

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
ПО ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ (ЧЕРНОГОЛОВКА)

УДК 514.84;541

УЧЕТ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТИ В КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ РАСЧЕТАХ ПОТЕНЦИАЛОВ ОКИСЛЕНИЯ НИТРОКСИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ

© 2020 г. В. Б. Лужков^{a,b,*}

^a Российская академия наук, Институт проблем химической физики, 142432, Черноголовка, Московская обл., Россия

^b Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

* e-mail: vbl@icp.ac.ru

Поступила в редакцию 17.07.2019 г.

После доработки 17.07.2019 г.

Принята к публикации 17.09.2019 г.

Проведены расчеты редокс-потенциалов в воде для пары $R_2N^+=O/R_2N-O^\bullet$ циклических нитроксильных радикалов на основе теории функционала плотности и модели поляризуемого диэлектрика. Оценки потенциалов окисления нитроксильных радикалов учитывали свободные энергии конформационных вкладов. Для определения последних изучены три расчетные схемы, включающие как использование термодинамического цикла для переноса электрона в газе и воде, так и прямые квантово-химические вычисления равновесных свободных энергий Гиббса реагентов в воде. Проведено сравнение корреляционных зависимостей между рассчитанными и экспериментальными значениями редокс-потенциалов для рассмотренных подходов. Наименьшие погрешности расчета получены для методов, использующих оптимизированные в воде структуры молекул.

Ключевые слова: редокс-потенциал, квантово-химические расчеты, свободные энергии, влияние растворителя, конформации

DOI: 10.31857/S0044453720050155

Стабильные свободные нитроксильные радикалы являются важным классом химических соединений с многообразной реакционной способностью и широким прикладным использованием [1–5]. Многие химические и биологические функции нитроксильных радикалов связаны с их участием в окислительно-восстановительных процессах. В частности, биологическая активность нитроксильных радикалов проявляется за счет ингибирования патологических процессов перекисного окисления биомолекул [2, 4, 6]. Важной реакцией в этом ряду является окисление нитроксильных радикалов (NR) R_2N-O^\bullet до оксоаммониевого катиона (OC) $R_2N^+=O$ перекисными радикалами в водном окружении [6, 7]. Легкость окисления нитроксильных радикалов определяет их антиоксидантную способность. Нитроксильные радикалы также участвуют в электрокаталитическом окислении спиртов и других химических соединений [1, 8]. В связи с перечисленными примерами, количественная оценка и предсказание окислительной способности нитроксильных радикалов в воде имеют большое значение.

Современные методы вычислительной химии предоставляют широкие возможности в изучении реакционной способности и физико-химических свойств молекул. Квантово-химические расчеты

редокс-свойств нитроксильных радикалов, а также определяющих их структурных параметров и количественных соотношений структура–активность, представлены в ряде публикаций [9–19]. В указанных работах изучено влияние уровня вычислительных методов на точность расчета электрохимических потенциалов, прослежено влияние заместителей, установлена роль конформационных свойств и электростатических эффектов растворителя. В частности, было обнаружено различие доступных конформаций циклических нитроксильных радикалов в газовой фазе и воде, что вносит систематическую погрешность в расчеты редокс потенциала при использовании подхода, основанного на рассмотрении термодинамического цикла [19].

В настоящей работе, проведены расчеты редокс потенциалов $E_{OC/NR}^\circ$ пары OC/NR (потенциалов окисления) в воде для десяти циклических нитроксильных радикалов (рис. 1) на основе теории функционала плотности (DFT) и модели поляризуемой непрерывной среды (PCM) растворителя. Целью работы явилось изучение и сравнение схем расчета свободных энергий и $E_{OC/NR}^\circ$ для конформационно-подвижных нитроксильных радикалов.

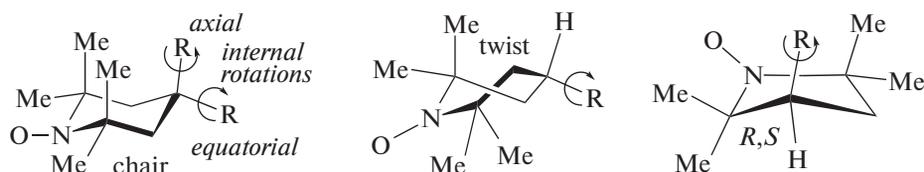


Рис. 3. Конформации циклических нитроксидов.

