_1 за счет снижения величин T_1^* и T_2^* в проточной жидкости при сохранении значения фактора насыщения z :

$$z = 1 + (\gamma H_1)^2 T_1^* T_2^*$$

Другая практически важная особенность использования ЯМР в протоке — сложность обеспечения необходимой равновесной намагниченности жидкости. Если для обычного образца равновесную намагниченность M_0 достигают, помещая его на некоторое время в поле магнита спектрометра H_0 , то для проточного образца она может быть получена за счет его предварительного пропускания через специальный поляризатор, так как за время протекания образца через датчик равновесная намагниченность не успевает установиться. Поляризатор обычно располагают в межполюсном пространстве магнита спектрометра, а в случае отсутствия для него свободного места поляризацию проточного образца получают с помощью дополнительного поляризующего магнита с напряженностью поля $H_0^{\text{пол}}$ [24].

Исходными параметрами при расчете геометрии поляризационных катушек являются время спин-решеточной релаксации изучаемого i -го перехода (T_1^i) и скорость протекания образца. Для многоспиновой системы время нахождения проточного образца в поляризаторе t_p выбирается из условия:

$$t_p \geqslant 5T_1^{\max} \quad (4)$$

где T_1^{\max} — наибольшее время спин-решеточной релаксации среди всех значений T_1^i . При выполнении условия (4) больцмановское распределение в проточной системе устанавливается на 98%, и в ней можно наблюдать явление ядерного магнитного резонанса. В зависимости от соотношения между временем полупревращения реакции и значением $5T_1^{\max}$ предварительная намагниченность реакционной смеси может достигаться как до так и после смешивания исходных реагентов. Поэтому при очень коротких временах спин-решеточной релаксации роль поляризатора может выполнять отрезок между точками смешения и регистрации, расположенный в зазоре магнита спектрометра.

Если при использовании для поляризации проточного образца второго поляризующего магнита выполняется условие $H_0^{\text{пол}} > H_0$, то одновременно с намагничиванием образца достигается увеличение чувствительности спектрометра. При достаточно малом времени переноса проточного образца из поляризующего магнита в магнит спектрометра эффективная равновесная намагниченность $M_0^{\text{эфф}}(t)$ остается больше значения M_0 , которое может быть достигнуто в однородном поле спектрометра H_0 . Недостаток такого способа увеличения чувствительности состоит в том,

что коэффициент усиления K зависит от значений времен релаксации различных ядер T_1^i [24]:

$$K = \frac{M_0^{\text{эфф}}(t)}{M_0} = \frac{M_0^{\text{пол}} \exp(-t/T_1^i)}{M_0} = K_0 \exp(-t/T_1^i)$$

что должно приводить к искажению действительного соотношения интенсивностей сигналов в спектре ЯМР реакционной смеси. Однако, поскольку отсутствует требование высокой однородности поля более мощного поляризующего магнита, такой способ поляризации проточного образца в отдельных случаях может оказаться более предпочтительным.

Другой подход к созданию предварительной намагниченности в проточном образце заключается в искусственном сокращении времен спин-решеточной релаксации ядер с помощью парамагнитных добавок. Однако при этом одновременно сокращаются соответствующие времена спин-

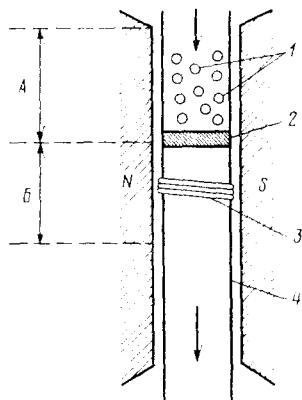


Рис. 1. Искусственное сокращение времени намагничивания проточного образца с помощью введения в канал регистрации устойчивых парамагнитных центров в струевых ЯМР-экспериментах [29]: 1 — адсорбированные на твердом субстрате свободные радикалы, 2 — стеклянный фильтр, 3 — приемная катушка, 4 — канал регистрации, А — область предварительной поляризации, Б — область регистрации

спиновой релаксации, что приводит к уширению спектральных линий до сотен Гц [28]. Этот недостаток устранен в предложенной недавно методике [29]. В зоне А (рис. 1) за счет взаимодействия проточной жидкости с адсорбированными на твердом субстрате свободными радикалами на несколько порядков сокращается время, необходимое для поляризации образца в поле магнита спектрометра. Это время становится сравнимым со временем пребывания проточного образца в зоне А. В области Б влияние парамагнитных центров на ширину линий в значительной степени ослаблено за счет эффективной фильтрации адсорбента с помощью стеклянного фильтра. Необходимые условия применения свободных радикалов в этой методике — их химическая инертность, легкость фильтрации адсорбента и постоянство концентраций в зоне А. По мнению авторов [29], использование парамагнитных релаксантов открывает перспективу для проведения струевых ЯМР-экспериментов на ядрах ^{13}C , которые имеют большие времена спин-решеточной релаксации.

Общие требования к методике и технике любых струевых экспериментов хорошо известны [22]. Это прежде всего необходимость быстрого и эффективного перемешивания реагентов, создание ламинарного потока реакционной смеси в методе непрерывной струи и быстрая остановка потока в методе остановленной струи. Основной характеристикой эффективности работы аппаратуры при струевых измерениях является мертвое время эксперимента τ_0 — минимальное время после начала реакции, которое необходимо для регистрации какой-либо физической величины. Для методов непрерывной и остановленной струи оно включает в себя время смешивания реагентов ($\tau_{\text{см}}$) и время транспортировки в точку регистрации ($\tau_{\text{тп}}$), а для метода остановленной струи прибавляется время, необходимое для остановки потока ($\tau_{\text{ост}}$).

Разработанные ранее для УФ-, ИК- и ЭПР-методов камеры смешения [17, 30, 31] позволяют практически полностью перемешивать два раствора реагирующих веществ за $\sim 10^{-3}$ с; остановить поток реакционной

смеси с помощью выходного шприца и электромагнитных клапанов можно за $(1 \div 5) \cdot 10^{-3}$ с [32]. Эти величины значительно превышают значения, реально необходимые при использовании в качестве регистрирующего устройства спектрометра ЯМР, где мертвое время лимитируется временем транспортировки, составляющим обычно $(50 \div 100) \cdot 10^{-3}$ с. Поэтому основные элементы струевой техники — камера смешения, шприцевая система подачи реагентов и остановки потока, практически полностью заимствованы из аналогичных работ с использованием методов ИК-, УФ- и ЭПР-спектроскопии [33, 34].

При использовании ЯМР-спектроскопии в методе непрерывной струи сократить мертвое время можно, главным образом, за счет уменьшения времени транспортировки τ_{tp} , что, согласно (1), достигается либо путем увеличения скорости потока, либо путем уменьшения расстояния между точками смешения и регистрации. Однако увеличение скорости потока ведет к сокращению времени жизни спинового состояния в области приемной катушки и, согласно (3), к уширению спектральных линий. Поэтому уменьшение расстояния между точкой смешения реагентов и точкой регистрации спектра оказывается наиболее приемлемым путем сокращения мертвого времени. В методе остановленной струи использование больших скоростей транспортировки (при условии эффективной остановки потока) не вносит дополнительных искажений в спектр ЯМР, и мертвое время эксперимента может быть доведено до нескольких миллисекунд [35].

Поскольку имеются два принципиально различных способа регистрации спектров ЯМР — стационарный и импульсный, то целесообразно разделить все опубликованные работы по применению спектроскопии ЯМР для изучения быстрых необратимых реакций на две группы и рассматривать для каждой из них примеры практического использования методов непрерывной и остановленной струи. Особо следует отметить различие в скорости получения информации двумя указанными способами ЯМР-регистрации. Так, для записи спектра шириной 10 м. д. в стационарном режиме работы ЯМР-спектрометра обычно требуется 4—5 мин, а для считывания сигнала свободной индукции той же спектральной области в импульсном режиме — всего 4 с. Поэтому с точки зрения быстродействия для стационарной ЯМР-спектроскопии, несмотря на значительные затраты исходных реагентов, более приемлем метод непрерывной струи, а для импульсной фурье-спектроскопии ЯМР — метод остановленной струи.

III. СТАЦИОНАРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР

При использовании стационарной спектроскопии ЯМР необходимо соблюдение следующего условия прохождения резонансных линий [36]:

$$\frac{dv}{dt} \ll (\Delta v_{1/2})^2$$

где $\Delta v_{1/2}$ — полуширина спектральной линии. Для этого время записи отдельного сигнала ЯМР должно составлять $\sim 2\text{--}3$ с, что определяет минимально возможный период сканирования в методе остановленной струи. Увеличение скорости сканирования приводит к искажению сигнала как за счет переходных процессов, так и за счет прогрессивного насыщения спиновой системы [37]. Поэтому метод остановленной струи удобен для изучения кинетики химических реакций, для которых время полупревращения более 5—10 с. Поскольку в этом случае записывается лишь очень узкий участок полного спектра ЯМР реакционной смеси, метод остановленной струи мало информативен с точки зрения установления структуры промежуточных продуктов. В связи с этим даже для сравнительно медленных реакций ($t_{1/2} > 5$ с), сначала, как правило, регистрируют полный спектр реакционной смеси с помощью метода непрерывной струи, в котором интенсивности сигналов не зависят от врем-

мени. На основании расшифровки полученного спектра судят о структуре промежуточных продуктов и путях протекания реакции, а затем изучают кинетику процесса методом остановленной струи.

Кинетические данные о временах жизни наиболее короткоживущих интермедиатов ($t_{1/2} \sim 0,1$ —1 с) можно получить только методом непрерывной струи путем варьирования двух независимых параметров, определяющих значение времени транспортировки в выражении (1). Для промежуточных значений $t_{1/2}$ зависимость изменения концентрации от времени находится на основании данных, полученных обоими способами.

1. Метод непрерывной струи

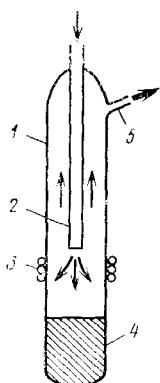
Впервые о возможности использования спектроскопии ЯМР высокого разрешения для изучения быстрых необратимых реакций методом непрерывной струи сообщил автор работы [38]. Он не только первым предложил предварительно намагничивать исходные реагенты в зазоре магнита спектрометра, но и определил ряд наиболее перспективных направлений развития техники и методики струевых ЯМР-экспериментов, многие из которых в настоящее время успешно реализованы. Так, например,

ему принадлежит идея использования эффекта переноса насыщения [39] для исследования механизма необратимых химических реакций, время полупревращения у которых соизмеримо со временем спин-решеточной релаксации. Эта методика основана на переносе в ходе реакции дефекта намагниченности одного или нескольких ядерных спинов; этот дефект намагниченности образуется в результате инверсии или насыщения равновесной намагниченности в спиновой системе одного из реагентов непосредственно перед смешиванием.

Экспериментальная реализация этого метода с помощью стационарного спектрометра в широкополосном варианте инвентироования намагниченности одного из реагентов осуществлена авторами работы [40], которые использовали адабатическое быстрое прохождение образцом резонансных условий [41] в неоднородной части магнитного поля с напряженностью 0,7 H_0 . Этот метод, названный «электронным изотопным замещением», в селективном варианте мог бы позволить избирательно и на любом этапе изучаемой реакции наблюдать за превращениями, происходящими в неравновесной реакционной смеси. Однако создание селективного дефекта намагниченности в проточной жидкости должно происходить в однородной области магнитного поля H_0 , и в методе непрерывной струи из-за конечного времени пребывания спиновой системы в этой области связано с преодолением ряда технических проблем [24], что ограничивает применение этой методики для стационарной спектроскопии ЯМР. В то же время появившиеся за последние годы в фурье-спектроскопии ЯМР методы на основе многоимпульсных последовательностей [42, 43] более удобны для создания радиочастотной метки в спиновой системе одного из реагентов и регистрации ее переноса в ходе необратимой химической реакции [44—46].

