

1. Наименование работы

Анализ маршрутов окислительной деструкции тритильных радикалов, вызванной присутствием супероксида

2. Состав коллектива исполнителей

Генаев Александр Михайлович, к.х.н., с.н.с., НИОХ

Тормышев Виктор Михайлович, с.н.с., НИОХ

3. Контактное лицо (ФИО, адрес электронной почты)

Александр Михайлович Генаев, genaev@nioch.nsc.ru

4. Научное содержание работы:

Постановка задачи

Триарилметильные радикалы (ТАМ, тритилы), представленные в виде водорастворимых трехосновных кислот, широко используются в биомедицинских, химических и спектроскопических исследованиях. В большинстве приложений тритильные радикалы демонстрируют высокую устойчивость к разнообразным редокс-агентам. Исключением является реакция окислительной деградации ТАМ до диамагнитных хинон-метидов. В этой реакции участвует супероксид ($O_2^{\bullet-}$ или $HO_2^{\bullet}$) – типичная для биологических сред активная форма кислорода. Целью этой работы является выявления факторов, контролирующих окисление ТАМ, и изучение деталей этого процесса методами квантовой химии.

Современное состояние проблемы

Накопленный к настоящему времени опыт химических и биологических исследований позволяет рассматривать ТАМ в качестве носителя парамагнетизма, проявляющего высокую устойчивость к действию или присутствию редокс-агентов, типичных для сред биологической природы. Вместе с тем в ряде экспериментов, предполагающих участие биологических объектов, был выявлен специфический окислитель, а именно супероксид, действие которого на трискарбоксилатные формы ТАМ **1** и **2** приводило к селективному окислению последних до диамагнитных хинон-метидов **3** и **4**. В зависимости от условий проведения эксперимента окислительная деградация ТАМ может протекать на значительную глубину, вплоть до количественной конверсии (см. схему 1).

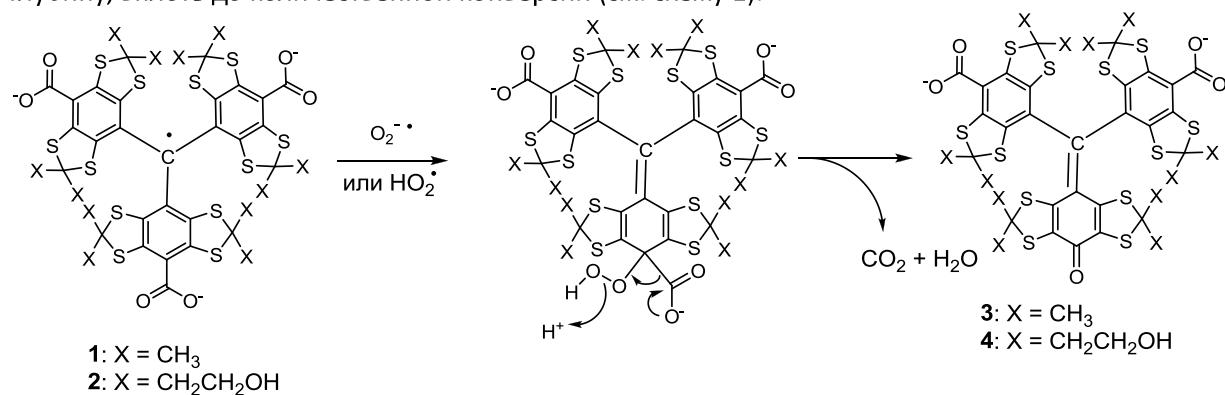


Схема 1.

Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы.

Проведение квантово-химического анализа реакции окисления для радикалов **1** и **2** сопряжено с существенными вычислительными ограничениями, обусловленными их размером и высокой сложностью поверхности потенциальной энергии. В связи с этим в качестве подходящего модельного соединения был выбран простейший представитель трифенилметильных радикалов – радикал Гомберга, модифицированный карбоксильной группой в *п*-положении (**5** $^{\bullet-}$, схема 2).

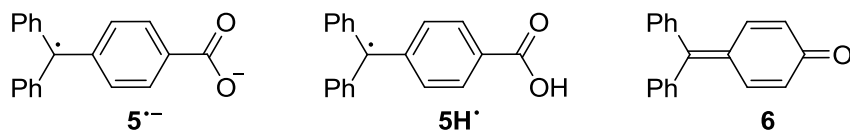


Схема 2

Субстраты и реагент изучаемой реакции должны находиться преимущественно в анионной форме. Поскольку взаимодействие двух одноименно заряженных частиц затруднено, следует учесть протонирование/депротонирование анион-радикала супероксида и карбоксильной группы и рассмотреть следующие варианты реагирующих частиц:

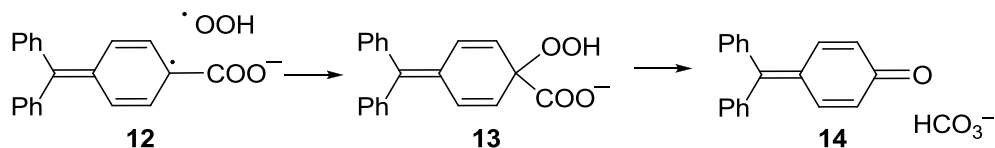
- анион-радикал TAM + супероксид $O_2^{\bullet-}$;
- анион-радикал TAM + протонированный супероксид (гидропероксильный радикал $HO_2^{\bullet}$);
- нейтральный радикал TAM + супероксид $O_2^{\bullet-}$.

Конформационный анализ проводили программой CREST [1]. Предварительное исследование путей реакций (поиск переходных состояний и их связь с энергетическими минимумами по процедуре внутренней координаты реакции (IRC) проводили методом теории функционала плотности (DFT), реализованным в программе “Природа” [2] (функционал PBE [3], базис $\Lambda 01$ [4]). Обнаруженные на предварительном этапе минимумы и переходные состояния дополнительно оптимизировали методом r^2 SCAN-3c [5] с учетом континуальной сольватации водой методом C-PCM [6] с использованием программы ORCA [7]. Для выявления вклада “горячих” (сильно коррелированных) электронов в радикальных парах использовалась диагностика FOD (Fractional Occupation Number Weighted Electron Density) [8]. Координаты обнаруженных стационарных точек представлены на сайте <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/superoxide/>.

Полученные результаты

Проведенные расчеты показали, что реакция анион-радикалов $5^{\bullet-}$ и $O_2^{\bullet-}$ с образованием хинон-метиды **6** и карбонат-аниона CO_3^{2-} имеет энергетический барьер 25.1 ккал/моль. Протонирование одного из реагентов приводит к понижению барьера. Из двух вариантов протонирования, дающего пары $5H^{\bullet}$ + $O_2^{\bullet-}$ и $5^{\bullet-}$ + $HO_2^{\bullet}$, реакции которых приводят к одинаковым продуктам (**6** + HCO_3^-), более низкий барьер найден для последней (21.1 vs 15.0 ккал/моль соответственно, схема 3, рис. 1).

Схема 3.



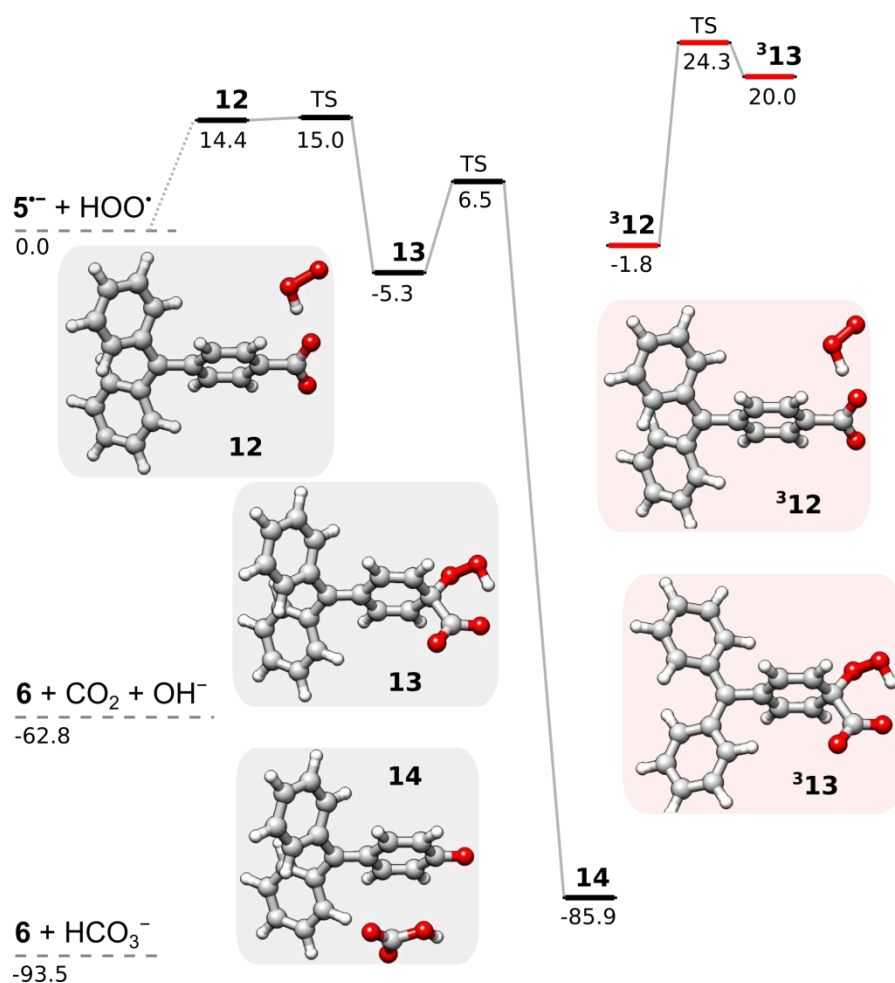


Рис. 1. Поверхность потенциальной энергии реакции $5^{\bullet-} + \text{HO}_2^{\bullet} \rightarrow 6 + \text{HCO}_3^-$ и структуры интермедиатов. Числа под энергетическими уровнями – свободная энергия Гиббса при 298.15 К, ккал/моль.