пературах (рис. 3) [17–19]. Так, пиперидиновый цикл может принимать как форму кресла, так и скрученную конформацию. Боковые группы R дают наборы вращательных и стереоизомеров (рис. 3). Энергии активации конформационных переходов циклических структур лежат в пределах 11–17 кДж моль⁻¹ [18], и большинство переходов между изученными конформерами нитроксидов допустимы при комнатной температуре. Рассчитанные конформационные свойства нитроксидов, в целом, хорошо согласуются с известными данными для нитроксидов и замещенных пиперидинов [26–30]. Учет множественных конформаций увеличивает точность квантово-химических расчетов $E_{OC/NR}^{\circ}$ нитроксидов по сравнению с одноконформационным подходом [17–19].

Расчеты показали, что относительные энергии конформаций циклических нитроксидов могут иметь различающийся порядок чередования в газовой фазе и в воде [18, 19]. Далее, некоторые вращательные конформеры боковых групп нитроксидов, как например для ОС 2, могут представлять локальный минимум в воде, но отсутствовать в газе [19]. Последнее наблюдение показывает, что наборы термически разрешенных конформаций реактантов в газе $\{X_i, i = 1, \dots, n^g\}$ и в растворе $\{X_i, i = 1, \dots, n^s\}$ (см. рис. 2) могут иметь различные размеры. При этом, число разрешенных конформеров также может различаться для NR и ОС. В следствие этого, не удастся установить соответствие между конформерами в газе и в воде, и свободная энергия сольватации дополнительного конформера в воде остается неопределенной. Эта неопределенность вносит систематическую погрешность в расчет потенциала окисления в рамках модели ТЦ [19]. Рассмотрим далее возможные подходы для разрешения подобных противоречий при расчете $E_{OC/NR}^{\circ}$ конформационно-подвижных нитроксидов.

Значения $G_{sol}(X)$ определяли в предыдущих работах [13, 18, 19] по формуле для свободной энергии набора конформационных состояний X_i в растворе [31]

$$G_{sol}(X) = -k_B T \ln \sum_{i=1}^n e^{-G_{sol}(X_i)/k_B T}. \quad (4)$$

Входящие в выражение (4) свободные энергии конформеров $G_{sol}(X_i)$ вычисляли из рассмотрения ТЦ на рис. 2 как

$$G_{sol}(X_i) = G_g(X_i) + \Delta G_s(X_i). \quad (5)$$

Схема расчета $G_{sol}(X)$ по формулам (4), (5) обозначена в настоящей работе как метод А. Значения свободной энергии сольватации $\Delta G_s(X_i)$ во многих случаях определяют для газовой фазы геометрии молекул $R_g(X_i)$ в уравнении (3), как, например, в исходной формулировке метода РСМ (SMD) [22]. При использовании лишь геометрии $R_g(X_i)$, имеет место тождественное соответствие структур в газе и в воде и, при условии попадания всех конформеров в разрешенный интервал энергий, выполняется равенство $n^g = n^s$ (для сохранения последовательности, ограничение по энергиям можно рассматривать лишь для одной фазы). Однако, в случае оптимизации геометрии молекул в воде, количества локальных минимумов на потенциальной поверхности молекул в газе и растворе могут различаться ($n^g \neq n^s$), что делает невозможным установление однозначного соответствия между конформациями в газе и в растворе. Как следствие, понятие свободной энергии сольватации отдельной конформации теряет смысл. Данное противоречие связано с применением формулы (5), и его можно снять двумя способами.

В первом предложенном способе, используется вычисление свободных энергий наборов конформаций NR и ОС в газе и в воде (метод В). Вследствие равенства нулю суммы свободных энергий по отрезкам замкнутого ТЦ (рис. 2), выражение для $G_{ox,sol}$ можно представить как

$$\Delta G_{ox,sol}(X) = \Delta G_g(X^{\bullet} \rightarrow X^+) + \Delta G_s(X^+) - \Delta G_s(X^{\bullet}). \quad (6)$$

Изменение свободной энергии в газовой фазе вычисляется как разность значений свободных энергий наборов конформаций X^+ и X^{\bullet}

$$\Delta G_g(X^{\bullet} \rightarrow X^+) = G_g(X^+) - G_g(X^{\bullet}), \quad (7)$$

$$G_g(X) = -k_B T \ln \sum_{i=1}^{n^g} e^{-G_g(X_i)/k_B T}. \quad (8)$$

Таблица 1. Экспериментальные [32] и рассчитанные методами *A* и *B* значения редокс-потенциалов $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ нитроксилов 1–10

