

王玲,杨文富,杨应,等.水液相下依达拉奉消除羟自由基反应的密度泛函理论研究[J].江西师范大学学报(自然科学版),2023,47(6):582-593.

WANG Ling, YANG Wenfu, YANG Ying, et al. The density functional theory study on the reaction of edaravone scavenging hydroxyl radical in aqueous solution [J]. Journal of Jiangxi Normal University (Natural Science), 2023, 47(6): 582-593.

文章编号:1000-5862(2023)06-0582-12

水液相下依达拉奉消除羟自由基反应的 密度泛函理论研究

王玲^{1,2}, 杨文富², 杨应², 黄筱珂³, 潘宇², 赵丽红^{4*}, 王佐成^{2,4*}

(1.白城师范学院计算机科学学院,吉林 白城 137000;2.白城师范学院理论计算中心,吉林 白城 137000;
3.吉林省前郭县第三中学物理组,吉林 松原 138000;4.白城医学高等专科学校基础医学院,吉林 白城 137000)

摘要:该文采用密度泛函理论的 M06-2X 和 MN15 方法,结合自洽反应场理论的 SMD 模型方法,研究了在水液相下依达拉奉(Eda)消除羟自由基(OH)的反应机理.反应通道研究发现:Eda 可通过给 OH 提供 H 原子、OH 与其加成以及给 OH 提供单电子等 3 个途径消除 OH.势能面计算结果表明:Eda 给 OH 提供 H 原子的能垒为 $16.1 \sim 77.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$;OH 加成反应的能垒为 $2.8 \sim 26.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$;Eda 给 OH 提供单电子的能垒为 $32.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.在水液相下 Eda 容易与 OH 发生反应,依达拉奉是极好的羟自由基清除剂.

关键词:依达拉奉;羟自由基;密度泛函理论;过渡态;电子转移;能垒

中图分类号:O 641.12 **文献标志码:**A **DOI:**10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2023.06.05

0 引言

依达拉奉(英文名 Edaravone,缩写为 Eda;分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)具有较好的抗炎、抗氧化和保护神经的作用,对心肌缺血损伤也具有较好的治疗作用^[1-3].其血脑屏障的通透率为 60%^[4],在静脉给药后可清除脑内具有高度细胞毒性的羟基基团^[5].相关实验及临床应用表明 Eda 能有效地抑制黄嘌呤和次黄嘌呤氧化酶的活性,减少炎症介质白细胞三烯的生成;还能降低羟自由基在体内的浓度,抑制迟发性神经元死亡^[6].已经开展的相关研究表明:Eda 对急性脑梗死具有较好的疗效,对沙土鼠由前脑缺血再灌注损伤所引起的脂质过氧化及细胞凋亡有保护作用,对胶原诱导型关节炎也有显著的疗效^[7-8].

羟自由基(OH)可使氨基酸、核酸、蛋白质等有机物氧化,OH 是危害生命体健康的重要杀手^[9],糟糕的情绪、酗酒、吸烟、过度劳累、电磁辐射和不规律的睡眠都会使体内 OH 数量增加,紫外线照射会使皮肤表面产生 OH^[10],实时清除体内自由基对人们的健康具有重要作用,相关药物分子清除自由基的研究具有重要意义.

目前,学者们对 OH 氧化氨基酸(即氨基酸消除 OH)做了大量的研究.文献[11-13]的密度泛函理论研究表明脯氨酸、半胱氨酸和天冬氨酸与 OH 的反应可通过抽 H 和加成 2 个过程实现,反应能垒分别为 $33.3 \sim 41.3$ 、 $0.0 \sim 12.5$ 和 $18.7 \sim 29.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.文献[14-15]的密度泛函理论研究表明赖氨酸和组氨酸与 OH 反应可通过抽 H、加成和电子转移等 3 个过程实现,反应能垒分别为 $29.1 \sim 46.5$ 和 $0.0 \sim 48.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.这从理论上说明了脯氨酸、半胱氨酸、天

收稿日期:2023-06-01

基金项目:吉林省自然科学基金(20160101308C),白城医学高等专科学校科研平台重点课题(BYKPT202207)和白城医学高等专科学校高层次人才团队建设课题(BCYZ20220408)资助项目.

