

УДК 547.022

# ДИНАМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В РАСТВОРЕ ПО ДАННЫМ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР И КВАНТОМЕХАНИЧЕСКИХ РАСЧЕТОВ: III.<sup>1</sup> НОРАДРЕНАЛИН

© 2019 г. Т. А. Ганина, В. А. Чертков\*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

\*e-mail: chertkov@org.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 16 мая 2018 г.  
После доработки 28 мая 2018 г.  
Принята к публикации 19 июня 2018 г.

Методами квантовой молекулярной динамики и спектроскопии ЯМР оценены параметры заторможенного внутреннего вращения вокруг простой связи C–C фрагмента O–C–C–N нейтральной и протонированных форм норадреналина в D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD и DMCO-*d*<sub>6</sub>. Одномерные потенциалы внутреннего вращения построены в приближении MP2/aug-cc-pVTZ. Расшифрована мультиплетная структура спектров ЯМР <sup>1</sup>H нейтральной и протонированной форм норадреналина в серии изученных растворителей, включая отнесение сигналов диастереомерных протонов метиленовой группы *pro-S* и *pro-R*. Рассчитаны конформационные зависимости КССВ методом FPT DFT с волновыми функциями 6-311++G(2df, 2p). Для оценки относительного вклада ротамеров решена серия обратных колебательных задач в рамках модели колебаний с большой амплитудой по критерию наилучшего соответствия экспериментальных КССВ с экспериментом. Показано, что для нейтральной формы предпочтительным является конформер **g**<sup>+</sup>, минорный конформер – форма **g**<sup>–</sup>. Протонирование приводит к существенной стабилизации формы **g**<sup>–</sup>. Вклад конформаций с трансойдной ориентацией атомов кислорода и азота **t** во всех случаях не превышает 1%. Полученные данные могут составить основу для построения количественной модели связывания норадреналина с рецептором на молекулярном уровне.

**Ключевые слова:** норадреналин, протонирование, конформация, ротамеры, колебания с большой амплитудой, константы спин-спинового взаимодействия.

**DOI:** 10.1134/S0514749219030145

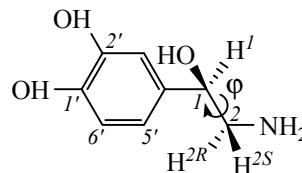
Интерес к норадреналину определяется его особой ролью в живых системах, где он действует и как гормон, влияющий практически на все виды обмена веществ, и как нейромедиатор. Низкая летучесть паров норадреналина и невысокая растворимость в большинстве известных растворителей создает определенные сложности при изучении его физико-химических свойств в газовой фазе и в растворе. В большинстве работ изучались модельные соединения и авторы, как правило, ограничивались лишь теоретическими расчетами [1–3].

Нами поставлена задача количественно охарактеризовать динамическую структуру норадреналина и его протонированной формы в растворе с

использованием методов квантовой молекулярной динамики и спектроскопии ЯМР [4, 5].

Структура норадреналина имеет один стереоцентр, и, таким образом, существуют два зеркально симметричных энантиомера. В настоящей работе как эксперимент, так и квантовохимические расчеты проведены для энантиомера *R*, который соответствует природному норадреналину (схема 1).

**Схема 1.** Структура и нумерация атомов норадреналина.



<sup>1</sup> Сообщение II, см. [1].

Конформационная динамика норадреналина определяется исключительно быстрыми процессами заторможенного внутреннего вращения вокруг связей  $C^1-C^2$  и  $C^1-C^{\beta'}$ . Главным фактором, определяющим взаимное расположение основных функциональных групп, является вращение вокруг связи  $C^1-C^2$ . При этом необходимо учитывать одновременно как факторы стерического отталкивания, так и электронные эффекты [4]. В нейтральной форме норадреналина важна характеристика водородной связи, образующейся за счет взаимодействия алифатического гидроксильного протона с азотом. Отдельного рассмотрения заслуживает конформация ароматических гидроксильных.

Для протонированной формы норадреналина в кристалле характерно образование водородной связи за счет взаимодействия одного из аммонийных протонов с алифатическим кислородом [6]. Сильная водородная связь этого типа характерна и для протонированных форм алифатических 2-аминоспиртов [7, 8] и их гетероциклических аналогов [9]. По данным расчета в протонированных формах данных соединений водородная связь значительно сильнее, чем в соответствующих свободных основаниях [7, 8], что может приводить к драматическому изменению конформации при протонировании молекулы [10]. Следует отметить, что этот структурный мотив использован для построения

ряда рН-контролируемых молекулярных переключателей [11, 12].

Оптимизацию структуры проводили в приближении изолированной молекулы в рамках теории возмущений Меллера–Плессета второго порядка с базисными функциями *aug-cc-pvtz*. Результаты расчета потенциала свободного основания норадреналина и его протонированной формы представлены на рис. 1.

