

УДК 547.631.3+547-31/-39+544.176+544.18

# СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ТИРОНАМИНОВ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И РАССЧИТАННЫЕ В ПРИБЛИЖЕНИИ DFT ХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ ЯДЕР $^1\text{H}$ 4-[4-(2-АМИНОЭТОКСИ)БЕНЗИЛ]АНИЛИНА

© 2024 г. А. Б. Ересько<sup>а, \*</sup>, Е. В. Ракша<sup>а</sup>, Д. А. Филимонов<sup>б</sup>,  
А. В. Муратов<sup>с</sup>, А. А. Войташ<sup>с</sup>, Н. Н. Трубникова<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Международная межправительственная организация “Объединенный институт ядерных исследований”,  
Россия, 141980 Дубна, ул. Жолио-Кюри, 6

<sup>б</sup>ФГБУ “Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака” Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Россия, 283080 Донецк, Ленинский просп., 47

<sup>с</sup>ФГБНУ “Институт физико-органической химии и углекислотной химии им. Л.М. Литвиненко”,  
Россия, 283114 Донецк, ул. Р. Люксембург, 70  
\*e-mail: a\_eresko77@mail.ru

Поступила в редакцию 18.12.2023 г.

После доработки 28.12.2023 г.

Принята к публикации 30.12.2023 г.

Представлены результаты молекулярного моделирования структуры и оценки химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  нового структурного аналога эндогенных тиронаминов – 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина. Для 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина выполнена оптимизация молекулярной геометрии на уровне ВЗЛУР с базисными наборами 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p) как в приближении изолированной молекулы, так и с учетом растворителя. Оценка химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина выполнена на основе констант магнитного экранирования, рассчитанных методом GIAO. Учет неспецифической сольватации диметилсульфоксидом и метанолом как при оптимизации молекулярной геометрии, так и при расчете констант магнитного экранирования выполнен в рамках модели поляризованного континуума IEFPCM. Получены линейные корреляции между рассчитанными и экспериментальными химическими сдвигами 4-[4-(2-аминоэтоксид)бензил]анилина в дейтерометаноле и дейтеродиметилсульфоксиде.

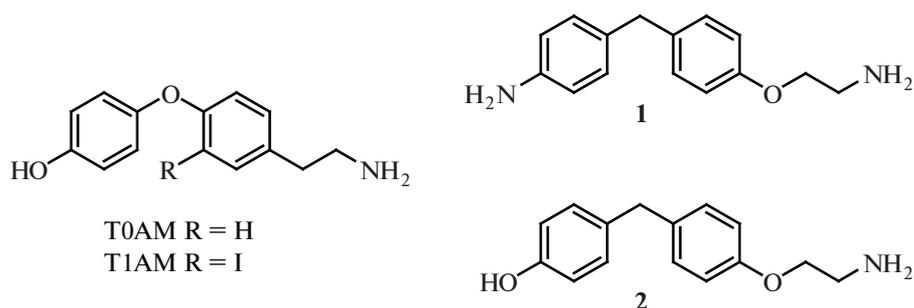
**Ключевые слова:** тиронамины, DFT, химический сдвиг, ЯМР-спектры

**DOI:** 10.31857/S0514749224070013, **EDN:** RCGHFO

## ВВЕДЕНИЕ

Тиронамины – эндогенные соединения, образующиеся из L-тироксина или его промежуточных метаболитов в результате дейодирования и декарбоксилирования. Биологическая активность тиронаминов связана с действием на ЦНС, сердечно-сосудистую систему, метаболизм [1]. Тиронамины и их структурные аналоги активно исследуются в качестве агонистов рецептора, ассоциированного со следовыми аминами (TAAR1-ре-

цептора) [1–3]. TAAR1-рецептор расположен на поверхности клеточной мембраны и относится к группе рецепторов, сопряженных с G-белком. Только 2 тиронамина, а именно 3-йодтиронамин (T1AM) и тиронамин (T0AM) (рис. 1), были обнаружены *in vivo* (кровь, сердце, печень, жировая ткань, щитовидная железа и мозг взрослых самцов мышей, а также мозг крыс и морских свинок) методом жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии [4, 5]. Эксперименталь-



**Рис. 1.** Структура эндогенных тиронаминов Т0АМ и Т1АМ, а также их структурных аналогов – 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина (1) и 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]фенола (2)

ные исследования также выявили способность эндогенных тиронаминов Т0АМ и Т1АМ индуцировать гипотермию, не вызывая при этом компенсаторных реакций в виде озноба и пилоэрекции [6]. Тиронамины являются регуляторами термогенеза и перспективны для применения в качестве фармакологических индукторов гипотермии [7, 8]. В ЦНС тиронамины проявляют свойства нейромодулятора адренергических и гистаминергических нейронов. Показано, что при интрацеребральном введении тиронамины индуцируют антианамнестический эффект и стимулируют процессы, связанные с обучением [9]. В модели острого повреждения спинного мозга у крыс доказана способность тиронаминов ингибировать процессы апоптоза и повышать выживаемость нейронов [10].

