

**WZMOCNIENIA SYGNAŁU MAGNETYCZNEGO  
REZONANSU JĄDROWEGO METODAMI  
HIPERPOLARYZACJI JĄDROWEJ ZE SZCZEGÓLNYM  
UWZGLĘDNIENIEM HIPERPOLARYZACJI  
INDUKOWANEJ PARAWODOREM**

NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SIGNAL  
ENHANCEMENT BY HYPERPOLARIZATION METHODS  
WITH PARTICULAR FOCUS ON PARAHYDROGEN  
INDUCED POLARIZATION

Sylwia Jopa<sup>1,\*</sup>, Adam Mames<sup>2,\*</sup>, Tomasz Ratajczyk<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, ul. ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa

<sup>2</sup> Instytut Chemii Fizycznej, Polskiej Akademii Nauk, ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa

\*e-mail: s.jopa@uw.edu.pl

\*e-mail: amames@ichf.edu.pl

\*e-mail: tratajczyk@ichf.edu.pl

---

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Czułość NMR - polaryzacja jądrowa

2. Hiperpolaryzacja

2.1. Hiperpolaryzacja gazów szlachetnych - SEOP i MEOP

2.2. Hiperpolaryzacja CIDNP

2.3. Hiperpolaryzacja DNP

2.4. Hiperpolaryzacja indukowana parawodorem - hPHIP i SABRE

2.4.1. Zastosowanie hPHIP

2.4.2. Zastosowanie SABRE

Uwagi Końcowe


Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---


**Inż. Sylwia Jopa** ukończyła studia inżynierskie na Wydziale Chemii UW w 2021 r. Obecnie jest w trakcie studiów magisterskich na tym samym Wydziale. Aktywnie współpracuje z zespołem NMR z Instytutu Chemii Fizycznej PAN. Odebrała również szereg krótkich staży naukowych w innych jednostkach naukowych. Aktywnie uczestniczy w organizacjach studenckich.



 <https://orcid.org/0000-0001-7380-4673>


**Dr Adam Mames** uzyskał tytuł magistra chemii na Uniwersytecie Przyrodniczo-Humanistycznym w Siedlcach w 2007 r. Doktorat ukończył w 2013 r. w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Staż podoktorski odbył na Uniwersytecie w Southampton oraz w Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW. Od 2017 r. pracuje w Instytucie Chemii Fizycznej PAN. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na syntezie organicznej, a szczególnie na syntezie katalizatorów wykorzystywanych we wzmocnieniu sygnału NMR metodami opartymi na parawodorze.



 <https://orcid.org/0000-0002-0636-0264>

**Dr Tomasz Ratajczyk** ukończył studia magisterskie na kierunku Chemia na Wydziale Chemii UW w 2003 r. W 2009 r. otrzymał stopień doktora w Instytucie Chemii Organicznej PAN. W latach 2009-2012 przebywał na stażu podoktorskim w TU Darmstadt. Od 2012 r. Jest pracownikiem Instytutu Chemii Fizycznej PAN. Jego zainteresowania naukowe dotyczą zastosowania metod magnetycznego rezonansu jądrowego. W szczególności interesuje się metodami hiperpolaryzacji jądrowej.



 <https://orcid.org/0000-0003-1613-6933>

---

**ABSTRACT**

Nuclear Magnetic Resonance based methods are currently being widely utilized in many fields of science, medicine, and industry. The impressive amount of success that has been made with NMR has been possible because an enormous effort has been expended to improve the low level of NMR sensitivity. However, the issue of low NMR sensitivity is still a serious problem, and NMR still cannot be utilized in many important cases where the concentrations of NMR active species are low-this is why the boosting of the NMR signal is currently one of the most important research fields in the NMR area. Here, the problem of low NMR sensitivity is discussed through the presentation of methodologies aimed at increasing NMR sensitivity and their novel applications. First, a short general overview of the NMR and its sensitivity problem will be presented. Having clearly identified the problem, the main technologies that will be utilized for the improvement of NMR sensitivity will be introduced. First, we will concisely, and with appropriate references, present methodologies that can increase NMR sensitivity via the design of novel superconducting magnets, the application of cryotechnology for the design of noiseless probe heads, and other hardware and software approaches. Next, the most promising and powerful method for NMR signal enhancement which is known as hyperpolarization will be discussed. First, noble gas hyperpolarization and CIDNP will be briefly presented. We will describe the basic mechanism and applications of these methods. Next, our attention will be paid to the DNP approach, and the origin and applications of the DNP effect will be presented, in particular from the point of view of its utilization in medical diagnostics and material sciences. The most extensive part of our discussion will be devoted to the parahydrogen-based methods, which include hydrogenable Parahydrogen Induced Polarization and Signal Amplification by Reversible Exchange. In the introduction to these methods, the properties of hydrogen molecules, which are the main driving forces of PHIP, will be presented. The mechanism of the boosting of NMR signals will be presented for hPHIP and SABRE. The application of these methods will be presented, with the central focus being on their applications in catalysis and medical diagnostics. In the context of medical applications, the hyperpolarization of biorelevant molecules will be presented. Finally, a summary and future prospects for the development of methods of NMR signal enhancement, particularly in the context of hyperpolarization, will be discussed.

Keywords: NMR, NMR sensitivity, hyperpolarization, parahydrogen

Słowa kluczowe: NMR, czułość NMR, hiperpolaryzacja, parawodór

---

---

**WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW**

NMR	– magnetyczny rezonans jądrowy
ssNMR	– magnetyczny rezonans jądrowy w ciele stałym
UV-VIS	– spektroskopia światła widzialnego, bliskiego ultrafioletu i bliskiej podczerwieni
IR	– spektroskopia podczerwieni
EPR	– elektronowy rezonans paramagnetyczny
SEOP	– pompowanie optyczne z wymianą spinu
MEOP	– pompowanie optyczne z wymianą metastabilności
MCM	– mezoporowaty materiał krzemionkowy wykonany w oparciu o technologię opracowaną w firmie Mobile
SBA	– mezoporowata krzemionka amorficzna wykonana w oparciu o technologię opracowaną na Uniwersytecie Kalifornijskim w Santa Barbara
MOF	– szkielety metaloorganiczne
CIDNP	– indukowana chemicznie dynamiczna polaryzacja jądrowa
RPM	– mechanizm par rodnikowych
Photo-CDNP	– indukowana fotochemicznie dynamiczna polaryzacja jądrowa
TSM	– mechanizm mieszania trójspinowego
DD	– mechanizm zaniku różnicowego
DNP	– dynamiczna polaryzacja jądrowa
ODNP	– Overhauserowska dynamiczna polaryzacja jądrowa
dDNP	– dynamiczna polaryzacja jądrowa z rozpuszczeniem
TEMPO	– 2,2,6,6-tetrametylo-1-piperidynyloksyl
DNP <sub>sens</sub>	– dynamiczna polaryzacja jądrowa na powierzchni
CE	– efekt krzyżowy
TM	– efekt mieszania termicznego
SE	– efekt ciała stałego
hPHIP	– polaryzacja indukowana uwodornieniem parawodem
SABRE	– wzmocnienie sygnału przez odwracalną wymianę
INEPT	– wzmocnienie detekcji jader niskocząsteczkowych poprzez przeniesienia polaryzacji jądrowej.
EGFR	– receptor nabłonkowy czynnika wzrostu naskórka
EGFR <sup>vIII</sup>	– wariant III mutacji receptora nabłonkowego czynnika wzrostu naskórka

## WPROWADZENIE

Jednym z głównych czynników mających wpływ na postępy w nauce oraz rozwój przemysłu i medycyny jest dostęp do odpowiednich metod analitycznych, które szybko dostarczą możliwie jak najbardziej wyczerpujących informacji na temat badanego układu. Wśród najważniejszych technik analitycznych należy wyróżnić szczególnie te, które opierają się na metodach elektrochemicznych, chromatograficznych i spektroskopowych [1]. Warto przy tym zaznaczyć, że w analityce stosuje się różne kombinacje powyższych metod, gdyż są one źródłem informacji, których nie można otrzymać, stosując każdą z nich oddzielnie, a także ułatwiają ustalenie korelacji pomiędzy zgromadzonymi danymi. Bardzo dobre rezultaty przynosi np. połączenie metod chromatograficznych ze spektrometrią mas i metodami spektroskopii optycznej [2].

Wiele metod analitycznych jest opartych na zjawisku magnetycznego rezonansu jądrowego - NMR (ang. Nuclear Magnetic Resonance) [3, 4], które jest szeroko wykorzystywane do pomiarów w fazie ciekłej oraz do kompleksowych badań struktury ciała stałego [5]. Za pomocą NMR możliwa jest analiza zarówno uporządkowanych jak i nieuporządkowanych amorficznych struktur krystalicznych [5-7]. Ponadto NMR pozwala na uzyskanie wyczerpującej charakterystyki układów ciekłokrystalicznych [8]. Co więcej, również cząsteczki chemiczne w stanie gazowym mogą być obiektem obszernych badań NMR [9].

Ilość i rodzaj informacji, jakich może dostarczać NMR, są imponujące. W kilku zdaniach można przedstawić jedynie bardzo wąski zarys jego zastosowań. W ciekłym NMR, bez wątpienia, do najcenniejszych informacji można zaliczyć te dotyczące struktury układów molekularnych [4, 10]. Chodzi nie tylko o określenie w jakiej kolejności połączone są ze sobą atomy, ale również o ustalenie ich wzajemnego przestrzennego rozmieszczenia. NMR może również dostarczyć pośrednio informacji o chiralności badanych układów. W tym kontekście warto wspomnieć, że niedawno przewidziano teoretycznie możliwość wykorzystania tej techniki do bezpośredniego określania typu chiralności [11]. Precyzyjne dane pozwalające na szczegółowe ustalenie struktury indywidualnych cząsteczek można otrzymać zarówno dla małych cząsteczek chemicznych [4], jak i bardzo złożonych biomolekuł, takich jak enzymy czy rybosomy [7, 10, 12, 13]. NMR ciekłych kryształów może dostarczyć informacji na temat ułożenia względem siebie poszczególnych cząsteczek oraz ich konformacji [8], natomiast NMR ciała stałego - ssNMR (ang. solid-state NMR) jest źródłem wiedzy o strukturze i geometrii cząsteczek w strukturach krystalicznych, szklach i różnego typu polimerach [5, 14]. W kontekście ssNMR warto z kolei wspomnieć o jego możliwym połączeniu z obliczeniami kwantowo-mechanicznymi [15]. Kombinacja ta w wielu przypadkach pozwala bowiem na bardzo szczegółową analizę struktury i własności kryształu [16, 17]. NMR pozwala również badać szeroko pojętą dynamikę molekuł [18, 19]. W szczególności dotyczy to dokładnego monitorowania różnego typu procesów wymiany

chemicznej [20]. Jest znakomitym narzędziem do badania wewnątrzcząsteczkowej dynamiki molekularnej, pozwalającym na wyznaczenie parametrów kinetycznych i termodynamicznych dla dynamiki różnych grup wewnątrz cząsteczki [21, 22], umożliwiając badanie nawet subtelnych efektów kwantowych z nią związanych, takich jak rotacja grupy metylowej czy dynamika wodorków niektórych metali przejściowych (np. niobu) [18]. Ostatecznie NMR pozwala również na analizę ruchów translacyjnych (dyfuzji) różnych indywiduów chemicznych [3, 23, 24]. Obrazowanie przy pomocy magnetycznego rezonansu jądrowego - MRI (ang. Magnetic Resonance Imaging) pozwala na uzyskanie informacji na temat budowy wnętrza różnych obiektów, w tym organizmów żywych [25]. MRI to jedna z obecnie najważniejszych medycznych metod diagnostycznych, która jest mało lub całkowicie nieinwazyjna dla ludzkiego organizmu [26].

Wyszczególnienie rozlicznych możliwości i zalet NMR może prowadzić do wniosku, że jego stosowanie nie wiąże się z żadnymi ograniczeniami. Pomimo wszechstronności i uniwersalności aparatura do badań NMR nie jest jednak tak powszechna jak aparaty chromatograficzne, spektrofotometry spektroskopii światła widzialnego, bliskiego ultrafioletu i bliskiej podczerwieni - UV-Vis (ang. Ultraviolet-Visible), czy inne urządzenia analityczne. Wynika to z faktu, iż NMR charakteryzuje się, w przeciwieństwie do innych komercyjnych technik analitycznych, bardzo niską czułością pomiarową [27-29]. Stanowi to zasadnicze ograniczenie zastosowań NMR oraz generuje istotne problemy z szerokim wykorzystaniem tej techniki [30, 31].

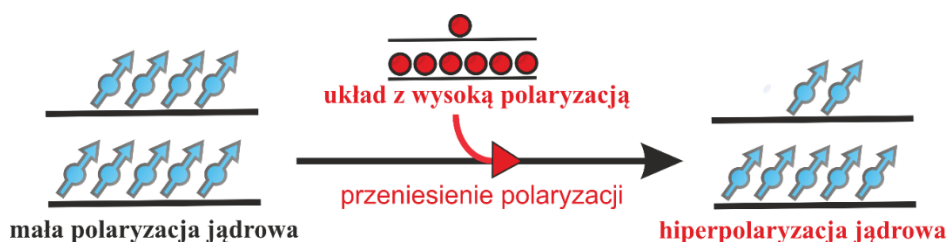
## 1. CZUŁOŚĆ NMR – POLARYZACJA JĄDROWA

W metodach spektroskopowych intensywność rejestrowanego sygnału jest proporcjonalna do różnicy obsadzenia poziomów energetycznych, z którymi związane jest powstawanie danego sygnału. Różnica ta jest określana jako polaryzacja. W spektroskopii NMR obsadzenie poziomów energetycznych, opisane przez rozkład Boltzmana, jest niemalże takie samo, co jest przyczyną niskiej polaryzacji rzędu  $10^{-6}$  [32]. W konsekwencji sygnał NMR jest bardzo słaby i trudny do detekcji. Wymagana jest precyzyjna stabilizacja statycznego pola magnetycznego, co jest dość trudne i kosztowne. Elektronika, która generuje i odbiera sygnał NMR, musi być bardzo precyzyjna, co oczywiście również podnosi koszty produkcji i serwisowania aparatury. Jest zatem całkowicie zrozumiałe, że poprawa czułości NMR była i wciąż jest jednym z głównych nurtów badań wielu naukowców na całym świecie [27-29, 33, 34]. Spośród najważniejszych rozwiązań tego problemu, należy wymienić, zastosowanie magnesów nadprzewodzących, które pozwalają osiągnąć silniejsze statyczne pole magnetyczne [28, 31]. Należy też wspomnieć o zastosowaniu coraz bardziej precyzyjnej elektroniki, która odpowiedzialna jest za generowanie i odbieranie sygnału NMR – na przykład, zmiany konstrukcyjne wprowadzane w cewkach pomiarowych [35, 36]. W kontekście rozwiązań aparaturowych należy wyróżnić zastosowanie układów elektronicznych pracujących

w warunkach kriogenicznych, w których termiczne szумы elektroniki są zminimalizowane [29, 33]. Oprócz rozwiązań czysto technicznych jest również wiele metod usprawnień przetwarzania sygnału NMR, które pozwalają uzyskać widma NMR lepszej jakości w krótszym czasie, a tym samym metody te można pośrednio rozpatrywać jako te, które pozwalają poprawić czułość NMR [37, 38]. Szczegółowy opis dyskusji na temat powyższych rozwiązań technicznych i metodologii można znaleźć w wielu pracach przeglądowych [28, 29, 33, 34]. W niniejszym tekście skupimy się natomiast na poprawie czułości NMR z wykorzystaniem metod hiperpolaryzacji jądrowej [39, 40].

