

УДК 547.022

## ОСОБЕННОСТИ КОНФОРМАЦИОННЫХ РАВНОВЕСИЙ ПРОИЗВОДНОГО ТИАДИАЗОЛА В РАСТВОРИТЕЛЯХ РАЗЛИЧНОЙ ПОЛЯРНОСТИ: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДАМИ ЯМР

© 2022 г. И. А. Ходов<sup>а,\*</sup>, К. В. Белов<sup>а</sup>, М. А. Крестьянинов<sup>а</sup>, М. Г. Киселев<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия

\*e-mail: iakh@isc-ras.ru

Поступила в редакцию 13.10.2021 г.

После доработки 13.10.2021 г.

Принята к публикации 14.10.2021 г.

Проведен анализ пространственной структуры молекулы 1-[5-(4-метокси-фениламино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-пропан-2-ола на основе спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и квантово-химических расчетов в рамках теории функционала плотности. Для исследуемого соединения определено соотношение вероятных конформеров в растворах хлороформа-d1 и диметилсульфоксида-d6. Обнаружен эффект конформационной инверсии молекул рассматриваемого соединения при изменении растворителя.

*Ключевые слова:* тиadiaзол, пространственная структура, конформеры, ЯМР, NOESY

DOI: 10.31857/S0044453722040148

Многие соединения, содержащие пятичленное гетероциклическое кольцо, обладают исключительными химическими свойствами и разнообразной биологической активностью. Тиadiaзол рассматривают как биоизостер пиримидина и оксадиазола [1].

До недавнего времени тиadiaзольный фрагмент был структурным компонентом при синтезе противопаразитных и противомикробных лекарственных препаратов; некоторые из них все еще используются в клинической практике [2]. В последние десятилетия исследования показали, что соединения, содержащие в своей структуре тиadiaзольное кольцо, обладают широким спектром применения и в том числе противоопухолевым, антибактериальным, противосудорожным и противовоспалительным действием [3].

Цель данной работы – определение параметров пространственной структуры и долей конформеров молекулы 1-[5-(4-метокси-фениламино)-1,2,4-тиadiaзол-3-ил]-пропан-2-ола – производного тиadiaзола, в растворителях различной полярности CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub>. Как было показано в недавних работах, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и в частности метод ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) удобны для решения подобного рода задач [4–8]. В основе используемого подхода лежит определение межъядерных расстояний в структу-

ре молекулы исследуемого соединения из значений скоростей кросс-релаксации полученных при анализе интегральных интенсивностей сигналов в спектрах <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все эксперименты ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance III 500, рабочие частоты на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C составляют 500.17 и 125.77 МГц соответственно. Регулирование температуры осуществляли с помощью блока температурного контроля Bruker (BVT-2000) в сочетании с блоком охлаждения Bruker (BCU 05). <sup>1</sup>H ЯМР-спектры получали с использованием импульсной последовательности, входящей в комплект программного обеспечения спектрометра TopSpin 3.6.1. Количество сканирований для регистрации полученного спектра составляло 128 сканов, спектральный диапазон – 7500.00 Гц, мощность на предусилителе RG = 6.4, количество точек TD = 16384 [9].

<sup>13</sup>C ЯМР-спектры с развязкой по протонам также получали на основе импульсной последовательности, входящей в комплект программного обеспечения спектрометра TopSpin 3.6.1. Количество сканирований для регистрации полученного спектра составляло 1024 скана, спектральный диапазон – 34722.22 Гц, мощность на предусили-