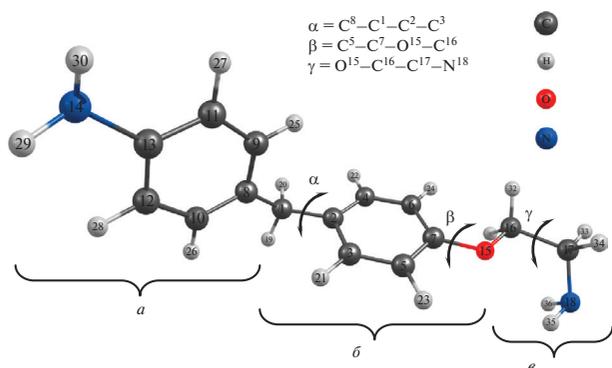
В результате исследований, направленных на поиск доступных для синтеза структурных аналогов тиронаминов [11–13], предложен ряд соединений, биологическая активность которых сопоставима или даже превышает активность эндогенных аналогов (рис. 1). Структурные аналоги Т0АМ, 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилин (1) и 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]фенол (2), обладают плеотропными нейропротекторными свойствами и активно исследуются [7, 14, 15].

В данной работе представлены результаты молекулярного моделирования структуры и оценки в приближении DFT параметров спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 1 – 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина, структурного аналога Т0АМ. В отличие от эндогенного тиронамина Т0АМ, выбранный структурный аналог не содержит кислородного мостика между арильными фрагментами, а 4'-ОН группа

в нем заменена на биоизостерный заместитель – 4'-NH<sub>2</sub> группу. Последняя, как и гидроксильная группа, обладает необходимыми донорно-акцепторными свойствами при образовании водородной связи, но, помимо этого, улучшает фармакокинетические свойства молекулы (в виде гидрохлорида увеличивается гидрофильность). Комплексный подход к исследованию структурных особенностей биологически активных соединений с использованием возможностей экспериментальных методов ЯМР спектроскопии и *in silico* оценки параметров ЯМР-спектров обеспечивает получение более надежных результатов [16–20].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходная молекулярная геометрия 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина (рис. 2) получена с использованием алгоритма полного включения возможных геометрических и стерических факторов, реализованных в плагине Conformer программного пакета Marvin [21]. Оптимизация молекулярной геометрии 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина выполнена на уровне теории В3LYP [22–24] с использованием следующих наборов базисных функций: 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p) и 6-311G(d,p). Расчеты выполнены как в приближении изолированной молекулы (IM), так и с учетом неспецифической сольватации диметилсульфоксидом (ДМСО) и метанолом (CH<sub>3</sub>OH) в рамках модели IEFPCM [25]. Данные о равновесной конфигурации 4-[4-(2-аминоэтокс)бензил]анилина, полученные на уровне теории В3LYP/6-31G(d,p) в приближении IM, и визуализация граничных молекулярных орбиталей приведены на рис. 3, отдельные характеристики молекулярной геометрии, электронной структуры и



**Рис. 2.** Нумерация атомов и 3D модель 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) с основными структурными фрагментами: анилиновый (*a*), оксибензойный (*b*) и этиламинный (*c*)

энергии, полученные в результате расчетов, приведены в табл. 1.

Взаимная ориентация анилинового (*a*), оксибензойного (*b*) и этиламинного (*c*) фрагментов (рис. 2) определяет пространственную конфигурацию молекулы тиронамина **1**. Для тиронаминов с различными заместителями в ароматических фрагментах предполагается, что взаимная ориентация внешнего и внутреннего ароматических фрагментов