作者简介:王玲(1980—),女,吉林松原人,讲师,主要从事计算机应用化学研究.E-mail: century51@163.com

通信作者:赵丽红(1970—),女,吉林大安人,教授,主要从事药物化学研究.E-mail: 1035213648@qq.com

王佐成(1963—),男,吉林蛟河人,教授,主要从事计算化学研究.E-mail: wzc188@163.com

冬氨酸、赖氨酸和组氨酸均可作为自由基清除剂。

目前,依达拉奉消除羟自由基反应的理论研究鲜见报道,为使人们在分子水平上对 Eda 消除自由基机制有深刻的认识,基于文献[11-16]的研究经验,本文对在水液相下依达拉奉消除羟自由基反应的密度泛函理论进行了研究。

1 计算方法

采用计算主族体系有较好表现的 M06-2X 杂化泛函^[17-18]方法,用于在对处理弱作用有较好表现的三重分裂重原子加弥散基组 6-311+G(d, p)^[19-20]水平全优化反应势能面(含羟自由基的相关体系是双重态,其他体系为单重态,反应在 298.15 K 和 1 atm 大气压下进行)上的驻点物种,对反应过渡态^[21]的虚频振动模式(有且只有 1 个虚频)进行分析和 IRC(内禀反应坐标)计算^[22],以确认过渡态与对应稳定点(无虚频)的关联性。为计算出精确的势能面,采用更高精度考虑色散作用的泛函 MN15^[23]方法,在高角动量劈裂价键基组 6-311++G(2df, pd)水平上计算单点能。水溶剂效应采用 SMD 模型^[24]方法处理。络合物的结合能及解离能计算采用焓校正,络合物异构反应能垒的计算采用自由能热校正。利用 NBO 自然键轨道理论计算主要物种的 NPA 电荷,利用在分子中的原子理论(AIM)对驻点物种进行电子密度拓扑分析。

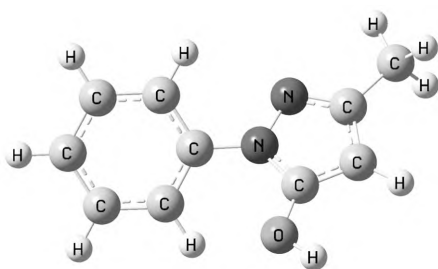


图1 Eda(C₁₀H₁₀N₂O)的几何构型

计算结果表明:OH 自由基的 O 和 H 原子的电子自旋密度分别为 1.025 和 -0.025,单电子主要分布在 O 原子上,O 原子是 OH 自由基与 Eda 反应的反应位原子。研究表明 Eda 与 OH 的反应有 OH 抽 H、OH 加成以及电子从 Eda 向 OH 转移等 3 种情形,下面分别进行讨论。

2.1 抽 H 过程

对于抽 H 反应,计算结果表明 OH 抽甲基 H₂₂ 的能垒低于 OH 抽甲基 H₂₁ 和 H₂₃ 的能垒,为节省篇幅,抽甲基 H 反应只讨论抽 H₂₂ 的情形。对 OH 抽 H₇

电子转移反应无过渡态,反应的自由能垒采用马库斯(Marcus)理论^[25-26]计算,计算公式为

$$\Delta G_{\text{SET}}^{\neq} = \lambda (1 + \Delta G_{\text{SET}}^0 / \lambda)^2 / 4, \quad (1)$$

其中 λ 为重组能,其计算公式为

$$\lambda = \Delta E_{\text{SET}} - \Delta G_{\text{SET}}^0, \quad (2)$$

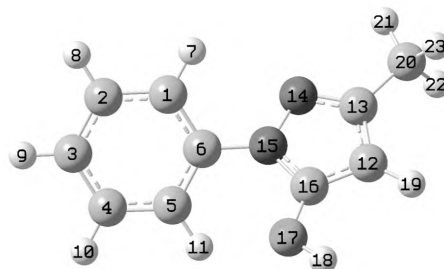
其中 ΔE_{SET} 为产物和反应物的非绝热能量之差, ΔG_{SET}^0 为产物和反应物的自由能之差。