NR/OC	$E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ (В)			
	эксп. [32]	$R_s = R_g^a$ <i>A</i> [19]; <i>B</i>	$R_s \neq R_g^a$ <i>A</i> [19]; <i>B</i>	$R_s \neq R_g^b$ <i>A</i> [19]; <i>B</i>
1	0.734	0.594; 0.593	0.555; 0.553	0.593; 0.591
2	0.784	0.715; 0.712	0.679; 0.690	0.670; 0.679
3	0.818	0.660; 0.687	0.648; 0.676	0.658; 686
4	0.843	0.731; 0.748	0.684; 0.701	0.693; 0.706
5	0.865	0.702; 0.691	0.692; 0.681	0.713; 0.710
6	0.890	0.735; 0.731	0.724; 0.722	0.736; 0.748
7	0.920	0.747; 0.741	0.737; 0.730	0.739; 0.729
8	0.877	0.748; 0.800	0.727; 0.739	0.722; 0.783
9	0.970	0.800; 0.800	0.789; 0.789	0.811; 0.817
10	0.972	0.848; 0.847	0.839; 0.838	0.839; 0.835
R^c	—	0.908; 0.858	0.948; 0.919	0.973; 0.937
a^c	—	0.830; 0.802	0.960; 0.904	0.912; 0.882
$SD(B)^c$	—	0.028; 0.035	0.023; 0.028	0.016; 0.024

^a – Расчеты ΔG_s на уровне PBE/6–31G(*d*), ^b – расчеты ΔG_s на уровне M06–2X/6–31+G(*d*, *p*), ^c – коэффициент корреляции R , наклон прямых a и стандартное отклонение SD линейных зависимостей между рассчитанными и экспериментальными значениями $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$.

Далее, значения свободных энергий сольватации $\Delta G_s(X)$ выражены как разность энергий наборов конформеров в воде и в газе

$$\Delta G_s(X) = k_B T \ln \sum_{i=1}^{n^g} e^{-E_{\text{tot}}^g(X_i)/k_B T} - k_B T \ln \sum_{j=1}^{n^s} e^{-E_{\text{tot}}^{\text{PCM}}(X_j)/k_B T}, \quad (9)$$

где $E_{\text{tot}}^g(X_i) \equiv E_{\text{tot}}(U=0, R_g(X_i))$, а $E_{\text{tot}}^{\text{PCM}}(X_i) \equiv E_{\text{tot}}^{\text{PCM}}(U = U_s/2, R_s(X_i))$ входят в уравнение (3). Следует отметить, что расчет по формуле (9) не требует установления соответствия между конформациями в газе и в воде, в отличие от уравнений (3), (5).

Второй способ включает прямой расчет свободных энергий $G_{\text{sol}}(X)$ наборов конформационных состояний молекул в воде по формуле (4) (метод *C*). Величину $G_{\text{ox,sol}}$ оценивают далее по формуле (2). Свободные энергии конформационных состояний X_i в этом случае вычисляются как суммы

$$G_{\text{sol}}(X_i) = E_{\text{tot}}^{\text{PCM}}(U = U_s/2, R_s(X_i)) + ZPVE_s(X_i) + G_{\text{therm,s}}(X_i). \quad (10)$$

Первое слагаемое в уравнении (10) включает полную электронную энергию молекулы X_i в растворе и свободную энергию взаимодействия с растворителем.

Вклады $ZPVE_s$ и $G_{\text{therm,s}}$ рассчитываются для равновесной геометрии молекул в растворе и с учетом кулоновского потенциала воды.

Значения $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ циклических нитроксилов, полученные методами *A–C* для различных уровней расчета свободных энергий, приведены в таблице 1 и на рис. 4. При сопоставлении подходов *A* и *B* (таблица 1), учет релаксации геометрии реагентов в воде ($R_s \neq R_g$) и переход от метода PBE/6–31G(*d*) к методу M06–2X/6–31+G(*d*, *p*) с расширенным базисом дают улучшение корреляции между экспериментальными и расчетными данными. Значения $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ нитроксила **2**, для которого нет полного соответствия между конформерами в газе и воде, демонстрирует наибольшие отклонения от расчетных прямых. В целом, результаты расчетов методом *A* по формулам (4), (5) несколько лучше коррелируют с экспериментом, чем методом *B* с использованием формул (6)–(9).