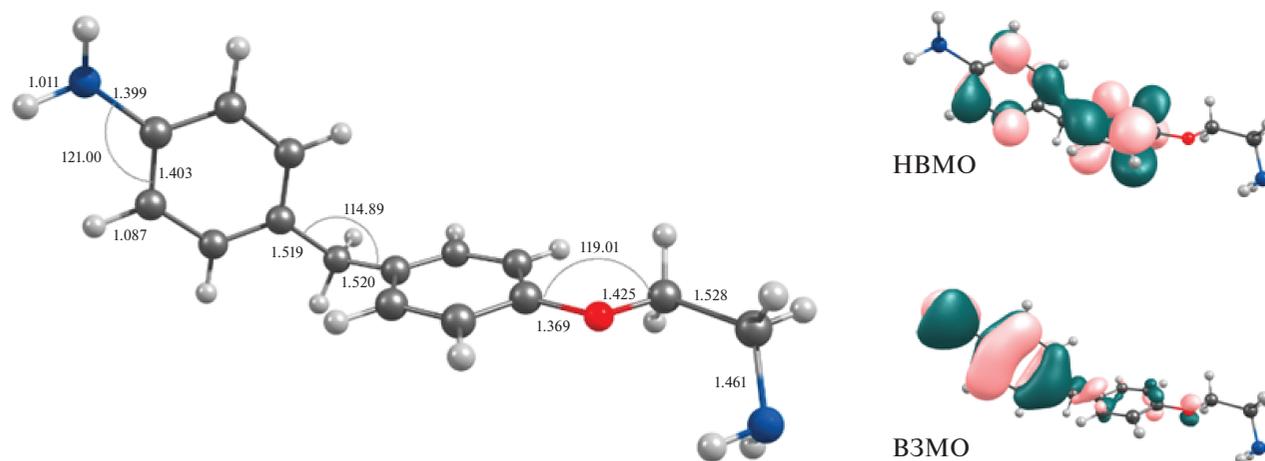
(рис. 2, *a* и *b* соответственно) дополнительно регулируется конфигурацией этиламинового фрагмента [26]. Для тиронамина **1** полученные в результате оптимизации величины двугранных углов  $C^8-C^1-C^2-C^3$  ( $\alpha$ ),  $C^5-C^7-O^{15}-C^{16}$  ( $\beta$ ),  $O^{15}-C^{16}-C^{17}-N^{18}$  ( $\gamma$ ) приведены в табл. 1. Величина  $\alpha$  для исследованных ранее тиреоидных гормонов и их метаболитов по данным рентгеноструктурного анализа (РСА) [26, 27] варьируется в пределах от  $8^\circ$  до  $164^\circ$  и для ТОАМ это значение составляет  $\alpha = 142.8^\circ$  [26]. Для исследуемого в данной работе тиронамина **1** наблюдается синклиальная конфигурация анилинового и этиламинового фрагментов:  $\alpha = 55.6^\circ-56.6^\circ$ ,  $\beta = 60.1^\circ-63.2^\circ$  в зависимости от используемого в расчетах набора базисных функций.

Неспецифическая сольватация ДМСО или  $CH_3OH$  не оказывает существенного влияния на параметры молекулярной геометрии и электронного строения тиронамина **1**. Энергия сольватации ДМСО и  $CH_3OH$  ( $\Delta G_{Solv}$ ) существенно не отличается (табл. 1).

Для 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) выполнен расчет констант магнитного экранирования ( $\chi$ ) ядер  $^1H$  и оценка на их основе величин химических сдвигов указанных ядер. Значения  $\chi$  расчи-

**Таблица 1.** Характеристики 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**), рассчитанные на уровне теории B3LYP с использованием различных наборов базисных функций

Параметр	IM			CH <sub>3</sub> OH			DMCO		
	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)
$\alpha, ^\circ$	55.2	56.6	56.3	62.5	67.4	67.5	62.5	67.4	64.9
$\beta, ^\circ$	178.1	178.8	179.2	178.3	177.4	178.2	178.3	177.4	179.1
$\gamma, ^\circ$	60.1	62.2	61.0	61.3	63.2	62.4	61.4	63.2	62.4
$E_{взМО}, \text{эВ}$	-5.26	-5.56	-5.47	-5.39	-5.68	-5.60	-5.39	-5.68	-5.60
$E_{нвМО}, \text{эВ}$	0.01	-0.49	-0.31	-0.12	-0.55	-0.45	-0.12	-0.56	-0.45
$\Delta E, \text{эВ}$	5.27	5.07	5.16	5.27	5.12	5.15	5.27	5.12	5.15
$\mu, \text{Д}$	1.05	1.12	1.11	1.43	1.74	1.69	1.44	1.75	1.66
$G, \text{а.е.}$	-766.92724	-766.96042	-767.10002	-766.93988	-766.97400	-767.11229	-766.94018	-766.97427	-767.11305
$\Delta G_{Solv}, \text{кДж/МОЛЬ}$	-	-	-	-33.20	-35.66	-32.20	-33.98	-36.36	-34.20



**Рис. 3.** 3D модель 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) и визуализация граничных молекулярных орбиталей (оптимизация молекулярной геометрии выполнена на уровне B3LYP/6-31G(d,p), длины связей указаны в Å)

таны методом GIAO [28] на базе соответствующих равновесных конфигураций. Расчет выполнен как в приближении изолированной молекулы, так и с учетом неспецифической сольватации ДМСО и метанолом. Соотнесение сигналов спектров ЯМР  $^1\text{H}$  приведено в табл. 2, 3. Нумерация атомов в таблицах соответствует таковой на рис. 2. Для дальней-

шего анализа не учитывали химические сдвиги подвижных протонов  $\text{NH}_2$  групп ( $\text{H}^{29}$ ,  $\text{H}^{30}$ ,  $\text{H}^{35}$ ,  $\text{H}^{36}$ ), величины которых чувствительны к концентрации вещества, влиянию растворителя.