反应物 Eda 距离 OH 物理无穷远(无相互作用)的体系记作 Eda+OH,OH 与 C₁ 相互作用的体系记作 Eda · OH-C₁,OH 抽取 H₇ 的过渡态记作 TS · OH-H₇,OH 抽取 H₇ 得到的产物与 H₂O 的复合物记作 P-H₇ · H₂O;OH 加成到 C₁ 的过渡态记作 TS-OH-C₁,OH 加成到 C₁ 的产物加和物记作 P-OH-C₁,其他物种的表示方法与此相似。

本文的驻点结构优化、NPA 电荷及单点能采用 Gaussian16 程序计算,键鞍点电荷密度等相关信息(键临界点 BCP 和环临界点 RCP 的电荷密度 ρ_{BCP} 和 ρ_{RCP} 及其拉普拉斯值 $\nabla^2 \rho$)采用 AIM 2000 程序^[27]计算。

2 结果与讨论

对 Eda 分子在水液相环境下进行全势能面扫描得到的最稳定构型如图 1 所示。



(序号最小)和 H₁₈(能垒最小)的过程进行详细讨论,其他抽 H 过程只做一般讨论,反应历程如图 2 所示,反应势能面如图 3 所示。

1)OH 抽 H₇.计算结果表明此抽 H 过程是 OH 直接抽 H.首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H₇,当 C₁-H₇ 键的键长从 0.108 3 nm 拉伸至 0.121 7 nm 时, ρ_{BCP} 从 0.282 2 a.u.减小到 0.190 6 a.u., $\nabla^2 \rho$ 从 -0.979 1 变为 -0.426 0,共价键强度减弱;当 O₂₄-H₇ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.127 8 nm 时,形成 TS · OH-H₇ 过渡态,TS · OH-H₇ 产生的内禀能垒为

$53.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.接着, H_7 继续向 O_{24} 迁移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与 N_{14} 和 C_1 分别通过氢键作用和库仑作用,形成产物络合物 $\text{P_H}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$.最后, $\text{P_H}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 解离成 P_H_7 和 H_2O 分子(篇幅所限,此过程及后面的产物络合物解离过程在文中均未给出),解离能为 $14.7 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,此过程可通过分子碰撞实现. $\text{P_H}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 向 $\text{Eda} + \text{OH}$ 异构的能垒为 $71.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,比 OH 抽取 H_7 的能垒大较多, OH 抽

取 Eda 的 H_7 的反应是放热反应,占绝对优势.

NPA 电荷计算结果表明 $\text{P_H}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在解离后的 H_2O 的电荷量为 0.0 e ,这说明此过程的 H 迁移是 H 原子迁移; H_2O 的电子自旋密度为 0.0 ,当 OH 变为 H_2O 时氧化能力丧失.后文相似之处不再赘述.

2) OH 抽 H_8 .计算结果表明此抽 H 过程和后文的情况均相似于 OH 抽 H_7 ,是 OH 直接抽 H ,这里只做一般讨论.