## 2. HIPERPOLARYZACJA

Jak już wcześniej wspomniano, w odniesieniu do innych technik spektroskopowych polaryzacja w NMR jest wyjątkowo mała. Porównując pod tym względem inne metody pomiarowe zauważyć można, że spektroskopia UV-Vis daje możliwość uzyskania najwyższej polaryzacji, gdzie tylko jeden poziom energetyczny, lub inaczej – stopień swobody, jest obsadzony. Z mniejszymi wartościami polaryzacji mamy do czynienia w przypadku spektroskopii podczerwieni - IR (ang. Infrared), rotacyjnej i elektronowego rezonansu paramagnetycznego - EPR (ang. Electron Paramagnetic Resonance). Jednak nawet polaryzacja EPR (czyli polaryzacja związana z elektronowymi stopniami swobody) jest o około dwa rzędy wielkości większa niż polaryzacja jądrowa. W tym miejscu należy zwrócić uwagę na pewien ważny aspekt. Mianowicie poziomy energetyczne związane z różnymi stopniami swobody w cząsteczce nie są od siebie całkowicie niezależne, co wynika z podstawowych zasad mechaniki kwantowej. Mówiąc wprost: konsekwencją tego, że stopnie swobody oddziałują na siebie nawzajem, jest to, że zmiana w obsadzeniu jednego rodzaju stopni swobody może wpływać na obsadzenie innych poziomów energetycznych. Oznacza to, że wysoką polaryzację związaną z innymi stopniami swobody można wykorzystać, aby zwiększyć polaryzację jądrową. Metoda oparta na przeniesieniu polaryzacji ze stopni swobody, na których jest ona duża, na jądrowe spinowe stopnie swobody nazywana jest hiperpolaryzacją jądrową. Jej ogólny schemat został przedstawiony poniżej (Rysunek 1) [27, 28, 34, 39].



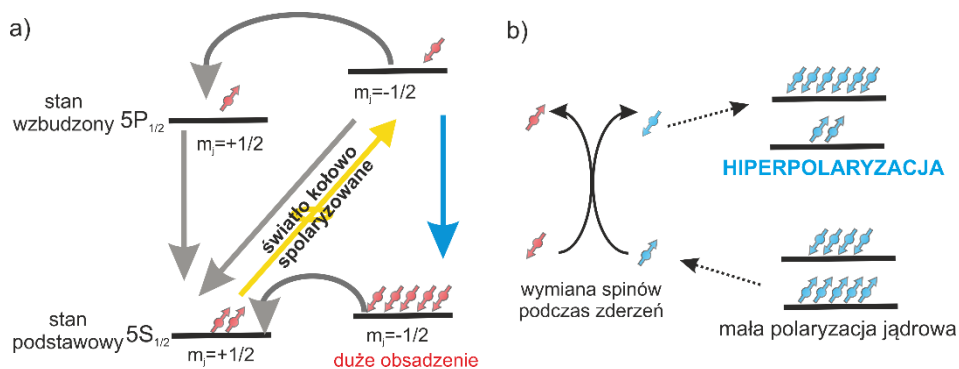
Rysunek 1. Schemat ogólny hiperpolaryzacji jądrowej

Figure 1. The general scheme of nuclear hyperpolarization

## 2.1. HIPERPOLARYZACJA GAZÓW SZLACHETNYCH – SEOP I MEOP

Metodami, w których wykorzystuje się transfer polaryzacji związany z elektronowymi stopniami swobody, są metody hiperpolaryzacji gazów szlachetnych: pompowanie optyczne z wymianą spinu - SEOP (ang. Spin Exchange Optical Pumping) i pompowanie optyczne z wymianą metastabilności - MEOP (ang. Metastability Exchange Optical Pumping) [41-43]. Podstawy fizykochemiczne metody SEOP przedstawimy krótko w odniesieniu do układu z użyciem gazowego  $^{87}\text{Rb}$  w obecności odpowiedniego gazu szlachetnego, który chcemy zhiperpolaryzować (np. ksenonu  $^{129}\text{Xe}$ ) oraz dodatkowego gazu, który spełnia funkcje gazu rozcieńczającego (np.  $\text{N}_2$ ). Zasadniczym etapem hiperpolaryzacji SEOP jest pompowanie optyczne (Rysunek 2) gazu metalu alkalicznego za pomocą światła kołowo spolaryzowanego o odpowiedniej długości fali, która w przypadku  $^{87}\text{Rb}$  wynosi 710 nm. Pompowanie to prowadzi do wzbudzenia  $^{87}\text{Rb}$  ze stanu  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$  do stanu  $5P_{1/2} (mJ = -1/2)$  (Rysunek 2). Układ ze wzbudzonego stanu może wracać bezpośrednio do stanu  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$  oraz poprzez przeniesienie do stanu  $5P_{1/2} (mJ = -1/2)$ , który następnie wraca do  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$ . Bezpośrednia droga powrotu jest dominująca. Wzbudzony atom rubidu może także przechodzić w stan  $5S_{1/2} (mJ = -1/2)$ . Przejście to jest około dwa razy mniej wydajne niż przejście do stanu wyjściowego. Z tego stanu możliwe jest przejście do stanu wyjściowego  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$ . Jednak pod względem szybkości proces ten jest wolniejszy niż proces przechodzenia ze stanu  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$  do  $5P_{1/2} (mJ = +1/2)$ . Zatem ciągle wzbudzanie stanu  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$  będzie prowadziło do coraz większego obsadzenia stanu  $5S_{1/2} (mJ = -1/2)$ . Manipulując odpowiednimi warunkami pompowania optycznego, możemy doprowadzić do sytuacji, w której obsadzenie stanu  $5S_{1/2} (mJ = -1/2)$  będzie znacząco większe niż obsadzenie stanu  $5S_{1/2} (mJ = +1/2)$ . W efekcie otrzymujemy wysoką polaryzację spinów jądrowych. Polaryzacja ta może zostać przeniesiona na spiny jądrowe gazu szlachetnego w trakcie zderzeń atomów rubidu z atomami gazu szlachetnego (czyli zderzeń dwucząsteczkowych binarnych). Do przeniesienia polaryzacji może dochodzić także poprzez zderzenia między atomami  $^{87}\text{Rb}$ , gazu szlachetnego oraz gazu rozcieńczającego (czyli zderzenia trójcząsteczkowe, które są jednak mniej prawdopodobne niż zderzenia dwóch cząsteczek). Procedura hiperpolaryzacji MEOP jest nieco inna, jednak jej podstawy fizyczne są właściwie bardzo podobne do SEOP. W MEOP również wykorzystuje się pompowanie optyczne, w trakcie którego uzyskuje się polaryzację elektronową [43-45]. W MEOP optycznie pompuje się bezpośrednio atomy gazu szlachetnego - można powiedzieć, że w przypadku MEOP atomy gazu szlachetnego spełniają rolę atomów gazów metali alkalicznych w SEOP. Wzbudzone atomy gazu kolidują następnie z niewzbudzonymi atomami gazu szlachetnego i ostatecznie uzyskuje się wysoką polaryzację jądrową. Rodzaj jąder możliwych do zhiperpolaryzowania metodą MEOP ogranicza się na chwilę obecną wyłącznie do  $^3\text{He}$ .



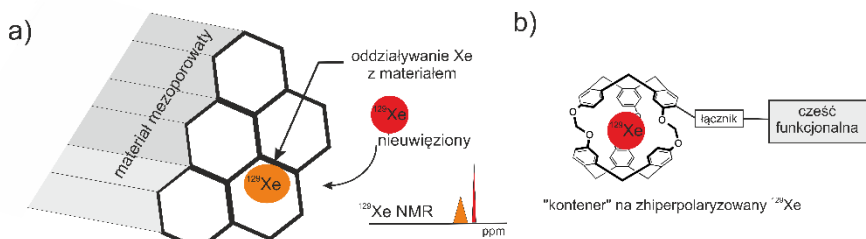


Rysunek 2. Schemat ogólny SEOP dla  $^{87}\text{Rb}$ ; a) poziomy energetyczne dla  $^{87}\text{Rb}$  przy optymalnym dostarczaniu gazu – strzałki reprezentują możliwe przejścia pomiędzy poziomami energetycznymi; b) schemat przeniesienia wysokiej polaryzacji ze stopnia swobody spinu elektronowego na stopień swobody spinu jądrowego w gazie szlachetnym.

Figure 2. general scheme of SEOP with  $^{87}\text{Rb}$  a) the energy levels of  $^{87}\text{Rb}$  and the optical pumping of the  $^{87}\text{Rb}$  gas; the arrows display the possible transitions between appropriate energy levels b) the transfer of high polarization, which is stored on the electron spin degree of freedom to the nuclear spin degree of freedom of an appropriate noble gas

Istnieją dwie główne dziedziny zastosowania zhiperpolaryzowanych gazów szlachetnych [42, 46, 47]. Pierwsza związana jest z ich wykorzystaniem w chemii i do badań materiałowych, natomiast druga to diagnostyka medyczna. Jeśli chodzi o ten pierwszy obszar, pomimo swojej obojętności chemicznej gazy te mogą oddziaływać z różnymi indywidualami chemicznymi. Oddziaływanie to można mierzyć zmianą przesunięcia chemicznego gazu szlachetnego i w ten sposób otrzymywać informacje o badanym układzie. Spośród gazów szlachetnych ksenon  $^{129}\text{Xe}$  ma największe znaczenie analityczne, gdyż zmiany jego przesunięcia chemicznego na skutek oddziaływań są największe. Jedną z grup substancji chemicznych, która była intensywnie badana zhiperpolaryzowanym  $^{129}\text{Xe}$  NMR, są różnego typu materiały mezoporowate (Rysunek 3a), wykorzystywane w katalizie [41, 48, 49]. Takim przykładem jest choćby charakteryzacja zeolitów, np. ich nukleacja, oraz materiałów mezoporowatych wykonanych technologią firmy Mobile - MCM (ang. Mobil Composition of Matter) i amorficznych materiałów mezoporowatych opracowanych na Uniwersytecie Kalifornijskim w Santa Barbara - SBA (ang. Santa Barbara Amorphous) [47, 50]. Innym przykładem materiałów mezoporowatych, które były badane za pomocą  $^{129}\text{Xe}$  NMR, są szkielety metaloorganiczne – MOF (ang. Metal-Organic Framework) [51, 52].  $^{129}\text{Xe}$  może być również wykorzystany do badania różnych cząsteczek chemicznych w cieczy [53, 54]. Rozpuszczony w cieczy gaz doświadcza oddziaływań z różnymi indywidualami chemicznymi, np. z różnego typu kationami lub biomolekułami, co sprawia, że jego przesunięcie chemiczne ulega zmianie. Przykładem takich zastosowań jest badanie cieczy jonowych, w których  $^{129}\text{Xe}$  NMR może badać oddziaływania z kationami [53]. Bardzo ciekawym rozwiązaniem poszerzającym możliwości analityczne zastosowania  $^{129}\text{Xe}$  jest zamykanie go w odpowiednim kryptandzie – związku organicznym o silnych właściwościach chelatujących (Rysunek 3b) [55]. Kryptand może posiadać różnego

rodzaju grupy funkcyjne umożliwiające konkretne zastosowania biologiczne i chemiczne. W rezultacie zhiperpolaryzowany  $^{129}\text{Xe}$  w kryptandzie z grupami karboksylowymi mógł zostać wykorzystany jako sensor zmian pH [56].



Rysunek 3. a) wykorzystanie oddziaływania hiperpolaryzowanego Xe z powierzchnią do badania materiałów mezoporowatych; b) funkcjonalizacja zhiperpolaryzowanego Xe

Figure 3. a) the utilization of interaction between hyperpolarized Xe with the surface for the characterization of mesoporous materials; b) the functionalization of hyperpolarized Xe

Hiperpolaryzacja gazów szlachetnych ma istotne znaczenie w obrazowaniu MRI, w którym to zhiperpolaryzowane gazy wykorzystywane są jako kontrasty MRI w pulmonologii, w badaniu układu oddechowego [57, 58]. Chemiczna inertność gazów szlachetnych jest ich zaletą w tej metodzie obrazowania, gdyż oznacza małą toksyczność i znikome interakcje z badanym organizmem. W obszarze MRI główne znaczenie ma  $^{129}\text{Xe}$ , jakkolwiek badania z wykorzystaniem  $^3\text{He}$  również są prowadzone [46]. Trzeba w tym miejscu podkreślić, że o ile takie jądra jak  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , a nawet  $^{15}\text{N}$  mogą być wykorzystane w MRI w badaniach organów składających się z fazy skondensowanej, takich jak mózg czy układ krwionośny, o tyle w przypadku układu oddechowego zastosowanie powyższych jąder jest ograniczone.

Obszar wykorzystania gazów zhiperpolaryzowanych, zwłaszcza  $^{129}\text{Xe}$  NMR, jest bardzo szeroki. Szczegółowe informacje na ten temat można znaleźć w różnych artykułach przeglądowych, przede wszystkim poświęconych bezpośrednio zhiperpolaryzowanym gazom szlachetnym [46, 49, 50].

## 2.2. HIPERPOLARYZACJA CIDNP

Inną ważną metodą hiperpolaryzacji jądrowej, która również wykorzystuje dużą polaryzację elektronową jest chemicznie indukowana dynamiczna polaryzacja jądrowa - CIDNP (ang. Chemical Induced Dynamic Nuclear Polarization) [59-61]. W cieczy efekt CIDNP został niezależnie zaobserwowany przez dwie grupy badaczy: Bargona z Fisherem i Warda z Lawlerem [62]. Od tego czasu zauważono wiele wariantów CIDNP, a jednym z nich jest cieczowy photo-CIDNP, w której wysoka polaryzacja jądrowa jest indukowana reakcją fotochemiczną [61, 63]. Photo-CIDNP może występować w również w ciele stałym [64].