Результаты расчетов методами *A* и *C* с учетом релаксации геометрии реагентов в воде ($R_s \neq R_g$) приведены на рис. 4. Соответствующие значения $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ показали более хорошие статистические корреляции с экспериментом (метод *A*: $R = 0.982$, $a = 0.913$, $SD = 0.013$ В; метод *C*: $R = 0.932$, $a = 0.861$, $SD = 0.024$ В), чем значения потенциалов окисления из табл. 1. В представленных на рис. 4 данных, значения E_{tot} в газе и ΔG_s были рассчита-

ны на одинаковом уровне. Вследствие этого, различие значений $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$, полученных методами *A* и *C*, определяется лишь вкладами $ZPVE$ и G_{therm} в газовой фазе и воде.

Полученные данные показывают, что подход *C*, использующий гармонические частоты с учетом влияния воды, дает больший статистический разброс точек, чем подход *A*, использующий гармонические частоты из расчетов для изолированных молекул. Исключение составляет нитроксил **2**, который вносит систематическую погрешность в расчет методом *A* и более, чем другие молекулы, отклоняется от соответствующей корреляционной прямой на рис. 4. Использование гармонических частот в воде (метод *C*) дает значительное снижение потенциала окисления для соединения **2** по сравнению с использованием частот из расчетов в газовой фазе (методы *A* и *B*). Также, метод *C* предсказывает значительное сближение потенциалов окисления соединений **9** и **10**, как это имеет место в эксперименте. Однако, для молекул **4**, **5**, **6**, **8** использование колебательных частот в растворе увеличивает отклонение от корреляционной прямой (рис. 4). Неоднозначное влияние растворителя на значения $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ в этих случаях может быть обусловлено погрешностями континуальной модели в оценке частот колебаний в растворе. Более достоверные оценки влияния воды возможно могут быть получены из рассмотрения частот в кластерах сольватированных молекул с молекулами воды. Так, правильную оценку величины равновесного изотопного эффекта $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$ для депротонирования фосфатов удастся получить лишь при учете специфической сольватации атомов исследуемых молекул и анионов [33].

В заключение, в настоящей работе проведено сравнение трех подходов по оценке вкладов свободных энергий в редокс потенциалы $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ конформационно-подвижных циклических нитроксильных радикалов. Использованный ранее метод [13, 18, 19], основанный на рассмотрении ТЦ и оценке свободных энергий Гиббса для наборов конформаций в растворе, дает наименьший статистический разброс значений потенциала окисления, но включает систематическую погрешность, связанную с невозможностью непротиворечивой оценки свободной энергии сольватации отдельных конформаций. Предложенные методы вычисления свободных энергий наборов конформационных состояний, полученных как из рассмотрения ТЦ, с использованием модифицированной процедуры усреднения по состояниям (*B*), так и из прямого расчета свободных энергий в воде (*C*), устраняют отмеченную систематическую погрешность, но дают несколько больший статистический разброс значений $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$. Учет

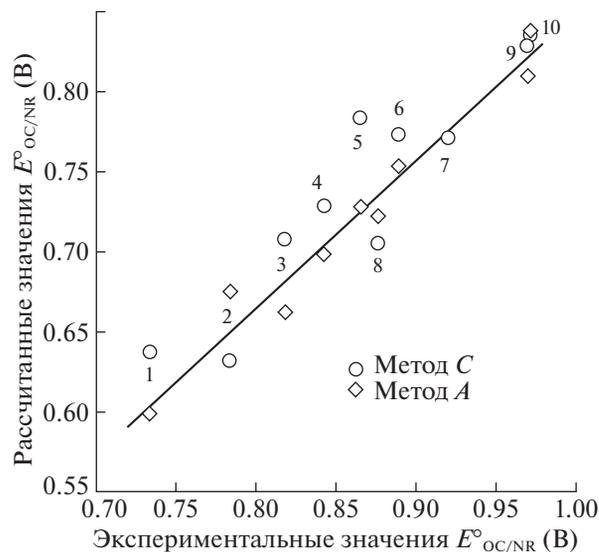


Рис. 4. Корреляции между экспериментальными [32] и рассчитанными значениями $E_{\text{OC/NR}}^{\circ}$ нитроксильных соединений **1–10** (рис. 1) в воде. Расчеты вкладов E_{tot} и ΔG_{s} на уровне M06–2X/6–311+G(2df, 2p). Прямая линия описывает результаты для метода *A*.