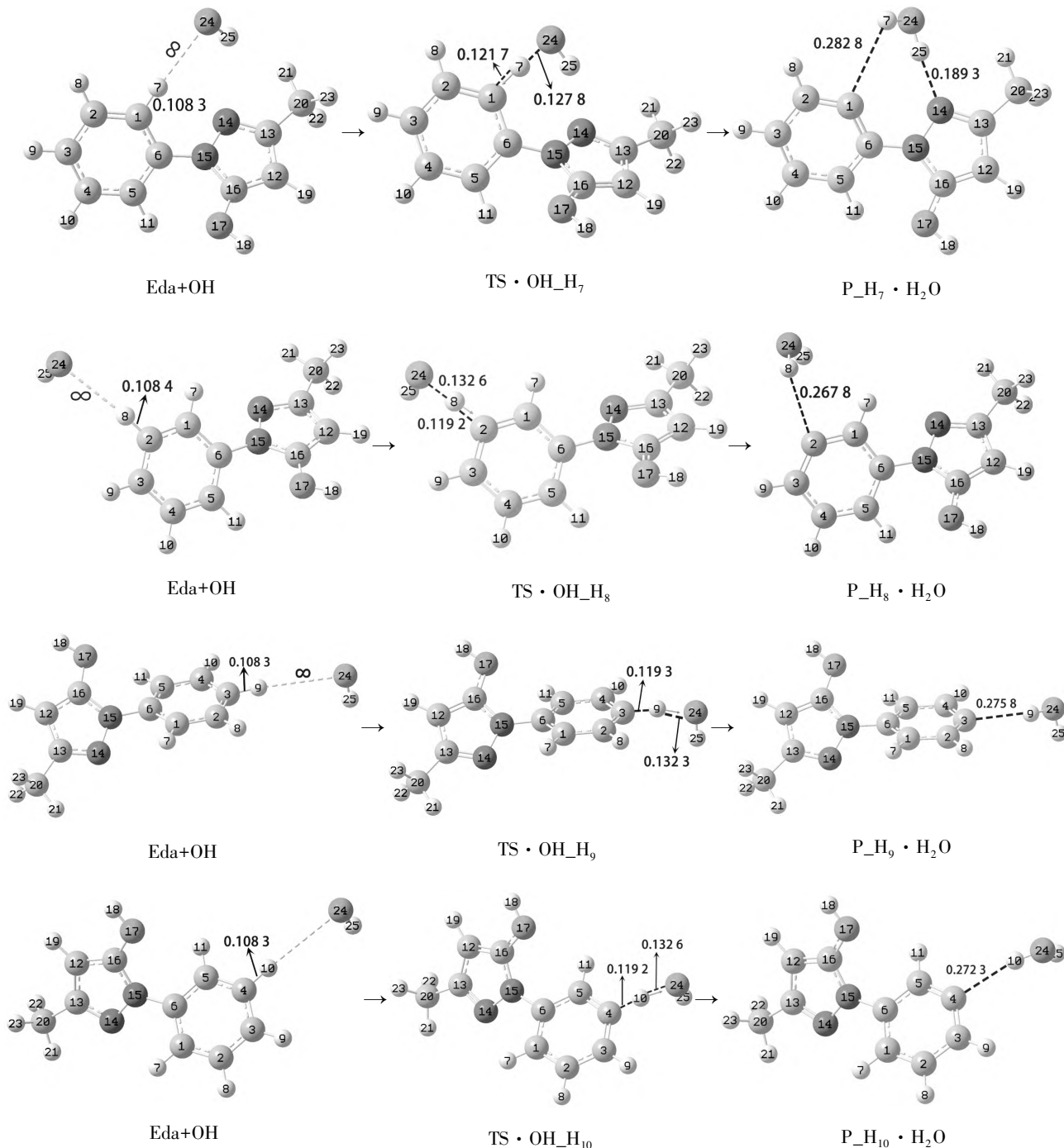


图2 羟基自由基抽 H 反应过程

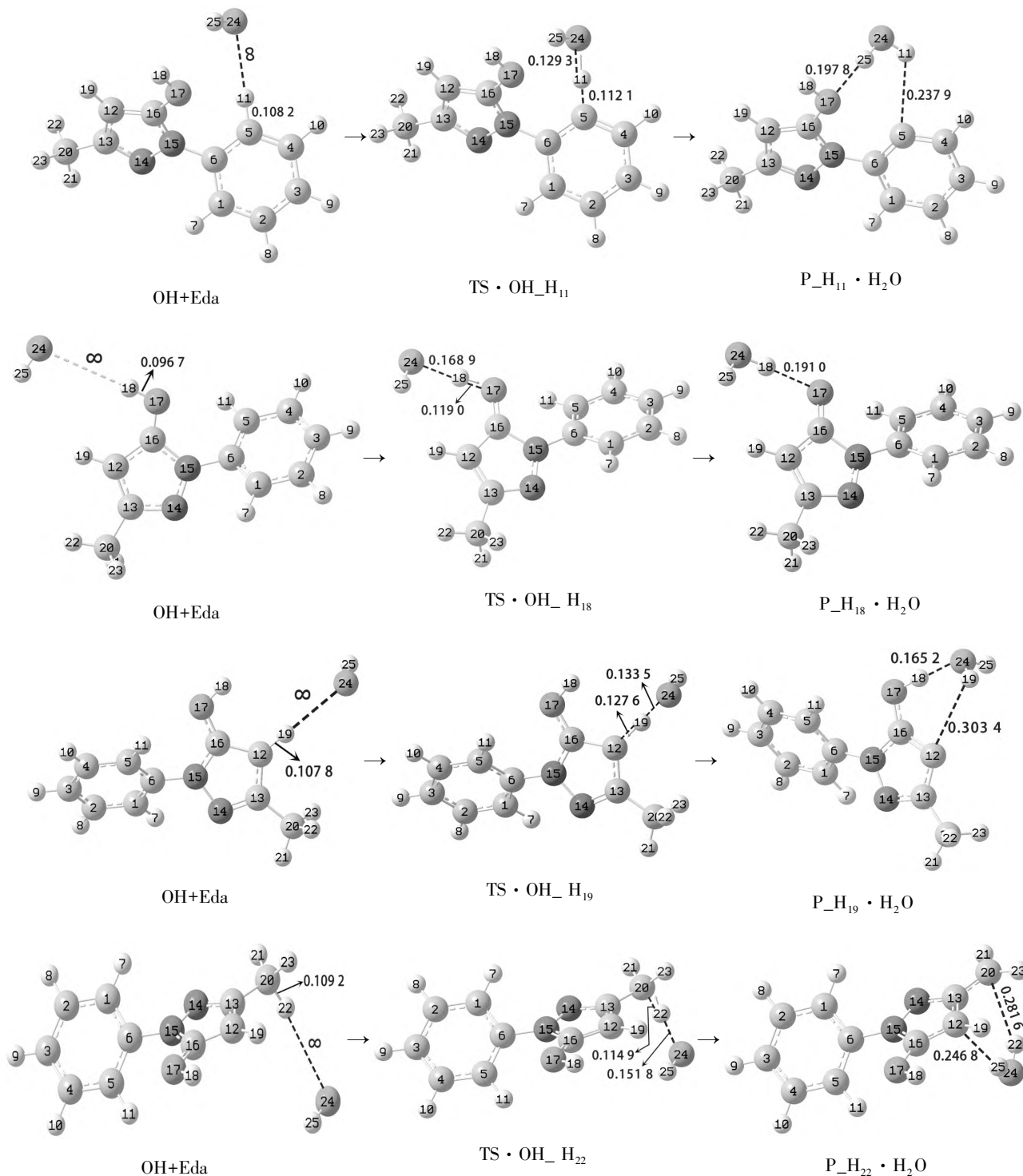


图 2(续)

首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H₈,当 C₂—H₈ 键的键长从 0.108 4 nm 拉伸至 0.119 2 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 O₂₄—H₈ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.132 6 nm 时,形成 TS · OH_H₈ 过渡态,TS · OH_H₈ 产生的内禀能垒为 49.9 kJ · mol⁻¹.接着, H₈ 继续向 O₂₄ 迁移,与 OH 结合形成水分子 H₂O,通过 H₂O 与 C₂ 的库仑作用,形成产物络合物 P_H₈ · H₂O.最后, P_H₈ · H₂O 解离

成 P_H₈ 和 H₂O 分子,解离能为 0.8 kJ · mol⁻¹,此过程极易通过分子碰撞实现.

3) OH 抽 H₉.首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H₉,当 C₃—H₉ 键的键长从 0.108 3 nm 拉伸至 0.119 3 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 O₂₄—H₉ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.132 3 nm 时,形成 TS · OH_H₉ 过渡态,TS · OH_H₉ 产生的内禀能垒为 51.0 kJ · mol⁻¹.接着, H₉ 继续向 O₂₄ 迁

移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与 C_3 弱氢键作用,形成产物络合物 $P_H_9 \cdot H_2O$ 。最后, $P_H_9 \cdot H_2O$ 解离成 P_H_9 和 H_2O 分子,解离能为 $1.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,此过程极易通过分子碰撞实现。