Зависимость потенциальной энергии в нейтральной форме норадреналина от угла поворота вокруг связи  $C^1-C^2$  характеризуется тремя минимумами. Глобальный минимум находится при значении двугранного угла  $\varphi$   $57^\circ$ , несколько большее значение энергии (0.14 ккал/моль) реализуется для угла  $\varphi -50^\circ$ . Именно для этих двух наиболее стабильных конформаций (*g+* и *g-*) характерна *gish*-конфигурация со сближенными атомами алифатического кислорода и азота (рис. 2).

Важно, что в этих двух конформациях реализуется прочная внутримолекулярная водородная связь с участием атома кислорода гидроксильной группы ( $R_{H\dots N}$  2.102 Å для глобального минимума и  $R_{H\dots N}$  2.049 Å для этого локального минимума). Несмотря на то, что водородная связь для локального минимума характеризуется меньшим расстоянием  $R_{H\dots N}$ , совокупность всех остальных электронных факторов делает эту конформацию

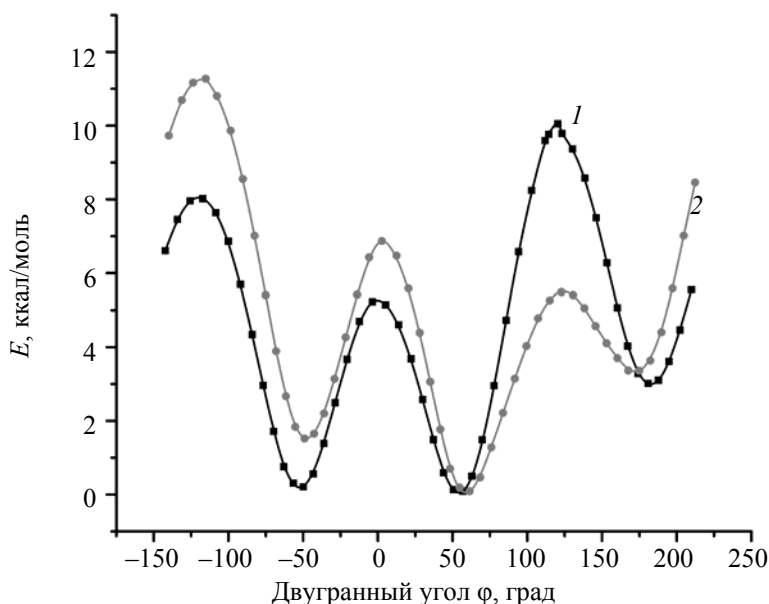


Рис. 1. Потенциалы внутреннего вращения норадреналина (1, Nor) и его протонированной формы (2, Nor-H<sup>+</sup>) как функции двугранного угла  $\varphi$  ( $OC^1C^2N$ ).

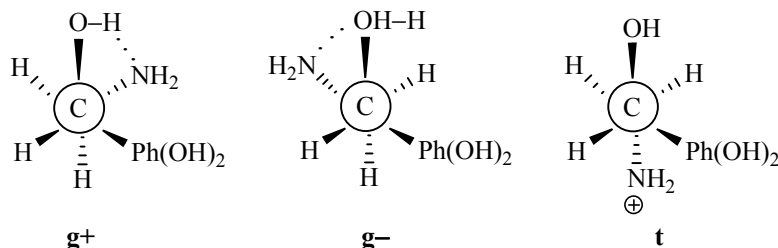


Рис. 2. Наиболее стабильные конформации норадrenalина в проекциях Ньюмана вдоль связи  $C^1-C^2$ .

несколько выше по энергии. Интересно отметить, что наиболее прочная водородная связь ( $R_{H\dots N}$  1.818 Å) наблюдается в седловой точке при значении угла  $\varphi -3^\circ$ . Однако, эта конфигурация лежит значительно выше по энергии, чем конфигурация глобального минимума из-за того, что она претерпевает сильное стерическое отталкивание, характерное для заслоненной конфигурации. Для третьего минимума потенциала энергии **t** при значении угла  $\varphi 181^\circ$  водородная связь не может реализоваться из-за удаленности гидроксильной и аминогрупп ( $R_{ON}$  3.858 Å), поэтому его суммарная энергия (2.94 ккал/моль) оказалась значительно выше, чем в глобальном минимуме.

Для протонированной формы наблюдается схожая ситуация. Глобальный минимум находится при значении двугранного угла  $\varphi = 61^\circ$  (конформация **g+**, рис. 3).

Однако первый локальный минимум (конформация **g-**,  $\varphi -49^\circ$ ) имеет большую конформационную энергию (1.32 ккал/моль) по сравнению с нейтральной формой норадrenalина. Значительно более высокий второй локальный минимум находится при значении  $\varphi 175^\circ$  (конформация **t**). Также, как и в нейтральной форме, в конформациях **g+** и **g-** протонированной формы реализуется прочная водородная связь, однако участие в ней принимает не протон гидроксильной группы, а один из трех протонов группы  $NH_3^+$ . При этом водородная связь в конформации **g+** значительно

прочнее, чем в конформации **g-** ( $R_{H\dots N}$  1.865 Å для глобального минимума и  $R_{H\dots N}$  2.026 Å для локального минимума). Прочность водородной связи в конформации **g+** является главным фактором, определяющим повышенную устойчивость протонированной формы норадrenalина. Следует отметить, что в конформации **t** протонированной формы образование водородной связи невозможно из-за того, что атомы кислорода и азота находятся на большом расстоянии друг от друга ( $R_{ON}$  3.636 Å).