В экспериментальном спектре ЯМР  $^1\text{H}$  4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина в растворе ДМСО- $d_6$  присутствуют сигналы, соответствующие

**Таблица 2.** Рассчитанные в приближении изолированной молекулы ( $\delta_{\text{calc}}$ , м.д.) и экспериментальные ( $\delta_{\text{exp}}$ , м.д.) химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$  4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) в ДМСО- $d_6$

Атом	$\delta_{\text{calc}}$ , м.д.			$\delta_{\text{exp}}$ (ДМСО- $d_6$ ), м.д.
	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	
$\text{H}^{19}$ , $\text{H}^{20}$	3.56	3.66	3.72	3.69
$\text{H}^{21}$ , $\text{H}^{22}$	7.09	7.14	7.22	7.04
$\text{H}^{23}$ , $\text{H}^{24}$	6.67	6.77	6.79	6.80
$\text{H}^{25}$ , $\text{H}^{26}$	6.94	7.08	7.07	6.80
$\text{H}^{27}$ , $\text{H}^{28}$	6.36	6.56	6.57	6.47
$\text{H}^{29}$ , $\text{H}^{30}$	2.62	3.20	2.83	В обмене
$\text{H}^{31}$ , $\text{H}^{32}$	3.57	3.59	3.64	3.99
$\text{H}^{33}$ , $\text{H}^{34}$	2.85	2.99	2.98	3.03
$\text{H}^{35}$ , $\text{H}^{36}$	0.51	0.92	0.60	В обмене
<i>MAE</i>	0.165	0.139	0.142	
<i>a</i>	$0.933 \pm 0.030$	$0.924 \pm 0.036$	$0.926 \pm 0.034$	
<i>b</i>	$0.46 \pm 0.16$	$0.41 \pm 0.21$	$0.38 \pm 0.19$	
<i>R</i>	0.99730	0.99614	0.99659	

**Таблица 3.** Химические сдвиги 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) в ДМСО- $d_6$  и  $CD_3OD$ , рассчитанные с учетом неспецифической сольватации ( $\delta_{calc}$ , м.д.) и полученные экспериментально ( $\delta_{exp}$ , м.д.)

Атом	$\delta_{calc}$ , м.д. (ДМСО)			$\delta_{exp}$ (ДМСО- $d_6$ ), м.д.	$\delta_{calc}$ , м.д. ( $CH_3OH$ )			$\delta_{exp}$ [12] ( $CD_3OD$ ), м.д.
	6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)		6-31G(d,p)	6-31+G(d,p)	6-311G(d,p)	
H <sup>19</sup> , H <sup>20</sup>	3.57	3.66	3.72	3.69	3.57	3.66	3.72	3.93
H <sup>21</sup> , H <sup>22</sup>	7.23	7.39	7.39	7.04	7.23	7.38	7.40	7.26
H <sup>23</sup> , H <sup>24</sup>	6.81	6.97	6.95	6.80	6.81	6.96	6.95	7.15
H <sup>25</sup> , H <sup>26</sup>	7.07	7.21	7.24	6.80	7.06	7.21	7.25	7.16
H <sup>27</sup> , H <sup>28</sup>	6.55	6.79	6.76	6.47	6.54	6.78	6.75	6.94
H <sup>29</sup> , H <sup>30</sup>	3.06	3.54	3.26	В обмене	3.05	3.53	3.24	В обмене
H <sup>31</sup> , H <sup>32</sup>	3.74	3.81	3.81	3.99	3.74	3.81	3.81	4.20
H <sup>33</sup> , H <sup>34</sup>	2.84	3.00	2.98	3.03	2.84	3.00	2.98	3.35
H <sup>35</sup> , H <sup>36</sup>	0.67	1.15	0.74	В обмене	0.66	1.16	0.73	В обмене
<i>MAE</i>	0.16	0.24	0.24		0.16	0.21	0.21	
<i>a</i>	0.908 ± 0.020	0.894 ± 0.022	0.897 ± 0.024		0.929 ± 0.028	0.916 ± 0.023	0.915 ± 0.029	
<i>b</i>	0.49 ± 0.11	0.44 ± 0.13	0.42 ± 0.14		0.70 ± 0.16	0.64 ± 0.14	0.630 ± 0.16	
<i>R</i>	0.99883	0.99849	0.99819		0.99778	0.99835	0.99759	

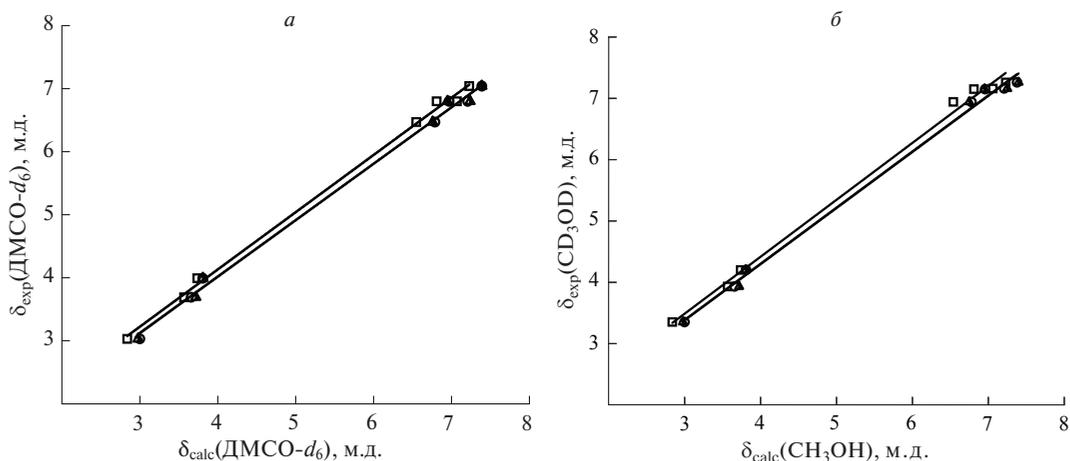
протонам метиленовых групп аминоксильного заместителя в виде триплетов при 3.03 и 3.99 м.д. с константой спин-спиновой взаимодействия (КССВ)  $J = 4$  Гц, а также протонам метиленового мостика в виде синглета при 3.69 м.д. Ароматическим протонам соответствуют сигналы в виде дублетов от 2 протонов при 6.47 и 7.04 м.д., а также от 4 протонов при 6.80 м.д. с КССВ  $J = 8$  Гц. Экспериментальные данные параметров спектра ЯМР  $^1H$  4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина в  $CD_3OD$ , также используемые далее для оценки результатов расчета, приведены ранее [12].