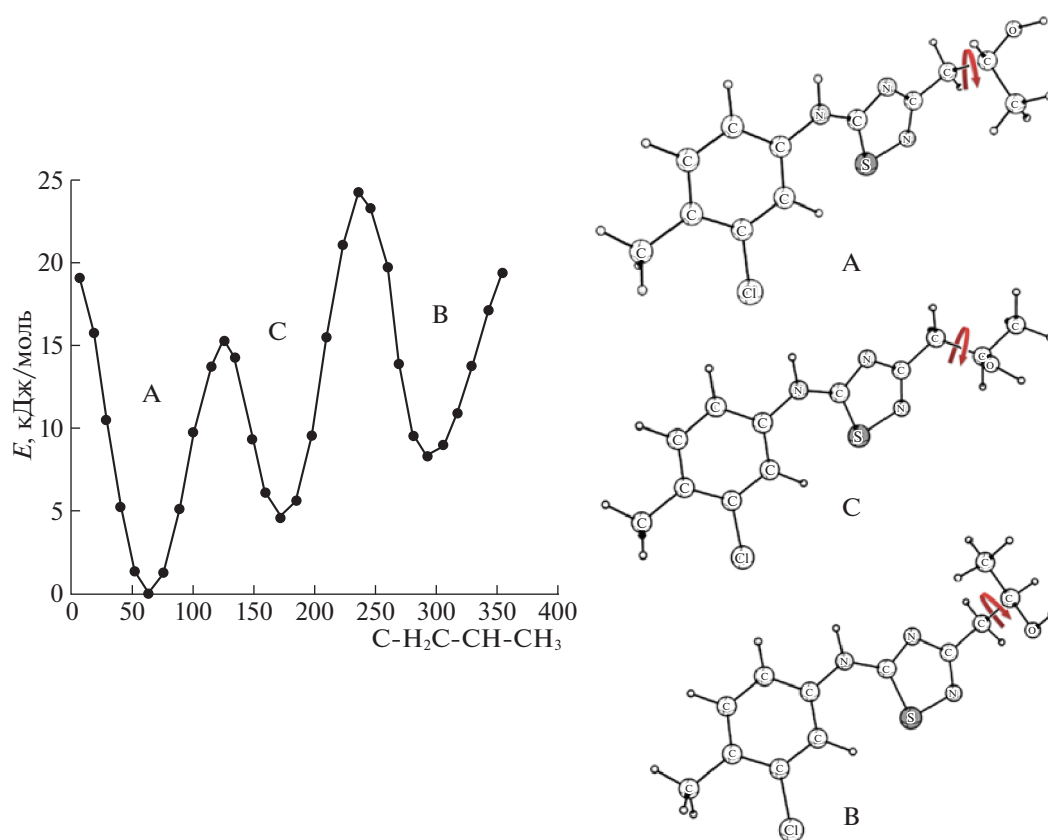


Рис. 1. Барьеры внутримолекулярного вращения вокруг связи  $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}$  ( $\tau_2$ ) в изопропанольном фрагменте молекулы производного тиадиазола.

теле установлена автоматически и составляла 256, количество точек TD = 65536 [10].

Для регистрации 2D NOESY ЯМР-спектров использовали импульсную программу “noesygr-phrp”, которая позволяет генерировать последовательность, состоящую из трех девяностоградусных радиочастотных импульсов, разделенных задержкой  $d_0$  между первым и вторым импульсами, задержкой времени смешивания  $d_8$  между вторым и третьим импульсами и временем регистрации спада свободной индукции. Время смешивания для экспериментов NOESY составляло от 0.1 до 0.9 с с шагом 0.1 с. Количество сканирований составляло NS = 16, спектральный диапазон 7500.00 Гц по обеим осям, время релаксации выбрано в соответствии с рекомендациями по проведению эксперимента ЯМР ( $5T_1$ ) и составило 3 с [11–23].

Гомо- и гетероядерные подходы ( $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBC и  $^1\text{H}-^1\text{H}$  TOCSY) получали с использованием параметров полученных из 1D экспериментов ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) [9, 24–31].

Квантово-химические расчеты выполнены в пакете Gaussian 16 методом DFT с функционалом

APFD, включающим дисперсионную поправку, в базе 6-311++g(2d,2p).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Молекула производного тиадиазола имеет пять диэдральных углов, изменение которых приводит к формированию различных конформеров. Возможно образование внутримолекулярных водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ . Оптимизированы структуры 104 конформеров. Из всех рассчитанных конформеров, 28 с внутримолекулярной  $\text{H}$ -связью имеют наименьшие энергии, остальные конформеры не имеют внутримолекулярной водородной связи. Также на формирование дополнительных конформеров молекулы производного тиадиазола влияет взаимное расположение двух циклических фрагментов, которые могут находиться либо в одной плоскости, либо смещены друг относительно друга. Таким образом, в ходе квантово-химических расчетов были рассчитаны колебательные спектры конформеров, все полученные структуры не имеют мнимых частот.

В экспериментах NOESY наблюдаются сигналы, отвечающие конформерам, которые характеризуются подвижностью вокруг связи  $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}$  в

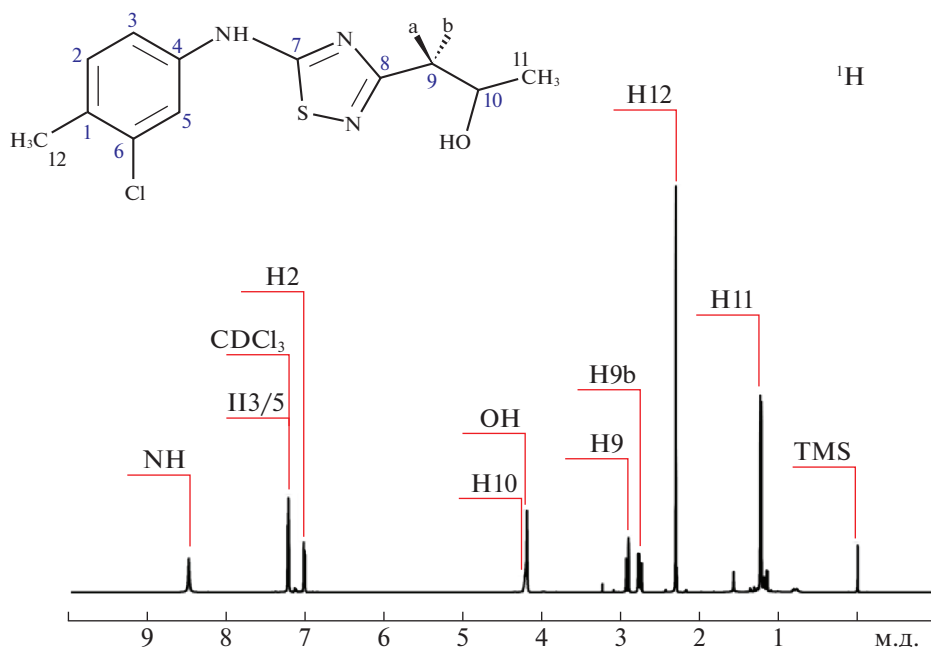


Рис. 2.  $^1\text{H}$  (500 МГц) ЯМР-спектр производного тиадиазола в хлороформе- $d_1$ .