Рис. 2. Трубка Баргона [50]: 1 — вращающаяся ампула, 2 — капилляр для быстрого ввода реакционной смеси в область регистрации, 3 — приемная катушка спектрометра, 4 — тefлоновая вставка для оптимизации объема регистрации, 5 — отверстие для вывода реакционной смеси

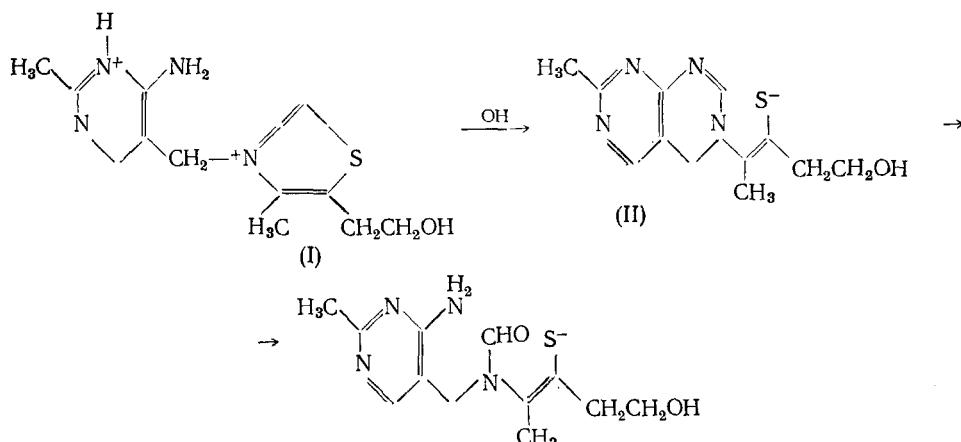
Широкое экспериментальное использование спектроскопии ЯМР в проточной жидкости для изучения быстрых необратимых реакций началось в связи с открытием явления химической поляризации ядер (ХПЯ) и возможностью изучения радикальных реакций с помощью ЯМР [47]. В 1967 г. Баргон с сотр. [19] методом ЯМР в проточной жидкости впервые зарегистрировали поляризованные сигналы бензола — диамагнитно-



Широкое экспериментальное использование спектроскопии ЯМР в проточной жидкости для изучения быстрых необратимых реакций началось в связи с открытием явления химической поляризации ядер (ХПЯ) и возможностью изучения радикальных реакций с помощью ЯМР [47]. В 1967 г. Баргон с сотр. [19] методом ЯМР в проточной жидкости впервые зарегистрировали поляризованные сигналы бензола — диамагнитно-

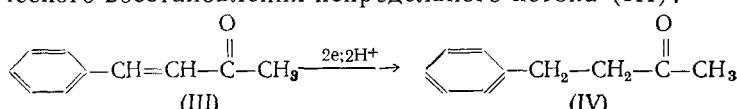
го продукта радикальной реакции, инициированной фотолизом. Большую роль в этих экспериментах [19, 48, 49] играет так называемая «трубка Баргона» [46], которая значительно упрощает их проведение, поскольку ее использование сокращает время транспортировки (за счет применения тонкого капилляра) и упрощает вывод отработанной реакционной смеси (рис. 2). Инициирование радикальной реакции проводят вне магнита спектрометра, а затем поляризованные продукты по соединительной трубке переносят в датчик ЯМР для регистрации спектра.

В работе [51] для регистрации неустойчивой тиольной формы (II), образующейся в реакции тиоамина (I) с KOH



использовали более простую модификацию трубки Баргона. Вакуумный насос обеспечивал удаление отработанной реакционной смеси из вращающейся ампулы при скорости потока 3 мл/мин. Авторы [51] получили полный спектр ЯМР реакционной смеси, соответствующий ее составу через 5 с после смешивания реагентов.

Аналогичная техника использована в работе [20] при изучении электрохимического восстановления непредельного кетона (III):



Спектры ЯМР продукта электролиза (IV) снимали при скорости потока 0,4 мл/мин и силе тока в пределах 0–5 мА.

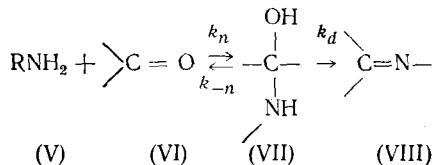
Авторы работы [52] использовали второй дополнительный магнит для создания в исследуемой системе предварительной поляризации ядер, и изучали зависимость эффекта ХПЯ от напряженности поля этого магнита при фотолизе ди-*трит-*бутил-кетона; максимальная скорость потока не превышала 4 мл/мин.

Достигнутое с помощью трубы Баргона значение мертвого времени экспериментов составляло несколько секунд, что оказалось вполне достаточным для решения поставленных в этих работах задач. Дальнейшее сокращение мертвого времени в рамках данной техники затруднено из-за необходимости эффективной предварительной поляризации ядер и сложности обеспечения вращения образца при больших скоростях потока [53]. Эти недостатки были устранены в работе [54], где за счет отказа от вращения образца удалось довести скорость потока реакционной смеси до 60 мл/мин² [55]. Равновесная намагниченность достигалась при протекании исходных реагентов через две поляризационные катушки, расположенные между датчиком и полюсными наконечниками магнита спектрометра; смешивание реагентов производили в тefлоновом смесителе, который был закреплен над входным отверстием датчика и жестко соединен с каналом регистрации. Две пары тангенциаль но рас-

² Дальнейшее увеличение скорости потока приводило к слишком большому (более 5 Гц) уширению линий в спектре ЯМР [54].

положенных входных отверстий ($d_{\text{вх}} = 0,36$ мм) камеры смешения высокого давления обеспечивали быстрое и эффективное перемешивание реагентов. Для уменьшения времени транспортировки с датчика сняли приспособление, которое обеспечивает вращение образца в стандартном режиме работы спектрометра, и тем самым камера смешения была максимально приближена к точке регистрации; кроме того, диаметр канала регистрации вне области приемных катушек был уменьшен до 2,5 мм.

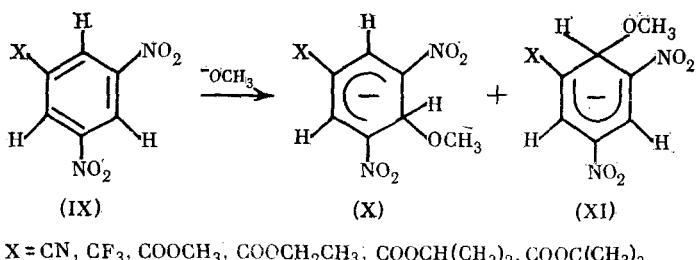
С помощью такой техники Файф и Косивера с сотр. выполнили и опубликовали около 30 работ, часть из которых рассмотрена в [56]. Работы [57—63], посвященные изучению механизма реакций нуклеофильного присоединения азотистых оснований (V) по карбонильной группе (VI), основаны на регистрации в области сильного поля ЯМР-спектров сигналов от метильных протонов карбиноламинного фрагмента (VII):



Авторам удалось наблюдать отдельные сигналы, принадлежащие форме (VII), лишь при изучении взаимодействия ацетальдегида с гидроксиленом [61]. В остальных случаях из-за обратимости первой стадии в спектре наблюдались усредненные быстрым обменом (VI) \rightleftharpoons (VII) сигналы соответствующих протонов исходной (VI) и промежуточной (VII) форм. Для оценки констант скорости прямой и обратной реакций (k_n и k_{-n}) в этих случаях использовали стандартный подход, основанный на определении полуширины усредненной быстрым обменом линии и ее положения в спектре.

Таким образом, использование метода непрерывной струи позволило расширить область применения динамического ЯМР для изучения обратимых стадий неравновесных реакций. Дополнительное уширение линий, связанное с движением реакционной смеси (см. выражение (3)) в таких экспериментах учитывали путем введения в реакционную смесь инертных эталонов формы линии — трет-бутилола [58] или метанола [57]. Положение линий молекулы-этанола в спектре одновременно служило и точкой отсчета химического сдвига. В качестве сигнала стабилизации использовали линии поглощения растворителей (H_2O , CH_3OH , $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$). В работе [57] камера смешения с шестью входными отверстиями была размещена внутри трубки (5 мм) в непосредственной близости от приемной катушки датчика спектрометра, что позволило примерно в три раза сократить время транспортировки без увеличения скорости потока реакционной смеси.

Другие работы тех же авторов [55, 64, 65] посвящены изучению реакций нуклеофильного ароматического замещения. В основе методики лежит прямая регистрация термодинамически неустойчивого продукта (X) и экспериментальное определение времени его жизни в зависимости от структурных особенностей субстрата (IX):



В работе [65] продемонстрированы возможности применения метода непрерывной струи для определения кинетических параметров быстрых

реакций путем варьирования скорости потока или расстояния между точками смещения и регистрации. Такие измерения дают набор взаимо-перекрывающихся для различных опытов результатов (рис. 3) и обеспечивают получение надежных кинетических данных.

Еще одним важным методическим направлением работ этой группы авторов является привлечение к струевым ЯМР-измерениям такого способа изучения необратимых реакций как охлаждение исследуемой реакционной смеси [66–71]. Это позволяет, с одной стороны, перевести систему в удобный для исследования диапазон скоростей реакции и наблюдать в реакционной смеси те промежуточные формы, которые отсутствуют при комнатной температуре, а с другой — шире использовать более экономичный метод остановленной струи. В работах [61–66] использовано раздельное термостатирование области регистрации и исходных реагентов. Канал регистрации охлаждали с помощью стандартной системы газового термостатирования, а исходные реагенты — путем пропускания их через жидкостной термостат [66–74]. Температуру реакционной смеси контролировали до и после эксперимента с помощью температурного ЯМР-стандарта — метанола. Такая система охлаждения позволяет понижать температуру до -40°C и проводить в этих условиях качественное изучение состава реакционной смеси. Так, в работах [66–68] изучено взаимодействие 2,4,6-трипироанизола (XII) с *n*-бутиламином:

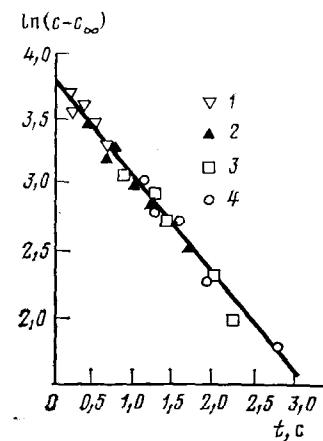
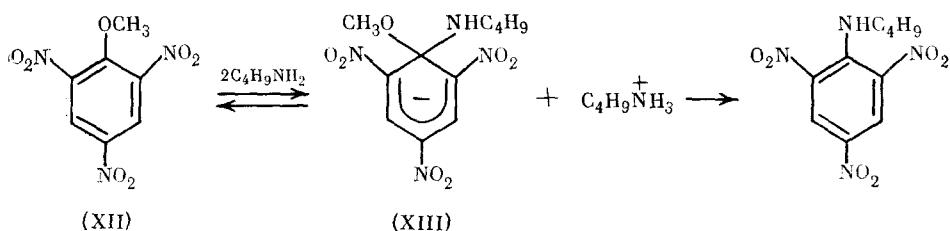


Рис. 3. Зависимость $\ln(c - c_\infty)$ от t , где c — концентрация соединения (X); расстояния между точкой смешения и точкой регистрации составляли: 1—4, 2—5, 3—6, 4—7 см [65].