Сравнительный анализ значений потенциальной энергии в стационарных точках дает важную, но не полную характеристику динамических систем с заторможенным внутренним вращением, совершающих колебания с большой амплитудой. При оценке вклада тех или иных конформаций необходимо учитывать также факторы, определяющие кинетическую энергию системы, в частности, крутизну потенциала в зоне минимума и степень участия атомов в колебательном движении, то есть амплитуду перемещения и их массу [13]. Это становится особенно важным, если в колебательное движение активно вовлечены тяжелые атомы и/или громоздкие фрагменты с жестко фиксированной структурой. Пирока-техиновый фрагмент молекулы выступает в роли такого жесткого структурного элемента в норадrenalине. Для исследования динамического строения норадrenalина и его протонированной формы построен колебательный гамильтониан [13] и рассчитаны уровни энергии, колебательные

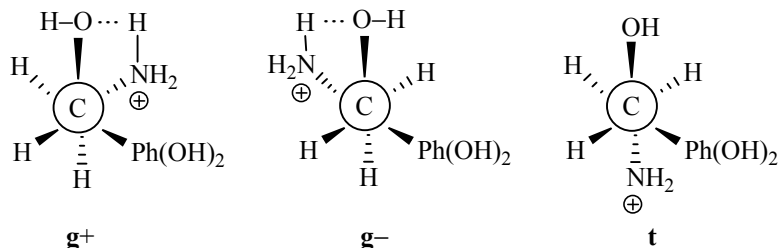


Рис. 3. Наиболее стабильные конформации протонированной формы норадrenalина в проекциях Ньюмана вдоль связи  $C^1-C^2$ .

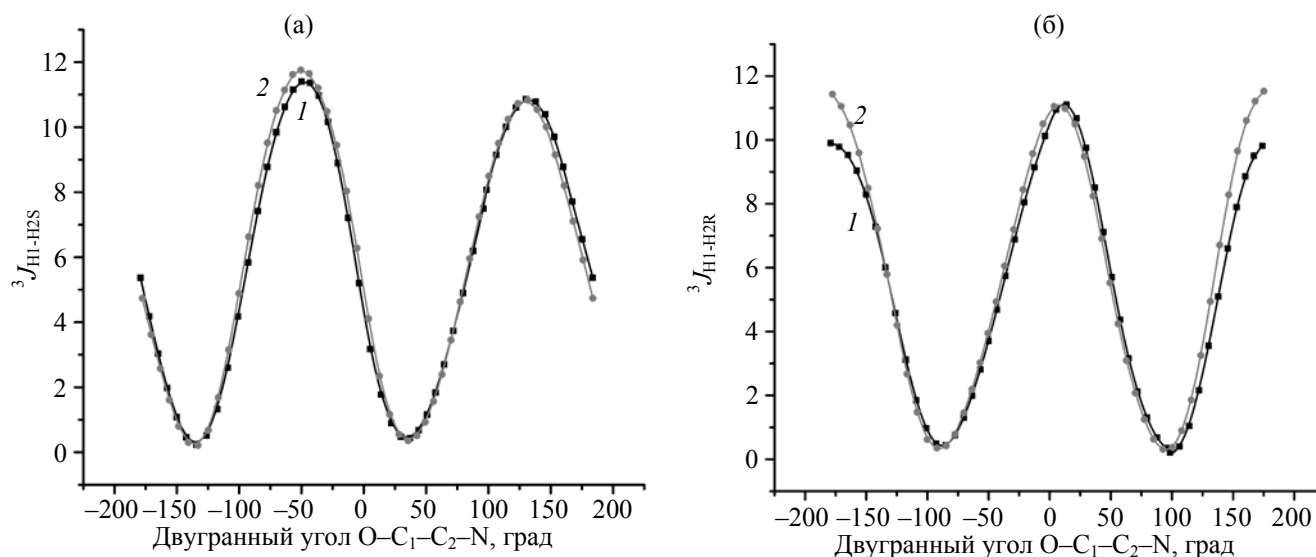
**Таблица 1.** Параметры конформационного равновесия для наиболее устойчивых форм норадреналина (указана относительная доля конформеров **g**<sup>-</sup>, **g**<sup>+</sup> и **t** в процентах).

