

УДК 544.421.032.76

**КОНТРОЛИРУЕМОЕ ОБРАЗОВАНИЕ РАДИКАЛОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВНЕШНИХ
СТИМУЛОВ**Д.Е. Воткина, П.В. Петунин

Научный руководитель: доцент, к.х.н. П.С. Постников

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: dvotkina@mail.ru**CONTROLLED RADICALS RELEASE UNDER AN EXTERNAL STIMULUS**D.E. Votkina, P.V. Petunin

Scientific Supervisor: associate professor, PhD P.S. Postnikov

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: dvotkina@mail.ru

Abstract. *The on-demand generation of stable organic radicals from the precursors can be considered as an essential challenge for the plethora of applications. In this work, we prepared N-(methyl)benzyl derivatives of 6-oxoverdazyl radicals via atom transfer radical addition with electron-donating and electron withdrawing substituents and studied their homolysis under heat and light. The kinetic of homolysis was measured, and the dissociating rate constant k_d , activation energy E_a and frequency factor A were estimated. It was found that electron withdrawing substituted alkylverdazyl demonstrates the fastest homolysis in both types of external stimulus. The obtained result open new perspectives in the controlled generation of verdazyls and their further application in chemical industry and biological science.*

Введение. В настоящее время особое внимание уделяется проблеме совмещения диагностических и терапевтических инструментов в единое целое, так называемых тераностического агента [1]. Одним из подходов к созданию таких агентов является использование особых молекул-предшественников, воздействуя на которые можно получить две радикальные частицы, одна из которых применяется для диагностики, а вторая частица предназначена для терапевтических целей. В основе этого процесса лежит контролируемое высвобождение терапевтического агента в заданной точке под действием внешних или внутренних стимулов [2]. К таким стимулам можно отнести воздействие температуры, света, pH и энергии плазмонного резонанса [3].

Преобладающее число исследований, ориентированных на поиск новых тераностических агентов, посвящены нитроксильным радикалам и их производным – алкоксиаминам [4, 5]. В тоже время, остальные типы радикалов изучены крайне мало, что открывает большие возможности для поиска новых перспективных кандидатов. Объектом этого исследования являются вердазильные радикалы, которые не уступают в стабильности нитроксидам, но и благодаря наличию трех ароматических колец в структуре позволяют ввести различные функциональные группы.

Экспериментальная часть. По ранее разработанной нами схеме (рисунок 1) [6] были синтезированы алкилированные вердазильные радикалы **5a-c**, которые являются потенциальными

терапевтическими агентами. В структуру соединений **5** были введены электронодонорные и электроноакцепторные заместители для последующего изучения влияния электронных эффектов на скорость высвобождения радикальных частиц.

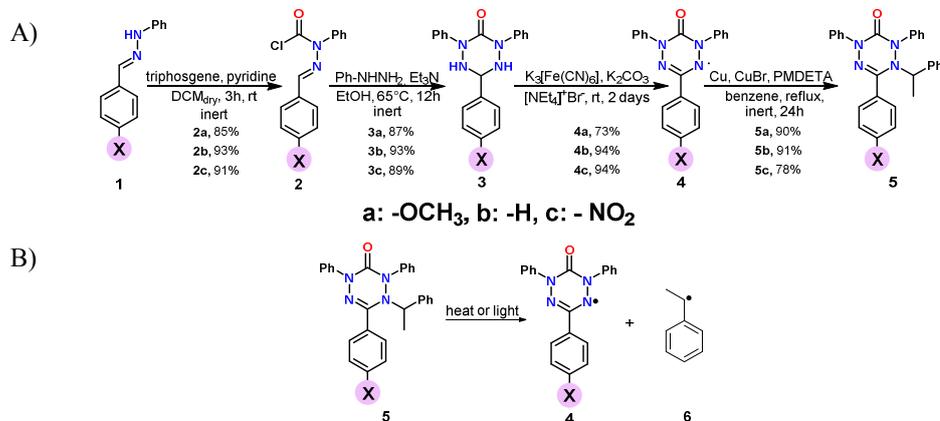


Рис. 1. А) Синтез алкилированных вердазилов **5** – потенциальных тераностических агентов.

В) Термический и фото-инициируемый гомолиз алкилвердазилов **5**

Далее исследовалась кинетика изотермического гомолитического разрыва связи C-N в соединениях **5** (рисунок 2) под действием температуры в диапазоне 90-130°C и широкополосного света мощностью от 150 В до 500 В. В результате гомолиза происходит высвобождение двух радикалов: вердазильного **4** – диагностического агента, и алкильного **6** – терапевтического. Изменение концентрации радикала контролировалось с помощью спектрометра электронного парамагнитного резонанса.

Результаты. Самым простым и доступным методом инициации гомолиза является нагрев, более того, он позволяет определить энергию активации и частотный фактор процесса. Нами были получены зависимости изменения концентрации радикалов от времени для всех трех алкилвердазилов **5**, что позволило рассчитать константы скорости гомолиза (рис. 2А). На основе этих данных была получена зависимость Аррениуса (рис. 2В), которая позволила вычислить энергию активации и частотный фактор для соединений **5a**, **5b** и **5c**. Как видно из данных, введение нитро-группы в структуру алкилированного вердазила значительно уменьшает энергию активации и ускоряет процесс гомолиза. Однако инициация этих молекул требует высоких температур, что не позволительно для использования этих соединений в тераностических целях, вследствие чего требуется поиск другого внешнего воздействия.