Вывод об ускорении декарбоксилирования тритильных радикалов при понижении pH среды соответствует литературным данным.

Исследование поверхностей потенциальной энергии (ППЭ) реакций окисления анион-радикала $5^{\bullet-}$ и его протонированной формы $5\text{H}^{\bullet-}$ супероксидом $\text{O}_2^{\bullet-}$ и гидропероксидом $\text{HO}_2^{\bullet}$, особенно поиск переходных состояний всех стадий реакции и спуск с них по IRC, требует больших затрат процессорного времени и практически не реален на обычном персональном компьютере, но вполне осуществим на кластере, имеющем множество нод. Объём проведенных расчетов позволяют оценить материалы, приведенные на web-страничке <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/superoxide/>

5. Перечень публикаций, содержащих результаты работы

АНАЛИЗ МАРШРУТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ТРИТИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ, ВЫЗВАННОЙ ПРИСУТВИЕМ СУПЕРОКСИДА Д.В. Трухин, А.В. Шернюков, В.М. Тормышев, А.М. Генаев, О.Ю. Рогожникова Химия в интересах устойчивого развития. 2025. Т. 33. № 5. С. 553-565. DOI: 10.15372/KhUR2025683

Превращения триарилметильных радикалов в биологических средах А.Е. Райзвих, С.С. Овчеренко, О.Ю. Рогожникова, В.М. Тормышев, Д.В. Трухин, В.В. Коваль, Г.Е. Сальников, А.М. Генаев, Е.Г. Багрянская Всероссийская конференция им. академика В.И. Овчаренко "Органические радикалы и органическая

Аннотация

Квантово-химический анализ путей деструкции тритильных радикалов позволяет предложить условия, в которых тритилы будут наименее стабильны к окислению супероксидом. В случае радикалов с карбоксильными группами оптимальной для окислительного декарбоксилирования будет кислая среда ($\text{pH} \approx 4$), когда карбоксильные группы депротонированы, а супероксид, наоборот, протонирован. В случае же замены карбоксильных групп атомами водорода оптимальной для окисления будет щелочная среда, с большой концентрацией гидроксид-анионов OH^- , катализирующих окисление.

Список цитированной литературы

- 1 Grimme S. J. Exploration of Chemical Compound, Conformer, and Reaction Space with Meta-Dynamics Simulations Based on Tight-Binding Quantum Chemical Calculations // Chem. Theory Comput. 2019, 15, 2847–2862. DOI: 10.1021/acs.jctc.9b00143
- 2 (a) Laikov D. N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // Chem. Phys. Lett. 1997, Vol. 281, P. 151-156. DOI: 10.1016/S0009-2614(97)01206-2; (b) Laikov D. N., Ustynyuk Y. A., PRIRODA-04: a quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // Russ. Chem. Bull. 2005, Vol. 54, P. 820-826. DOI: 10.1007/s11172-005-0329-x
- 3 Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // Phys. Rev. Lett. 1996, Vol. 77, P. 3865- 3868. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865
- 4 (a) Laikov D. N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules // Chem. Phys. Lett. 2005, Vol. 416, P. 116-120. DOI: 10.1016/j.cplett.2005.09.046; (b) Laikov D. N. Atomic basis functions for molecular electronic structure calculations // Theor. Chem. Acc. 2019, Vol. 138:40. DOI: 10.1007/s00214-019-2432-3.
- 5 Grimme S., Hansen A., Ehlert S., Mewes J.-M. r2SCAN-3c: A “Swiss army knife” composite electronic-structure method // J. Chem. Phys. 2021, Vol. 154, P. 064103. DOI: 10.1063/5.0040021
- 6 Barone V., Cossi M. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model // J. Phys. Chem. A. 1998. Vol. 102, No. 11. P. 1995–2001.
- 7 Neese F. (2017) Software update: the ORCA program system, version 4.0, Wiley Interdiscip. Rev.:Comput. Mol. Sci., 8, e1327
- 8 Grimme S., Hansen A. A practicable real-space measure and visualization of static electron-correlation effects // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54, No. 42. P. 12308–12313.