Среда	Нейтральная форма			Протонированная форма		
	<b>g</b> <sup>-</sup>	<b>g</b> <sup>+</sup>	<b>t</b>	<b>g</b> <sup>-</sup>	<b>g</b> <sup>+</sup>	<b>t</b>
Вакуум	28.0	71.6	0.4	10.3	89.2	0.5
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	33.4	66.5	0.1	91.8	7.7	0.5
CD <sub>3</sub> OD	36.0	63.5	0.5	95.1	4.3	0.6
D <sub>2</sub> O	45.4	54.4	0.2	93.3	6.2	0.5

волновые функции и функции распределения. Последние характеризуют относительную вероятность существования системы в заданном состоянии и необходимы для оценки усредненных по тепловым движениям КССВ. Качественный анализ функции распределения позволяет определить пики, которые по положению соответствуют минимумам потенциалов, причем чем ниже соответствующее значение энергии, тем выше оказывается пик функции распределения. Количественную оценку вклада той или иной формы дает интеграл соответствующего пика. Численное интегрирование функции распределения, соответствующих потенциалам, приведенным на рис. 1, позволяет оценить относительный вклад форм **g**<sup>-</sup>, **g**<sup>+</sup> и **t** как для норадреналина, так и для его протонированной формы (см. табл. 1). Как видно из приведенных данных, в приближении изолированной молекулы основным конформером для обеих систем является конформация **g**<sup>+</sup>.

Конформационное поведение системы, совершающей вращение вокруг одной из связей, отражается, в первую очередь, на тех константах, для которых в явном виде меняется маршрут передачи спин-спинового взаимодействия. Широкое распространение в практике получили качественные зависимости вицинальных констант от двугранного угла, включающего путь передачи ССВ. Тем не менее, геометрический фактор является не единственным, определяющим изменение констант. Важное влияние оказывает наличие заместителей, кратных связей и других структурных факторов, окружающих этот локальный фрагмент молекулы [14]. Полуэмпирические попытки учета всех этих факторов оказались слишком громоздкими и не дают высокой точности предсказания КССВ [15].

В настоящей работе использованы неэмпирические расчеты КССВ в приближении FPT DFT [16]. Кон-



**Рис. 4.** Зависимости вицинальных КССВ  $^3J_{H1-H2S}$  (а) и  $^3J_{H1-H2R}$  (б) от двугранного угла  $\phi$  для норадреналина (1, Nor) и его протонированной формы (2, Nor<sub>H</sub><sup>+</sup>).

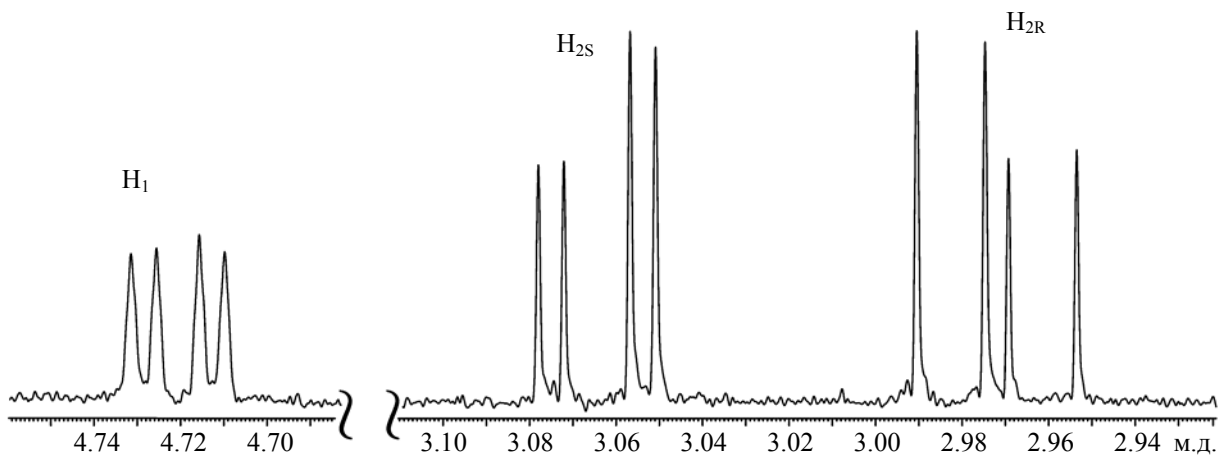


Рис. 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  области алифатических протонов гидрохлорида норадреналина ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 303 К).

формационные зависимости вицинальных КССВ как функции двугранного угла  $\varphi$  приведены на рис. 4.

Вицинальные КССВ между метиновым протоном и *pro-S* и *pro-R* протонами метиленовой группы ( $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{S}}}$  и  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{R}}}$ ) изменяются в широких пределах от 0.2 до 11.7 Гц. В исследуемых молекулах вицинальные КССВ главным образом определяются геометрическим фактором. Минимальные значения для констант  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{S}}}$  норадреналина достигаются при значениях  $\varphi \sim -134^\circ$  и  $37^\circ$ , максимумы констант при  $\varphi \sim -50^\circ$  и  $130^\circ$ . Для протонированной формы норадреналина конформационная зависимость этой константы имеет схожий характер: минимальные значения наблюдаются при значениях  $\varphi \sim -133^\circ$  и  $35^\circ$ , а максимальные при  $\varphi \sim -50^\circ$  и  $131^\circ$ . Можно отметить, что значения константы  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{S}}}$  в точках минимума и максимума практически совпадают. Для констант  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{R}}}$  минимумы норадреналина наблюдаются при  $\varphi \sim -85^\circ$  и  $98^\circ$ , а максимумы – при  $\varphi \sim 13^\circ$  и  $174^\circ$ . Для протонированной формы норадреналина минимальные значения константа  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{R}}}$  принимает при значениях двугранного угла  $\varphi \sim -92^\circ$  и  $92^\circ$ , а максимальные при  $\varphi \sim 4^\circ$  и  $175^\circ$ . Кватернизация азота практически не влияет на величину КССВ. Лишь в случае константы  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{R}}}$  при значении двугранных углов от  $\varphi \sim 150^\circ$  до  $180^\circ$  наблюдается увеличение константы (на  $\sim 1.7$  Гц) для протонированной формы норадреналина.