Pierwsze opisy mechanizmów CIDNP w cieczy wiązały ten efekt z dynamiczną polaryzacją jądrową - DNP (ang. Dynamic Nuclear Polarization), który opiera się na efekcie Overhausera - NOE (ang. Nuclear Overhauser Effect) [65, 66]. Wiele prac eksperymentalnych było jednak niezgodne z powyższym modelem powstawania CIDNP [61]. Innym wytłumaczeniem efektu CIDNP, które jest dziś powszechnie akceptowane, jest oddziaływanie spinów jądrowych z elektronową parą rodnikową - RPM (ang. Radical Pair Mechanism) [61]. Mianowicie, reakcja chemiczna może prowadzić do rozerwania wiązania chemicznego (R1-R2), które oczywiście w bardzo przybliżony sposób można traktować jako układ dwóch elektronów, których spiny są sparowane. Oznacza to, że całkowity ich spin wynosi zero. Po rozerwaniu wiązania chemicznego mamy dwa centra rodnikowe - parę rodnikową (R1', R2'). W układzie takim spiny elektronowe nie są już sparowane i ich suma wynosi 1. Mamy zatem do czynienia ze stanem trypletowym. Stan trypletowy wpływa na spiny jądrowe. Szczegółowe odniesienie do literatury związanej z tym elementem mechanizmu CIDNP można znaleźć w pracach przeglądowych [61, 64]. Jedną z istotnych konsekwencji tego oddziaływania są zmiany w obsadzeniach energetycznych poziomów jądrowych, co może prowadzić do zwiększenia polaryzacji jądrowej. Skutkiem tego jest wzmocnienie sygnału NMR cząsteczki, która powstaje w wyniku rekombinacji pary rodnikowej. Opisany powyżej mechanizm jest dominujący w cieczy. Szczegółowy przebieg CIDNP może zależeć od wielu czynników. Ogromny wpływ na to ma choćby sposób w jaki generowana jest para rodnikowa. Dobrym przykładem tego zjawiska jest indukowanie CIDNP światłem (photo-CIDNP) [60, 63]. W tym wariantcie CIDNP, zwiększenie polaryzacji jądrowej jest konsekwencją cyklu skomplikowanych reakcji chemicznych i fotochemicznych. Najważniejszą sekwencją tego cyklu jest fotochemiczne wzbudzenie cząsteczki fotouczulacza, która inicjuje następne etapy CIDNP. Jednym z najczęściej wykorzystywanych fotouczulaczy jest flawina. Cząsteczka ta po wzbudzeniu światłem niebieskim przechodzi najpierw do wzbudzonego stanu singletowego, który następnie w dużej części przechodzi do długożyjącego stanu trypletowego. Ponadto odznacza się bardzo dużym powinowactwem elektronowym i może „zabierać” elektrony innym cząsteczkom chemicznym, które mają niski potencjał jonizacji. Konsekwencją transferu elektronu z cząsteczki do flawiny jest wytworzenie pary rodnikowej, która indukuje zmiany polaryzacji jądrowej. W ciele stałym efekt photo-CIDNP jest również indukowany powstawaniem pary rodnikowej, jednak mechanizm oddziaływania spinów elektronowych nie jest oparty o sprzężenia spin-orbita, ale o mechanizmy mieszania trójspinowego - TSM (ang. Three-Spin Mixing) i zaniku różnicowego - DD (ang. Differential Decay) [64]. Opis powyższego zjawiska wychodzi poza ramy tego artykułu, lecz możliwe jest znalezienie wielu prac przeglądowych, które dokładnie dyskutują mechanizmy CIDNP w fazie stałej [61, 64].

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w cieczy CIDNP jest bezpośrednio związane z reakcjami rodnikowymi. Tym samym CIDNP umożliwia badanie tego typu reakcji [59, 67]. Już sama obserwacja efektu CIDNP świadczy o tym, że reakcja chemiczna lub jakiś jej etap przebiega w sposób rodnikowy. Najlepszym przykładem analizy tego typu reakcji są badania nad samym mechanizmem RPM, które w dużej części dotyczyły dokładnego ustalenia poszczególnych etapów tworzenia się różnych indywiduów chemicznych. Bardzo ważnym obszarem zastosowań cieczonego photo-CIDNP jest hiperpolaryzacja białek [59, 60, 67]. Należy jednak zwrócić uwagę, że właściwie tylko histydyna, tryptofan i tyrozyna mogą być hiperpolaryzowane w cząsteczce białka, gdyż aminokwasy te mogą brać udział w reakcjach par rodnikowych, które są indukowane poprzez zastosowanie tzw. fotouczulaczy [60]. Trzeba też zazna-

czyć, że aby doszło do hiperpolaryzacji któregoś z trzech ww. aminokwasów, musi mieć do nich dostęp fotouczulacz - co jest możliwe tylko dla aminokwasów znajdujących się na zewnątrz białka.

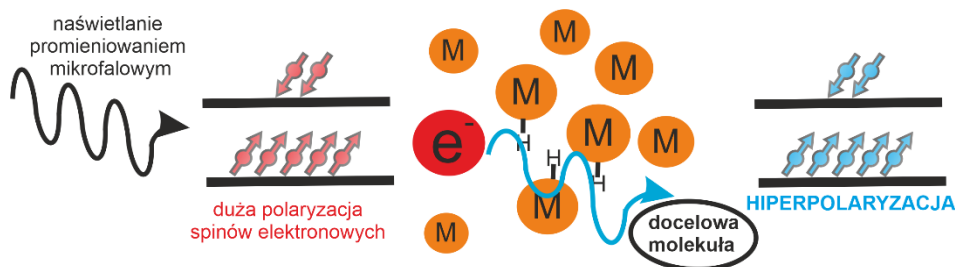
W ciele stałym photo-CIDNP wykorzystywany jest również do badań tworzenia się par rodnikowych i przebiegu reakcji chemicznych w ciele stałym [64]. Badania te w wielu wypadkach dotyczą bardzo ważnych układów molekularnych. W szczególności, w ciele stałym metoda photo-CIDNP wykorzystywana jest do badania centrów aktywnych w układach, które są odpowiedzialne za konwersję energii słonecznej [64]. Na przykład photo-CIDNP jest wygodnym narzędziem do badania kofaktorów fotosyntetycznych w ich naturalnym środowisku. Warto podkreślić, że wzmocnienie sygnału  $^{13}\text{C}$  NMR takich układów molekularnych może być na tyle duże, że analiza widma  $^{13}\text{C}$  ciała stałego pozwala na wgląd w strukturę kofaktorów nawet z rozdzielczością atomową [64, 68].

### 2.3. HIPERPOLARYZACJA DNP

Polaryzację niesparowanych elektronów wykorzystuje się również w metodzie dynamicznej polaryzacji jądrowej - DNP (ang. Dynamic Nuclear Polarization) [40, 69, 70]. DNP została przewidziana teoretycznie przez Overhausera w metalach, a następnie potwierdzona eksperymentalnie w metalicznym litie, oraz ciekłym amoniaku w którym był rozpuszczony metal alkaliczny [71]. Mechanizm DNP jest skomplikowany i zależy od wielu czynników, takich jak na przykład faza, w której prowadzi się hiperpolaryzację, wielkość pola magnetycznego, temperatura [71-74]. W cieczy mechanizmem odpowiedzialnym za DNP jest efekt Overhausera [75] i dlatego cieczone DNP często określane też jest skrótem Overhauser DNP (ODNP) [72]. W dużym skrócie w ODNP kluczową rolę odgrywa naświetlanie próbki częstością radiową, dobraną tak, aby uzyskać nierównowagową polaryzację elektronową w cząsteczce rodnika, którym może być na przykład cząsteczka zawierająca grupę nitroksylową ( $>\text{N-O}$ ). Wysoka polaryzacja elektronów rodnika indukuje w konsekwencji wysoką polaryzację jądrową w innej cząsteczce chemicznej. Transfer polaryzacji jest możliwy właśnie dzięki efektowi Overhausera, który w tym wypadku polega na oddziaływaniu poprzez przestrzeń spinów jądrowych hiperpolaryzowanej cząsteczki ze spinami elektronowymi rodnika. Szczegółowy opis zjawiska i mechanizmu ODNP można znaleźć w wielu opracowaniach [71, 72].

W ciele stałym, jako źródło niesparowanych elektronów, również używa się cząsteczek organicznych będących rodnikami (np. jednym z najczęściej wykorzystywanych rodników jest TEMPO – rodnik 2,2,6,6-tetrametylo-1-piperydinyloksyloxy). Rodniki razem z cząsteczkami, które mają ulec hiperpolaryzacji, są zamrażane w matrycy składającej się z różnego rodzaju rozpuszczalników organicznych – najczęściej polialkoholi (często wykorzystuje się glicerynę). Naświetlanie promieniowaniem mikrofalowym o częstości zbliżonej do częstości rezonansowej spinów elektronowych rodnika indukuje przeniesienie polaryzacji z elektronów na jądra innych cząsteczek, które są zamrożone w matrycy razem z rodnikami (Rysunek 4). Przeniesienie polaryzacji w powyższych warunkach następuje poprzez tzw. efekt krzyżowy - CE (ang. Cross Effect), mieszanie termiczne - TM (ang. Thermal Mixing) lub tzw. efekt ciałostałowy –

SE (ang. Solid Effect). Mechanizm DNP został krótko przedstawiony na przykładzie DNP w ciele stałym na Rysunku 4.



Rysunek 4. Przykład hiperpolaryzacji DNP w niskich temperaturach, z zastosowaniem wysokich pól magnetycznych w macierzy zawierającej rodniki oraz jeszcze nie zhiperpolaryzowane cząsteczki  
 Figure 4. The example of DNP at low temperatures, at high magnetic fields in the matrix with radicals and would-be-hyperpolarized molecules

W tym momencie należy zwrócić uwagę na pewien istotny element. Związek hiperpolaryzowany w ciele stałym może bowiem być równocześnie w tej fazie badany. Możliwy jest też scenariusz (Rysunek 5b), w którym hiperpolaryzacja wytwarzana jest w ciele stałym, ale po procedurze transferu polaryzacji próbka zostaje rozpuszczona i wykorzystana do badań w ciekowym NMR. Takie podejście jest często stosowanym wariantem, który nazywany jest w literaturze jako dDNP (ang. Dissolution Dynamic Nuclear Polarization). Należy wyraźnie podkreślić, że dDNP nie może być utożsamiane z ODNP, w którym hiperpolaryzację prowadzi się w cieczy w temperaturze pokojowej.

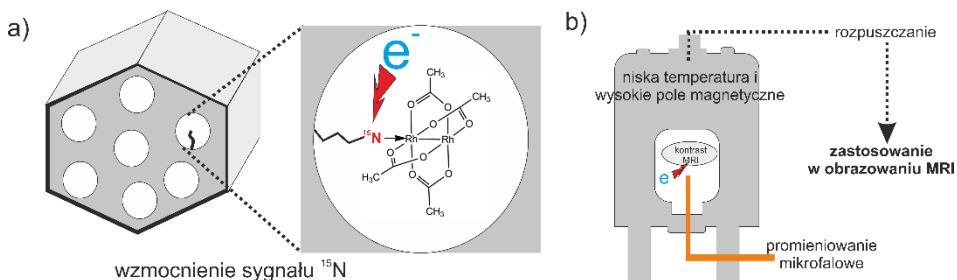
W kwestii obszaru zastosowań ODNP, to jest on znacznie mniejszy niż w przypadku hiperpolaryzacji DNP w ciele stałym. Niemniej jednak warto wymienić kilka ważnych przykładów jego wykorzystania. Jednym z nich jest hiperpolaryzacja wody, która następnie może zostać wykorzystana w MRI [72, 76]. Metoda ODNP może być również wykorzystana do badania dynamiki cząsteczek rozpuszczalnika, gdyż przekłada się ona bezpośrednio na efekt ODNP. W powyższym kontekście, warto też wspomnieć o wykorzystaniu ODNP do badania wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczką rodnika, a rozpuszczalnikiem. Bardziej wyczerpujące zestawienie zastosowań ODNP można znaleźć w pracy przeglądowej Ravera [72].

DNP NMR posiada szczególnie duży potencjał do badania układów molekularnych w ciele stałym. Jego zastosowania można podzielić na dwa obszary: pierwszy to badanie biomolekuł i układów biologicznych, natomiast drugi koncentruje się na badaniach różnego typu materiałów, nanomateriałów i katalizatorów ze szczególnym uwzględnieniem badania ich powierzchni [69, 77-80].

Spektrum układów o znaczeniu biologicznym, których strukturę i funkcjonowanie udało się lepiej zrozumieć dzięki DNP NMR, jest bardzo duże. Obejmuje ono różnego typu białka, np. membranowe [81] czy globularne [82], oraz białka siatkówki oka, takie jak rodopsyna kanałowa [83]. Oprócz tego, DNP NMR pozwoliło również znacząco pogłębić

wiedzę na temat struktur biologicznych zbudowanych z kwasów rybonukleinowych. Jest także bardzo intensywnie wykorzystywane do badania różnego typu procesów zachodzących w żywych komórkach [77, 84]. Dzięki DNP NMR można zidentyfikować bowiem wiele ważnych metabolitów, a nawet ilościowo monitorować wchłanianie substancji aktywnej leku do komórki [85].

W cieple stałym DNP ssNMR wykorzystywany jest do badania różnego rodzaju katalizatorów homo i heterogenicznych, polimerów, których badanie standardowym ssNMR byłoby bardzo czasochłonne, lub wręcz niemożliwe [86]. W szczególności, bardzo ważne jest zastosowanie DNP do badania struktury i własności powierzchni. Podejście to nazywane jest w literaturze DNPsens (ang. Dynamic Nuclear Polarisation Surface Enhanced) [87, 88]. Wzmocnienie sygnału indywidualów chemicznych osadzonych lub immobilizowanych na powierzchni jest na tyle wydajne, że umożliwia uzyskanie widma ciała stałego NMR, którego interpretacja pozwala na szczegółowy wgląd w strukturę powierzchni, np. rodzaj koordynacji [87, 89-91]. Przykładowo, hiperpolaryzacja DNP pozwoliła na rejestrację widm  $^{15}\text{N}$  (przy naturalnej zawartości izotopu  $^{15}\text{N}$ ) układów katalitycznych, w których katalitycznie aktywny układ molekularny był zakotwiczony na powierzchni materiału mezoporowatego zmodyfikowanego linkerem posiadającym terminalny atom azotu (Rysunek 5a) [92].