При -40°C максимальная концентрация промежуточного продукта (XIII) наблюдается через 1 с после начала реакции (рис. 4).

Основной недостаток рассмотренного способа охлаждения состоит в раздельном термостатировании и раздельном контроле температуры исходных реагентов и области регистрации, а также в существовании при этом нетермостатируемого участка, включающего в себя камеру смешения. Указанные недостатки³ могут приводить к значительным погрешностям при определении точного значения температуры проведения реакции и к технической сложности ее измерения во время струевого эксперимента. В итоге наблюдается большой разброс и плохая воспроизведимость кинетических параметров реакции.

Известно, что наилучшие результаты могут быть получены при одновременном термостатировании всей измерительной ячейки и элементов струевой системы в жидкостном термостате [76]. Однако в случае ЯМР-спектроскопии измерительной ячейкой является датчик, стандартная конструкция которого не позволяет применить такой способ термостатирования проточного образца. Эта проблема была решена с по-

³ Необходимо учитывать также вклад в погрешность кинетических результатов, вносимый наличием градиента температуры по длине канала регистрации, который характерен для обычной процедуры температурных ЯМР-измерений. Переход температуры на длине регистрируемого участка реакционной смеси может достигать нескольких градусов [75].

мошью системы замкнутого жидкостного термостатирования [77, 78] всей струевой установки, что позволило не только значительно улучшить качество термостатирования проточного образца и точность определения температуры в ходе реакции, но и устранить необходимость использования вторичных температурных ЯМР-стандартов [79, 80]. В рабочем режиме в области приемной катушки создаются два встречных потока (рис. 5): поток реакционной смеси внутри трубы 2 диаметром 5 мм и поток термостатирующей жидкости в кольцевом цилиндре, образованном коаксиально расположенными стеклянными трубками диаметром 12 и 5 мм. Камера смешения 4, расположенная внутри датчика ЯМР в не-

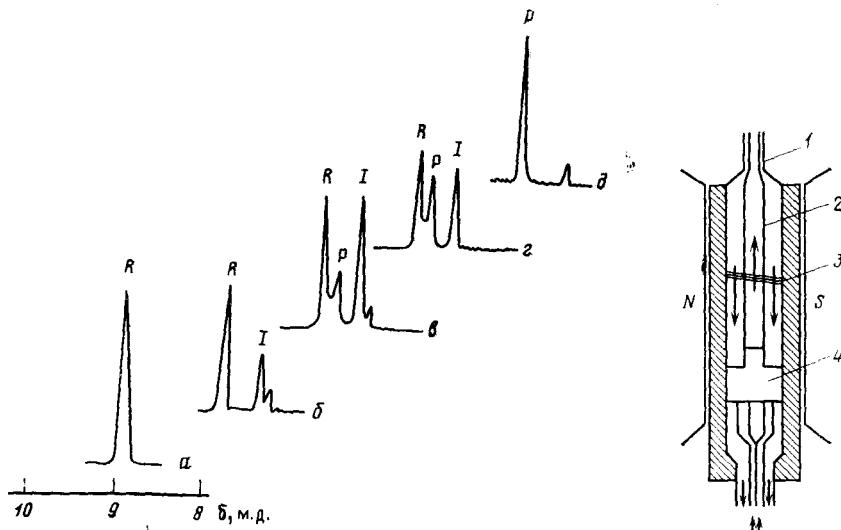


Рис. 4

Рис. 5

Рис. 4. Область спектра ЯМР ^1H смеси 2,4,6-тринитроанизола (XII) с *n*-бутиламино при -40°C , полученного с помощью метода непрерывной струи α — до смешивания и через $\delta = 0,44$, $\beta = 0,98$, $\gamma = 1,5$, $\delta = 30$ с после смешивания реагентов [67]; R , I , P — сигналы поглощения кольцевых протонов исходного реагента, интермедиата и продукта реакции соответственно

Рис. 5. Система жидкостного термостатирования в струевых ЯМР-экспериментах [79]: 1 — внешний контур криостата, 2 — канал регистрации, 3 — приемная катушка спектрометра, 4 — камера смешения

посредственной близости от приемной катушки 3, представляет собой усеченный цилиндр и не мешает циркуляции термостатирующего потока. Расположение всех элементов струевой системы, включая исходные реагенты, внутри внешнего контура 1 криостата обеспечивает высокую точность термостатирования реакционной смеси ($\pm 0,1^\circ\text{C}$) в температурном интервале от -40 до $+60^\circ\text{C}$. Влияние сигналов поглощения термостатирующей жидкости (H_2O , CH_3OH) на спектр реакционной смеси ослаблено за счет ее неполной намагниченности в зазоре магнита [24] и уширения, связанного с уменьшением ее эффективного времени спин-спиновой релаксации T_2^* (см. соотношение (3)). Это влияние может быть полностью устранено, например, при введении парамагнитных добавок [28]. Система жидкостного термостатирования струевой установки была использована при изучении механизма реакции 1,3-дикетонов с гидразинами [81—83] и показала высокую воспроизводимость результатов кинетических измерений.

2. Метод остановленной струи

Получение данных о структуре промежуточных продуктов необратимых химических реакций с помощью метода непрерывной струи — это первый этап исследования их механизма. Следующий этап заключается

в изучении кинетики взаимных превращений промежуточных продуктов. Если времена полупревращения составляют не менее 5 с, то кинетические данные могут быть получены с помощью метода остановленной струи путем быстрого сканирования выбранного участка спектра сразу после остановки потока реакционной смеси.

Для быстрой остановки потока в методе остановленной струи обычно используют систему с третьим приемным шприцем (рис. 6). Микровыключатель обеспечивает отключение реверсивного двигателя, приводящего в движение плунжеры подающих шприцов. Быстродействие такого способа остановки потока обычно составляет ~ 1 с и позволяет проводить первую запись через 2—3 с после начала реакции. Положение микровыключателя может меняться через определенные интервалы в пре-

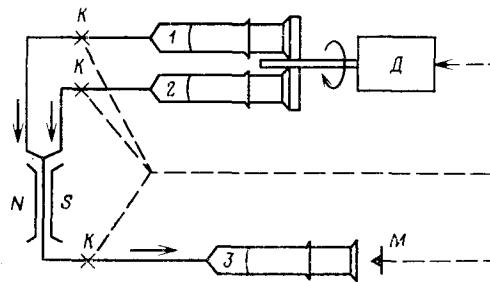


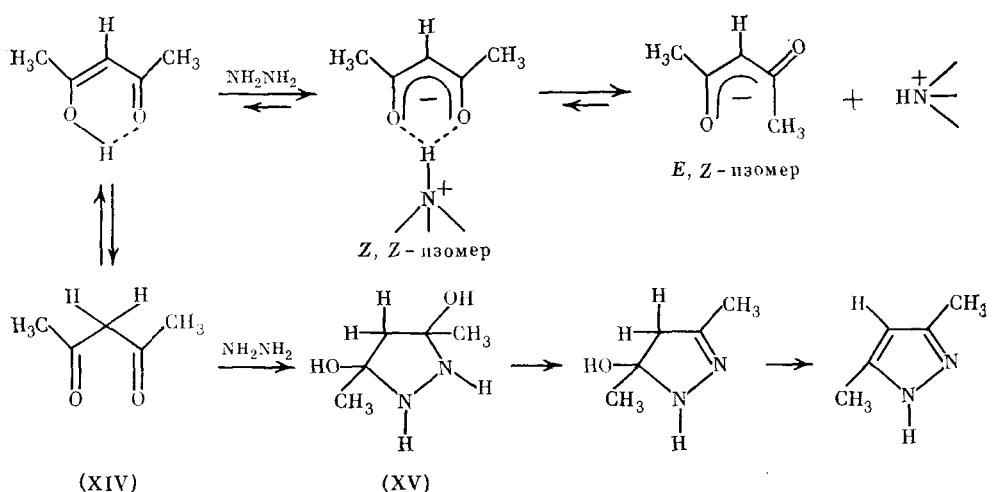
Рис. 6. Схема установки при использовании метода остановленной струи: 1, 2 — подающие шприцы, 3 — приемный шприц, M — микровыключатель, K — электромагнитные клапаны, D — реверсивный двигатель

делах амплитуды движения плунжера приемного шприца, что позволяет проводить повторные кинетические измерения в одинаковых условиях.

Измерение концентрации обычно проводят по интегральной [81—83] или пиковой [57—63] интенсивностям соответствующих сигналов в спектрах ЯМР. При проведении измерений следует учитывать возможность синхронного увеличения интенсивности всех сигналов в ходе реакции из-за изменения диэлектрической проницаемости реакционной смеси во времени⁴. Влияние этого эффекта может быть устранено либо добавлением в реакционную смесь инертного эталона интенсивности сигналов [58], либо путем перехода к вычислению относительных интегральных интенсивностей сигналов всех компонент реакционной смеси в каждый момент времени [82, 83].

Техника охлаждения и терmostатирования реакционной смеси в методе остановленной струи ничем принципиально не отличается от описанной выше для метода непрерывной струи [67, 79]. Ограничивающими проведение низкотемпературных измерений факторами могут быть лишь высокая температура замерзания растворителя и плохая растворимость отдельных компонентов реакционной смеси. Низкая температура и метод остановки потока были использованы в работе [82] для доказательства повышенной реакционной способности кетонной формы ацетилацетона (XIV) по сравнению с енольной в реакции с гидразином:

⁴ Это приводит к нарушению ортогональности поляризации радиочастотных полей приемных и передающих катушек, вследствие чего происходит просачивание мощности передатчика во входное устройство приемника и изменение режима его работы, а следовательно, и идентичное искажение абсолютных интенсивностей всех сигналов в спектре.



В метаноле при -70°C кето-енольное равновесие ацетилацетона оказывается в значительной степени замедленным, и сразу после смешивания с гидразином удается наблюдать быстрое образование диоксициррозидинового интермедиата (XV) из кетонной формы, в то время как енольная форма участвует в установлении равновесия между гидразиневой солью *Z,Z*-конфигурации и свободным анионом *E,Z*-конфигурации.

Рассмотренные выше примеры использования стационарной спектроскопии ЯМР для изучения необратимых реакций показывают, что достигнутое в режиме непрерывной струи значение мертвого времени 0,05 с [70], по-видимому, близко к пределу возможного для этого способа регистрации, и дальнейшее развитие таких методов будет идти по пути все более широкого применения низкотемпературных измерений. Это позволит получать спектры ЯМР неустойчивых промежуточных продуктов быстрых неравновесных реакций, недоступных для изучения при комнатной температуре даже методом непрерывной струи, и шире использовать для кинетических измерений более экономичный метод остановленной струи.

IV. ИМПУЛЬСНАЯ ФУРЬЕ-СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР

Главное преимущество импульсной фурье-спектроскопии ЯМР—одновременное взаимодействие радиочастотного импульса со всеми спинами неэквивалентных ядер, что дает возможность при изучении быстрых неравновесных реакций проводить накопление сигналов свободной индукции (ССИ) в каждой точке кинетической зависимости и тем самым позволяет уменьшить концентрацию исходных реагентов при измерениях на ядрах ^1H , а также открывает перспективы привлечения спектроскопии ЯМР на ядрах ^{31}P , ^{27}Al , ^{13}C и др. для изучения состава неравновесных реакционных смесей.