Сравнительный анализ данных табл. 2, 3 и экспериментальных значений химических сдвигов, полученных для 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) в растворе ДМСО- $d_6$  и  $CD_3OD$ , выявил следующие особенности. Параметры  $^1H$  ЯМР-спектра 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (последовательность сигналов в спектре и величина химического сдвига) достаточно корректно воспроизводятся на данном теоретическом уровне. Величина средней абсолютной ошибки (*MAE*) составляет 0,14–0,24 м.д. (табл. 2, 3). Учет влияния растворителя в рамках модели поляризованного континуума при расчете химических сдвигов ядер

$^1H$  тиронамина **1** ведет к незначительному увеличению точности расчета в случае уровня теории V3LYP/6-31G(d,p).

Соотношение между экспериментальными и рассчитанными химическими сдвигами ядер  $^1H$  для 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина с учетом неспецифической сольватации ДМСО и  $CH_3OH$  иллюстрирует рис. 4. Параметры *a* и *b* полученных линейных зависимостей типа  $\delta_{exp} = a\delta_{calc} + b$ , где значения химического сдвига  $\delta_{exp}$  получены экспериментально и  $\delta_{calc}$  рассчитаны, приведены в табл. 2, 3. Учет влияния растворителя в рамках модели IEF-PCM позволяет получить более высокие значения коэффициентов линейной корреляции *R*. В случае ДМСО наибольшие значения *R* наблюдаются для уровня теории V3LYP/6-31G(d,p), а для  $CH_3OH$  – V3LYP/6-31+G(d,p).

Таким образом, для тиронамина **1** получено удовлетворительное количественное соответствие расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов, принимая во внимание тот факт, что экспериментальные значения  $\delta$  в растворе подвержены влиянию растворителя, концентрации и температуры. Наилучшее соответствие рассчитанных и экспериментальных значений ядер химиче-



**Рис. 4.** Химические сдвиги ядер  $^1\text{H}$ , рассчитанные для молекулы 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) ( $\square$  – V3LYP/6-31G(d,p),  $\circ$  – V3LYP/6-31+G(d,p) и  $\blacktriangle$  – V3LYP/6-311G(d,p)) и полученные экспериментально в  $\text{DMCO}-d_6$  (a) и  $\text{CD}_3\text{OD}$  [12] (b)

ских сдвигов  $^1\text{H}$  получены на уровне теории V3LYP/6-31G(d,p) для  $\text{DMCO}$  и V3LYP/6-31+G(d,p) для  $\text{CH}_3\text{OH}$ . В целом, V3LYP/6-31G(d,p) может быть рекомендован для дальнейших *in silico* исследований структуры и свойств 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтез 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) осуществлен в соответствии с методикой из литературы [12]. Выход соединения (**1**) в виде дигидрохлорида составил 62% (200 мг). Для записи ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров гидрохлорид 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина переводили в основание подщелачиванием его водного раствора насыщенным водным раствором карбоната натрия с последующей экстракцией хлористым метилом, осушкой экстракта и упариванием под вакуумом.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на приборе Bruker Avance (400 МГц) в  $\text{DMCO}-d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температура плавления определена на приборе Stuart SMP40. Элементный анализ выполнен на анализаторе Vario MICRO Cube.

**4-[4-(2-Аминоэтокси)бензил]анилин (**1**).** Для дигидрохлорида (**1**) т.пл.  $180^\circ\text{C}$  (с разложением). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  основания (**1**) ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.03 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  4.0 Гц), 3.69 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  4.0 Гц), 5.20 ш.с ( $\text{NH}_2$  в обмене с водой), (6.47 д (2H, H 3',5',  $J$  8.0 Гц), 6.80 д (4H, H 2, 6, 2', 6',  $J$  8.0

Гц), 7.04 д (2H, H 3, 5,  $J$  8.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  основания (**1**) ( $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 38.43, 39.71, 64.15, 114.05 (2C), 114.24 (2C), 128.56, 128.74 (2C), 129.20 (2C), 134.86, 146.00, 155.78. Найдено, %: C 57.19; H 6.37; N 8.98.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$ . Вычислено, %: C 57.15; H 6.40; N 8.99.  $M$  315.238.