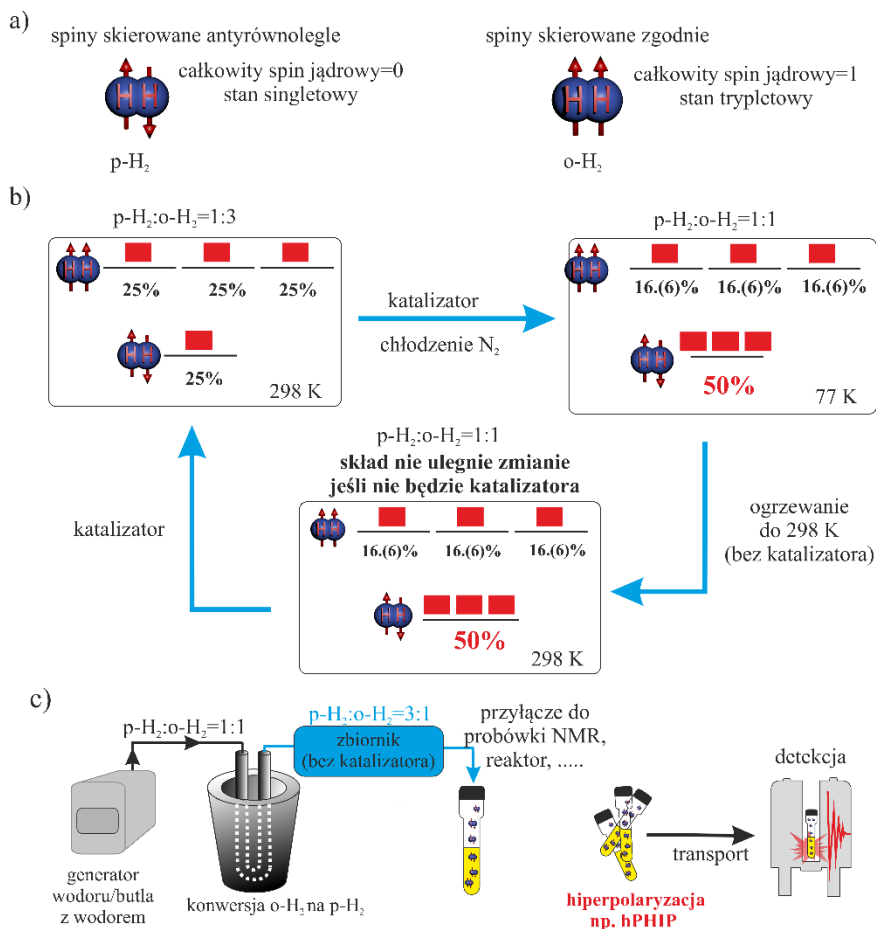
Rysunek 5. Przykładowe zastosowania DNP; a) schemat badania powierzchni z wykorzystaniem DNP b) wytwarzanie hiperpolaryzowanych środków kontrastowych do MRI

Figure 5. The exemplary applications of DNP: a) a surface investigation via DNPsens a) the production of hyperpolarized contrast agents for MRI

Metoda dDNP jest obecnie również intensywnie wykorzystywana do hiperpolaryzacji związków chemicznych, które mogą być użyte jako kontrasty w MRI (Rysunek 5b) [40, 73]. Jednym z najprostszych, ale jednocześnie najważniejszych układów, które udało się zhiperpolaryzować, jest woda [93, 94]. Wśród związków, których hiperpolaryzacja DNP jest również intensywnie badana, znajdują się kwas pirogronowy i jego pochodne [95]. Kwas pirogronowy jest jedną z cząsteczek, która pojawia się w wielu bardzo ważnych procesach biochemicznych, np. cyklu Krebsa [96, 97]. Zhiperpolaryzowany kwas pirogronowy może zostać wykorzystany do śledzenia procesów wtórnych, w których partycypuje, a w szczególności do obserwacji ich dysfunkcji, związanych z poważnymi chorobami nowotworowymi lub metabolicznymi [95].

## 2.4. PHIP: hPHIP I SABRE

Jedną z najbardziej obiecujących metod hiperpolaryzacji jest wzmocnienie sygnału parawodem PHIP (ang. Parahydrogen Induced Polarization) [98-102]. Metoda ta opiera się na własnościach cząsteczki wodoru, która może występować w postaci dwóch izomerów spinowych: ortowodoru i parawodoru [103]. W cząsteczce ortowodoru spiny protonów są skierowane zgodnie i całkowity spin jądrowy jest równy 1 – jest to zatem trypletowy stan jądrowy (Rysunek 6a). W parawodorze spiny skierowane są antyrównoległe, czyli całkowity spin jądrowy jest równy 0 – jest to stan singletowy. Izomery spinowe orto-i parawodoru mają różne własności fizykochemiczne, takie jak współczynnik absorpcji czy ciepło właściwe [103, 104].



Rysunek 6. a) izomery spinowe cząsteczki wodoru; b) konwersja izomerów spinowych cząsteczki wodoru, a skład mieszaniny gazowego wodoru w różnych warunkach c) praktyczny schemat przeprowadzenia i wykorzystania konwersji orto/para

Figure 6. a) two spin isomers of hydrogen molecule b) the conversion of the spin isomers of the hydrogen molecule and the composition of the hydrogen gas mixture in different conditions c) the practical aspect of the orto/para conversion

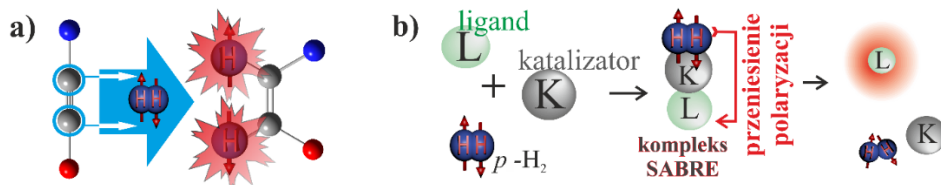
W warunkach równowagi termodynamicznej w temperaturze pokojowej mieszanina gazowego wodoru zawiera 75% ortowodoru i 25% parawodoru (Rysunek 6b). Można więc powiedzieć, że na każdym poziomie energetycznym jest około 25% odpowiedniego izomeru. W trakcie schładzania mieszaniny udział parawodoru stopniowo wzrasta, jednak pod warunkiem, że w układzie znajduje się odpowiedni katalizator (np. węgiel aktywny), który będzie katalizował przejście między obiema formami [105, 106]. Bez niego konwersja izomeru orto-w para- i odwrotnie nie jest możliwa, gdyż jest to przejście ze stanu singletowego w trypletowy. Wzbogacanie mieszaniny w izomer parajwygodniej zrealizować poprzez jej ochłodzenie wraz z katalizatorem w ciekłym azocie, do temperatury około 77 K [107]. W takich warunkach, po ustaleniu równowagi termodynamicznej, mieszanina zawiera równe ilości orto- i parawodoru. W literaturze mieszaninę tę często określa się jako „parawodór” [108] i do celów niniejszego artykułu także będziemy używać tego pojęcia w ww. znaczeniu. O ile mieszanina wodoru w temperaturze pokojowej nie reprezentowała niczego szczególnego z punktu widzenia polaryzacji jądrowej, gdyż każdy poziom był tak samo obsadzony (25%), o tyle mieszanina z 50-procentową zawartością parawodoru jest już dużo bardziej interesująca. W takiej sytuacji bowiem poziom energetyczny związany z izomerem para- obsadzony jest w 50%, podczas gdy każdy z trzech poziomów orto- już tylko w 16%. Porównując zatem jeden poziom orto- z obsadzeniem poziomu para-, obserwujemy bardzo dużą polaryzację jądrową. Pomimo, że polaryzacja ta dotyczy poziomów energetycznych, na których jeden z izomerów jest związany ze stanem niemagnetycznym, polaryzacja ta może zostać wykorzystana do wzmocnienia sygnału NMR innych cząsteczek w tzw. PHIP. Możliwe są dwa warianty tego typu hiperpolaryzacji: hPHIP (ang. hydrogenable (w niektórych pracach można spotkać hydrogenative zamiast hydrogenable) Parahydrogen Induced Polarization) - Rysunek 7a [98, 100-102, 108] i SABRE (ang. Signal Amplification by Reversible Exchange) - Rysunek 7b [99, 109, 110].

Według scenariusza hPHIP hiperpolaryzacja jest transferowana do innej cząsteczki poprzez katalityczne uwodornienie (Rysunek 6a i 7a) nienasyconego wiązania węgiel-węgiel. Jako katalizator można zastosować katalizator Wilkinsona [98] - **kat. I** (Schemat 1a) lub jego bardziej wydajne modyfikacje **kat. II** (Schemat 1a) [111]. W uwodornianym substracie sygnały protonów pochodzących od przyłączonego parawodoru są wzmocnione. Teoretycznie możliwe jest wzmocnienie nawet  $10^5$  krotne. Hiperpolaryzacja z protonów może się rozprzestrzeniać spontanicznie na dalsze części cząsteczki poprzez stałe sprzężenia spin-spin [108]. Polaryzacja może również zostać przeniesiona na inne jądra przez zastosowanie odpowiednich sekwencji impulsów. W szczególności wykorzystuje się sekwencje, które oparte są na metodzie wzmocnienia detekcji niskoczułych jąder – INEPT (ang. Insensitive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer) [108].

W roku 2009 odkryta została inna metoda wzmocnienia sygnału NMR parawodorem – SABRE [99]. Jej koncepcja (Rysunek 7a) jest bardzo prosta i polega na utworzeniu kompleksu pomiędzy cząsteczką parawodoru, odpowiedniego katalizatora (obecnie najczęściej stosuje się katalizatory oparte na ligandach N-heterocyklicznych [112] np. **kat. IV**, który często w literaturze SABRE nazywany jest Ir-IMes [113] - Schemat 2) oraz molekułą, którą chcemy zhiperpolaryzować (ligand). W kompleksie tym



następuje przeniesienie polaryzacji z cząsteczki parawodoru do ligandu [109, 110, 114]. Następnie kompleks się rozpada. Uwolniony ligand jest już jednak zhiperpolaryzowany.



Rysunek 7. Schematy ogólne przedstawiające: a) polaryzację parawodorem poprzez uwodornienie b) wzmocnienie sygnału zachodzące dzięki odwracalnej wymianie

Figure 7. The general scheme of a) hydrogenable Parahydrogen Induced Polarization and b) Signal Amplification by Reversible exchange

#### 2.4.1. Zastosowanie hPHIP

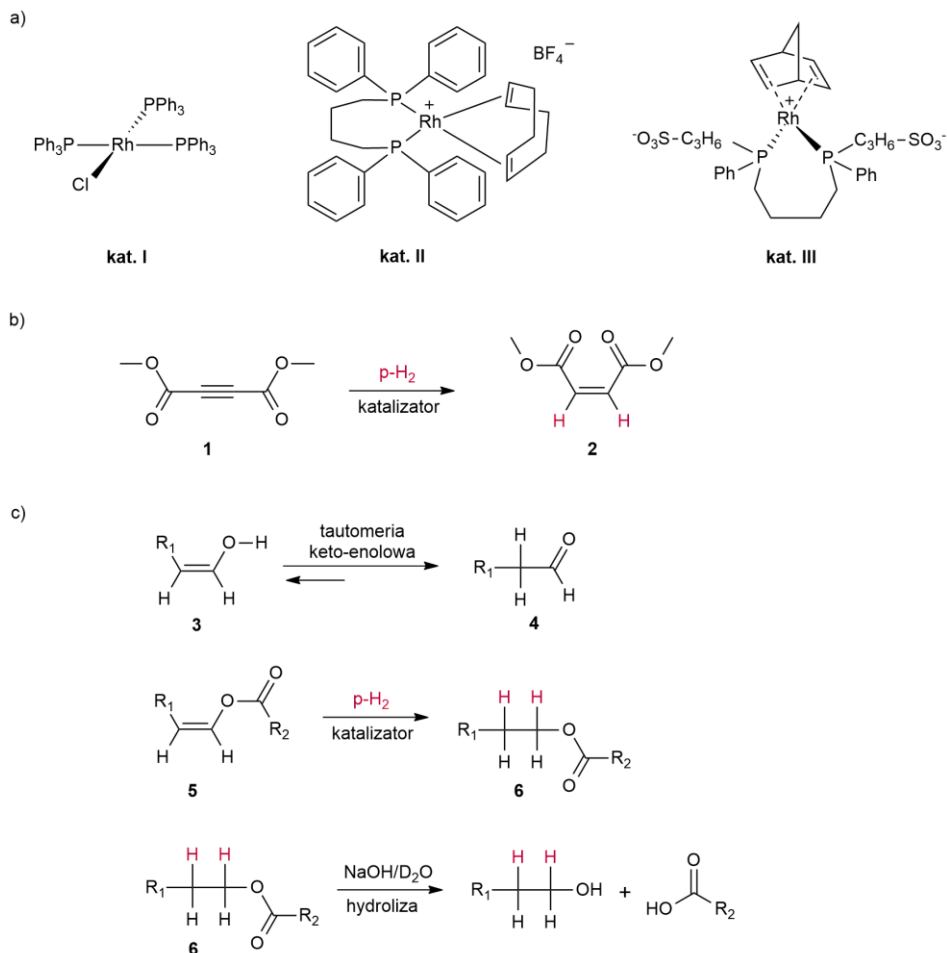
W metodzie hPHIP kluczową rolę odgrywa katalizator [111, 112, 115, 116]. Cykl katalityczny uwodornienia obejmuje zazwyczaj kilka etapów, w których tworzone są różnego rodzaju przejściowe kompleksy katalizatora z wodorem i uwodornianą cząsteczką [108]. Są to zazwyczaj indywidua krótko żyjące, a ich stężenie jest bardzo małe. Jednak sygnały NMR tych stanów przejściowych mogą być bardzo silnie wzmocnione i dzięki temu przejściowe indywidua chemiczne mogą zostać zidentyfikowane metodą NMR w cyklu katalitycznym, co nie jest wykonalne przy użyciu klasycznej metody NMR [108, 117]. Warto tutaj podkreślić, że indywidua chemiczne pojawiające się w trakcie cyklu katalitycznego są w wielu przypadkach wodorkami odpowiedniego metalu. Jest to bardzo ważne z analitycznego punktu widzenia, gdyż sygnały jąder wodoru, które są przyłączone bezpośrednio do metalu, znajdują się z reguły w zakresie od 0 do -40 ppm (głównie od -10 do -30 ppm). Zatem sygnały wodorkowe charakteryzują się dużą dyspersją przesunięć chemicznych i znajdują się w zakresie, w którym nie ma innych sygnałów. Znacznie ułatwia to interpretację widm i szczegółową identyfikację cząsteczek, które przejściowo powstają w trakcie cyklu katalitycznego uwodornienia. Innymi jądrami, które mają również duże znaczenie, są jądra <sup>31</sup>P znajdujące się w wielu ligandach katalizatorów metaloorganicznych (np. katalizator Wilkinsona) wykorzystywanych do uwodornienia. Dzięki powyższemu hPHIP był i nadal jest ważnym narzędziem badania mechanizmów reakcji uwodornienia [108]. Jednym z przykładów, w których zastosowanie hiperpolaryzacji hPHIP umożliwiło szczegółowy wgląd w cykl katalityczny, jest uwodornienie za pomocą wspomnianego katalizatora Wilkinsona oraz różnych jego zmodyfikowanych wariantów [108, 118, 119].

hPHIP stanowi również wygodne narzędzie do generowania zhiperpolaryzowanych cząsteczek, które mogą być następnie wykorzystane w MRI [57,120]. Warto w tym miejscu wskazać na pewnego rodzaju przewagę hPHIP nad innymi metodami zwiększenia czułości do celów MRI, w postaci niższych kosztów aparatury i oprzyrządowania w porównaniu z aparaturą stosowaną do innych typów hiperpolaryzacji, zwłaszcza dDNP [107]. Dodatkowo aparatura hPHIP nie zajmuje tak

dużo miejsca, co może nie zawsze jest aż tak istotne, ale dzięki mniejszym rozmiarom można ją – w przeciwieństwie do aparatury dDNP – bardzo łatwo transportować.