боковом изпропанольном фрагменте. Проявление других конформеров осложнено в рамках метода NOESY, так как значения конформационно-определяемых расстояний, характеризующие вращение остальных фрагментов молекул выходят за пределы чувствительности метода NOESY ( $>5 \text{ \AA}$ ).

На рис. 1 показаны барьеры внутримолекулярного вращения вокруг связи  $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}$  ( $\tau_2$ ) в изпропанольном фрагменте в отсутствие внутримолекулярной водородной связи, за счет чего и возможно существование разнообразия приведенных структур. Различие в энергетических барьерах обусловлено наличием  $\text{CH}_3$  и  $\text{OH}$ -группы. Образование водородных связей  $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$  с атомами азота гетероцикла затрудняет данное вращение и может приводить к изменению энергетических барьеров. Растворители, способные к образованию водородных связей с  $\text{OH}$ -группой (протоноакцепторы) или с атомами  $\text{N}$  (протонодоноры), могут приводить к разрыву внутримолекулярной связи  $\text{N}\cdots\text{H}-\text{O}$  в молекуле производного тиадиазола и менять конформацию изпропанольного фрагмента.

Из анализа спектральных данных ЯМР 1-[5-(4-метокси-фениламино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил]-пропан-2-ола (производное тиадиазола) в хлороформе- $d_1$  было установлено, что в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре (рис. 2) наблюдается девять резонансных сигналов. В области сильного поля от 0 до 4 м.д. расположены четыре резонансных сигнала (1.32 м.д. (d, H-11), 2.39 м.д. (s, H-12), 2.85 м.д. (dd, H-9b), 3.00 м.д. (dd, H-9a)), относящиеся к  $\text{CH}_3$  (H-11,

H-12) и  $\text{CH}_2$  (H-9a, H-9b) группам в структуре молекулы. В области от 4 до 9 м.д. расположены сигналы, принадлежащие  $\text{CH}$  (4.27 м.д. (m, H-10), 7.08 м.д. (dd, H-2), 7.28 м.д. (dd, H-3/5)), 4.29 м.д. (s, OH) и 8.54 м.д. (s, NH)-группам молекулы. Однозначное отнесение резонансных сигналов было проведено на основе 2D подходов, литературных данных и справочной информации о химических сдвигах и форме сигналов, присущих характеристическим группам.

При исследовании особенностей пространственной структуры молекулы тиадиазола и определении долей конформеров были получены спектры ядерного эффекта Оверхаузера ( $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY) с различными временами смешивания. На рис. 3 представлен один из спектров NOESY с временем смешивания 0.9 с, на спектре наблюдаются 14 пар кросс-пиков: H2-H11, H3/5-H11, H10-H2, H10-H3/5, H10-H9a, H10-H9b, H10-H11, H11-H9b, H11-H9a, H12-H3/5, NH-H3/5, NH-H2, NH-H10, NH-H11, соответствующих взаимодействиям между атомами водорода. Последующий анализ интегральных интенсивностей кросс-пиков в спектрах NOESY, ответственных за конформационно-определяемые и референсные расстояния, позволил с высокой точностью рассчитать популяции конформеров тиадиазола в растворе хлороформа- $d_1$ .

Информация о значениях химических сдвигов сигналов на 1D-спектрах, а также внутримолекулярных взаимодействиях, определенных из анализа двумерных ЯМР-спектров, приведена в табл. 1.