Мы провели полный анализ спектров ЯМР норадреналина и его протонированной формы в серии растворителей  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  и  $\text{DMSO}-d_6$ . Отнесение сигналов сделано на основании совокупности данных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$

(включая мультиплетность сигналов в протонно-связанных спектрах), двумерных экспериментов COSY, HSQC и HMBC гидрохлорида норадреналина. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют хорошо разрешенные мультиплеты ароматических и алифатических протонов (рис. 5).

Расшифровку спектров алифатических протонов проводили в рамках спиновой системы ABX. На этой стадии нам удалось выделить спиновые подспектры  $ab_+$  и  $ab_-$  в области протонов метиленовой группы. Анализ относительных интенсивностей линий в подспектрах однозначно свидетельствует о том, что КССВ  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{S}}}$  и  $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_{2\text{R}}}$  одного знака. Многочисленные имеющиеся экспериментальные данные (см. например, [17, 18]) позволяют приписать отрицательный знак геминальной константе между диастереомерными протонами метиленовой группы  $^2J_{\text{H}_{2\text{S}}\text{-H}_{2\text{R}}}$ . Окончательные значения КССВ получены в результате обработки данных для 12 частот линий экспериментального и переходов расчетного спектров с использованием итерационной программы LAOCOON PC [19, 20], которые приведены в табл. 2.

В серии недавних работ [7, 8] показано, что многие  $\beta$ -аминоспирты склонны к смене конформации в зависимости от кислотности среды. Алифатические первичные и вторичные амины являются сильными основаниями. Для их сопряженных кислот  $pK_a$  принимают значения от 6 до 9 [21].

С учетом этого было проведено изучение спектров ЯМР норадреналина при вариации кислотности среды с использованием техники ЯМР-

**Таблица 2.** Константы КССВ в норадреналине и его протонированной форме<sup>a</sup>.

Тип КССВ	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>		D <sub>2</sub> O		CD <sub>3</sub> OD	
	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет	эксперимент	расчет
Нейтральная форма						
<sup>3</sup> J <sub>H1-H2R</sub>	7.83(2)	8.00	7.55(2)	7.31	7.78(1)	7.86
<sup>3</sup> J <sub>H1-H2S</sub>	4.35(2)	4.47	5.60(2)	5.43	4.64(1)	4.70
<sup>2</sup> J <sub>H2S-H2R</sub>	-12.78(2)	- <sup>b</sup>	-13.08(2)	- <sup>b</sup>	-13.02(1)	- <sup>b</sup>
Протонированная форма						
<sup>3</sup> J <sub>H1-H2R</sub>	9.82(5)	9.81	8.81(2)	8.81	9.56(1)	9.57
<sup>3</sup> J <sub>H1-H2S</sub>	3.15(5)	3.39	4.04(2)	4.04	3.46(1)	3.47
<sup>2</sup> J <sub>H2S-H2R</sub>	-2.70(5)	-12.70	-13.08(2)	-13.08	-12.72(1)	-12.71

<sup>a</sup> Все параметры в Гц. В скобках приведены стандартные отклонения экспериментальных КССВ.

<sup>b</sup> Оценка параметра плохо обусловлена.

титрования. В качестве титранта воспользовались раствором 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ). Мы выбрали это основание из тех соображений, что оно, во-первых, имеет значительно более высокую основность (для сопряженной кислоты  $pK_a = 12.84 \pm 0.20$  [21]), чем в норадреналине (для его протонированной формы  $pK_a = 8.30 \pm 0.13$  [22]) и, во-вторых, сигналы спектров ЯМР ДБУ не перекрываются с сигналами норадреналина ни при каком значении кислотности для всех использованных нами растворителей. По нашему мнению, выбор титранта оказался удачным еще и потому, что ДБУ не проявляет нуклеофильного характера [23] и поэтому не вызывает нежелательных воздействий на изучаемый нами объект, что позволяет проводить длительные ЯМР-эксперименты. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали и проводили итерационный расчет мультиплетной структуры алифатических протонов для каждой точки титрования. В каждом расчете использовали данные по 12 спектральным компонентам. При этом средне-квадратичные отклонения (СКО) частот линий экспериментального и расчетного спектров составляло от 0.12 до 0.22 Гц. В итоге получены достаточно гладкие кривые титрования для всех трех химических сдвигов алифатических протонов, двух вицинальных и одной геминальной КССВ алифатической части изучаемого объекта. Граничные значения параметров спектра ЯМР <sup>1</sup>H для норадреналина в форме свободного основания и его протонированной формы приведены в табл. 2.