Ważną grupę związków, dla których prowadzone są badania nad wykorzystaniem hPHIP w MRI, stanowią pochodne kwasów pirogronowego, mlekowego i fumarowego [121-123]. Pochodne te otrzymywane są z odpowiednich prekursorów w trakcie uwodornienia z użyciem p-H<sub>2</sub>. Na przykład diester metylowy kwasu acetylenokarboksylowego (Schemat 1b) był jedną z pierwszych i ważniejszych cząsteczek – ze względu na potencjalne znaczenie w analityce medycznej – dla której zostały przeprowadzone eksperymenty hPHIP. W trakcie hiperpolaryzacji związek ten został uwodorniony przez p-H<sub>2</sub> do kwasu fumarowego. Hiperpolaryzację <sup>1</sup>H przeniesiono następnie zmodyfikowaną sekwencją INEPT na jądra <sup>13</sup>C, które charakteryzują się czasem relaksacji podłużnej dłuższym niż jądra <sup>1</sup>H. W ten sposób uzyskany <sup>13</sup>C-zhiperpolaryzowany produkt został wykorzystany w angiografii naczyń krwionośnych [124].

Ciekawym przykładem cząsteczki, którą również udało się zhiperpolaryzować, jest niewątpliwie etanol [125]. Oczywiście najwygodniejszą drogą do otrzymania zhiperpolaryzowanego etanolu byłoby uwodornienie alkoholu winylowego **3** (Schemat 1c). Alkohol winylowy znajduje się jednak w równowadze tautomerycznej z aldehydem octowym **4** (Schemat 1c), która jest bardzo silnie przesunięta w stronę aldehydu. Konieczne zatem stało się zastosowanie innego podejścia, opartego na estrze alkoholu winylowego **5** (Schemat 1c), łatwo dostępnego i którego synteza jest znana. Mianowicie ester ten uwodorniono parawodorem, otrzymując zhiperpolaryzowany octan etylu **6** (Schemat 1c), który następnie zhydrolizowano do etanolu w warunkach zasadowych. Sygnały otrzymanego etanolu były nadal wzmocnione. Powyższy przykład nie tylko potwierdza możliwość prowadzenia reakcji chemicznych na cząsteczkach zhiperpolaryzowanych, ale również świadczy o możliwości dalszej obserwacji wzmocnienia sygnałów dla uzyskanych w wyniku tych działań produktów. Należy podkreślić, że hPHIP nie może być stosowany w przypadku hiperpolaryzacji związków nie posiadających w swej strukturze układów nienasyconych. Fakt ten stanowi istotne ograniczenie w przypadku hiperpolaryzacji biomolekuł nie posiadających w swej strukturze wiązań wielokrotnych. Częściowym rozwiązaniem tego problemu jest funkcjonalizacja związku fragmentem molekularnym, z nienasyconym wiązaniem węgiel-węgiel. W ten sposób można wprowadzić hiperpolaryzowalność hPHIP do tak ważnych molekuł jak aminokwasy i oczywiście układów z nich zbudowanych np. oligopeptydów [126–128].



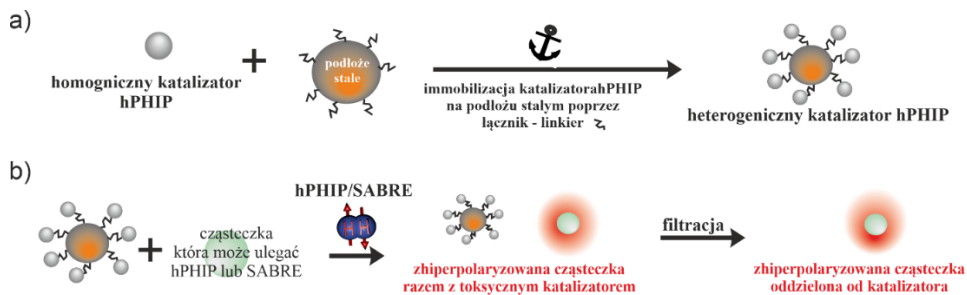
Schemat 1. a) przykładowe katalizatory hPIP b) p-H<sub>2</sub> uwodornienie pochodnej kwasu acetylenodikarbosylogowego c) hiperpolaryzacja alkoholu etylowego

Scheme 1. a) exemplary hPIP catalysts b) the p-H<sub>2</sub> hydrogenation of the acetylenedicarboxylic derivative c) the hyperpolarization of ethanol

Hiperpolaryzacja odpowiedniego układu molekularnego, który posiada własności biologiczne lub inertne, jest pierwszym podstawowym elementem warunkującym zastosowanie hPIP w badaniach żywych organizmów. Jednak nie mniej ważne jest przeprowadzenie hiperpolaryzacji w taki sposób, aby cząsteczka znajdowała się w rozpuszczalniku biokompatybilnym. W tym kontekście hiperpolaryzacja w wodzie znajduje się w centrum zainteresowania. Standardowe katalizatory do hPIP, takie jak katalizator Wilkinsona i jego modyfikacje, są jednak w wodzie nierozpuszczalne. Ich hydrofilowość można znacząco poprawić poprzez wprowadzenie do ich struktury odpowiednich fragmentów hydrofilowych [129]. Stosując to podejście, otrzymano kilka aktywnych katalizatorów rozpuszczalnych w wodzie (np. **kat. III** z hydrofilowymi

grupami  $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{SO}_3^-$ , Schemat 1a) [112, 130, 131]. Ich efektywność jest jednak mniejsza w porównaniu z aktywnością katalizatorów wykorzystywanych w fazach organicznych. Jest to spowodowane kilkoma czynnikami. Jednym z nich jest mniejsza rozpuszczalność wodoru w wodzie w porównaniu z rozpuszczalnikami organicznymi [132, 133]. Woda charakteryzuje się również większym współczynnikiem lepkości, co utrudnia procesy mieszania.

Hiperpolaryzacja przeprowadzona w biokompatybilnych rozpuszczalnikach nie eliminuje problemu rozdzielenia toksycznego katalizatora od zhiperpolaryzowanej cząsteczki. Jednym z podejść, które rozwiązuje lub minimalizuje ten problem, jest heterogenizacja homogenicznych katalizatorów hPHIP (Rysunek 8a i 8b) [115, 116, 134]. Pierwszym heterogenicznym katalizatorem, który posiadał aktywność hPHIP, był katalizator Wilkinzona, zakotwiczony na powierzchni nanocząstek  $\text{SiO}_2$  [135, 136]. Obserwacja hPHIP z wykorzystaniem katalizatora heterogenicznego zaowocowała wzrostem zainteresowania środowiska naukowego zagadnieniem heterogenicznych katalizatorów hPHIP. Zaprezentowano wiele hPHIP aktywnych katalizatorów heterogenicznych, w których wykorzystano różne metody heterogenizacji na różnych podłożach stałych. Okazało się również, że efekt hPHIP może być obserwowany z wykorzystaniem różnego typu nanocząstek metalicznych [137]. W kontekście katalizatorów heterogenicznych warto także zwrócić uwagę na pewną ich niepożądaną własność, która nazywa się przeciekaniem (ang. leaking) [138]. Osadzone na podłożu stałym centrum katalityczne może się od tego podłoża „odczepiać” i przenikać do roztworu, przy czym struktura odczepiona od podłoża stałego nie będzie mogła zostać odfiltrowana. Zatem po odsączeniu roztwór będzie zabrudzony indywidualami chemicznymi, które z reguły są toksyczne (zawierają metale przejściowe). Jest więc rzeczą oczywistą, że proces przeciekania musi zostać wyeliminowany lub zminimalizowany do poziomu akceptowalnego w badaniach *in vivo* na organizmach żywych. Nie będzie zatem zaskoczeniem, że część badań nad konstrukcją heterogenicznych katalizatorów hPHIP była poświęcona minimalizacji przeciekania oraz rozwojowi metodologii, która może być pomocna w badaniu przeciekania [115, 138]. Wydaje się, że zrozumienie tego mechanizmu wymaga przede wszystkim znajomości struktury molekularnej zakotwiczenia na podłożu stałym. Tego typu charakterystyki można dokonać ciałoślawymi metodami NMR. Za ich pomocą można w dokładny sposób scharakteryzować np. zakotwiczenie grupy linkera z grupą  $-\text{Si}(\text{OEt})_3$ , która wiąże się do powierzchni  $\text{SiO}_2$  podłoża heterogenicznego (np. nanocząstek  $\text{SiO}_2$  lub materiałów mezoporowatych opartych na  $\text{SiO}_2$ ) [139, 140]. Z kolei ssNMR pozwala bardzo dokładnie charakteryzować koordynację linkerów do centrów metalicznych. W szczególności bardzo pomocny jest tu  $^{31}\text{P}$  ssNMR, który informuje, czy atom fosforu z linkera został skoordynowany z metalem [139].



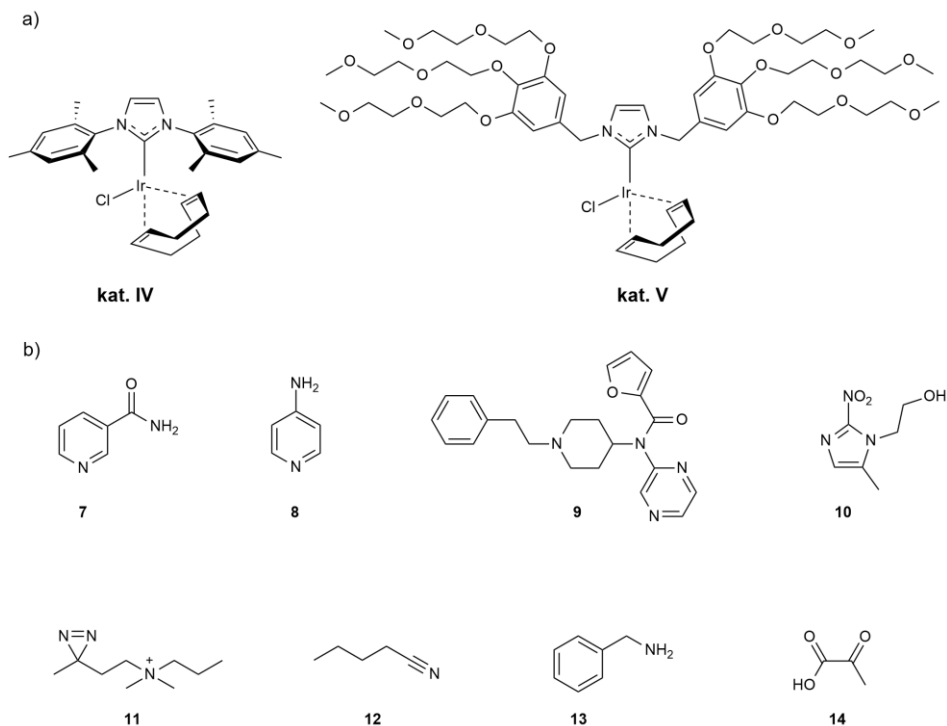
Rysunek 8. a) heterogenizacja homogenicznego katalizatora hPHIP; b) schemat ogólny hiperpolaryzacji przez heterogeniczny katalizator hPHIP oraz jego oddzielenie od hiperpolaryzowanych cząsteczek

Figure 8. a) the heterogenization of hPHIP homogeneous catalyst b) the general scheme of hyperpolarization via heterogenous hPHIP catalyst and its separation from the hyperpolarized molecules

### 2.4.2. Zastosowanie SABRE

Metoda SABRE ułatwia monitorowanie reakcji chemicznych w których tworzony jest labilny kompleks SABRE [109, 114]. Dzięki temu można krok po kroku śledzić mechanizmy chemiczne powstawania i rozpadu tego kompleksu. Poznanie takich mechanizmów jest ważne dla lepszego zrozumienia chemii metali przejściowych, w szczególności chemii katalizatorów irydowych z ligandami N-heterocyklicznymi. Badania dotyczące kinetyki i termodynamiki powstawania omawianego kompleksu SABRE z różnymi ligandami dostarczyły informacji na temat wielu zależności [109]. W szczególności interesującymi okazały się badania z zastosowaniem dwóch ligandów, z których jeden pełnił funkcję modulującą centrum irydowe w taki sposób, aby koordynacja drugiego liganda była jak najbardziej korzystna dla przeniesienia polaryzacji [112, 141, 142].

Podobnie jak w przypadku hPHIP, jednym z najważniejszych potencjalnych zastosowań SABRE jest obszar diagnostyki medycznej. SABRE wydaje się bardzo wygodnym narzędziem do generowania związków kontrastowych dla MRI [120]. Główne czynniki sprawiające, że metoda ta jest niezwykle interesująca w tym przedmiocie, zostały już wspomniane przy okazji omawiania efektu hPIHP – jest to przede wszystkim kwestia kosztów i aparatury, której budowa jest podobna jak w przypadku generowania hPHIP [107, 120]. Dodatkowym atutem SABRE jest to, że struktura chemiczna liganda przed hiperpolaryzacją i po niej jest taka sama, zatem jego właściwości biologiczne nie są modyfikowane przez reakcje chemiczne zachodzące w trakcie hiperpolaryzacji.