Поэтому следующей стадией исследования стал фото-инициируемый гомолиз. При данном виде инициации наблюдались весьма неожиданные результаты в отличие от термолиза. Так, алкилвердазил с электронодонорным заместителем **5a** гомолизировался даже несколько быстрее, чем незамещенный **5b**, а нитро-замещенный алкилированный вердазил **5c** гомолизуется в считанные минуты (рис. 2С). Полученная закономерность свидетельствует о наличие нескольких факторов, влияющих на скорость процесса. Анализ спектральных характеристик веществ показал, что скорость фото-инициируемого гомолиза также определяется не столько электронными эффектами заместителей, сколько оптическими свойствами вещества.

Еще одним отличием фото-инициируемого гомолиза стал интенсивный распад вердазильного радикала **4** под действием широкополосного пучка света, что было подтверждено контрольным экспериментом (рис. 2D). Данная проблема требует перехода к селективному способу возбуждения, например, использование энергии плазмонного резонанса.

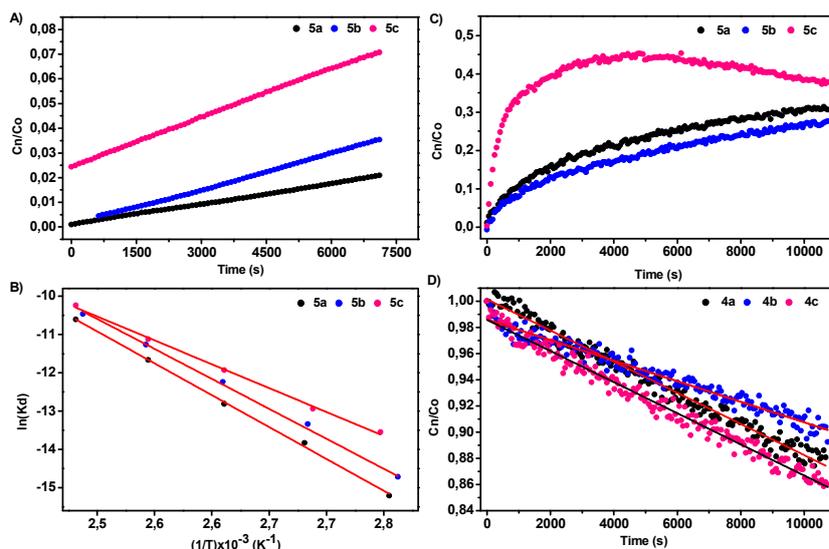


Рис. 2. А) Термический гомолиз алкилвердазилов 5 при 110°C. В) Зависимость Аррениуса. С) Фото-иницируемый гомолиз при 300 В. D) Дegradaция вердазилов под действием широкополосного света

Заключение. В ходе исследования впервые была изучена кинетика гомолитического разрыва связи C-N в алкилированных вердазилах. Были получены такие важные кинетические параметры как константы скорости, энергия активации и частотный фактор. Также обнаружено, что введение электроноакцепторных групп позволяет значительно ускорить процесс как при термическом, так и при фото-иницируемом гомолизе. Способность алкилвердазилов подвергаться гомолизу под действием широкополосного света делает их перспективными кандидатами для создания тераностических агентов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ № 20-73-00263.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kim H. ed. Theranostic designs of biomaterials for precision medicine in cancer therapy //Biomaterials. – 2019. – V. 213. – P. 119207.
2. Kenry, Chong K. C., Liu B. Reactivity-based organic theranostic bioprobes //Accounts of chemical research. – 2019. – V. 52., №. 11. – P. 3051-3063.
3. Audran, G., Bagryanskaya, E. G., Marque, S. R., Postnikov, P. New variants of nitroxide mediated polymerization //Polymers. – 2020. – V. 12. – №. 7. – P. 1481.
4. Moncelet, D., Voisin, P., Koonjoo, N., Bouchaud, V., Massot, P., Parzy, E., Mellet, P. Alkoxyamines: toward a new family of theranostic agents against cancer //Molecular pharmaceuticals.–2014.–V.11., №.7. – P. 2412-2419.
5. Audran, G., Brémond, P., Franconi, J. M., Marque, S. R., Massot, P., Mellet, P., Thiaudière, E. Alkoxyamines: A new family of pro-drugs against cancer. Concept for theranostics //Organic & biomolecular chemistry. – 2014. – V. 12. – №. 5. – P. 719-723.
6. Votkina, D. E., Petunin, P. V., Trusova, M. E., Postnikov, P. S., Audran, G., Marque, S. R., Kinetic investigation of thermal and photoinduced homolysis of alkylated verdazyls //Physical Chemistry Chemical Physics. – 2020. – V. 22. – №. 38. – P. 21881-21887.