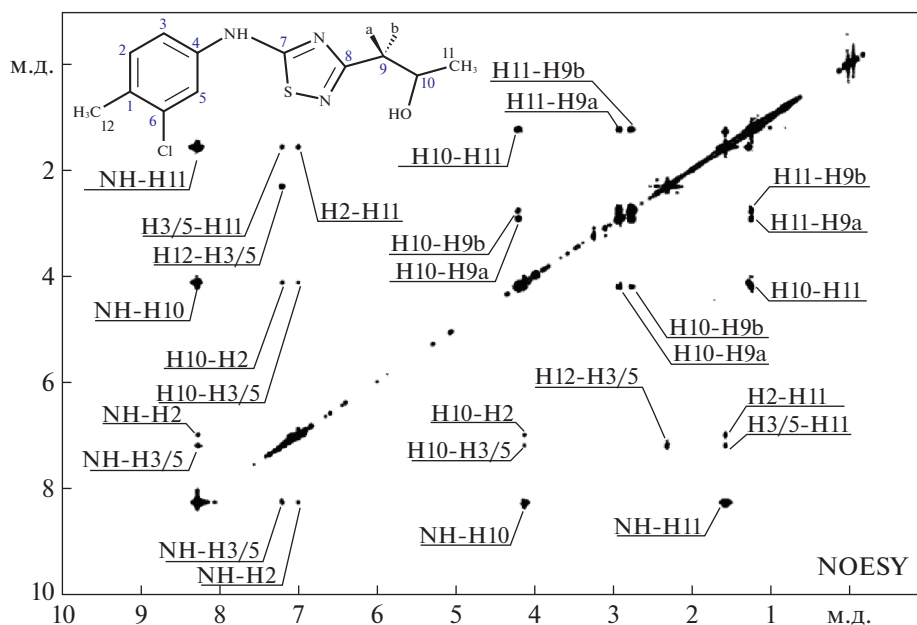


Рис. 3.  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY-спектр производного тиadiaзола в хлороформе- $d_1$ .

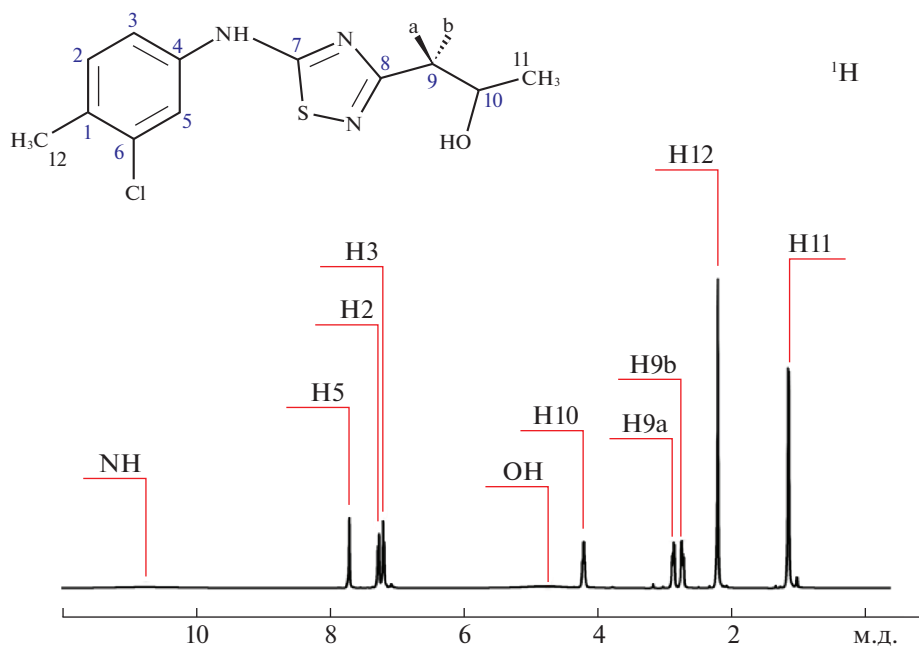


Рис. 4.  $^1\text{H}$  (500 МГц) ЯМР-спектр производного тиadiaзола в ДМСО- $d_6$ .

На следующем этапе были проанализированы конформации исследуемого соединения в растворителе с другой полярностью. Анализ спектральных данных тиadiaзола в ДМСО- $d_6$  показал, что в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре (рис. 4) было зарегистрировано девять резонансных сигналов. В области сильного поля от 0 до 4 м.д. расположены четыре резонансных сигнала (1.17 м.д. (d, Н–

11), 2.22 м.д. (s, Н–12), 2.75 м.д. (dd, Н–9b), 2.89 м.д. (dd, Н–9a)), относящихся к  $\text{CH}_3$ - (Н–11, Н–12) и  $\text{CH}_2$ - (Н–9a, Н–9b) группам молекулы. В области от 4 до 9 м.д. расположены сигналы, принадлежащие  $\text{CH}$ - (4.23 м.д. (m, Н–10), 7.28 м.д. (dd, Н–2), 7.21 м.д. (dd, Н–3), 7.72 м.д. (dd, Н–5), 4.79 м.д. (s, ОН) и 10.77 м.д. (s, NH) группам молекулы. Однозначное отнесение

**Таблица 1.** Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также кросс-корреляционные пики в 2D-спектрах производного тиadiaзола в хлороформе-d1