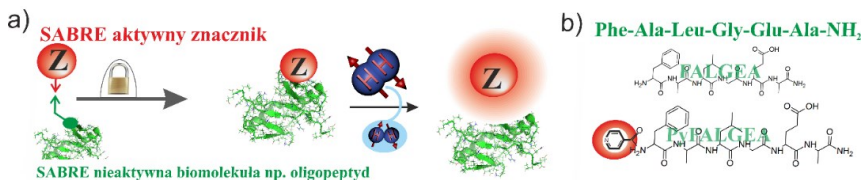


Schemat 2. a) katalizatory SABRE b) przykładowe SABRE-aktywne molekuly o znaczeniu biologicznym  
 Scheme 2. a) SABRE catalysts b) biorelevant SABRE-active molecules

Do tej pory udało się przeprowadzić hiperpolaryzację metodą SABRE na dość dużym spektrum biologicznie aktywnych cząsteczek. Na przykład, jedną z pierwszych i ważniejszych aktywnych biomolekuł był amid kwasu nikotynowego **7**, (Schemat 2b) składnik witamin B3, dla którego można otrzymać wzmocnienie sygnału jąder  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  oraz  $^{15}\text{N}$  ze szkieletu pirydynowego [143-147]. W kontekście ewentualnego zastosowania **7** jako kontrastu MRI hiperpolaryzacja karbonylowego atomu węgla pozostaje w centrum zainteresowania, ponieważ czas relaksacji tego typu węgla jest długi. Inną substancją biologicznie aktywną jest prosta pochodna pirydyny zwana 4-aminopirydyną **8** (Schemat 2b). Związek ten jest parasympatikomimetykiem działającym na układ nerwowy. Stosowany jest obecnie w lekach na stwardnienie rozsiane – poprawia samodzielną mobilność pacjentów. Hiperpolaryzacja tego związku koncentrowała się głównie na wzmocnieniu sygnału  $^{15}\text{N}$  z pierścienia heterocyklicznego. Bardziej „skomplikowaną” cząsteczką którą można SABRE zhiperpolaryzować jest mirfentanil **9** (Schemat 2b), który jest pochodną fentanylu (opioide około 50 - 100 razy silniejszy niż morfina) i wykazuje się selektywnością w stosunku do receptorów  $\mu$ -opiodowych [148]. Warto również wspomnieć o opisanym w kilku pracach wzmocnieniu SABRE układów heterocyklicznych zawierających pierścień imidazolowy. Zwłaszcza SABRE  $^{15}\text{N}$  tego związku jest interesujące w kontekście wykorzystania przesunięcia chemicznego w zhiperpolaryzowanym imidazolu do określania wartości pH [149]. Przykładem może

być pochodna nitroimidazolu – metroimidazol **10** (Schemat 2b), który poza właściwościami charakterystycznymi dla wielu antybiotyków może być potencjalnym kontrastem magnetycznego rezonansu jądrowego. Hiperpolaryzacja tego związku była dyskutowana w kilku pracach, które głównie skupiały się na wzmocnieniu sygnału  $^{15}\text{N}$  [150-152]. Innym przykładem układu heterocyklicznego, który może być SABRE hiperpolaryzowany jest pochodna diazyryny **11** (Schemat 2b) [153]. Diazyryny pod wpływem światła przekształcają się w karbeny, które następnie mogą tworzyć wiązanie kowalencyjne i przyłączyć się do innej cząsteczki, która ma znaczenie biologiczne. Ta własność diazyryn jest wykorzystywana w badaniu różnych procesów biochemicznych [154]. Labilny kompleks SABRE może być jednak tworzony także z ligandami niearomatycznymi. Przykładami są acetonitryl i jego większe homologi (np. butylonitryl **12**, Schemat 2b) – azot acetonitrylu może oddziaływać z centrum irydowym w kompleksie SABRE [155]. Ponadto aminy, np. butyloamina **13** (Schemat 2b) i amoniak również tworzą labilne kompleksy SABRE, w których dochodzi do transferu polaryzacji [156, 157]. Hiperpolaryzacja amin jest przy tym dość istotna, gdyż mogą one zostać wykorzystane do wzmocnienia sygnału innych związków. Mianowicie zhiperpolaryzowane protony aminowe mogą ulegać wymianie z mobilnymi protonami, w szczególności pochodzącymi z grup -OH. Powyższe podejście pozwoliło np. na hiperpolaryzację cukrów [158]. Wykazano ponadto, że przy zastosowaniu odpowiedniej cząsteczki blokującej jedną sferę koordynacyjną atomu irydu w kompleksie SABRE, hiperpolaryzacji mogą również ulegać ligandy typu dwukleszczowego, posiadające dwa donorowe atomy tlenu, takie jak kwas pirogronowy **14** (Schemat 2b) [141, 159]. Spektrum biologicznie aktywnych układów, które można zhiperpolaryzować SABRE, jest dużo większe i obejmuje również bardziej skomplikowane układy molekularne [160–162]. Na przykład najbardziej skomplikowaną strukturalnie biomolekułą, którą zhiperpolaryzowano w SABRE, jest – według naszej najlepszej wiedzy – pirydyłowa (Py) pochodna oligopeptydu FALGEA [163]. Sama FALGEA wiąże się selektywnie do zmutowanego (w wariacie III) receptora naskórkowego czynnika wzrostu – EGFRvIII (ang. Epidermal Growth Factor Receptor Variant III) [164]. Nie wiąże się ona natomiast do „zdrowego” EGFR. Selektywne wiązanie się FALGEA do EGFRvIII zostało wykorzystane do identyfikacji mutacji EGFRvIII, która jest związana z obecnością nowotworu. W tym kontekście hiperpolaryzacja FALGEA jest jak najbardziej uzasadniona, gdyż mogłaby zostać użyta do detekcji i badania mutacji EGFRvIII. Jednak sama FALGEA nie posiada odpowiedniego centrum, które mogłoby się koordynować do atomu irydu. Aby aktywować SABRE w FALGEA zastosowano metodę znakowania SABRE (Rysunek 9). W metodzie tej do cząsteczki SABRE nieaktywnej przyłączany jest fragment SABRE aktywny, którym jest fragment pirydynowy, i w ten sposób biologicznie aktywna cząsteczka może przejawiać wzmocnienie sygnału. Istotnym jednak jest fakt, że w ten sposób w znakowanej molekułe hiperpolaryzacji ulega jedynie znacznik, natomiast kwestia przeniesienia polaryzacji na inne fragmenty cząsteczki wymaga jeszcze dalszych badań. Warto też wspomnieć, że w trakcie badań nad hiperpolaryzacją tego oligopeptydu udało się wyznaczyć czynniki strukturalne, które są istotne dla wydajnego przebiegu hiperpolaryzacji. Przykładowo zauważono, że obecność fenyloalaniny obok pierścienia pirydyny utrudnia tworzenie labilnego kompleksu SABRE, co obniża efektywność hiperpolaryzacji. Wykazano jednak, że użycie kataliza-

tora, który oferuje więcej miejsca wokół centrum metalicznego, a zatem posiadającego mniejszą zawadę steryczną atomu irydu, ułatwia hiperpolaryzację.



Rysunek 9. a) schemat ogólny znakowania SABRE; b) oligopeptyd FALGEA i jego znakowanie SABRE, zachodzące pod wpływem PyFALGEA aktywnej SABRE

Figure 9. a) The general scheme of SABRE labelling approach b) The FALGEA oligopeptide and its SABRE labelling, which provide SABRE active PyFALGEA

Podobnie jak w przypadku PHIP, istotnym nurtem badań w SABRE związanym z hiperpolaryzacją cząsteczek wykorzystywanych do zastosowań biomedycznych MRI są badania nad rozwojem hiperpolaryzacji w warunkach biozgodnych [57, 120]. Badania w tym nurcie obejmują m.in. syntezę katalizatorów, które będą aktywne w środowisku wodnym [112]. Jednym z warunków ich efektywnego działania jest ich rozpuszczalność. Do tej pory zsyntetyzowano kilka katalizatorów, które są rozpuszczalne w wodzie i mogą katalizować SABRE [165-168]. Rozpuszczalność udało się uzyskać poprzez wprowadzenie do ich struktury hydrofilowych fragmentów molekularnych - np. ugrupowań  $(-O-CH_2-CH_2-O-)_n$ , tak jak w **kat. V** (Schemat 2a). Aktywność tych katalizatorów we wspomnianym rozpuszczalniku polarnym jest jednak dużo mniejsza w porównaniu z hiperpolaryzacją prowadzoną w metanolu z wykorzystaniem standardowego katalizatora **kat. IV**.

Oprócz zdolności do hiperpolaryzacji w rozpuszczalnikach biokompatybilnych należy zwrócić uwagę jeszcze na inny aspekt. Hiperpolaryzowana cząsteczka musi być bowiem oddzielona od irydowego katalizatora. Jedno z rozwiązań tego problemu, podobnie jak w przypadku hPHIP, opiera się na wykorzystaniu katalizatorów heterogenicznych, które po zakończonym procesie hiperpolaryzacji mogą zostać oddzielone od zhiperpolaryzowanej cząsteczki poprzez filtrowanie. Strategie mające na celu uzyskanie aktywnego heterogenicznego katalizatora SABRE zostały zaprezentowane przez kilka grup badawczych [169-171]. Na przykład Shi zaprezentował podejście, które zakłada początkowe zakotwiczenie linkera z grupą pirydylową na nanocząsteczkach  $SiO_2$ , a następnie, wykorzystanie grupy pirydylowej do przykoordynowania centrum irydowego katalizatora zawierającego w swojej strukturze wspomniany metal. Okazało się, że w wyniku tego działania po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej nie udało się przeprowadzić hiperpolaryzacji uzyskanego w wyniku tego działania roztworu. Sugeruje to, że centra irydowe z katalizatora heterogenicznego nie przechodzą do fazy ciekłej. Niestety, porównując wydajność hiperpolaryzacji katalizatorów heterogenicznych z homogenicznymi, można oczywiście zauważyć, że te drugie są dużo bardziej wydajne, co jest faktem powszechnie znanym w katalizie. W powyższym kontekście, ciekawym rozwiązaniem wydaje się odwrócenie procedury



heterogenizacji [172-174]. Polega ona na początkowym prowadzeniu hiperpolaryzacji w układzie homogenicznym. Następnie do roztworu dodaje się ciało stałe, które wiąże homogeniczny katalizator irydowy. Mogą to być np. nanocząstki  $\text{SiO}_2$  z linkerem z grupami -SH oraz -S-, które wydają się najbardziej optymalne do szybkiego przyłączenia katalizatora homogenicznego do powierzchni ciała stałego. Ostatecznie można szybko odfiltrować nanocząstki, które wylały katalizator homogeniczny, co w konsekwencji prowadzi do otrzymania roztworu zawierającego tylko zhiperpolaryzowane cząsteczki substratu.

W SABRE można również zaimplementować podejście separacji faz [174, 175]. W metodzie tej hiperpolaryzację prowadzi się najpierw w rozpuszczalniku organicznym nie mieszającym się z wodą. Może to być na przykład chloroform, który jest dobrym medium dla większości cząsteczek organicznych oraz katalizatorów używanych w SABRE. Następnie przeprowadza się ekstrakcję zhiperpolaryzowanej cząsteczki z rozpuszczalnika organicznego do fazy wodnej, oczywiście pod warunkiem, że zhiperpolaryzowana cząsteczka jest również rozpuszczalna w wodzie. Po zakończeniu ekstrakcji katalizator zostaje w fazie organicznej, a zhiperpolaryzowana cząsteczka jest obecna w wodzie. Powyższy schemat separacji faz można zintegrować z metodą odwróconej heterogenizacji [175]. W pierwszym etapie prowadzi się hiperpolaryzację w rozpuszczalniku organicznym. Następnie przeprowadza się heterogenizację katalizatora. Heterogenizacja eliminuje większość toksycznych centrów metalicznych poprzez ich związanie na powierzchni ciała stałego. Ostatecznie przeprowadza się ekstrakcję zhiperpolaryzowanej cząsteczki z układu organicznego, w którym ilość homogenicznego katalizatora jest już bardzo mała właśnie dzięki odwróconej heterogenizacji.

## UWAGI KOŃCOWE

Począwszy od pierwszych prac teoretycznych, które sugerowały istnienie zjawiska rezonansu jądrowego, poprzez jego eksperymentalne odkrycie, a skończywszy na współczesnym wykorzystaniu spektroskopii NMR, metodzie tej cały czas towarzyszy kwestia niskiej czułości. Dzięki ogromnemu nakładowi pracy włożonemu w przewyżnienie tego problemu NMR jest dziś powszechnie wykorzystywany w licznych gałęziach nauki, medycyny i przemysłu. Jego zastosowanie w wielu przypadkach jest jednak nadal trudne i niezmiernie kosztowne lub wręcz niemożliwe ze względu na niską czułość detekcji, co również pokazuje jak problem niskiej czułości jest nadal jednym z wiodących obszarów badawczych w NMR. Do bardzo skutecznych rozwiązań proponowanych w tym zakresie należą tzw. metody hiperpolaryzacji, które pozwalają wzmocnić sygnał NMR bardzo szerokiego spektrum indywidualów chemicznych – od gazów szlachetnych, poprzez proste cząsteczki, aż do dużo bardziej skomplikowanych układów molekularnych o istotnym znaczeniu biologicznym. Bez wątpienia badania nad poprawą czułości NMR metodami hiperpolaryzacji, będą nadal

intensywnie prowadzone, a dotyczy to przede wszystkim metod opartych na unikatowych własnościach izomeru spinowego cząsteczki wodoru – parawodorze.