Следует отметить, что в норадреналине сигналы алифатических протонов в форме свободного основания наблюдаются в более сильном поле, чем

в протонированной форме (в среднем на 0.3 м.д.), что типично для аминоспиртов [10, 12].

В свободном основании норадреналина сигналы метиленовых протонов образуют мультиплеты с более сильной степенью связанности. Порядок экранирования в форме свободного основания метиленовых протонов H<sub>2S</sub> и H<sub>2R</sub> так же изменился: сигнал протона H<sub>2S</sub> имеет меньшее значение химического сдвига, чем протон H<sub>2R</sub>. Заметим, что геминальная константа <sup>2</sup>J<sub>H2S-H2R</sub> изменяется мало во всех растворителях и при вариации кислотности среды. Вицинальная КССВ <sup>3</sup>J<sub>H1,H2S</sub> всегда меньше константы <sup>3</sup>J<sub>H1,H2R</sub>. Причем при добавлении кислоты константа <sup>3</sup>J<sub>H1-H2R</sub> становится еще меньше (разница доходит до 1.46 Гц в случае норадреналина в D<sub>2</sub>O), а <sup>3</sup>J<sub>H1-H2R</sub>, наоборот, возрастает при этом на величину от 0.34 Гц до 2.03 Гц.

Важным фактором конформационного анализа является учет эффектов среды. Квантово-химические расчеты проведены нами в «вакуумном» приближении. Во многих случаях эта техника позволяет получить хорошие оценки для неполярных молекул и неполярных растворителей [24]. Норадреналин и, в особенности, его протонированная форма являются молекулами полярными, и учет эффектов среды в них является необходимым атрибутом исследования. В связи с этим мы изучили эффекты среды на параметры спектров ЯМР исследованных молекул. Имеющиеся литературные данные [25, 26] позволяют заключить, что растворители практически не влияют на величины КССВ в жестких системах («intrinsic effects»).

На завершающем этапе работы мы предприняли попытку решения обратной спектроскопической задачи. При этом ставилась задача найти такие параметры потенциальной поверхности, которые позволят описать наилучшим образом имеющиеся экспериментальные КССВ. В качестве метода решения задачи использовали многомерную оптимизацию [5]. Для модификации гамильтониана использовали разнообразные наборы тригонометрических функций ( $\cos\varphi$ ,  $\cos 2\varphi$  и т.д.). При этом во всех случаях подключение лишь одного первого члена ( $\cos\varphi$ ) позволяет уже практически полностью ликвидировать различия между экспериментальными и расчетными данными как для норадреналина, так и для его протонированной формы (см. табл. 1).

Сравнивая населенности конформеров для различных сред, следует отметить, что переход к более полярной среде в нейтральной форме норадреналина сопровождается плавным ростом формы **g**- в ряду:



Протонирование приводит к существенной стабилизации формы **g**- в исследованных растворителях. Этот факт может объясняться очень высокой полярностью конформера **g**-. Дипольный момент этого конформера составляет 14.6 D, что значительно выше полярности конформера **g**+ (9.5 D). Вклад формы с трансoidalной ориентацией атомов кислорода и азота **t** во всех случаях не превышает 1%. Эти данные могут составить основу для построения количественной модели связывания норадреналина с рецептором на молекулярном уровне.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  регистрировали на спектрометре Bruker AV-600 с рабочей частотой 600 МГц для ядер  $^1H$  при 303 К в  $D_2O$ ,  $CD_3OD$  и  $DMCO-d_6$ . Для эталонирования водных растворов использовали натриевую соль тетрадейтеротриметилсилилпропионовой кислоты (ТСП- $d_4$ ,  $\delta$  -0.0015 м.д.). Полное отнесение сигналов солянокислого (*R*)-(-)-норадреналина (Aldrich), включая диастереотопные протоны  $H_{2R}$  и  $H_{2S}$ , проведено для раствора в  $DMCO-d_6$ . Для этого привлекались данные протонно-связанных спектров ЯМР  $^{13}C$  и двумерных экспериментов COSY, HSQC и HMBC с параметрами, приведенными в работе [27].

Для проведения ЯМР-титрования исходные растворы солянокислого норадреналина в соответствующем дейтерированном растворителе готовились в концентрации 0.05–0.07 М (начальный объем 0.68 мл). В качестве титранта использовали 1М раствор ДБУ в соответствующем дейтерированном растворителе, который последовательно добавляли порциями по 2–10 мкл к раствору соли норадреналина непосредственно в ампулу для регистрации спектров ЯМР, после чего раствор тщательно перемешивали встряхиванием. Образец помещали в зону термостабилизации спектрометра и выдерживали 5–7 мин, после чего регистрировали спектр ЯМР  $^1H$ . После последовательных 10–15 добавлений титранта объем раствора изменялся не более, чем на 10% от исходного.