**Методики квантово-химических расчетов.** Исходная молекулярная геометрия 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) сгенерирована с использованием алгоритма полного включения возможных геометрических и стерических факторов, реализованных в плагине Conformer программного пакета Marvin [21].

Молекулярная геометрия и параметры электронной структуры, термодинамические характеристики тиронамина **1** были рассчитаны с использованием программы Gaussian09 [29]. Расчеты выполнены с учетом корреляции электронов на уровне теории V3LYP [22-24] с использованием следующих наборов базисных функций: 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p). Квантово-химические расчеты выполнены в приближении изолированной молекулы (IM) и в среде растворителя –  $\text{DMCO}$  и  $\text{CH}_3\text{OH}$  в рамках модели поляризованного континуума (IEF-PCM) [25], которая позволяет учесть неспецифическую сольватацию. Сначала выполняли задачу оптимизации молекулярной геометрии объекта, после чего производили расчет частот гармонических колебаний и термодинамических параметров.

Полученные после оптимизации молекулярной геометрии стационарные точки были определены как минимумы, поскольку для них отсутствовали отрицательные значения аналитических гармонических колебательных частот. Энергию сольватации тиронамина **1** рассчитывали по уравнению:

$$\Delta G_{\text{Solv}} = (G^{\text{Solv}} - G^{\text{IM}}) \cdot 2625.4997, \quad (1)$$

где  $\Delta G_{\text{Solv}}$  – энергия сольватации, кДж/моль;  $G^{\text{Solv}}$  – свободная энергия Гиббса сольватированной молекулы, а.е.;  $G^{\text{IM}}$  – свободная энергия Гиббса, рассчитанная в IM, а.е.; 2625.4997 – коэффициент пересчета из единиц а.е. в кДж/моль.

Для моделирования ЯМР  $^1\text{H}$  спектров тиронамина **1** использовали подход, предложенный ранее [30]. Расчет химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  тиронамина **1** выполнен с учетом неспецифической сольватации ДМСО или  $\text{CH}_3\text{OH}$  в рамках модели IEFPCM. Для расчета использованы равновесные геометрии тиронамина **1**. На основе рассчитанных методом GIAO [28] констант магнитного экранирования ( $\chi$ , м.д.) оценивали величины химических сдвигов ( $\delta_{\text{calc}}$ , м.д.) ядер  $^1\text{H}$  в молекуле. В качестве стандарта использовали тетраметилсилан (ТМС), для которого выполнены полная оптимизация молекулярной геометрии и расчет  $\chi$  с использованием одинакового уровня теории и базисного набора. Величины химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  находили как разницу  $\chi$  соответствующих ядер в молекуле ТМС и тиронамина **1**.

Значение средней абсолютной ошибки для химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  рассчитывали по уравнению:

$$MAE = \frac{\sum |\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}|}{n}, \quad (2)$$

где  $MAE$  – средняя абсолютная ошибка;  $\delta_{\text{exp}}$  – экспериментальное значение химического сдвига, м.д.;  $\delta_{\text{calc}}$  – рассчитанное значение химического сдвига, м.д.;  $n$  – число значений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для нового структурного аналога эндогенного тиронамина Т0АМ – 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина (**1**) выполнена оптимизация молекулярной геометрии с использованием гибридного функционала V3LYP и базисных наборов 6-31G(d,p), 6-31G+(d,p) и 6-311G(d,p) с учетом неспецифической сольватации  $\text{CH}_3\text{OH}$  и ДМСО. На основе полученных равновесных конфигураций выполнена оценка химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  тиронамина **1**. Получено удовлетворительное количественное соответствие расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов, принимая во внимание тот факт, что экспериментальные значения  $\delta$  в растворе подвержены влиянию растворителя, концентрации и температуры. Наилучшее соответствие рассчитанных и экспериментальных значений ядер химических сдвигов  $^1\text{H}$  получены на уровне теории V3LYP/6-31G(d,p) для ДМСО и V3LYP/6-31+G(d,p) для  $\text{CH}_3\text{OH}$ . В целом, V3LYP/6-31G(d,p) может быть рекомендован для дальнейших *in silico* исследований структуры и свойств 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина.

три с использованием гибридного функционала V3LYP и базисных наборов 6-31G(d,p), 6-31G+(d,p) и 6-311G(d,p) с учетом неспецифической сольватации  $\text{CH}_3\text{OH}$  и ДМСО. На основе полученных равновесных конфигураций выполнена оценка химических сдвигов ядер  $^1\text{H}$  тиронамина **1**. Получено удовлетворительное количественное соответствие расчетных и экспериментальных значений химических сдвигов, принимая во внимание тот факт, что экспериментальные значения  $\delta$  в растворе подвержены влиянию растворителя, концентрации и температуры. Наилучшее соответствие рассчитанных и экспериментальных значений ядер химических сдвигов  $^1\text{H}$  получены на уровне теории V3LYP/6-31G(d,p) для ДМСО и V3LYP/6-31+G(d,p) для  $\text{CH}_3\text{OH}$ . В целом, V3LYP/6-31G(d,p) может быть рекомендован для дальнейших *in silico* исследований структуры и свойств 4-[4-(2-аминоэтокси)бензил]анилина.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ересько Александр Борисович