### PODZIĘKOWANIE

Praca powstała w ramach grantu Narodowego Centrum Nauk UMO 2016/21/B/ST4/02162.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H. Gunzler, A. Williams, *Handbook of Analytical Techniques*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001.
- [2] S. Kromidas, *HPLC-MS Handbook for Practitioners*, WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2017.
- [3] R. Kimmich, *NMR: Tomography, Diffusometry, Relaxometry*, Springer Berlin, Heidelberg, 1997.
- [4] M. Elyashberg, *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2015, **69**, 88.
- [5] B. Reif, S. E. Ashbrook, L. Emsley, M. Hong, *Nat. Rev. Methods Prim.*, 2021, **1**, 2.
- [6] E. Skorupska, A. Jeziorna, S. Kazmierski, M. J. Potrzebowski, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 2014, **57–58**, 2.
- [7] T. Le Marchand, T. Schubeis, M. Bonaccorsi, P. Paluch, D. Lalli, A. J. Pell, L. B. Andreas, K. Jaudzems, J. Stanek, G. Pintacuda, *Chem. Rev.*, 2022, **122**, 9943.
- [8] V. Domenici, *Liq. Cryst. Today*, 2017, **26**, 2.
- [9] K. Jackowski, M. Jaszński, *Gas Phase NMR*, The Royal Society Of Chemistry, 2016.
- [10] K. Wüthrich, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2003, **42**, 3340.
- [11] P. Garbacz, J. Cukras, M. Jaszński, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 22642.
- [12] R. Nygaard, J. A. H. Romaniuk, D. M. Rice, L. Cegelski, *J. Phys. Chem. B*, 2017, **121**, 9331.
- [13] S. M. Lyons, D. Gudanis, S. M. Coyne, Z. Gdaniec, P. Ivanov, *Nat. Commun.*, 2017, **8**, 1127.
- [14] R. Zhang, T. Miyoshi, P. Sun, *NMR Methods for Characterization of Synthetic and Natural Polymers*, The Royal Society Of Chemistry, 2019.
- [15] D. L. Bryce, *IUCrJ* 2017, **4**, 350.
- [16] A. Mames, M. Pietrzak, P. Bernatowicz, A. Kubas, R. Luboradzki, T. Ratajczyk, *Chem. – A Eur. J.*, 2021, **27**, 16477.
- [17] P. Hodgkinson, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2020, **118–119**, 10.
- [18] S. Szymański, *Annu. Rep. NMR Spectrosc.*, 1998, **35**, 1.
- [19] J. Sandstrom, *Dynamic Nmr Spectroscopy*, Ademic Pr, 1983.
- [20] A. D. Bain, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2003, **43**, 63.
- [21] S. Kolehmainen, *Annu. Reports NMR Spectrosc.*, 2003, **49**, 1.
- [22] N. Piślewski, J. Tritt-Goc, M. Bielejewski, A. Rachocki, T. Ratajczyk, S. Szymański, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 2009, **35**, 194.
- [23] M. Urbańczyk, W. Koźmiński, K. Kazimierzczuk, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2014, **53**, 6464.
- [24] T. D. W. Claridge, *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*, Elsevier, 2009, 303.
- [25] P. C. Lauterbur, *Nature*, 1973, **242**, 190.
- [26] E. J. R. van Beek, C. Kuhl, Y. Anzai, P. Desmond, R. L. Ehman, Q. Gong, G. Gold, V. Gulani, M. Hall-Craggs, T. Leiner, C. C. T. Lim, J. G. Pipe, S. Reeder, C. Reinhold, M. Smits, D. K. Sodickson, C. Tempny, H. A. Vargas, M. Wang, *J. Magn. Reson. Imaging*, 2019, **49**, e14.
- [27] J. H. Lee, Y. Okuno, S. Cavagnero, *J. Magn. Reson.*, 2014, **241**, 18.

- [28] J.-H. Ardenkjaer-Larsen, G. S. Boebinger, A. Comment, S. Duckett, A. S. Edison, F. Engelke, C. Griesinger, R. G. Griffin, C. Hilty, H. Maeda, G. Parigi, T. Prisner, E. Ravera, J. van Bentum, S. Vega, A. Webb, C. Luchinat, H. Schwalbe, L. Frydman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 9162.
- [29] A. Naito, M. Ramamoorthy, *Structural Studies of Liquid Crystalline Materials Using Solid State NMR Technique. Thermotropic Liquid Crystal: Recent Advances*, Springer, 2007, 85.
- [30] M. S. Reisch, *Chem. Eng. News*, 2015, **93**, 19.
- [31] H. Schwalbe, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2017, **56**, 10252.
- [32] J. Keeler, *Understanding NMR Spectroscopy*, Wiley, 2010.
- [33] A. Webb, *Anal. Chem.*, 2012, **84**, 9.
- [34] A. Rahman, M. I. Choudhary, A. Wahab, *Solving Problems with NMR Spectroscopy*, Academic Press, Boston, 2016.
- [35] J. Anders, F. Dreyer, D. Krüger, I. Schwartz, M. B. Plenio, F. Jelezko, *J. Magn. Reson.*, 2021, **322**, 106860.
- [36] M. I. Newton, E. A. Breeds, R. H. Morris, *Electronics*, 2017, **6**, 89.
- [37] I. C. Felli, B. Brutscher, *ChemPhysChem* 2009, **10**, 1356.
- [38] K. Kazimierzczuk, V. Orekhov, *Magn. Reson. Chem.*, 2015, **53**, 921.
- [39] K. Münnemann, H. W. Spiess, *Nat. Phys.*, 2011, **7**, 522.
- [40] K. V Kovtunov, E. V Pokochueva, O. G. Salnikov, S. F. Cousin, D. Kurzbach, B. Vuichoud, S. Jannin, E. Y. Chekmenev, B. M. Goodson, D. A. Barskiy, I. V Koptuyug, *Chem. – An Asian J.*, 2018, **13**, 1857.
- [41] J. E. Roos, H. P. McAdams, S. S. Kaushik, B. Driehuys, *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, 2015, **23**, 217.
- [42] M. A. F. Hane, *Hyperpolarized and Inert Gas MRI*, Academic Press, 2016.
- [43] D. A. Barskiy, A. M. Coffey, P. Nikolaou, D. M. Mikhaylov, B. M. Goodson, R. T. Branca, G. J. Lu, M. G. Shapiro, V.-V. Telkki, V. V Zhivonitko, I. V Koptuyug, O. G. Salnikov, K. V Kovtunov, V. I. Bukhtiyarov, M. S. Rosen, M. J. Barlow, S. Safavi, I. P. Hall, L. Schröder, E. Y. Chekmenev, *Chemistry* 2017, **23**, 725.
- [44] M. Batz, P.-J. Nacher, G. Tastevin, *J. Phys. Conf. Ser.*, 2011, **294**, 12002.
- [45] A. Nikiel, T. Palasz, M. Suchanek, M. Abboud, A. Sinatra, Z. Olejniczak, T. Dohnalik, G. Tastevin, P.-J. Nacher, *Eur. Phys. J. Spec. Top.*, 2007, **144**, 255.
- [46] D. M. L. Lilburn, G. E. Pavlovskaya, T. Meersmann, *J. Magn. Reson.*, 2013, **229**, 173.
- [47] W. Zhang, S. Xu, X. Han, X. Bao, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 192.
- [48] A. Nossou, E. Haddad, F. Guenneau, A. Gédéon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2003, **5**, 4473.
- [49] M. Boveni, M. Mauri, R. Simonutti, *Appl. Sci.*, 2022, **12**, 3152.
- [50] B. Fan, S. Xu, Y. Wei, Z. Liu, *Magn. Reson. Lett.*, 2021, **1**, 11.
- [51] K. J. Ooms, R. E. Wasylshen, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2007, **103**, 341.
- [52] H. C. Hoffmann, M. Debowski, P. Müller, S. Paasch, I. Senkovska, S. Kaskel, E. Brunner, *Mater.*, 2012, **5**, 2537.
- [53] P. Morgado, K. Shimizu, J. M. S. S. Esperança, P. M. Reis, L. P. N. Rebelo, J. N. Canongia Lopes, E. J. M. Filipe, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, **4**, 2758.
- [54] C. R. Bowers, V. Storhaug, C. E. Webster, J. Bharatam, A. Cottone, R. Gianna, K. Betsey, B. J. Gaffney, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 9370.
- [55] J. Jayapaul, L. Schröder, *Mol.* 2020, 25, DOI 10.3390/molecules25204627.
- [56] E. Léonce, J.-P. Dognon, D. Pitrat, J.-C. Mulatier, T. Brotin, P. Berthault, *Chem. – A Eur. J.*, 2018, **24**, 6534.
- [57] P. Nikolaou, B. M. Goodson, E. Y. Chekmenev, *Chem. - Eur. J.*, 2015, **21**, 3156.
- [58] A. L. Kern, J. Vogel-Claussen, *Br. J. Radiol.*, 2018, **91**, 20170647.
- [59] T. V Leshina, A. I. Kruppa, M. B. Taraban, *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, 1999, 311.

- [60] L. T. Kuhn, in (Ed.: L.T. Kuhn), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013, pp. 229–300.
- [61] W. Köckenberger, J. Matysik, in (Eds.: J.C. Lindon, G.E. Tranter, D.W.B.T.-E. of S. and S. (Third E. Koppelaar), Academic Press, Oxford, 2017, pp. 156–162.
- [62] J. Bargon, *Helv. Chim. Acta*, 2006, **89**, 2082.
- [63] M. Goez, *Adv. Photochem.*, 1997, **23**, 63.
- [64] B. E. Bode, S. S. Thamarath, K. B. S. S. Gupta, A. Alia, G. Jeschke, J. Matysik, in (Ed.: L.T. Kuhn), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013, pp. 105–121.
- [65] F. J. Adrian, in (Eds.: L.T. Muus, P.W. Atkins, K.A. McLauchlan, J.B. Pedersen), Springer Netherlands, Dordrecht, 1977, pp. 369–381.
- [66] C. Richard, P. Granger, in (Eds.: C. Richard, P. Granger), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1974, pp. 7–22.
- [67] Y. Okuno, S. Cavagnero, *eMagRes* 2017, 283.
- [68] A. Diller, Alia, E. Roy, P. Gast, H. J. van Gorkom, J. Zaanen, H. J. M. de Groot, C. Glaubitz, J. Matysik, *Photosynth. Res.*, 2005, **84**, 303.
- [69] A. S. Lilly Thankamony, J. J. Wittmann, M. Kaushik, B. Corzilius, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2017, **102–103**, 120–195.
- [70] D. Kruk, *Understanding Spin Dynamics*, New York, 2015.
- [71] C. P. Slichter, *Reports Prog. Phys.*, 2014, **77**, 72501.
- [72] E. Ravera, C. Luchinat, G. Parigi, *J. Magn. Reson.* 2016, **264**, 78.
- [73] J. H. Ardenkjaer-Larsen, *J. Magn. Reson.* 2016, **264**, 3.
- [74] A. B. Barnes, G. De Paëpe, P. C. A. van der Wel, K.-N. Hu, C.-G. Joo, V. S. Bajaj, M. L. Mak-Jurkauskas, J. R. Sirigiri, J. Herzfeld, R. J. Temkin, R. G. Griffin, *Appl. Magn. Reson.*, 2008, **34**, 237.
- [75] A. G.-K. A. Ejchart, *NMR w Cieczkach - Zarys Teorii i Metodologii*, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa, 2004.
- [76] J. G. Krummenacker, V. P. Denysenkov, M. Terekhov, L. M. Schreiber, T. F. Prisner, *J. Magn. Reson.*, 2012, **215**, 94.
- [77] Ü. Akbey, H. Oschkinat, *J. Magn. Reson.*, 2016, **269**, 213.
- [78] S. Lange, W. T. Franks, N. Rajagopalan, K. Döring, M. A. Geiger, A. Linden, B.-J. van Rossum, G. Kramer, B. Bukau, H. Oschkinat, *Sci. Adv.*, 2016, **2**, e1600379.
- [79] S. Tanaka, in (Ed.: G.A.B.T.-A.R. on N.M.R.S. Webb), Academic Press, 2022, pp. 1–46.
- [80] L. Zhao, A. C. Pinon, L. Emsley, A. J. Rossini, *Magn. Reson. Chem.*, 2018, **56**, 583.
- [81] S. Y. Liao, M. Lee, T. Wang, I. V. Sergeev, M. Hong, *J. Biomol. NMR* 2016, **64**, 223.
- [82] A. König, D. Schölzel, B. Uluca, T. Viennet, Ü. Akbey, H. Heise, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 2019, **98**, 1.
- [83] J. Becker-Baldus, C. Bamann, K. Saxena, H. Gustmann, L. J. Brown, R. C. D. Brown, C. Reiter, E. Bamberg, J. Wachtveitl, H. Schwalbe, C. Glaubitz, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2015, **112**, 9896.
- [84] S. Narasimhan, S. Scherpe, A. Lucini-Paioni, J. van der Zwan, G. E. Folkers, H. Ovaas, M. Baldus, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2019, **58**, 12969.
- [85] A. Bertarello, P. Berruyer, M. Artelsmair, C. S. Elmore, S. Heydarkhan-Hagvall, M. Schade, E. Chiarparin, S. Schantz, L. Emsley, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**, 6734.
- [86] A. G. M. Rankin, J. Trébosc, F. Pourpoint, J.-P. Amoureux, O. Lafon, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 2019, **101**, 116.
- [87] W.-C. Liao, B. Ghaffari, C. P. Gordon, J. Xu, C. Copéret, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2018, **33**, 63.
- [88] A. J. Rossini, A. Zagdoun, M. Lelli, A. Lesage, C. Copéret, L. Emsley, *Acc. Chem. Res.*, 2013, **46**, 1942.
- [89] T. Gutmann, G. Buntkowsky, *Modern Magnetic Resonance*, Springer, Cham, 2017, 1.