$\delta^{13}\text{C}$ , м.д.	$^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$ , м.д.	HSQC	HMBC	TOCSY			NOESY	$^{13}\text{C}$
					20 ms	60 ms	100 ms		
132.17	–	–	–	C1–H12	–	–	–	–	C1
116.66	H2	7.08	C2–H2	–	–	–	–	H2–H11	C2
131.44	H3/5	7.28	C3–H3/5	C3–H12	H3/5–H2	H3/5–H2	H3/5–H2	H3/5–H11	C3
137.33	–	–	–	C4–H12	–	–	–	–	C4
119.25	–	–	C5–H3/5	C5–H12	–	–	–	–	C5
134.93	–	–	–	C6–H12	–	–	–	–	C6
180.34	–	–	–	–	–	–	–	–	C7
170.81	–	–	–	C8–H9b	–	–	–	–	C8
41.02	H9a	3.00	C9–H9a	C9–H11	H9a–H11 H9b–H11	H9a–H11 H9b–H11	H9a–H11 H9b–H11	–	C9
65.56	H9b	2.85	C9–H9b						
	H10	4.29	C10–H10	C10–H9b C10–H11	H10–H9b H10–H9a H10–H11	H10–H9b H10–H9a H10–H11	H10–H9b H10–H9a H10–H11	H10–H2 H10–H3/5 H10–H9a H10–H9b H10–H11	C10
22.19	H11	1.32	C11–H11	C11–H9b	–	–	–	H11–H9b H11–H9a	C11
19.00	H12	2.39	C12–H12	–	–	H12–H2 H12–H3/5	H12–H2 H12–H3/5	H12–H3/5	C12
–	OH	4.27	–	–	OH–H9b	OH–H9b	OH–H9b	–	–
–	NH	8.54	–	–	–	–	–	NH–H3/5 NH–H2 NH–H10 NH–H11	–
76.53	$\text{CDCl}_3$	7.29	–	–	–	–	–	–	–

резонансных сигналов было проведено на основе 2D-подходов, литературных данных и справочной информации о химических сдвигах и форме сигналов, присущих характеристическим группам.

Для определения пространственной структуры молекулы производного тиadiaзола, расчета межпротонных расстояний и расчета долей конформеров были получены спектры ядерного эффекта Оверхаузера ( $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$  NOESY). На рис. 5 представлен один из спектров NOESY с временем смешивания 0.9 с, на спектре наблюдается шесть пар кросс-пиков: H3–H12, H10–H9b, H10–H9a, H10–H11, H9a–H11, H9b–H11, соответствующих взаимодействия по типу H–H. Последующий

анализ приведенных интегральных интенсивностей кросс-пиков в спектрах NOESY, ответственных за конформационно-определяемые и референсные расстояния, позволил с высокой точностью рассчитать процентное отношение конформеров тиadiaзола в растворе ДМСО-d6.

Вся полученная информация о значениях химических сдвигов сигналов на 1D-спектрах, а также внутримолекулярных взаимодействиях по типу H–H и H–C, полученная из анализа 2D-спектров, приведена в табл. 2.

Среди всех наблюдаемых в эксперименте NOESY корреляций между атомами водорода (H2–H11, H3/5–H11, H10–H2, H10–H3/5, H10–

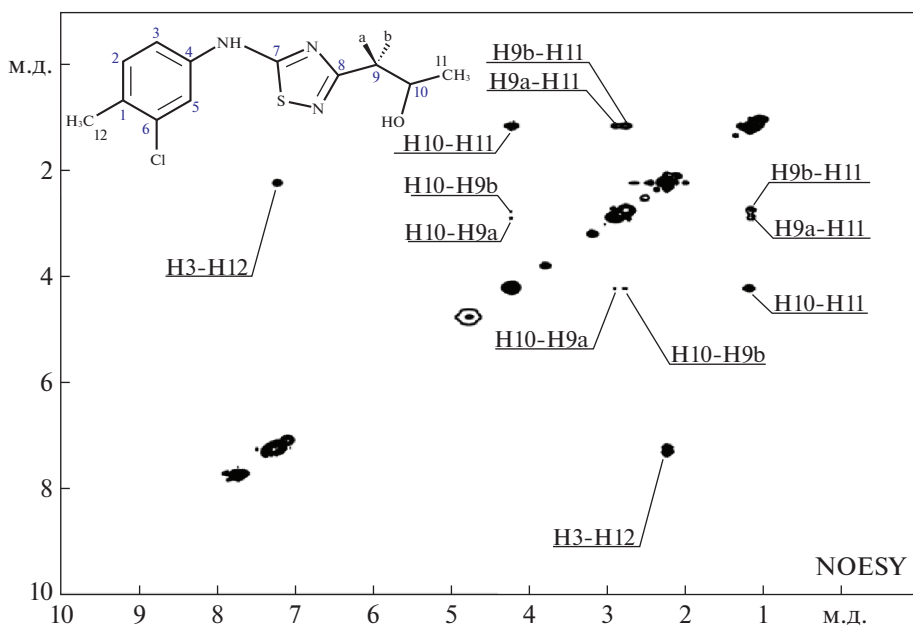
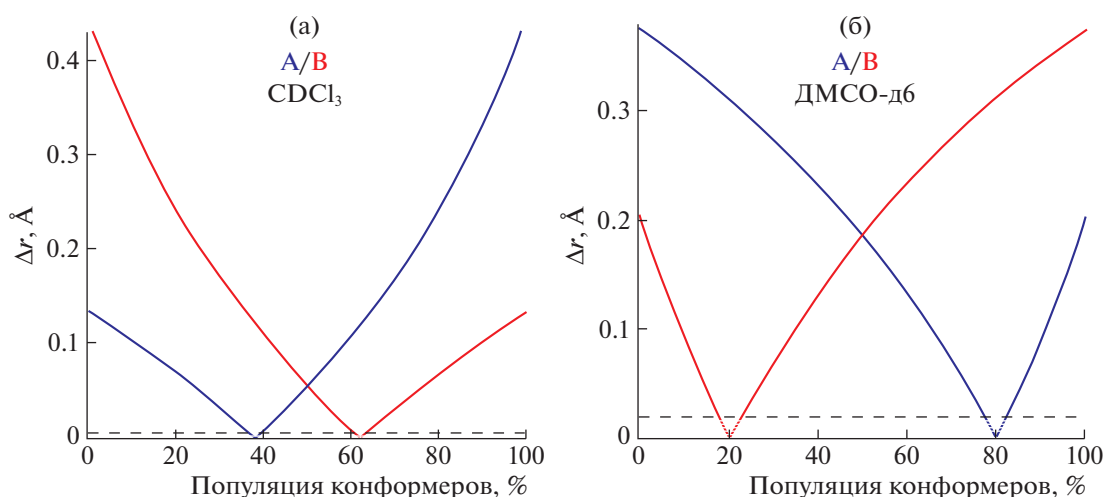