Ракша Елена Владимировна, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-5954-6361>

Филимонов Дмитрий Алексеевич, ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-4542-6860>

Муратов Алексей Викторович

Войташ Анна Александровна ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0002-5441-3930>

Трубникова Надежда Николаевна

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tan E.S., Naylor J.C., Groban E.S., Bunzow J.R., Jacobson M.P., Grandy D.K., Scanlan T.S. *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*(3), 209–220. doi 10.1021/cb800304d
2. Cichero E, Tonelli M. *Future Med. Chem.* **2017**, *9* (13), 1507–1527. doi 10.4155/fmc-2017-0044
3. Hart M.E., Suchland K.L., Miyakawa M., Bunzow J.R., Grandy D.K., Scanlan T.S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (3),

- 1101–1112.  
doi 10.1021/jm0505718
4. Scanlan T.S., Suchland K.L., Hart M.E., Chiellini G., Huang Y., Kruzich P.J., Frascarelli S., Crossley D.A., Bunzow J.R., Ronca-Testoni S., Lin E.T., Hatton D., Zucchi R., Grandy D.K. *Nature Med.* **2004**, *10* (6) 638–642. doi 10.1038/nm1051
  5. DeBarber A.E., Geraci T., Colasurdo V.P., Hackenmueller S.A., Scanlan T.S. *J. Chromatogr. A* **2008**, *1210* (1) 55–59. doi 10.1016/j.chroma.2008.09.022
  6. Doyle K.P., Suchland K.L., Ciesielski T.M., Lessov N.S., Grandy D.K., Scanlan T.S., Stenzel-Poore M.P. *Stroke* **2007**, *38* (9), 2569–2576. doi 10.1161/STROKEAHA.106.480277
  7. Филимонов Д.А., Трубникова Н.Н., Белоцерковская М.А., Федорова А.А., Ересько А.Б., Марусиченко В.В. *Международ. неврол. ж.* **2020**, *16* (1), 65–71. doi 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197333 [Filimonov D.A., Trubnikova N.N., Belotserkovskaya M.A., Fedorova A.A., Eresko A.B., Marusichenko V.V. *Int. Neurolog. J.* **2020**, *16* (1), 65–71.] doi 10.22141/2224-0713.16.1.2020.197333
  8. Филимонов Д.А., Евтушенко С.К., Федорова А.А. *Анналы клин. и эксперим. неврологии.* **2023**, *17* (1), 43–54. doi 10.54101/ACEN.2023.1.6 [Filimonov D.A., Evtushenko S.K., Fedorova A.A. *Ann. Clinical Experim. Neurology.* **2023**, *17* (1), 36–54. (In Russ.)] doi 10.54101/ACEN.2023.1.6
  9. Manni M.E., De Siena G., Saba A., Marchini M., Landucci E., Gerace E., Zazzeri M., Musilli C., Pellegrini-Giampietro D., Matucci R., Zucchi R., and Raimondi L. *Br. J. Pharmacol.* **2013**, *168*(2), 354–362. doi 10.1111/j.1476-5381.2012.02137.x
  10. Lv J., Liao J., Tan W., Yang L., Shi X., Zhang H., Chen L., Wang S., and Li, Q. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **2018**, *48*(6), 736–742.
  11. Chiellini G., Nesi G., Sestito S., Chiarugi S., Runfola M., Espinoza S., Sabatini M., Bellusci L., Laurino A., Cichero E., Gainetdinov R.R., Fossa P., Raimondi L., Zucchi R., Rapposelli S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59* (21), 9825–9836. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01092
  12. Chiellini G., Nesi G., Digiacomo M., Malvasi R., Espinoza S., Sabatini M., Frascarelli S., Laurino A., Cichero E., Macchia M., Gainetdinov R.R., Fossa P., Raimondi L., Zucchi R., Rapposelli S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (12), 5096–5107. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00526
  13. Chiellini G., Bellusci L., Sabatini M., Zucchi R. *Mol. Cell Endocrinol.* **2017**, *458*, 149–155. doi 10.1016/j.mce.2017.01.002
  14. Runfola M., Perni M., Yang X., Marchese M., Bacci A., Mero S., Santorelli F.M., Polini B., Chiellini G., Giuliani D., Vilella A., Bodria M., Daini E., Vandini E., Rudge S., Gul S., Wakelam M.O.J., Vendruscolo M., Rapposelli S. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2021**, *14* (12), 1330. doi 10.3390/ph14121330
  15. Bellusci L., Runfola M., Carnicelli V., Sestito S., Fulceri F., Santucci F., Lenzi P., Fornai F., Rapposelli S., Origlia N., Zucchi R., Chiellini G. *Molecules*. **2020**, *25* (5), 1054. doi 10.3390/molecules25051054
  16. Valiakmetova O.Y., Kuznetsov V.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 20–24. doi: 10.1134/S1070428021010036 [Валиахметова О.Ю., Кузнецов В.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57* (1), 29–34. doi 10.31857/S0514749221010031]
  17. Sarac K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*(1), 119–128. doi 10.1134/S1070428020010194
  18. Ересько А.Б., Ракша Е.В., Берестнева Ю.В., Муратов А.В., Войташ А.А., Толкунов В.С., Толкунов С.В. *ЖОрХ.* **2020**, *56* (11), 1721–1730. doi 10.1134/S1070428020110068 [Eresko A.B., Raksha E.V., Berestneva Y.V., Muratov A.V., Voitash A.A., Tolkunov V.S., Tolkunov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56* (11), 1929–1936.] doi 10.31857/S0514749220110063
  19. Ганина Т.А., Чертков В.А. *ЖОрХ.* **2019**, *55*(3), 411–419. doi 10.1134/S107042801903014X [Ganina T.A., Chertkov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55* (3), 354–361.] doi 10.1134/S0514749219030145
  20. Белов К.В., Дышин А.А., Киселев М.Г., Крестьянинов М.А., Соборнова В.В., Ходов И.А. *Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика.* **2021**, *16* (2), 63–72. doi 10.34984/SCFTP.2021.16.2.008 [Belov K.V., Dyshin A.A., Kiselev M.G., Krestyaninov M.A., Sobornova V.V., Khodov I.A. *Russ. J. Phys. Chem. B.* **2021**, *15* (8), 1303–1309.] doi 10.1134/S1990793121080145
  21. Marvin 5.10.4, ChemAxon, Calculator Plugins, **2014**, <http://www.chemaxon.com>
  22. Becke A.D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. doi 10.1063/1.464913
  23. Lee C., Yang W., Parr R.G., *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785–789. doi 10.1103/physrevb.37.785
  24. Lee T.J., Taylor P.R., *Int. J. Quantum Chem., Quant. Chem. Symp.* **1989**, *36*, 199–207. doi 10.1002/qua.560360824
  25. Mennucci B., Tomasi J. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *106*, 5151–5158. doi 10.1063/1.473558
  26. Mondal S., Mughesh G. *Cryst. Growth Des.*, **2016**, *16* (10), 5896–5906. doi 10.1021/acs.cgd.6b00945
  27. Okabe N., Fujiwara T., Yamagata Y., Tomita K.I. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)*, **1982**, *717* (1), 179–181. doi 10.1016/0304-4165(82)90396-8