Квантово-химические расчеты проводили с использованием программного комплекса Gaussian 09 [28]. Метод построения поверхности потенциальной энергии заключался в сканировании энергии молекулы по двугранному углу  $\varphi(C^{4'}-C^1-C^2-N)$  с оптимизацией всех остальных геометрических параметров в режиме «relaxed scan» [24]. Сканирование проводилось как в прямом, так и в обратном направлении с шагом  $7.5^\circ$ . Окончательно принимались те точки, которым соответствовали меньшие значения энергии.

Расчет КССВ проводили методом FPT DFT в режиме *mixed* в приближении B3LYP с базисным набором 6-311++G(2df,2p) для всех четырех членов – ферми-контактного, спин-дипольного, орбиталь-парамагнитного и орбиталь-диамагнитного [16]. Характерной особенностью данного режима является разделение расчета на два этапа. На первом этапе производится расчет Ферми-контактного члена с использованием базисного набора, содержащего большое количество поляризационных компонент. Этот член вносит основной вклад в величину КССВ, причем для расчета Ферми-контактного члена особенно важны те области пространства, где непосредственно находятся вовлеченные в спин-спиновое взаимодействие ядра. Дополнение базисного набора дополнительными поляризационными функциями решает проблему точного описания электронной плотности в зоне ядер. Расчет трех оставшихся членов не требует столь высокого уровня квантовомеханического приближения, поэтому на втором этапе они рассчитываются с менее громоздкими наборами базисных функций,

что позволяет сократить суммарное время расчета в два-три раза без существенной потери точности. Конформационные зависимости КССВ для проведения расчетов использовались в форме одиннадцати-параметровых аналитических аппроксимаций, включающих свободный член и коэффициенты перед функциями  $\cos(n\varphi)$  и  $\sin(n\varphi)$ , где  $n = 1-5$ . Во всех случаях эти гармонические разложения позволяют описать константу с точностью не хуже 0.02 Гц.

Уровни энергии и волновые функции внутреннего вращения получали численным решением уравнений Шредингера вариационным методом Ритца [13]. Одномерные колебательные задачи решали в базе 360 тригонометрических функций; собственные значения гамильтониана вычисляли с точностью не хуже  $10^{-8}$  ккал/моль с использованием процедуры Revibr 6.23 [29]. Для построения гамильтониана кинетической энергии проводили вспомогательный расчет масс-взвешенных координат реакционного пути для каждой локальной конформации, характеризующей внутреннее вращение вокруг двугранного угла  $\varphi$  (см. выше, всего 48 точек) по методике [30].

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carcabal P., Snoek L.C., Van Mourik T. *Mol. Phys.* **2005**, *103*, 1633. doi 10.1080/00268970500086039
2. Melandri S., Ragno S., Maris A. *J. Phys. Chem. A.* **2009**, *113*, 7769. doi 10.1039/B307063H
3. Van Mourik T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 2827. doi 10.1039/B315520J
4. Ганина Т.А., Чертков В.А. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 500. [Ganina, T.A. and Chertkov, V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 489.] doi 10.1134/S1070428016040023
5. Ганина Т.А., Чертков В.А. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 19. [Ganina, T.A., Cheshkov D. A. and Chertkov, V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 12.] doi 10.1134/S1070428017010043
6. Carlström D., Bergin R. *Acta Cryst.* **1967**, *23*, 313. doi 10.1107/S0365110X67002646
7. Samoshin V.V., Chertkov V.A., Vatlina L.P., Dobretsova E.K., Simonov N.A., Kastorsky L.P., Greymachinsky D.V., Schneider H.-J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3981. doi 10.1016/0040-4039(96)00761-7
8. Samoshin V.V., Chertkov V.A., Greymachinsky D.E., Shestakova A.K., Dobretsova, Vatlina L.P., Schneider H.-J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7823. doi 10.1016/j.tetlet.2004.09.004
9. Samoshin A.V., Veselov I.S., Huynh L., Shestakova A.K., Chertkov V.A., Grishina G.V., Samoshin V.V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5375. doi 10.1016/j.tetlet.2011.08.027
10. Samoshin V.V., Brazdova B., Chertkov V.A., Greymachinsky D.E., Shestakova A.K., Dobretsova E.K., Vatlina L.P., Yuan J., Schneider H.-J. *Arkivoc.* **2005**, *2005*, 129.
11. Zheng Y., Liu X., Samoshina N.M., Chertkov V.A., Franz A., Guo X., Samoshin V.V. *Natural Product Commun.* **2012**, *7*, 353.
12. Samoshin A.V., Veselov I.S., Chertkov V.A., Yaroslavov A.A., Grishina G.V., Samoshina N.M., Samoshin V.V. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5600. doi 10.1016/j.tetlet.2013.07.156
13. Грибов Л.А., Павлючко А.И. Вариационные методы решения ангармонических задач в теории колебательных спектров молекул. **1998**, М.: Наука.
14. Altona C., Francke R., De Haan R., Ippel J.H., Daalmans G.J., Westra-Hoekzema A.J.A., Van Wijk J. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 670. doi 10.1002/mrc.1260321107
15. Zubkov S.V., Chertkov V. A. *IJMS.* **2003**, *4*, 107. doi 10.3390/i4030107
16. Deng W., Cheeseman J.R., and Frisch M.J. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1028. doi 10.1021/ct600110u
17. Kovalev V.V., Shokova E.A., Chertkov V.A., Tafeenko V.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *8*, 1508. doi 10.1002/ejoc.201501581
18. Muzalevskiy V.M., Ustynyuk Yu.A., Gloriozov I.P., Chertkov V.A., Rulev A.Yu., Kondrashov E.V., Ushakov I.A., Romanov A.R., Nenajdenko V.G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *47*, 16982. doi 10.1002/chem.201502706
19. Голотвин С.С., Чертков В.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **1997**, *44*, 444. [Golotvin S.S., Chertkov V.A. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 423.] doi 10.1007/BF02495389
20. Cheshkov D.A., Synitsyn D.O., Sheberstov K.F., Chertkov V.A. *J. Magn. Reson.* **2016**, *272*, 10. doi 10.1016/j.jmr.2016.08.012
21. Samoshin V.V., Zheng Y., Liu X. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, *30*, 3689. doi 10.1002/poc.3689
22. Gergely A., Kiss T., Deák G. and Sóvágó I. *Inorg. Chim. Acta*, **1981**, *56*, 35. doi 10.1016/S0020-693(00)88544-8
23. Hermezc I., *Adv. Heterocycl. Chem.* Ed. A. Katritzky, *Academic Press*, **1987**, *42*, 83.
24. Foresman J.B., Frisch A. *Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods.* Pittsburgh, Gaussian Inc., **1996**.
25. Сергеев Н. М., Чертков В. А. *Докл. АН СССР.* **1986**, *286*, 1186. [Sergeev N.M., Chertkov V.A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1986**, *286*, 1186.]