- [90] L. Tensi, A. V Yakimov, C. Trotta, C. Domestici, J. De Jesus Silva, S. R. Docherty, C. Zuccaccia, C. Copéret, A. Macchioni, *Inorg. Chem.*, 2022, **61**, 10575.
- [91] A. Venkatesh, A. Lund, L. Rochlitz, R. Jabbour, C. P. Gordon, G. Menzildjian, J. Viger-Gravel, P. Berruyer, D. Gajan, C. Copéret, A. Lesage, A. J. Rossini, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 18936.
- [92] T. Gutmann, J. Liu, N. Rothermel, Y. Xu, E. Jaumann, M. Werner, H. Breitzke, S. T. Sigurdsson, G. Buntkowsky, *Chem. – A Eur. J.*, 2015, **21**, 3798.
- [93] K. W. Lipsø, S. Bowen, O. Rybalko, J. H. Ardenkjær-Larsen, *J. Magn. Reson.*, 2017, **274**, 65.
- [94] M. D. Lingwood, T. A. Siaw, N. Sailasuta, O. A. Abulseoud, H. R. Chan, B. D. Ross, P. Bhattacharya, S. Han, *Radiology*, 2012, **265**, 418.
- [95] J. Kurhanewicz, D. B. Vigneron, J. H. Ardenkjær-Larsen, J. A. Bankson, K. Brindle, C. H. Cunningham, F. A. Gallagher, K. R. Keshari, A. Kjaer, C. Laustsen, D. A. Mankoff, M. E. Merritt, S. J. Nelson, J. M. Pauly, P. Lee, S. Ronen, D. J. Tyler, S. S. Rajan, D. M. Spielman, L. Wald, X. Zhang, C. R. Malloy, R. Rizi, *Neoplasia*, 2019, **21**, 1.
- [96] H. Gutte, A. E. Hansen, H. H. Johannesen, A. E. Clemmensen, J. H. Ardenkjær-Larsen, C. H. Nielsen, A. Kjær, *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2015, **5**, 548.
- [97] M. A. Schroeder, H. J. Atherton, D. R. Ball, M. A. Cole, L. C. Heather, J. L. Griffin, K. Clarke, G. K. Radda, D. J. Tyler, *FASEB J.*, 2009, **23**, 2529.
- [98] C. R. Bowers, D. P. Weitekamp, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5541.
- [99] R. W. Adams, J. A. Aguilar, K. D. Atkinson, M. J. Cowley, P. I. P. Elliott, S. B. Duckett, G. G. R. Green, I. G. Khazal, J. López-Serrano, D. C. Williamson, *Science*, 2009, **323**, 1708.
- [100] T. C. Eischmid, R. U. Kirss, P. P. Deutsch, S. I. Hommeltoft, R. Eisenberg, J. Bargon, R. G. Lawler, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 8089.
- [101] C. R. Bowers, D. P. Weitekamp, *Phys. Rev. Lett.*, 1986, **57**, 2645.
- [102] M. G. Pravica, D. P. Weitekamp, *Chem. Phys. Lett.*, 1988, **145**, 255.
- [103] A. Farkas, No Title, University Press, Cambridge, 1935.
- [104] X. Zhang, T. Karman, G. C. Groenenboom, A. van der Avoird, *Nat. Sci.*, 2021, **1**, e10002.
- [105] M. Matsumoto, J. H. Espenson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 11447.
- [106] G. Buntkowsky, B. Walaszek, A. Adamczyk, Y. Xu, H.-H. Limbach, B. Chaudret, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2006, **8**, 1929.
- [107] A. B. Schmidt, C. R. Bowers, K. Buckenmaier, E. Y. Chekmenev, H. de Maissin, J. Eills, F. Ellermann, S. Glöggler, J. W. Gordon, S. Knecht, I. V Koptuyug, J. Kuhn, A. N. Pravdivtsev, F. Reineri, T. Theis, K. Them, J.-B. Hövener, *Anal. Chem.*, 2022, **94**, 479.
- [108] J. Natterer, J. Bargon, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 1997, **31**, 293.
- [109] D. A. Barskiy, S. Knecht, A. V Yurkovskaya, K. L. Ivanov, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 2019, **114–115**, 33.
- [110] R. W. Adams, S. B. Duckett, R. A. Green, D. C. Williamson, G. G. R. Green, *J. Chem. Phys.*, 2009, **131**, 194505.
- [111] J. Bargon, *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, ed. J. G. de Vries and C. J. Elsevier, Wiley, Weinheim, 2006, 313.
- [112] B. J. Tickner, V. V Zhivonitko, *Chem. Sci.*, 2022, **13**, 4670.
- [113] M. J. Cowley, R. W. Adams, K. D. Atkinson, M. C. R. Cockett, S. B. Duckett, G. G. R. Green, J. A. B. Lohman, R. Kerssebaum, D. Kilgour, R. E. Mewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 6134.
- [114] A. N. Pravdivtsev, J.-B. Hövener, *Chem. – A Eur. J.*, 2019, **25**, 7659.
- [115] E. V Pokochueva, D. B. Burueva, O. G. Salnikov, I. V Koptuyug, *ChemPhysChem* 2021, **22**, 1421.
- [116] K. V Kovtunov, O. G. Salnikov, I. V Skovpin, N. V Chukanov, D. B. Burueva, I. V Koptuyug, *Pure Appl. Chem.*, 2020, **92**, 1029.
- [117] S. B. Duckett, C. J. Sleight, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 1999, **34**, 71.
- [118] S. B. Duckett, C. L. Newell, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 10548.
- [119] A. Harthun, R. Selke, J. Bargon, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 1996, **35**, 2505.

- [120] J.-B. Hövener, A. N. Pravdivtsev, B. Kidd, C. R. Bowers, S. Glöggler, K. V Kovtunov, M. Plaumann, R. Katz-Brull, K. Buckenmaier, A. Jerschow, F. Reineri, T. Theis, R. V Shchepin, S. Wagner, P. Bhattacharya, N. M. Zacharias, E. Y. Chekmenev, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2018, **57**, 11140.
- [121] F. Reineri, *Anal. Sens.*, 2022, e202200028.
- [122] S. Aime, D. L. Longo, F. Reineri, S. Geninatti Crich, *J. Magn. Reson.*, 2022, **338**, 107198.
- [123] F. Reineri, E. Cavallari, C. Carrera, S. Aime, *Magn. Reson. Mater. Physics, Biol. Med.*, 2021, **34**, 25.
- [124] K. Golman, O. Axelsson, H. Jóhannesson, S. Månsson, C. Olofsson, J. S. Petersson, *Magn. Reson. Med.*, 2001, **46**, 1.
- [125] T. Trantschel, J. Bernarding, M. Plaumann, D. Lego, T. Gutmann, T. Ratajczyk, S. Dillenberger, G. Buntkowsky, J. Bargon, U. Bommerich, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 5601.
- [126] G. Sauer, D. Nasu, D. Tietze, T. Gutmann, S. Englert, O. Avrutina, H. Kolmar, G. Buntkowsky, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2014, **53**, 12941.
- [127] M. Körner, G. Sauer, A. Heil, D. Nasu, M. Empting, D. Tietze, S. Voigt, H. Weidler, T. Gutmann, O. Avrutina, H. Kolmar, T. Ratajczyk, G. Buntkowsky, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 7839.
- [128] T. Trantschel, M. Plaumann, J. Bernarding, D. Lego, T. Ratajczyk, S. Dillenberger, G. Buntkowsky, J. Bargon, U. Bommerich, *Appl. Magn. Reson.*, 2013, **44**, 267.
- [129] L. Buljubasich, M. B. Franzoni, K. Münnemann, *Parahydrogen-Induced Polarization in Heterogeneous Catalytic Processes*, Springer Berlin Heidelberg, 2013, **338**, 33.
- [130] R. V Shchepin, A. M. Coffey, K. W. Waddell, E. Y. Chekmenev, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2012, **3**, 3281.
- [131] M. Ahlquist, M. Gustafsson, M. Karlsson, M. Thaning, O. Axelsson, O. F. Wendt, *Inorganica Chim. Acta*, 2007, **360**, 1621.
- [132] T. E. Crozier, S. Yamamoto, *J. Chem. Eng. Data*, 1974, **19**, 242.
- [133] Purwanto, R. M. Deshpande, R. V Chaudhari, H. Delmas, *J. Chem. Eng. Data*, 1996, **41**, 1414.
- [134] K. V. Kovtunov, V. V. Zhivonitko, I. V. Skovpin, D. A. Barskiy, I. V. Koptuyug, *Parahydrogen-Induced Polarization in Heterogeneous Catalytic Processes*, Springer Berlin, Heidelberg, 2013, **338**, 123.
- [135] L.-S. Bouchard, K. V. Kovtunov, S. R. Burt, M. S. Anwar, I. V. Koptuyug, R. Z. Sagdeev, A. Pines, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2007, **46**, 4064.
- [136] I. V. Koptuyug, K. V. Kovtunov, S. R. Burt, M. S. Anwar, C. Hilty, S.-I. Han, A. Pines, R. Z. Sagdeev, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 5580.
- [137] R. Sharma, L.-S. Bouchard, *Sci. Rep.*, 2012, **2**, 277.
- [138] T. Gutmann, T. Ratajczyk, Y. Xu, H. Breitzke, A. Grünberg, S. Dillenberger, U. Bommerich, T. Trantschel, J. Bernarding, G. Buntkowsky, *Solid State Nucl. Magn. Reson.*, 2010, **38**, 90.
- [139] S. Abdhussain, H. Breitzke, T. Ratajczyk, A. Grünberg, M. Srour, D. Arnaut, H. Weidler, U. Kunz, H. J. Kleebe, U. Bommerich, J. Bernarding, T. Gutmann, G. Buntkowsky, *Chem. - A Eur. J.*, 2014, **20**, 1159.
- [140] A. Grünberg, X. Yeping, H. Breitzke, G. Buntkowsky, *Chem. - A Eur. J.*, 2010, **16**, 6993.
- [141] W. Iali, S. S. Roy, B. J. Tickner, F. Ahwal, A. J. Kennerley, S. B. Duckett, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2019, **58**, 10271.
- [142] B. J. Tickner, W. Iali, S. S. Roy, A. C. Whitwood, S. B. Duckett, *ChemPhysChem* 2019, **20**, 241.
- [143] P. J. Rayner, M. J. Burns, A. M. Oлару, P. Norcott, M. Fekete, G. G. R. Green, L. A. R. Highton, R. E. Mewis, S. B. Duckett, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2017, **114**, E3188.
- [144] P. J. Rayner, S. B. Duckett, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2018, **57**, 6742.

- [145] J.-B. Hövener, N. Schwaderlapp, R. Borowiak, T. Lickert, S. B. Duckett, R. E. Mewis, R. W. Adams, M. J. Burns, L. A. R. Highton, G. G. R. Green, A. Olaru, J. Hennig, D. von Elverfeldt, *Anal. Chem.*, 2014, **86**, 1767.
- [146] P. J. Rayner, P. Norcott, K. M. Appleby, W. Iali, R. O. John, S. J. Hart, A. C. Whitwood, S. B. Duckett, *Nat. Commun.*, 2018, **9**, 4251.
- [147] R. V Shchepin, D. A. Barskiy, D. M. Mikhaylov, E. Y. Chekmenev, *Bioconjugate Chem.*, 2016, **27**, 878.
- [148] T. B. R. Robertson, N. Gilbert, O. B. Sutcliffe, R. E. Mewis, *ChemPhysChem*, 2021, **22**, 1059.
- [149] R. V Shchepin, D. A. Barskiy, A. M. Coffey, T. Theis, F. Shi, W. S. Warren, B. M. Goodson, E. Y. Chekmenev, *ACS Sens.*, 2016, **1**, 640.
- [150] D. A. Barskiy, R. V Shchepin, A. M. Coffey, T. Theis, W. S. Warren, B. M. Goodson, E. Y. Chekmenev, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 8080.
- [151] R. V Shchepin, J. R. Birchall, N. V Chukanov, K. V Kovtunov, I. V Koptuyug, T. Theis, W. S. Warren, J. G. Gelovani, B. M. Goodson, S. Shokouhi, M. S. Rosen, Y.-F. Yen, W. Pham, E. Y. Chekmenev, *Chem. – A Eur. J.*, 2019, **25**, 8829.
- [152] A. S. Kiryutin, A. V Yurkovskaya, K. L. Ivanov, *ChemPhysChem*, 2021, **22**, 1470.
- [153] B. Procacci, S. S. Roy, P. Norcott, N. Turner, S. B. Duckett, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 16855.
- [154] A. Blencowe, W. Hayes, *Soft Matter*, 2005, **1**, 178.
- [155] R. E. Mewis, R. A. Green, M. C. R. Cockett, M. J. Cowley, S. B. Duckett, G. G. R. Green, R. O. John, P. J. Rayner, D. C. Williamson, *J. Phys. Chem. B*, 2015, **119**, 1416.
- [156] W. Iali, P. J. Rayner, A. Alshehri, A. J. Holmes, A. J. Ruddlesden, S. B. Duckett, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 3677.
- [157] W. Iali, P. J. Rayner, S. B. Duckett, *Sci. Adv.*, 2022, **4**, eaao6250.
- [158] P. M. Richardson, W. Iali, S. S. Roy, P. J. Rayner, M. E. Halse, S. B. Duckett, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 10607.
- [159] B. J. Tickner, O. Semenova, W. Iali, P. J. Rayner, A. C. Whitwood, S. B. Duckett, *Catal. Sci. Technol.*, 2020, **10**, 1343.
- [160] H. Zeng, J. Xu, J. Gillen, M. T. McMahon, D. Artemov, J.-M. Tyburn, J. A. B. Lohman, R. E. Mewis, K. D. Atkinson, G. G. R. Green, S. B. Duckett, P. C. M. van Zijl, *J. Magn. Reson.*, 2013, **237**, 73.
- [161] T. Ratajczyk, T. Gutmann, P. Bernatowicz, G. Buntkowsky, J. Frydel, B. Fedorczyk, *Chem. – A Eur. J.*, 2015, **21**, 12616.
- [162] A. M. Olaru, M. J. Burns, G. G. R. Green, S. B. Duckett, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 2257.
- [163] T. Ratajczyk, G. Buntkowsky, T. Gutmann, B. Fedorczyk, A. Mames, M. Pietrzak, Z. Puzio, P. G. Szukdlarek, *ChemBioChem*, 2021, **22**, 855.
- [164] C. L. Denholt, P. R. Hansen, N. Pedersen, H. S. Poulsen, N. Gillings, A. Kjær, *Biopolymers*, 2009, **91**, 201.
- [165] F. Shi, P. He, Q. Best, K. A. Groome, M. L. Truong, A. M. Coffey, G. Zimay, R. V Shchepin, K. W. Waddell, E. Y. Chekmenev, B. M. Goodson, *J. Phys. Chem. C*, 2016, **120**, 12149.
- [166] J. F. P. Colell, M. Emondts, A. W. J. Logan, K. Shen, J. Bae, R. V Shchepin, G. X. Ortiz, P. Spanring, Q. Wang, S. J. Malcolmson, E. Y. Chekmenev, M. C. Feiters, F. P. J. T. Rutjes, B. Bluemich, T. Theis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 7761.
- [167] M. Fekete, C. Gibard, G. J. Dear, G. G. R. Green, A. J. J. Hooper, A. D. Roberts, F. Cisnetti, S. B. Duckett, *Dalt. Trans.*, 2015, **44**, 7870.
- [168] P. Spanring, I. Reile, M. Emondts, P. P. M. Schleker, N. K. J. Hermkens, N. G. J. van der Zwaluw, B. J. A. van Weerdenburg, P. Tinnemans, M. Tessari, B. Blümich, F. P. J. T. Rutjes, M. C. Feiters, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 9277.

- [169] F. Shi, A. M. Coffey, K. W. Waddell, E. Y. Chekmenev, B. M. Goodson, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2014, **53**, 7495.
- [170] F. Shi, A. M. Coffey, K. W. Waddell, E. Y. Chekmenev, B. M. Goodson, *J. Phys. Chem. C*, 2015, **119**, 7525.
- [171] K. V Kovtunov, L. M. Kovtunova, M. E. Gemeinhardt, A. V Bukhtiyarov, J. Gesiorski, V. I. Bukhtiyarov, E. Y. Chekmenev, I. V Koptug, B. M. Goodson, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2017, **56**, 10433.
- [172] T. B. R. Robertson, L. J. Clarke, R. E. Mewis, *Molecules*, 2022, **27**, 27020332.
- [173] D. A. Barskiy, L. A. Ke, X. Li, V. Stevenson, N. Widarman, H. Zhang, A. Truxal, A. Pines, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 2721.
- [174] W. Iali, A. M. Olaru, G. G. R. Green, S. B. Duckett, *Chem. – A Eur. J.*, 2017, **23**, 10491. B. E. Kidd, J. L. Gesiorski, M. E. Gemeinhardt, R. V Shchepin, K. V Kovtunov, I. V Koptug, E. Y. Chekmenev, B. M. Goodson, *J. Phys. Chem. C*, 2018, **122**, 16848.

Praca wpłynęła do Redakcji 2 sierpnia 2022 r.