28. Wolinski K., Hilton J.F., Pulay P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8251–8260. doi 10.1021/ja00179a005 8260
29. 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 Jr. J.A., 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., and Fox D.J. *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
30. Беляков П.А., Анаников В.П. *Изв. АН, Сер. хим.*, **2011**, *5*, 765–771. [Belaykov P.A., Ananikov V.P. *Russ. Chem. Bull.*, **2011**, *60*, 783–789. doi 10.1007/s11172-011-0125-8]

# Structural Analogues of Thyronamines. Experimental and DFT Calculated NMR $^1\text{H}$ Chemical Shifts of 4-[4-(2-Aminoethoxy)benzyl]aniline

A. B. Eresko<sup>a,\*</sup>, E. V. Raksha<sup>a</sup>, D. A. Filimonov<sup>b</sup>, A. V. Muratov<sup>c</sup>,  
A. A. Voitash<sup>c</sup>, and N. N. Trubnikova<sup>b</sup>

<sup>a</sup>International Intergovernmental Organization “The Joint Institute for Nuclear Research”,  
ul. Joliot-Curie, 6, Dubna, 141980 Russia

<sup>b</sup>Federal State Budgetary Institution “V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery”  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Leninskij ave, 47, Donetsk 283080, Russia

<sup>c</sup>Federal State Budget Scientific Institution “L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry”,  
R. Luxemburg St, 70, Donetsk, 283114 Russia

\*e-mail: a\_eresko77@mail.ru

Received December 18, 2023; revised December 28, 2023; accepted December 30, 2023

The paper presents the results of molecular modeling of the structure and evaluation of the  $^1\text{H}$  nuclei chemical shifts of a new structural analog of endogenous thyronamines, 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline. For 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline, the molecular geometry was optimized at the B3LYP level with basis sets 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311G(d,p) both in the approximation of an isolated molecule and with allowance for the solvent. The  $^1\text{H}$  nuclei chemical shifts of 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline were estimated on the base of the magnetic screening constants calculated by the GIAO method. The nonspecific solvation with dimethyl sulfoxide and methanol within the polarized continuum model (IEFPCM) was taken into account both in optimizing the molecular geometry and in calculating the magnetic screening constants. The calculated chemical shifts of the  $^1\text{H}$  nuclei for 4-[4-(2-aminoethoxy)benzyl]aniline are in good agreement with the experimental ones obtained in  $\text{DMSO-d}_6$  as well as  $\text{CD}_3\text{OD}$  solutions. Linear correlations were obtained between the calculated and experimental data.

**Keywords:** thyronamines, DFT, chemical shift, NMR spectra