Основное ограничение для широкого использования импульсной спектроскопии ЯМР при изучении быстрых реакций обусловлено временем выборки данных, которое при ширине спектра 8 м. д. составляет ~4 с и фактически определяет минимально возможный временной интервал между записями спектров в кинетических измерениях. Искусственное сокращение этого интервала за счет уменьшения числа ячеек памяти приводит к соответствующему ухудшению качества спектров [15], но позволит довести период сканирования в методе остановленной струи до 0,1—0,2 с [84].

1. Метод непрерывной струи

Характерной особенностью импульсного режима работы спектрометра является принципиальная сложность получения ССИ от протекающей жидкости [85]. После воздействия радиочастотного импульса сигнал будет ослаблен из-за непрерывного удаления со скоростью v «возбужденного» объема реакционной смеси от приемной катушки. Увеличение скорости затухания поперечной компоненты намагниченности (M_{xy}) во временной области соответствует уширению сигналов поглощения в спектральной области. В данном случае это уширение является сложной функцией скорости потока v , поскольку интенсивность регистрируемого ССИ уменьшается с расстоянием между приемной катушкой возбужденным объемом l как $1/l^2$ [24].

Эта проблема, по-видимому, может быть частично решена при использовании датчика с разнесенными на определенное (зависящее от скорости v) расстояние приемной и передающей катушками. Для полного устранения влияния протекания образца на ширину линий нужно во время регистрации ССИ перемещать приемный контур вдоль оси y со скоростью v в том же направлении, что представляет существенные трудности.

В литературе практически отсутствуют работы по использованию фурье-спектрометров в методе непрерывной струи. В работах [86, 87] по исследованию неустойчивых биологических объектов с помощью ЯМР ^{31}P для поддержания высокой концентрации клеточной суспензии в равновесном состоянии была использована ее непрерывная подача в область регистрации. При накоплении ССИ в этом случае искусственно уменьшали время выборки до 0,2 с, что при расходе образца 5—10 мл/мин позволяло избежать искажения спектра.

Следует также отметить появившиеся в последнее время публикации по использованию проточного фурье-спектрометра ЯМР в качестве детектирующего устройства в жидкостной хроматографии [88—92]. По кругу решаемых в этих работах технических и методических задач они очень близко стоят к рассматриваемым в настоящем разделе проблемам. В работе [88] рассмотрены условия регистрации спектров ЯМР ^1H при количественных измерениях с помощью проточного фурье-спектрометра, работающего в режиме накопления. Найдено, что для устранения влияния различных аппаратурных искажений при количественных струевых ЯМР-измерениях лучше всего использовать введение этанола интенсивности. Он может быть введен либо в растворитель перед смешиванием реагентов, либо в реакционную смесь через смесительную камеру непосредственно перед регистрацией.

В этой же работе рассмотрено влияние времен релаксаций ядер T_1 на регистрируемые соотношения интенсивностей сигналов в спектре. Устранять это влияние путем увеличения времени задержки между импульсами невыгодно из-за увеличения общей длительности эксперимента. Поэтому требование полного восстановления больцмановского равновесия в спиновой системе обычно не выполняется. Использование уравнения Блоха для описания равновесной компоненты намагниченности после серии импульсов [93], которая является сложной функцией времени спин-решеточной релаксации T_1 , сильно упростило анализ выражения для спектральной плотности. Был сделан вывод [88] о том, что при струевых ЯМР-измерениях с импульсной регистрацией состава реакционной смеси точность количественных измерений растет по мере уменьшения объема регистрации и увеличения скорости потока. На рис. 7 показана зависимость эффективных времен спин-решеточной релаксации T_1^* от времени пребывания спинов в области регистрации τ (см. соотношение (2)). Видно, что чем меньше τ , тем меньше разница значений T_1^* для ядерных спинов с различными значениями естественных времен спин-решеточной релаксации T_1^i . Уменьшение эффективных времен спин-решеточной релаксации T_1^* с одновременным их выравниванием для разных ядер в проточном образце было недавно использова-

но для повышения относительной чувствительности регистрации медленно релаксирующих четвертичных атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C [94].

Таким образом, метод непрерывной струи в импульсном режиме работы спектрометра не дает каких-либо преимуществ перед другими способами ЯМР-изучения неравновесных реакций в уменьшении мертвого времени эксперимента, поскольку может быть использован лишь при очень малых скоростях потока реакционной смеси ($\leq 1 \text{ мл/мин}$), при которых искажениями в спектре ЯМР за счет движения образца можно пренебречь.

2. Метод остановленной струи

Примером использования импульсной фурье-спектроскопии ЯМР в качестве регистрирующего устройства в методе остановленной струи могут служить работы

Гримальди и Сайкса, которые еще в 1972 г. [95] теоретически обосновали, а позднее [96] показали на практике преимущества импульсного способа изучения быстрых реакций по сравнению со

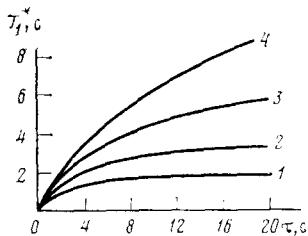


Рис. 7

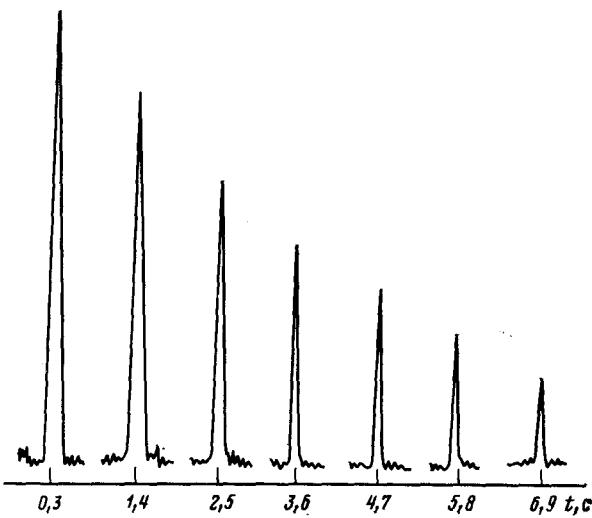


Рис. 8

Рис. 7. Зависимость T_1^* от времени пребывания спиновой системы в области регистрации; естественные значения времен спин-решеточной релаксации T_1 составляли: 1 — 2, 2 — 4, 3 — 8, 4 — 16 с [88]

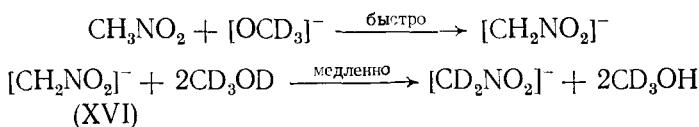
Рис. 8. Уменьшение интенсивности сигнала нитрометанового аниона (XVI) ($\delta = 5,74 \text{ м. д.}$) во времени в реакции дейтерообмена с метанолом-Д₄ при 295 К [100]

стационарной ЯМР-спектроскопией [97, 98]. Простое применение фурье-спектроскопии ЯМР, предложенное этими авторами, заключается в последовательной регистрации спектров ЯМР изучаемой неравновесной реакционной смеси в пределах неравенства:

$$n(\text{AT} + \text{TT} + \text{PD}) \leq t_{1/2} \quad (5)$$

где n — число зарегистрированных за время реакции спектров, АТ — время выборки данных, ТТ — время, необходимое для фурье-преобразования или перевода ССИ в запоминающее устройство, PD — время задержки, нужное для восстановления больцмановского равновесия ($\text{AT} + \text{PD} \geq 5 T_1$). Из выражения (5) следует, что для повышения n необходимо уменьшать времена АТ, ТТ и PD. Это связано с дополнительными искажениями в спектре ЯМР. Время PD может быть сокращено до нуля, и при очень коротких временах спин-решеточной релаксации ($T_1 \leq 0,1 \text{ с}$) это не внесет заметных искажений в конечный спектр. Время ТТ может быть доведено до 0,1 с за счет использования быстродействующей ЭВМ. Иначе обстоит дело с величиной АТ, уменьшение которой до 0,1 с приведет к уширению линий в спектре до 5—10 Гц [97].

Таким образом, рассмотренный подход дает возможность изучать реакции с временами полупревращения до 0,5 с, и довести мертвое время в таких экспериментах до 0,1 с. Реализация этого метода была осуществлена в работах [99—103]. В работе [100] при изучении кинетики катализируемой основаниями реакции дейтерообмена между метанолом- D_4 и анионом нитрометана (XVI)



ее медленная вторая стадия была зарегистрирована с применением импульсной ЯМР-спектроскопии; радиочастотные импульсы повторялись через 1,1 с (рис. 8). При этом для увеличения быстродействия использовали ширину спектра 1,2 кГц; скорость перевода каждого ССИ в дисковую память составляла 0,03 с.

Другим примером эффективного использования этой техники может служить работа [102] по изучению гидролиза алюминия (III) методом ЯМР ^{27}Al реакционной смеси; при этом в спектре имеется единственная линия, что значительно облегчает задачу повышения быстродействия регистрации такого спектра. Это позволило авторам [102] не только получить 20 точек на кинетической кривой в течение 30 с, но и для каждой из них провести накопление 20 ССИ за одну секунду.

Вопрос о возможности накопления ССИ при кинетических измерениях рассмотрен в работах [95, 105]; был сделан вывод о том, что накопление нескольких ССИ в одной временной точке справедливо лишь при изучении реакций, протекающих по кинетическому уравнению первого порядка. Для более высоких порядков реакций выборка данных должна проводиться без накопления. Этот вопрос играет существенную роль при использовании импульсной фурье-спектроскопии ЯМР ^{13}C для кинетических измерений [106—109]. Сложность проведения количественного анализа на основании спектров ЯМР ^{13}C связана с влиянием времени спин-решеточной релаксации T_1 и ядерного эффекта Оверхаузера на пиковую интенсивность линий. Для устранения этих воздействий на регистрируемый спектр ЯМР ^{13}C неравновесной реакционной смеси в работе [109] предлагается применять большие задержки между радиочастотными импульсами и использовать специальные релаксационные добавки для сокращения времени T_1 , а в работе [108] обсуждается возможность применения для этих целей специальных импульсных последовательностей. Однако, как правило, эти способы приводят к уменьшению отношения сигнал/шум. Поэтому чаще всего различия во временах спин-решеточной релаксации и коэффициентах Оверхаузера отдельных атомов игнорируют, а изменения интенсивностей сигналов в процессе реакции оценивают с помощью введенного в реакционную смесь эталона интенсивности [106].