Рис. 5.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY-спектр производного тиадиазола в ДМСО- $d_6$ .

Таблица 2. Химические сдвиги  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также кросс-корреляционные пики в 2D-спектрах производного тиадиазола в ДМСО- $d_6$

$\delta^{13}\text{C}$ , м.д.	$^1\text{H}$	$\delta^1\text{H}$ , м.д.	HMBC	HSQC	TOCSY			NOESY	$^{13}\text{C}$
					20 мс	60 мс	100 мс		
128.97	—	—	C1—H12	—	—	—	—	—	C1
115.98	H2	7.28	—	C2—H2	H2—H3	H2—H3 H2—H12	H2—H3 H2—H12	—	C2
131.31	H3	7.21	C3—H12	C3—H3	—	H3—H12	H3—H12	H3—H12	C3
139.00	—	—	C4—H3	—	—	—	—	—	C4
117.56	H5	7.72	—	C5—H5	H5—H2 H5—H3	H5—H2 H5—H3	H5—H2 H5—H3	—	C5
133.54	—	—	C6—H3 C6—H12	—	—	—	—	—	C6
178.41	—	—	—	—	—	—	—	—	C7
170.00	—	—	C8—H9a C8—H9b	—	—	—	—	—	C8
42.81	H9a	2.89	C9—H11	C9—H9a	—	—	—	—	C9
	H9b	2.75	—	C9—H9b	—	—	—	—	
65.30	H10	4.23	C10—H9a C10—H9b C10—H11	C10—H10	H10—H9b H10—H9a H10—H11	H10—H9b H10—H9a H10—H11	H10—H9b H10—H9a H10—H11	H10—H9b H10—H9a H10—H11	C10
23.23	H11	1.17	C11—H9a C11—H9b	C11—H11	H9a—H11 H9b—H11	H9a—H11 H9b—H11	H9a—H11 H9b—H11	H9a—H11 H9b—H11	C11
18.76	H12	2.22	C12—H3	C12—H12	—	—	—	—	C12
—	OH	4.79	—	—	—	—	—	—	—
—	NH	10.77	—	—	—	—	—	—	—
76.53	$\text{CDCl}_3$	7.28	—	—	—	—	—	—	—
128.97	—	—	—	—	—	—	—	—	C1



**Рис. 6.** График средней вычисленной ошибки, возникающей в результате подгонки распределения популяций конформеров производной триадиазола в хлороформе-d1 (а) и ДМСО-d6 (б) к экспериментальным межпротонным расстояниям (Н9а–Н10), полученным из 2D NOESY. Черная пунктирная линия соответствует погрешности экспериментального расстояния.

Н9а, Н10–Н9б, Н10–Н11, Н11–Н9б, Н11–Н9а, Н12–Н3/5, NH–Н3/5, NH–Н2, NH–Н10, NH–Н11) в качестве референсного расстояния было выбрано Н10–Н11, а также конформационно-определяемое Н9а–Н10. Из анализа структуры полученных конформеров было определено, что референсное расстояние практически не зависит от конформации молекулы, и его значение варьируется в пределах  $\pm 0.007$  Å.

Несмотря на то, что в рамках квантово-химических расчетов анализ барьеров внутримолекулярного вращения показывает наличие трех устойчивых конформеров, обусловленных подвижностью изопропанольного фрагмента молекулы, так как конформационно-определяемые расстояния конформеров А и С близки по значению в пределах ошибки экспериментально определяемого расстояния, в рамках данной работы будут рассмотрены как один конформер. В итоге, значения расстояний Н9а–Н10 для конформера А составляет 3.04 Å, а для В – 2.47 Å. Расстояния для данных групп ядер были получены на основе анализа структуры из квантово-химических расчетов, при этом значение референсного расстояния составляло 2.60 Å.