26. Pecul M., Sadlej J. *Chem. Phys.* **1998**, *234*, 111. doi 10.1016/S0301-0104(98)00168-2
27. Чертков В.А., Шестакова А.К., Давыдов Д.В. *ХГС*. **2011**, *47*, 63. [Chertkov V.A., Shestakova A.K., Davydov D.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 45.] doi 10.1007/s10593-011-0718-z
28. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J.L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J.B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J.J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D.J., Gaussian 09W, Revision A.02. Gaussian, Inc., Wallingford, **2009**.
29. Чертков А.В., Покровский О.И., Шестакова А.К., Чертков В.А. *ХГС*. **2008**, *44*, 782. [Chertkov A.V., Pokrovskiy O.I., Shestakova A.K. and Chertkov V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2008**, *44*, 621.] doi 10.1007/s10593-008-0083-8
30. Gray S.K., Miller W.H., Yamaguchi Y., Shaefer H.F. III. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 2733. doi 10.1063/1.440494

## Dynamic Structure of Organic Compounds in the Solution by NMR Spectroscopic Data and Quantum Mechanical Calculations: III. Noradrenaline

T. A. Ganina and V. A. Chertkov\*

*Lomonosov Moscow State University, Chemical Faculty,  
119991, Russia, Moscow, Leninskie gory 1, str. 3  
\*e-mail: chertkov@org.chem.msu.ru*

Received May 16, 2018  
Revised May 28, 2018  
Accepted June 19, 2018

Using the methods of quantum molecular dynamics and NMR spectroscopy, the parameters of inhibited internal rotation around a simple C–C bond of C–C–N neutral and protonated forms of noradrenaline in D<sub>2</sub>O, CD<sub>3</sub>OD and DMSO-*d*<sub>6</sub> were estimated. The one-dimensional internal rotation potentials are constructed in the MP2/aug-cc-pVTZ approximation. The multiplet structure of the <sup>1</sup>H NMR spectra of the neutral and protonated forms of noradrenaline in a series of solvents studied is deciphered, including the assignment of signals from the diastereomeric protons of the methylene groups *pro-S* and *pro-R*. The conformational dependences of the spin-coupling constants were calculated using the FPT DFT method with wave functions 6-311++G(2df, 2p). To estimate the relative contribution of rotamers, a series of inverse oscillatory problems was solved within the framework of a model of oscillations with a large amplitude by the criterion of the best fit between experimental coupling constants and experiments. It was shown that for the neutral form, the **g**<sup>+</sup> conformer is preferred, the minor conformer is the **g**<sup>–</sup> form. Protonation leads to a substantial stabilization of the form **g**<sup>–</sup>. The contribution of conformations with the transoid orientation of oxygen and nitrogen atoms **t** in all cases does not exceed 1%. The data obtained can form the basis for constructing a quantitative model for the binding of norepinephrine to the receptor at the molecular level.

**Keywords:** noradrenalin, protonation, conformation, rotamers, larger amplitude vibrations, spin-spin coupling constants