Техника смешивания реагентов при использовании в струевых методах импульсной спектроскопии ЯМР мало отличается от аналогичных устройств, применяемых в стационарной ЯМР-спектроскопии [110, 111]. Но особое внимание в методе остановленной струи должно быть удалено синхронизации времени запуска радиочастотного импульса с моментом поступления реакционной смеси из камеры смешения в точку регистрации. Современный импульсный фурье-спектрометр ЯМР, оборудованный мини-ЭВМ, легко позволяет не только обеспечить синхронизацию

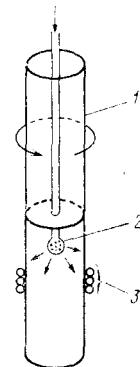


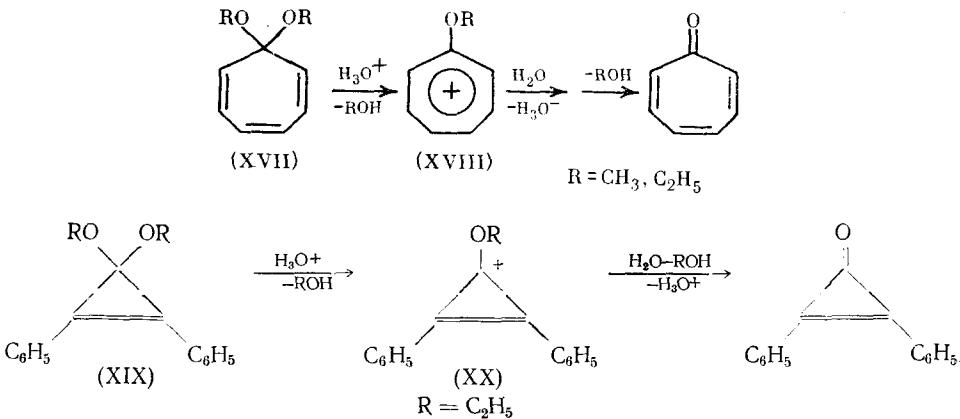
Рис. 9. Установка для быстрого смешивания исходных реагентов, предложенная в работе [84]: 1 — вращающаяся ампула диаметром 5 мм, 2 — смесительное устройство, 3 — область регистрации

ЯМР ^{13}C неравновесной реакционной смеси в работе [109] предлагается применять большие задержки между радиочастотными импульсами и использовать специальные релаксационные добавки для сокращения времени T_1 , а в работе [108] обсуждается возможность применения для этих целей специальных импульсных последовательностей. Однако, как правило, эти способы приводят к уменьшению отношения сигнал/шум. Поэтому чаще всего различия во временах спин-решеточной релаксации и коэффициентах Оверхаузера отдельных атомов игнорируют, а изменения интенсивностей сигналов в процессе реакции оценивают с помощью введенного в реакционную смесь эталона интенсивности [106].

цию начала эксперимента, но и запрограммировать всю процедуру его проведения [13, 84, 99—104, 110, 112, 113].

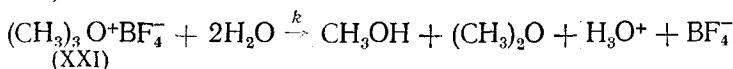
Для сокращения мертвого времени и быстрой остановки потока реакционной смеси применяют различные пистонные устройства [84, 99—103, 110, 113]. При этом в первый момент времени в области приемной катушки могут возникать локальные неоднородности состава реакционной смеси, которые приводят к дополнительным уширениям спектральных линий в первом из спектров. Для устранения этого эффекта перед первым импульсом кинетической серии следует предусмотреть задержку в 0,1—0,2 с.

Во многих отношениях оптимальной представляется нам установка и методика эксперимента, предложенные в работах [84, 110]. Путем совмещения точки смешения с точкой регистрации и использования оригинального смесительного устройства авторам [84] удалось при эффективном перемешивании исходных реагентов непосредственно во вращающейся ампуле (рис. 9) добиться сокращения мертвого времени до 0,04 с. Предварительная поляризация исходных реагентов, один из которых находится в ампуле, а второй — в подающем капилляре, осуществляется естественным образом в зазоре магнита спектрометра ЯМР. Одновременно решается проблема термостатирования области регистрации, что позволяет при высокой воспроизводимости условий эксперимента значительно повысить точность кинетических измерений. Для демонстрации возможностей этой методики ее авторы повторили работу по изучению реакции метиламина с тринитроанизолом, которая ранее была выполнена с помощью стационарной спектроскопии ЯМР в проточной жидкости [67]. Результаты и выводы такого сравнительного исследования полностью совпали с уже известными, но количество затраченных для этого исходных реагентов оказалось на 2—3 порядка меньше. Другой пример использования этой техники⁵ — прямая регистрация неустойчивых оксо-карбониевых ионов (XVIII), (XX), образующихся при кислотном гидролизе соответствующих кеталей (XVII), (XIX):



Тропилиевый ион (XVIII) оказался достаточно стабильным для того, чтобы его можно было зарегистрировать в водной среде. В то же время для получения спектра ЯМР ¹H менее стабильного интермедиата (XX) потребовалось применение смешанного растворителя ($D_2O - (CD_3)_2CO$ в соотношении 1 : 1); при этом время его жизни в реакционной смеси составило 0,4 с.

Возможности использования метода «быстрого впрыскивания» для получения количественной кинетической информации показаны [84] на примере определения скорости гидролиза тетрафторбората триметилоксония (XXI):



⁵ Техника струевых ЯМР-измерений была названа авторами методом «быстрого впрыскивания» [84].

Кинетическая зависимость (6) получена в [84] на основании шести кинетических экспериментов, в каждом из которых регистрировали по восемь спектров (рис. 10):

$$\ln \left(\frac{[\text{XXI}]_t}{([\text{XXI}] + [\text{CH}_3\text{OH}])_t} \cdot \frac{([\text{XXI}] + [\text{CH}_3\text{OH}])_{t_0}}{[\text{XXI}]_{t_0}} \right) = -k(t - t_0) \quad (6)$$

За начальное время t_0 в выражении (6) взято время регистрации первого спектра в каждом из шести кинетических экспериментов. Если бы за t_0 было принято время смешивания реагентов, то, хотя наклон каждой из шести кинетических кривых не изменился бы, разброс точек на результирующей прямой зависел бы от эффективности перемешивания реагентов в каждом из экспериментов. В результате указанного выбора вре-

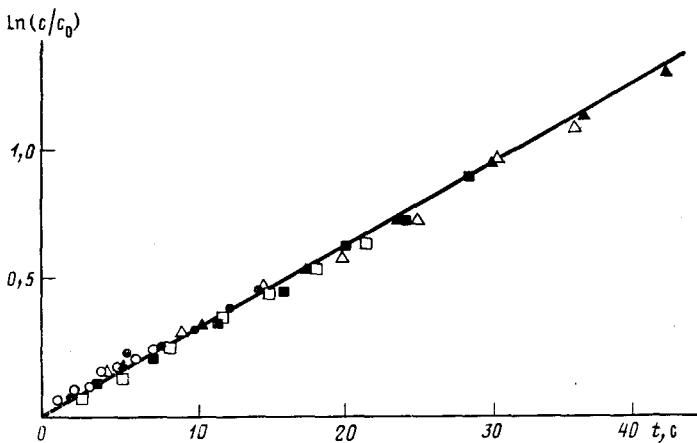
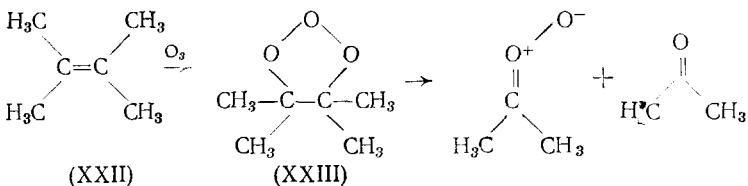


Рис. 10. Кинетика реакции гидролиза соединения (XXI) в смешанном растворителе D_2O — нитрометан- D_3 (16 : 1) при $23,4^\circ\text{C}$; точки, полученные в каждом из шести независимых измерений, обозначены по-разному [84]

мени t_0 и согласования интегральных интенсивностей всех компонентов реакционной смеси в каждый момент времени погрешность определения константы скорости гидролиза оказалась меньше 1%. Таким образом, данный пример показывает, что спектроскопия ЯМР с успехом может быть использована для точных кинетических измерений.

В работе [110] методом быстрого впрыскивания изучена устойчивость нестабильных промежуточных продуктов реакции тетраметилэтилена (XXII) с озоном в дихлорметане- D_2 :



Использование низких температур с одновременным сокращением мертвого времени кинетических измерений до 0,02 с и времени выборки данных до 0,1 с позволило авторам [110] получить значения времен полупревращения 4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-триоксолана (XXIII) в температурном интервале от -80° до -100°C и оценить термодинамические параметры реакции его разложения. Даже при температуре -80°C , когда время полупревращения составляет всего 0,15 с, для построения кинетической кривой удается получить 11 спектров реакционной смеси. При этом погрешность определения $t_{1/2}$ не превышает 10%. Понижение температуры до -100°C и соответствующее увеличение $t_{1/2}$ до 3,2 с дают возможность увеличить время выборки данных и за время кинетического

эксперимента получить 25 практически неискаженных спектров ЯМР реакционной смеси (погрешность определения t_1 , при -100°C менее 2%).

Работа [110] выполнена на спектрометре с рабочей частотой 360 МГц со сверхпроводящим магнитом, что позволило ее авторам значительно понизить концентрацию исходных реагентов и получать качественные спектры ЯМР ^1H 0,005 M растворов реакционной смеси без накопления ССИ.

Другим многообещающим направлением работ по изучению кинетики быстрых реакций с помощью фурье-спектроскопии ЯМР является разработка теории динамического резонанса для неравновесных процессов. В 1979 г. группа авторов под руководством Эрнста решила задачу о влиянии быстрых (сравнимых с временем выборки данных) неравновесных изменений, происходящих в спиновой системе, на поведение вектора намагниченности [113]. Они рассмотрели в общем виде ненормализованный оператор плотности $\sigma_j = [A_j]\rho_j$, где ρ_j — нормализованный оператор плотности, а $[A_j]$ — концентрация молекул A_j , которая в условиях необратимой химической реакции зависит от времени. Следовательно, уравнение движения для σ_j имеет вид:

$$\frac{d\sigma_j}{dt} = [A_j] \frac{d\rho_j}{dt} + \frac{d[A_j]}{dt} \rho_j$$

Его решение относительно функции формы линии S_i в работе [113] получено для наиболее простого случая реакций первого порядка. Анализ выражения для S_i позволил заключить, что наличие быстрых необратимых процессов в спиновой системе не приводит к образованию новых спектральных переходов по сравнению с равновесным случаем. Однако эти процессы ответственны за уширение линий поглощения исходного реагента; спектральные линии продукта реакции не уширены, но подвержены фазовым искажениям.

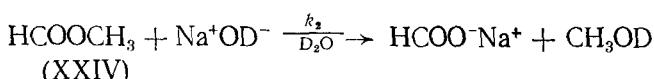
Тот факт, что амплитудные и фазовые изменения в спектре неравновесной смеси аналитически связаны с константой скорости превращения k , практически открывает новую область использования импульсной фурье-спектроскопии ЯМР — изучение методом полного анализа формы линий кинетики необратимых химических реакций, время полупревращения которых сравнимо с временем выборки данных.

В качестве примера на рис. 11 показано теоретическое изменение спектральной картины для простейшего случая одностадийного перехода

односпиновой системы $A \xrightarrow{k} B$ в зависимости от константы скорости k . Наибольшие изменения в спектре неравновесной реакционной смеси происходят при сопоставимых значениях k и разности химических сдвигов исходного и конечного продуктов, а характер фазовых искажений формы линии продукта определяется относительным положением сигналов поглощения исходного и конечного состояний. Следовательно, знак фазовых искажений сигнала ЯМР продукта является критерием того, в какой области по отношению к нему находится соответствующий ему сигнал исходного реагента.

На рис. 12 представлены теоретические спектры одностадийной реакции двухспиновой системы $A \xrightarrow{k} B \xrightarrow{k} C \xrightarrow{k} D$ для различных значений константы скорости k . Эти спектры построены при условии: А в результате реакции переходит в С, а В — в D; $v_A > v_C$, $v_B < v_D$, поэтому знаки фазовых искажений оказываются противоположными.