При анализе данных NOESY были построены зависимости усредненных интегральных интенсивностей кросс-пиков от времени смешивания и определены скорости кросс-релаксации, которые составили  $0.0209 \pm 0.0005$ ,  $0.0207 \pm 0.0005$  и  $0.0111 \pm 0.0006$ ,  $0.0187 \pm 0.0020$  для расстояний Н9а–Н10 и Н10–Н11 в структуре триадиазола в хлороформе-d6 и ДМСО-d6 соответственно. В рамках модели изолированной спиновой пары были определены экспериментальные значения, которые составили  $2.51 \pm 0.04$ ,  $2.60 \pm 0.04$  и  $2.84 \pm$

$\pm 0.04$ ,  $2.60 \pm 0.04$  Å для расстояний Н9а–Н10, Н10–Н11 и Н11–Н9а в структуре триадиазола в хлороформе-d1 и ДМСО-d6 соответственно.

С использованием уравнения двухпозиционного обмена получены зависимости разности расчетных и экспериментальных значений конформационно-определяемого расстояния и долей конформеров (рис. 6, красная и синяя линии), а также погрешность определения значения экспериментального расстояния (пунктирная линия). Минимумы значений на графиках соответствуют наиболее вероятным значениям долей конформеров, а пересечение прямой погрешности с линиями определяет величину погрешности. Полученные результаты приведены на диаграммах.

Рисунок 7а показывает отношение наиболее вероятных конформеров триадиазола в хлороформе, а рис. 7б – в ДМСО. Анализируя полученные зависимости, можно отметить, что отношение конформеров А и В, связанное с изменением угла  $\tau_2$ , претерпевает значительные изменения. Так, в хлороформе доминирует конформер В по отношению к А, как 61.9% к 38.1% (рис. 7а), однако при переходе к ДМСО преобладающим конформером становится А (рис. 7б), меняя их соотношения на 79.8% к 20.2%. Данный результат во многом схож с полученным для производных гидразона (PLP-2FH и PLP-T2CH) и фелодипина [6, 32], когда наблюдалась конформационная инверсия при изменении концентрации или химической структуры молекул. Однако, в отличие от гидразона и фелодипина при рассмотрении изменений конформеров существенную роль играет внутримолекулярная водородная связь, которая возникает в результате различий полиморфных сольватов [33–35], а геометрия молекул обоих по-



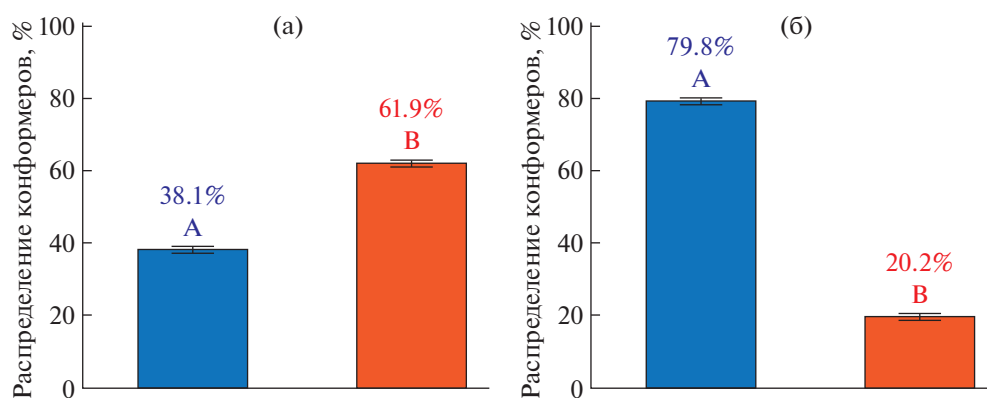


Рис. 7. Распределение конформеров молекулы тиadiaзола в хлороформе-d1 (а) и ДМСО-d6 (б) на основе экспериментальных данных 2D NOESY.

лиморфов различается в концевых *пара*-гидроксильных группах. В основе данного эффекта механизм с конформационным полиморфизмом и называется сольватоморфизм. Таким образом, в случае тиadiaзола также характерно влияние твердой фазы через образование кристаллосольвата.