релаксации структуры реагентов в воде повышает точность расчетов. Подход, основанный на прямом расчете равновесных свободных энергий в воде, может быть использован в качестве замены методов, включающих рассмотрение термодинамического цикла.

Работа поддержана гос. темой Министерства Науки № 0089-2019-0014 ИПХФ РАН. Автор выражает признательность за помощь в проведении расчетов сотрудникам вычислительного центра ИПХФ РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Golubev V.A., Kozlov Yu.N., Petrov A.N. et al., in *Bioactive Spin Labels* / Ed. R.I. Zhdanov. Berlin: Springer, 1992. P. 119.
2. Soule B.P., Hyodo F., Matsumoto K. et al. // *Free Radical Biol. Med.* 2007. V. 42. P. 1632.
3. Nishide H., Oyaizu K. // *Science*. 2008. V. 319. P. 737.
4. Wilcox C.S. // *Pharmacol. Ther.* 2010. V. 126. P. 119.
5. Tebben L., Studer A. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. V. 50. P. 5034.
6. Mitchell J.B., Samuni A., Krishna M.C. et al. // *Biochemistry*. 1990. V. 29. P. 2802.
7. Griesser M., Shah R., Van Kessel A.T. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. P. 3798.
8. Nutting J.E., Rafiee M., Stahl S.S. // *Chem. Rev.* 2018. V. 118. P. 4834.
9. Hodgson J.L., Namazian M., Bottle S.E. et al. // *J. Phys. Chem. A*. 2007. V. 111. P. 13595.
10. Blinco J.P., Hodgson J.L., Morrow B.J. et al. // *J. Org. Chem.* 2008. V. 73. P. 6763.

11. *Yamasaki T., Mito F., Ito Y. et al.* // *Ibid.* 2011. V. 76. P. 435.
12. *Billone P.S., Johnson P.A., Lin S. et al.* // *Ibid.* 2011. V. 76. P. 631.
13. *Marenich A.V., Ho J., Coote M.L. et al.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2014. V. 16. P. 15068.
14. *Hickey D.P., Schiedler D.A., Matanovic I. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. P. 16179.
15. *Mendkovich A.S., Luzhkov V.B., Syroeshkin M.A. et al.* // *Russ. Chem. Bulletin, Int. Ed.* 2017. V. 66. P. 683.
16. *Levitskiy O.A., Magdesieva T.V.* // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. P. 187.
17. *Zhang K., Noble B.B., Mater A.C. et al.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018. V. 20. P. 2606.
18. *Krapivin V.B., Mendkovich A.S., Sen' V.D. et al.* // *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. P. 77.
19. *Krapivin V.B., Sen' V.D., Luzhkov V.B.* // *Chem. Phys.* 2019. V. 522. P. 214.
20. *Trasatti S.* // *Pure Appl. Chem.* 1986. V. 58. P. 955.
21. *Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. et al.* / *Gaussian 09, Revision B.01.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
22. *Marenich V., Cramer C.J., Truhlar D.G. et al.* // *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. P. 6378.
23. *Zhao Y., Truhlar D.G.* // *Theor. Chem. Acta.* 2008. V. 120. P. 215.
24. *Lynch B.J., Zhao Y., Truhlar D.G.* // *J. Phys. Chem. A.* 2003. V. 107. P. 1384.
25. *Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M.* // *Phys. Rev. Lett.* 1996. V. 77. P. 3865.
26. *Shibaeva R.N.* // *J. Struct. Chem.* 1975. V. 16. P. 318. <https://doi.org/10.1007/BF00747164>
27. *Yonekuta Y., Oyaizu K., Nishide H.* // *Chem. Lett.* 2007. V. 36. P. 866.
28. *Sen' V.D., Shilov G.V., Golubev V.A.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. V. 50. P. 1124. <https://doi.org/10.1134/S1070428014080090>
29. *Martins F.A., Silla J.M., Freitas M.P.* // *Carbohydrate Res.* 2017. V. 451. P. 29.
30. *Korneichuk A.Ya., Senyavin V.M., Kuramshina G.M.* // *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2017. V. 91. P. 351. <https://doi.org/10.1134/S0036024417020170>
31. *Флору П.* Статистическая механика молекул. М.: Мир, 1971. 440 с.
32. *Sen' V.D., Tikhonov I.V., Borodin L.I. et al.* // *J. Phys. Org. Chem.* 2015. V. 28. P. 17.
33. *Kolmodin K., Luzhkov V.B., Åqvist J.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. V. 124. P. 10130.