Для демонстрации возможностей этого нового кинетического метода его авторы выбрали реакцию основного гидролиза метилформиата (XXIV):



При избытке NaOD эта реакция протекает по уравнению псевдопервого порядка, и константа скорости реакции второго порядка k_2 может быть

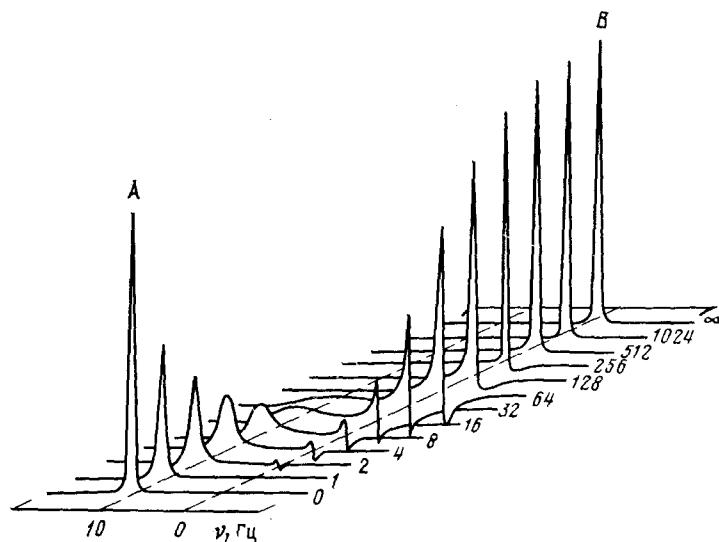


Рис. 11. Теоретическая зависимость формы линий для одностадийной реакции односпиновой системы при различных значениях константы скорости k [113]; цифры у спектров — значения k , Гц ($\nu_A - \nu_B = 10$ Гц)

получена из выражения: $k_1 = k_2[\text{OD}^-]$. Кинетический изотопный эффект, полученный из сравнения экспериментального и теоретического спектров реакционной смеси (смесь 0,15 М раствора формиата лития и 0,63 М раствора NaOD) в H_2O и D_2O , равен:

$$k_2(\text{H}_2\text{O})/k_2(\text{D}_2\text{O}) = 0,64 \pm 0,08$$

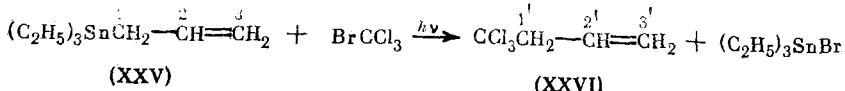
Это значение сопоставимо с известными литературными данными (0,75 [114]). Мертвое время при этих измерениях составляло $(3 \div 5) \cdot 10^{-3}$ с, а число повторений экспериментов с целью накопления ССИ — от 40 до 100. Для сокращения t_0 объем области регистрации был искусственно уменьшен, а при определении температуры реакционной смеси использовали поправку, учитывающую разогрев (она не превышала 3°С при точности терmostатирования области регистрации $\pm 1^\circ$).

Использование метода полного анализа формы линий для получения кинетических данных о неравновесных химических реакциях [113] пока ограничивается реакциями первого порядка, для которых могут быть получены явные аналитические зависимости между формой линий в ЯМР-спектре и константой скорости k . Для более высоких порядков реакций требуется численное интегрирование, что значительно осложняет процесс построения и обработки теоретических спектров.

Фурье-спектроскопия ЯМР в работах [44—46] впервые использована для изучения неравновесных химических реакций с помощью эффекта переноса насыщения, который ранее применялся лишь для изучения равновесных реакций [5, 39]. Селективный дефект намагниченности, названный авторами работ [44—46] «радиочастотной меткой», создается с помощью гомоядерного декаплера насыщением сигналов определенных атомов исходного реагента непосредственно перед регистрацией спектра ЯМР ^1H реакционной смеси. Метод радиочастотного зондирования химических реакций при определенных условиях [46] позволяет, используя спектры ЯМР, проследить путь «меченых» атомов в течение необратимой реакции от исходного реагента к продукту. Перенос метки может быть зарегистрирован путем сравнения интенсивностей сигналов в спектрах ЯМР, полученных при насыщении и в отсутствие насыщения определенных сигналов исходного реагента.

На рис. 13 показаны спектры ЯМР ^1H реакционной смеси аллилтриэтилстанинана (XXV) с бромтрихлорметаном, полученные при различных

условиях в ходе фотохимической реакции:



(цифрами 1, 2, 3 и 1', 2', 3' обозначены однотипные группы атомов в реагенте (XXV) и продукте (XXVI), сигналы которых указаны в спектрах ЯМР на рис. 13, а).

Тот факт, что насыщение сигнала 3 в исходном реагенте (XXV) приводит к уменьшению (на 30—40%) интенсивности сигнала 1' продукта (XXVI) (рис. 13, б) по сравнению с интенсивностью этого сигнала в спектре, полученном без облучения образца светом (рис. 13, в), а насыщение сигнала 1 реагента (XXV) — к уменьшению интенсивности сигнала 3' продукта (XXVI), однозначно указывает на переходы $3 \rightarrow 1'$ и $1 \rightarrow 3'$ в ходе этой реакции [44, 45].

Основной недостаток этого метода регистрации радиочастотной мет-

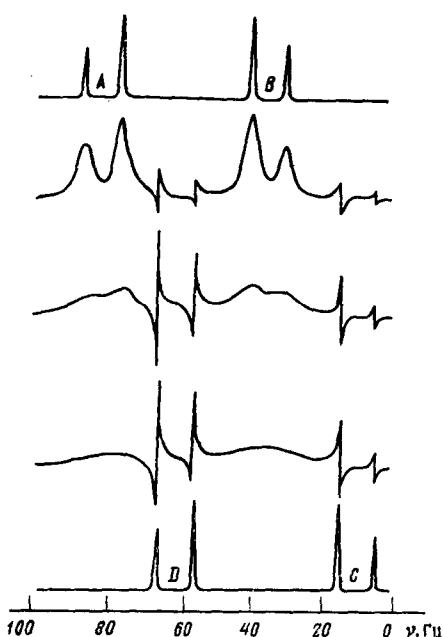


Рис. 12. Теоретическая зависимость форм линий для одностадийной реакции двухспиновой системы при различных значениях константы скорости k [113]: 1 — 0, 2 — 10, 3 — 30, 4 — 50, 5 — ∞ Гц ($v_A = 80$ Гц, $v_B = 35$ Гц, $v_C = 10$ Гц, $v_D = 60$ Гц, $J_{AB} = 10$ Гц, $J_{CD} = 10$ Гц)

ки заключается в том, что эффект переноса насыщения наблюдается на фоне сигнала той части продукта, намагниченность которой уже возвратилась в состояние равновесия. Для устранения этого недостатка предложен эффективный метод искусственного выделения в спектре ЯМР-реакционной смеси сигналов меченых атомов [46]. Это достигается путем селективного разделения векторов намагниченности «меченого» и всех остальных атомов исходного реагента во время подготовительного периода импульсной последовательности, содержащей два сформированных радиочастотных импульса (широкополосный и селективный). На рис. 13, г показан спектр реакционной смеси, полученный в результате воздействия такой импульсной последовательности, в случае селективного выделения сигналов, связанных с созданием радиочастотной метки в группе атомов 3 исходного реагента (XXV). Этот спектр состоит лишь из двух сигналов (3 и 1'), что доказывает существование соответствующего реакционного перехода [46].

В связи с применением фурье-спектроскопии ЯМР для изучения неравновесных реакций необходимо рассмотреть также проблемы использования для этих целей ЯМР на «редких» ядрах. В последние годы, несмотря на трудности, связанные с низкой чувствительностью этих методов, спектроскопия ЯМР на ядрах ^{13}C [80, 106, 115—117], ^{31}P [86, 87,

118] и даже ^{15}N [119] была использована для получения качественной информации о структуре неустойчивых промежуточных продуктов целого ряда химических и биохимических реакций. Такие работы заслуживают внимания, поскольку дают представление о характере экспериментальных трудностей, возникающих при их выполнении. При оценке методических достоинств этих работ необходимо учитывать, что само понятие «быстрая реакция» для каждого из перечисленных выше ядер имеет различный смысл⁶. Поэтому при определении мертвого времени эксперимента в методе остановленной струи τ_0 нужно дополнительно

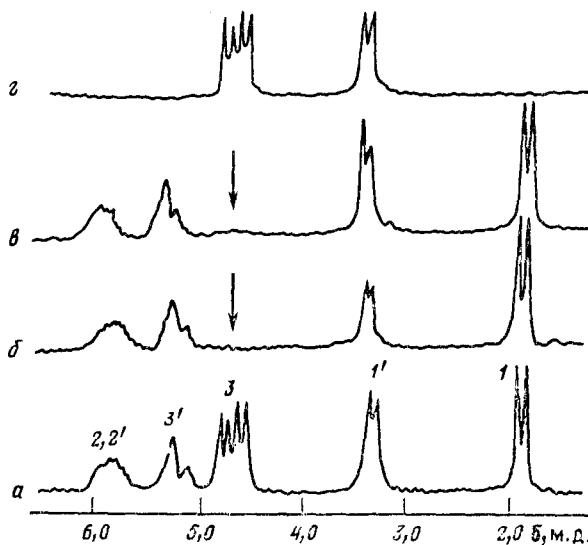


Рис. 13. Область спектра ЯМР ^1H , полученная в течение фотохимической реакции соединения (XXV) с бромтрихлорметаном в циклогексане- D_{12} при различных условиях: *a* — реакционная смесь без радиочастотного насыщения сигналов (цифрами сделано отнесение линий), *b*, *c* — с насыщением сигналов в положении 3 соединения (XXV) (стрелкой показано положение насыщающего поля); спектры *b* и *c* получены с облучением и без облучения образца светом соответственно [44], *d* — то же, что *b*, но получен с помощью селективной импульсной последовательности [46] (время эволюции ~ 1 с)

учитывать полное время накопления ССИ для получения приемлемого отношения сигнал/шум, которое в первом приближении⁷ обратно пропорционально квадрату естественного содержания используемого изотопа.

Наиболее простым и эффективным методическим приемом для сокращения мертвого времени таких экспериментов можно считать многократное повторение всей процедуры получения ССИ неравновесной реакционной смеси и накопление этих сигналов [113, 120], что естественно требует соответствующего увеличения количества исходных реагентов. Еще труднее извлечь количественную (или полукаличественную) кинетическую информацию из спектров ЯМР на «редких» ядрах, поскольку здесь приходится учитывать влияние релаксационных эффектов на пиковую интенсивность ЯМР-сигналов. Эти проблемы подробно обсуждены в работах [106, 108, 109, 121] по использованию спектроскопии ЯМР ^{13}C для регистрации эффектов ХПЯ. В целях экономии времени при кинетических измерениях рекомендуется применять внешнюю ЭВМ, которая может быть использована либо для простого хранения сигналов свободной индукции, соответствующих разным временем точкам одной

⁶ Согласно определению, данному в работе [22], под «быстрой» по отношению к данному методу регистрации следует понимать реакцию, которая в нормальных условиях и при использовании стандартной техники эксперимента не может быть изучена.

⁷ Здесь не учитываются другие параметры спиновой системы и спектрометра ЯМР, которые определяют результатирующее отношение сигнал/шум.

и той же кинетической зависимости [101, 110], либо для их суммирования в одной временной точке для каждого из многократно повторяющихся кинетических экспериментов [113, 120].