На основе спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера и квантово-химических расчетов получены данные о долях конформеров молекулы 1-[5-(4-метокси-фениламино)-1,2,4-тиadiaзол-3-ил]-пропан-2-ол обусловленных подвижностью изопробанольного фрагмента молекулы в двух различно полярных растворителях. Обнаруженный эффект конформационной инверсии может быть обусловлен так называемым сольватоморфизмом. Полученные результаты могут быть полезными при синтезе новых и модификации имеющихся биологически активных препаратов на основе производных тиadiaзола.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (контракты № 01201260481 и № 0120095082), Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-29-06008 № 20-43-370011) и Совета по грантам Президента Российской Федерации (проект МК-662.2021.1.3). Эксперимент по ЯМР-спектроскопии был проведен на уникальной научной установке (<http://www.ckp-rf.ru/usu/503933/>), Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Li Y., Geng J., Liu Y. et al. // ChemMedChem. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. V. 8. № 1. P. 27.
- Hu Y., Li C.-Y., Wang X.-M. et al. // Chem. Rev. Amer. Chem. Soc. 2014. V. 114. № 10. P. 5572.
- Sharma B., Verma A., Prajapati S., Sharma U.K. // Int. J. Med. Chem. Hindawi Limited. 2013. V. 2013. P. 1.
- Khodov I.A., Nikiforov M.Y., Alper G.A. et al. // J. Mol. Struct. 2013. V. 1035. P. 358.
- Khodov I.A., Efimov S.V., Klochkov V.V. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. 2014. V. 65. P. 65.
- Gamov G.A., Khodov I.A., Belov K.V. et al. // J. Mol. Liq. 2019. V. 283. P. 825.
- Belov K.V., Ereemeev I.E., Sobornova V.V. et al. // Macroheterocycles. 2020. V. 13. № 1. P. 44.
- Khodov I.A., Belov K.V., Pogonin A.E. et al. // J. Mol. Liq. 2021. V. 342. P. 117372.
- Liu M., Mao X.A., Ye C. et al. // J. Magn. Reson. 1998. V. 132. № 1. P. 125.
- Khodov I.A., Belov K.V., Efimov S.V., De Carvalho L.A.E.B. // AIP Conference Proceedings. 2019. V. 2063.
- Kessler H., Oschkinat H., Griesinger C., Bermel W. // J. Magn. Reson. 1986. V. 70. № 1. P. 106.
- Stonehouse J., Adell P., Shaka A.J., Keeler J. // J. Am. Chem. Soc. 1994. V. 116. № 13. P. 6037.
- Stott K., Keeler J., Hwang T.L. et al. // J. Am. Chem. Soc. Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge, CB2 1EW, United Kingdom, 1995. V. 117. № 14. P. 4199.
- Thrippleton M.J., Keeler J. // Angew. Chemie – Int. Ed. 2003. V. 42. № 33. P. 3938.
- Katkova S.A., Kinzhalov M.A., Tolstoy P.M. et al. // Organometallics. 2017. V. 36. № 21. P. 4145.
- Kobchikova P.P., Efimov S.V., Khodov I.A., Klochkov V.V. // J. Mol. Liq. 2021. V. 336.
- Selivanov S.I., Wang S., Filatov A.S., Stepanov A.V. // Appl. Magn. Reson. 2020. V. 51. № 2. P. 165.
- Selivanov S.I. // Appl. Magn. Reson. 2018. V. 49. № 6. P. 563.
- Smirnov A.S., Kritchenkov A.S., Bokach N.A. et al. // Inorg. Chem. 2015. V. 54. № 22. P. 11018.
- Khodov I., Efimov S., Krestyaninov M. et al. // J. Pharm. Sci. 2021. V. 110. № 4. P. 1533.
- Usachev K.S., Filippov A.V., Khairutdinov B.I. et al. // J. Mol. Struct. 2014. V. 1076. P. 518.
- Usachev K.S., Filippov A.V., Filippova E.A. et al. // J. Mol. Struct. 2013. V. 1049. P. 436.



23. *Galiullina L.F., Scheidt H.A., Huster D. et al.* // Biochim. Biophys. Acta - Biomembr. 2019. V. 1861. № 3. P. 584.
24. *Palmer III A.G., Cavanagh J., Wright P.E., Rance M.* // J. Magn. Reson. 1991. V. 93. № 1. P. 151.
25. *Kay L.E., Keifer P., Saarinen T.* // J. Am. Chem. Soc. 1992. V. 114. № 26. P. 10663
26. *Schleucher J., Schwendinger M., Sattler M. et al.* // J. Biomol. NMR. 1994. V. 4. № 2. P. 301.
27. *Cicero D.O., Barbato G., Bazzo R.* // J. Magn. Reson. 2001. V. 148. № 1. P. 209.
28. *Bax A., Davis D.G.* // J. Magn. Reson. 1985. V. 65. № 2. P. 355.
29. *Khodov I.A., Kiselev M.G., Efimov S.V., Klochkov V.V.* // J. Magn. Reson. 2016. V. 266. P. 67.
30. *Kalmykov P.A., Khodov I.A., Klochkov V.V., Klyuev M.V.* // Russ. Chem. Bull. 2017. V. 66. № 1. P. 70.
31. *Guseva G.B., Antina E.V., Berezin M.B.* // ACS Appl. Bio Mater. 2021. V. 4. № 8. P. 6227.
32. *Khodov I.A., Efimov S.V., Nikiforov M.Y. et al.* // J. Pharm. Sci. 2014. V. 103. № 2. P. 392.
33. *Hoser A.A., Kamiński D.M., Matwijczuk A. et al.* // CrystEngComm. 2013. V. 15. № 10. P. 1978.
34. *Hoser A.A., Kamiński D.M., Skrzypek A. et al.* // Cryst. Growth Des. 2018. V. 18. № 7. P. 3851.
35. *Karcz D., Matwijczuk A., Boroń B. et al.* // J. Mol. Struct. 2017. V. 1128. P. 44.