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше примеры использования спектроскопии ЯМР высокого разрешения для изучения механизма быстрых необратимых реакций свидетельствуют об интенсивном развитии главным образом струевых методов и методов регистрации эффектов ХПЯ, в которых неравновесное исходное состояние создается, соответственно, в результате быстрого смешивания исходных реагентов и фотохимической реакции. Разработанная для этих целей несложная аппаратура, основанная на использовании ЯМР в проточной жидкости, позволяет получать не только спектральные ЯМР-характеристики малоустойчивых промежуточных продуктов с временами жизни до 0,02 с [110], но и количественные данные о кинетике их превращений. Относительная погрешность кинетических измерений может быть доведена до 1% [84], а изменяющейся во времени физической величиной наряду с интегральной (или пиковой) интенсивностью сигнала может служить химический сдвиг [14] или константа спин-спинового взаимодействия [96]. Хотя кинетические данные, полученные с помощью ЯМР-спектроскопии, по точности уступают аналогичным результатам изучения кинетики с применением более чувствительных УФ-, ИК- или ЭПР-методов, они могут оказаться весьма полезными в тех случаях, когда интермедиаты не содержат хромоформных групп или неспаренных электронов.

Характерная особенность развития ЯМР-методов изучения быстрых реакций в настоящее время — это тенденция к более широкому использованию метода остановленной струи с импульсной фурье-регистрацией спектров. Это объясняется как экономичностью метода с точки зрения затрат реагентов и возможностью программирования эксперимента, так и повышением чувствительности за счет накопления ССИ, что с одной стороны позволяет проводить исследования на ядрах ^1H в более разбавленных растворах, а с другой — шире использовать измерения на ядрах ^{13}C , ^{31}P , ^{27}Al , ^{15}N и др. На рис. 14 приведены значения мертвого времени τ_0 , достигнутые с помощью различных методик спектроскопии ЯМР ^1H . Следует отметить, что методом фурье-спектроскопии ЯМР в режиме остановленной струи удалось получить значения $\tau_0 \sim (3 \div 5) \cdot 10^{-3}$ с, которые характерны для струевой техники с УФ- и ИК-анализом состава неравновесной реакционной смеси, в то время как возможности метода непрерывной струи со стационарной регистрацией спектра практически исчерпаны и ограничиваются значением $\tau_0 \approx 0,05$ с.

Другая тенденция заключается в использовании методов быстрой ЯМР-регистрации при низких температурах. Это позволяет значительно расширить круг доступных для изучения необратимых реакций. Так, понижение температуры реакционной смеси до -90°C расширяет временную шкалу использования ЯМР-спектроскопии примерно на 8 порядков: на 4 порядка за счет быстрой регистрации и на 4 — за счет понижения температуры. Технические трудности, которые возникают при разработке низкотемпературной струевой ЯМР-техники, связаны прежде всего с требованием эффективного терmostатирования канала регистрации, с учетом возможности саморазогрева реакционной смеси в ходе экзотермической реакции или разогрева в результате импульсного облучения в датчике фурье-спектрометра [77]. Наиболее удачно эти проблемы разрешены в методе «быстрого впрыскивания» [84, 110], который дает возможность проводить кинетические измерения при температуре до -100°C .

Интересной, с точки зрения применения низких температур и экономии исходных реагентов, представляется работа [122] по использованию

спектрометра ЯМР в качестве регистрирующего устройства в неизотермальном методе [123] изучения быстрых реакций. Этот метод заключается в регистрации изменений ЯМР-параметров неравновесной реакционной смеси в процессе линейного изменения температуры [124]. Анализ этой зависимости дает возможность рассчитать величину энергии активации стремящихся к равновесию реакций первого или второго порядков на основании одного кинетического эксперимента.

Распространение таких методов изучения быстрых равновесных реакций как полный анализ формы линий (ПАФЛ) и эффект передачи насыщения (ЭПН) на неравновесный случай открывает новые возможности получения кинетических параметров и изучения механизма необратимых

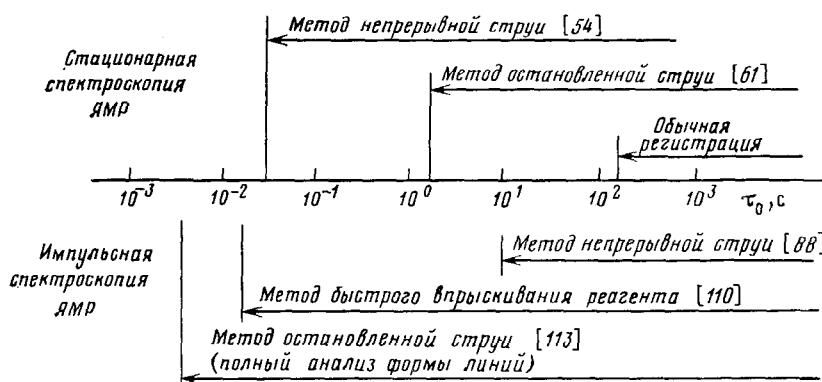


Рис. 14. Мертвое время эксперимента (τ_0) в различных методах ЯМР-изучения быстрых неравновесных химических реакций

реакций с временем полупревращения, сравнимым, соответственно, с временем выборки данных фурье-спектрометра и временем спин-решеточной релаксации селективно поляризованного ядра [45, 46]. Метод радиочастотного зондирования уже нашел свое практическое применение для изучения механизма фотохимических реакций [44—46]. Однако его уникальные возможности, при выполнении определенных требований [46], могут быть использованы для изучения более широкого круга органических реакций.

Создание в системе неравновесного исходного состояния с последующим наблюдением за ее переходом в исходное или новое равновесное состояние является общим методом изучения как равновесных, так и неравновесных химических реакций [125]. Поэтому рассмотренные в настоящем обзоре методика и техника экспериментов по регистрации с помощью спектроскопии ЯМР быстрых необратимых переходов, вызванных химическими реакциями, могут быть полезными при изучении как необратимых, так и обратимых химических реакций в сочетании с другими известными способами возмущения равновесия, такими как метод температурного скачка [126], скачка давления [22] и т. п. Отсутствие такого рода работ в ЯМР-спектроскопии во многом связано с экспериментальными трудностями реализации быстрого перепада температуры или давления в стандартном датчике ЯМР-спектрометра. Тем не менее можно ожидать, что в ближайшее время эти релаксационные методы получат свое развитие, например, на основе уже разработанных (для решения других задач) датчиков с широкими диапазонами изменения температуры и давления [127—131].

Проблема низкой чувствительности ЯМР «редких» ядер, которая препятствует их широкому использованию для изучения неравновесных реакций, частично решена с помощью разработанных в последние годы многоимпульсных методов переноса поляризации между связанными спин-спиновым взаимодействием атомами [132]. Эти методы искусственного повышения чувствительности и соответствующего сокращения времени накопления спектров ЯМР «редких» ядер уже нашли свое приме-

нение для изучения неравновесных биохимических реакций, связанных с метаболизмом живых организмов [133]. Возможность получения в течение нескольких минут с помощью поверхностных катушек [134] качественных спектров ЯМР ^{31}P [135—137], ^{13}C [117, 138] и ^{19}F [139] в мягких тканях открывает широкие перспективы для медицинской диагностики с помощью ЯМР-спектроскопии, и работы в этой области заслуживают отдельного рассмотрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jackman L. M., Cotton F. A. Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. N. Y.: Acad. Press, 1975.
2. Kaplan J. I., Fraenkel G. NMR of Chemically Exchanging Systems. N. Y.: Acad. Press, 1980.
3. Jen J. J. Magn. Res., 1981, v. 45, p. 257.
4. Lambert J. B., Nienhuis R. J., Keeper J. W. Angew. Chem., 1981, B 20, S. 487.
5. Hoffman R. A., Forsen S. J. Chem. Phys., 1966, v. 45, p. 2049.
6. Dahlquist F. N., Langmuir K. I., Vernet D. J. Magn. Res., 1975, v. 17, p. 406.
7. Hennig J., Limbach H. H. Ibid., 1982, v. 49, p. 322.
8. Led I. I., Gesmar H. Ibid., 1982, v. 49, p. 464.
9. Meier B. H., Ernst R. R. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 6441.
10. Macura S., Huang Y., Suter D., Ernst R. R. J. Magn. Res., 1981, v. 43, p. 259.
11. Иорамашвили Д. Ш., Кажавина Н. П., Карабанов Р. А. Химия гетероциклических соединений, 1980, с. 851.
12. Петров А. А., Волосов А. П., Ершов Б. А. Журн. орг. химии, 1980, т. 16, с. 1588.
13. Yokoyama Y., Nishioka A. J. Chem. Soc. Japan, Chem. and Ind. Chem., 1977, № 1, p. 72.
14. Screttas C. G., Micha-Screttas M. J. Org. Chem., 1983, v. 48, p. 252.
15. Фаррап Т., Беккер Э. Импульсная и фурье-спектроскопия ЯМР. М.: Мир, 1973.
16. Rao C. N. R. Ultra-Violet and Visible Spectroscopy: Chemical Applications. London: Butterworths, 1967.
17. Rapid Mixing and Sampling Techniques in Biochemistry/Ed. by Chance B., Eisenhardt R. H., Gibson Q. G., Lonberg-Holm K. K. N. Y.: Acad. Press, 1964.
18. Ohno K. J. Magn. Res., 1982, v. 49, p. 56.
19. Bargon J., Fisher H., Jonhson U. Z. Naturforsch., 1967, B. 22a, S. 1551.
20. Richards J. A., Evans D. H. Anal. Chem., 1975, v. 47, p. 964.
21. Trifunac A. D., Nelson D. J. J. Amer. Chem. Soc., 1977, v. 99, p. 1745.
22. Колдин Е. Ф. Быстрые реакции в растворе. М.: Мир, 1966.
23. Hartridge H., Roughgarden F. J. W. Proc. Roy. Soc., 1923, v. 104-A, p. 376.
24. Жерновой А. И., Латышев Г. Д. Ядерный магнитный резонанс в проточной жидкости. М.: Атомиздат, 1964.
25. Suryan G. Proc. Indian. Acad., 1951, v. 33-A, p. 107.
26. Denis P. M., Bene G. J., Exterman R. C. Arch. Scienc. (Geneve), 1952, v. 5, p. 32.
27. Bloom A. L., Shoolery J. N. Phys. Rev., 1953, v. 90, p. 358.
28. Levy G., Cargiolly I. D. J. Mang. Res., 1973, v. 10, p. 231.
29. Bruck D., Dudley R., Fife C. A., Van Delden J. Ibid., 1981, v. 42, p. 51.
30. Sutin N., Gordon B. M. J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 70.
31. Thompson R., Gordon G. J. Sci. Instrum., 1981, v. 41, p. 480.
32. Strittmatter P. In: Rapid Mixing and Sampling Techniques in Biochemistry/Ed. by Chance B., Eisenhardt R. H., Gibson Q. H., Lonberg-Holm K. K. N. Y.: Acad. Press, 1964, p. 71.
33. Gray E. T., Workman H. J. J. Chem. Education, 1980, v. 57, p. 752.
34. Roughgarden F. J. W., Chance B. In: Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions. N. Y.: Wiley, 1963, Part 2, p. 7.
35. Berger R. L., Balko B., Chapman J. Rev. Sci. Instrum., 1968, v. 39, p. 493.
36. Сергеев Н. М. В кн.: Спектроскопия ЯМР для химиков-органиков. М.: Изд-во МГУ, 1981, с. 25.
37. Ионин Б. И., Ершов Б. А., Кольцов А. И. В кн.: ЯМР-спектроскопия в органической химии. Л.: Химия, 1983, с. 114.
38. Schaumberg K. Dansk. Kemi, 1966, v. 47, p. 177.
39. Forsen S., Hoffman R. A. J. Chem. Phys., 1963, v. 39, p. 28.
40. Fife C. A., Sanford W. E., Yannoni C. S. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 7101.
41. Powles G. Proc. Phys. Soc., 1958, v. 71, p. 497.
42. Levitt M. H. J. Magn. Res., 1982, v. 50, p. 95.
43. Jakobsen J., Kanyha P., Brey W. Ibid., 1983, v. 54, p. 134.
44. Leshina T. V., Sagdeev R. Z., Polyakov N. E., Taraban M. B., Valyaev V. I., Rakhitin V. I., Mirskov R. G., Khangazeev S. Kh., Voronkov M. G. J. Organomet. Chem., 1983, v. 259, p. 295.
45. Sagdeev R. Z., Leshina T. V., Polyakov N. E., Maryasova V. I., Yurkovskaya A. V., Obynochny A. A. Chem. Phys. Letters, 1983, v. 96, p. 108.
46. Sagdeev R. Z., Valyaev V. I., Leshina T. V., Molin Yu. N. Ibid., 1984, v. 107, p. 231.
47. Bargon J., Fischer H. Z. Naturforsch., 1967, B. 22a, S. 1556.
48. Bargon J., Fischer H. Ibid., 1968, B. 23a, S. 2109.
49. Fischer H., Bargon J. Acc. Chem. Res., 1969, v. 2, p. 11.

50. Bargon J. Пат. ФРГ 2004973 (1970): C. A., 1972, v. 76, 92940.
 51. Asahi Y., Mizuta E. Talanta, 1972, v. 19, p. 567.
 52. Lawler R. E., Halfon M. Rev. Sci. Instrum., 1974, v. 84, p. 4.
 53. Grimaldy J. J., Sykes B. D. Ibid., 1975, v. 46, p. 1201.
 54. Fife C. A., Cocivera M., Damji S. W. H., Hostetter T. A., Sproat D., O'Brien J. J. Magn. Res., 1976, v. 23, p. 377.
 55. Fife C. A., Malkiewich C. D., Damji S. W. H., Morris A. R. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 6983.
 56. Fife C. A., Cocivera M., Damji S. W. H. Acc. Chem. Res., 1978, v. 11, p. 277.
 57. Cocivera M., Effio A. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 7371.
 58. Cocivera M., Woo K. W. Ibid., 1976, v. 98, p. 7366.
 59. Cocivera M., Woo K. W., Livant P. Canad. J. Chem., 1978, v. 56, p. 473.
 60. Livant P., Cocivera M. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 3011.
 61. Cocivera M., Fife C. A., Effio A., Vaish S. P., Chen H. E. J. Amer. Chem. Soc., 1976, v. 98, p. 1573.
 62. Malatesta V., Cocivera M. J. Org. Chem., 1978, v. 43, p. 1737.
 63. Cocivera M., Basu S., Copp L., Malatesta V. Canad. J. Chem., 1981, v. 59, p. 629.
 64. Fife C. A., Cocivera M., Damji S. W. H. Chem. Commun., 1973, p. 743.
 65. Fife C. A., Cocivera M., Damji S. W. H. J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 5707.
 66. Fife C. A., Koll A., Damji S. W. H., Malkiewich C. D., Forte P. Canad. J. Chem., 1977, v. 55, p. 1468.
 67. Fife C. A., Damji S. W. H., Koll A. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 951.
 68. Fife C. A., Koll A., Damji S. W. H., Malkiewich C. D., Forte P. Chem. Commun., 1977, p. 335.
 69. Fife C. A., Damji S. W. H., Koll A. J. Amer. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 956.
 70. Fife C. A., Veen L. V. Ibid., 1977, v. 99, p. 3366.
 71. Cocivera M., Effio A. J. Org. Chem., 1980, v. 45, p. 415.
 72. Damji S. W. H., Fife C. A. Ibid., 1979, v. 44, p. 1757.
 73. Damji S. W. H., Fife C. A., Smith D., Sharow F. J. Ibid., 1979, v. 44, p. 1761.
 74. Cocivera M., Fife C. A., Vaish S. P., Chen H. E. J. Amer. Chem. Soc., 1974, v. 96, p. 1611.
 75. Angerman N. S., Danyluk S. S., Kramer A. P. Rev. Sci. Instrum., 1972, v. 43, p. 1769.
 76. Allen G. R., Brook A. I., Caldin E. F. Trans. Faraday Soc., 1960, v. 56, p. 788.
 77. Dietrich W., Frönlöch B., Bergman G. J. Magn. Res., 1980, v. 40, p. 519.
 78. Ашиев А. Ш., Самигуллин Ф. М. Приборы и техника эксперим., 1966, с. 148.
 79. Селиванов С. И., Богаткин Р. А., Ершов Б. А. Там же, 1983, с. 147.
 80. Селиванов С. И. Автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. Л.: ЛГУ им. А. А. Жданова, 1982.
 81. Селиванов С. И., Богаткин Р. А., Ершов Б. А. Журн. орган. химии, 1981, т. 17, с. 886.
 82. Селиванов С. И., Богаткин Р. А., Ершов Б. А. Там же, 1982, т. 18, с. 909.
 83. Селиванов С. И., Голодова К. Г., Аббасов Я. А., Ершов Б. А. Там же, 1984, т. 20, с. 1494.
 84. McGarry J. F., Prodolliet J. W., Smyth T. Org. Magn. Res., 1981, v. 17, p. 59.
 85. Kose K., Saton K., Ynouye T., Yasuoka H. J. Phys. Soc. Japan, 1985, v. 54, p. 81.
 86. Karchmar G. S., Koretsky A. P., Bissell M. J., Klein M. P., Weiner M. W. J. Magn. Res., 1983, v. 53, p. 123.
 87. Foxall D. L., Cohen J. S. Ibid., 1983, v. 52, p. 346.
 88. Haw J. F., Glass T. E., Dorn H. C. Ibid., 1982, v. 49, p. 22.
 89. Haw J. F., Glass T. E., Dorn H. C. Anal. Chem., 1981, v. 53, p. 2327.
 90. Haw J. F., Glass T. E., Dorn H. C. Ibid., 1981, v. 53, p. 2332.
 91. Bager E., Albert K., Niedev M., Grow E., Keller T. J. Chromatogr., 1979, v. 186, p. 497.
 92. Buddrus J., Herzog H., Cooper J. N. J. Magn. Res., 1981, v. 42, p. 453.
 93. Ernst R. R., Anderson W. A. Rev. Sci. Instrum., 1966, v. 37, p. 93.
 94. Lande D. A., Lee R. W. K., Wilkins Ch. L. J. Magn. Res., 1984, v. 60, p. 453.
 95. Grimaldy J., Baldo J., McMurray C., Sykes B. D. J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, p. 7641.
 96. Patt S. L., Dolphin D., Sykes B. D. Ann. New York Acad. Sci., 1973, v. 222, p. 211.
 97. Becker E. D. Ibid., 1973, v. 222, p. 724.
 98. Jones D. W., Child T. F. Adv. Magn. Reson., 1976, v. 8, p. 123.
 99. Couch D. A., Howarth O. W., Moore P. Chem. Commun., 1975, p. 822.
 100. Couch D. A., Howarth O. W., Moore P. J. Phys. (E), 1975, v. 8, p. 831.
 101. Brown A. J., Couch D. A., Howarth O. W., Moore P. J. Magn. Res., 1976, v. 21, p. 503.
 102. Akitt J. W., Farthing A., Howarth O. W. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1981, p. 1609.
 103. McGarry J. F., Prodolliet J. W. Tetrahedron Letters, 1982, v. 23, p. 417.
 104. Robinson M. J. T., Rosenfeld S. M. Ibid., 1975, № 17, p. 1431.
 105. Grimaldy J., Sykes B. D. J. Amer. Chem. Soc., 1975, v. 97, p. 273.
 106. Poranski C. F., Sojka S. A., Moniz W. B. Ibid., 1976, v. 98, p. 1337.
 107. Engle T. W., Zon G., Egan W. J. Med. Chem., 1982, v. 25, p. 1347.
 108. Lawler R. G., Barbara P. F. J. Magn. Res., 1980, v. 40, p. 135.
 109. Shoolery J. N. Progress in NMR Spectroscopy, 1977, v. 11, p. 79.
 110. McGarry J. F., Prodolliet J. W. J. Org. Chem., 1984, v. 49, p. 4465.
 111. Martin M. L., Delnuech J. J., Martin G. J. Practical NMR Spectroscopy. London: Heyden, 1980, p. 324.
 112. Nutall P. H. D., Trifunac A. D. J. Magn. Res., 1983, v. 51, p. 118.

113. Kühne R. O., Schaffhauser T., Wokaun A., Ernst R. R. *Ibid.*, 1979, v. 35, p. 39.
114. Wynne-Jones W. F. *K. Chem. Rev.*, 1936, v. 17, p. 115.
115. Douglas A. W. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1978, v. 100, p. 6463.
116. Ryang H.-S., Foote C. S. *Ibid.*, 1979, v. 101, p. 6683.
117. Reo N. V., Ewy C. S., Siegfried B. A., Ackerman J. J. *H. J. Magn. Res.*, 1984, v. 58, p. 76.
118. Mitsumori F., Ito O. *Ibid.*, 1984, v. 68, p. 106.
119. Douglas A. W. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, v. 101, p. 5676.
120. Trifunac A. D., Nelson D. J. *Ibid.*, 1978, v. 100, p. 5244.
121. Schäublin S., Wokaun A., Ernst R. R. *J. Magn. Res.*, 1977, v. 27, p. 273.
122. Le Botlan D., Berry M., Mechlin B., Martin G. *J. J. Phys. Chem.*, 1980, v. 84, p. 414.
123. Koch K. *Non-isothermal Reaction Analysis*. N. Y.: Acad. Press, 1977.
124. Martin G. J., Berry M., Le Botlan D., Mechlin B. *J. Magn. Res.*, 1976, v. 23, p. 523.
125. Чанс Б. В. кн.: *Методы исследования быстрых реакций*/Под ред. Хеммеса Г. Г. М.: Мир, 1977, с. 15.
126. Погонин В. И., Чубисов А. К. *Успехи химии*, 1984, т. 53, с. 1601.
127. DeFries T. H., Jonas J. *J. Magn. Res.*, 1979, v. 35, p. 111.
128. Shimokawa S., Yamada Y. *Ibid.*, 1983, v. 51, p. 103.
129. Pisaniello D. L., Helm L., Meier P., Merbach A. E. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, v. 105, p. 4228.
130. Huber H., Mali M., Hoos J., Brinkmann D. *Rev. Sci. Instrum.* 1984, v. 55, p. 1325.
131. Yesinowski J. P., Sunberg R. J., Benedict J. *J. J. Magn. Res.*, 1982, v. 47, p. 85.
132. Pegg D. T., Bendall M. B. *Ibid.*, 1983, v. 55, p. 51.
133. Gadian D. G. *Nuclear Magnetic Resonance and Its Applications to Living Systems*. London: Oxford Univ. Press, 1982.
134. Haase A., Hänicke W., Frahm J. *J. Magn. Res.*, 1984, v. 56, p. 401.
135. Murphy-Boesch J., Koretsky A. P. *Ibid.*, 1983, v. 54, p. 526.
136. Block R. E., Parekh B. C., Menditto R. *Ibid.*, 1983, v. 53, p. 509.
137. Schmidt P. G., Smith E. N. *Ibid.*, 1983, v. 54, p. 480.
138. Alger J. R., Behar K. L., Rothman D. L., Shulman R. G. *Ibid.*, 1984, v. 56, p. 334.
139. Burt C. T., Moore R. R., Roberts M. F. *Ibid.*, 1983, v. 53, p. 163.

Ленинградский государственный
университет им. А. А. Жданова