4) OH 抽 H_{10} 。首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H_{10} ,当 C_4-H_{10} 键的键长从 0.1083 nm 拉伸至 0.1192 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 $O_{24}-H_{10}$ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.1236 nm 时,形成 $TS \cdot OH_H_{10}$ 过渡态, $TS \cdot OH_H_{10}$ 产生的内禀能垒为 $51.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。接着, H_{10} 继续向 O_{24} 迁移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与 C_4 弱氢键作用,形成产物络合物 $P_H_{10} \cdot H_2O$ 。最后, $P_H_{10} \cdot H_2O$ 无势垒解离成 P_H_{10} 和 H_2O 分子。

5) OH 抽 H_{11} 。首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H_{11} ,当 C_5-H_{11} 键的键长从 0.1082 nm 拉伸至 0.1121 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 $O_{24}-H_{11}$ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.1293 nm 时,形成 $TS \cdot OH_H_{11}$ 过渡态, $TS \cdot OH_H_{11}$ 产生的内禀能垒为 $55.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。接着, H_{11} 继续向 O_{24} 迁移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与 O_{17} 和 C_5 分别通过氢键作用和库仑作用,形成产物络合物 $P_H_{11} \cdot H_2O$ 。最后, $P_H_{11} \cdot H_2O$ 解离成 P_H_{11} 和 H_2O 分子,解离能为 $6.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,此过程很容易通过分子碰撞实现。

6) OH 抽 H_{18} 。首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H_{18} ,当 $O_{17}-H_{18}$ 键的键长从 0.0967 nm 拉伸至 0.1190 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 $O_{24}-H_{18}$ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.1689 nm 时,形成 $TS \cdot OH_H_{18}$ 过渡态, $TS \cdot OH_H_{18}$ 产生的内禀能垒为 $16.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。接着, H_{18} 继续向 O_{24} 迁移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与

O_{17} 氢键作用,形成产物络合物 $P_H_{18} \cdot H_2O$ 。最后, $P_H_{18} \cdot H_2O$ 解离成 P_H_{18} 和 H_2O 分子,解离能为 $7.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,此过程很容易通过分子碰撞实现。

7) OH 抽 H_{19} 。首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H_{19} ,当 $C_{12}-H_{19}$ 键的键长从 0.1078 nm 拉伸至 0.1276 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 $O_{24}-H_{19}$ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.1335 nm 时,形成 $TS \cdot OH_H_{19}$ 过渡态, $TS \cdot OH_H_{19}$ 产生的内禀能垒为 $77.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。接着, H_{19} 继续向 O_{24} 迁移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与 H_{18} 和 C_{12} 分别通过氢键作用和库仑作用,形成产物络合物 $P_H_{19} \cdot H_2O$ 。最后, $P_H_{19} \cdot H_2O$ 解离成 P_H_{19} 和 H_2O 分子,解离能为 $17.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,此过程可通过分子碰撞实现。

8) OH 抽 H_{22} 。首先,OH 从物理的无穷远处攻击 H_{22} ,当 $C_{20}-H_{22}$ 键的键长从 0.1092 nm 拉伸至 0.1149 nm 时, ρ_{BCP} 及 $\nabla^2\rho$ 计算结果表明共价键强度减弱;当 $O_{24}-H_{22}$ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.1518 nm 时,形成 $TS \cdot OH_H_{22}$ 过渡态, $TS \cdot OH_H_{22}$ 产生的内禀能垒为 $33.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。接着, H_{22} 继续向 O_{24} 迁移,与 OH 结合形成水分子 H_2O , H_2O 与 C_{20} 和 C_{12} 通过库仑作用,形成产物络合物 $P_H_{22} \cdot H_2O$ 。最后, $P_H_{22} \cdot H_2O$ 解离成 P_H_{22} 和 H_2O 分子,解离能为 $6.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,此过程很容易通过分子碰撞实现。

OH 抽取 H_{18} 的能垒比抽取其他 H 原子的能垒小较多,其主要原因是过渡态 $TS \cdot OH_H_{18}$ 的 O_{17} 、 H_{18} 、 O_{24} 和 H_{25} 与碳氮五元杂环、甲基 C_{20} 以及 H_{22} 共面,形成了超共轭大 π 键, $TS \cdot OH_H_{18}$ 相对其他过渡态稳定许多。

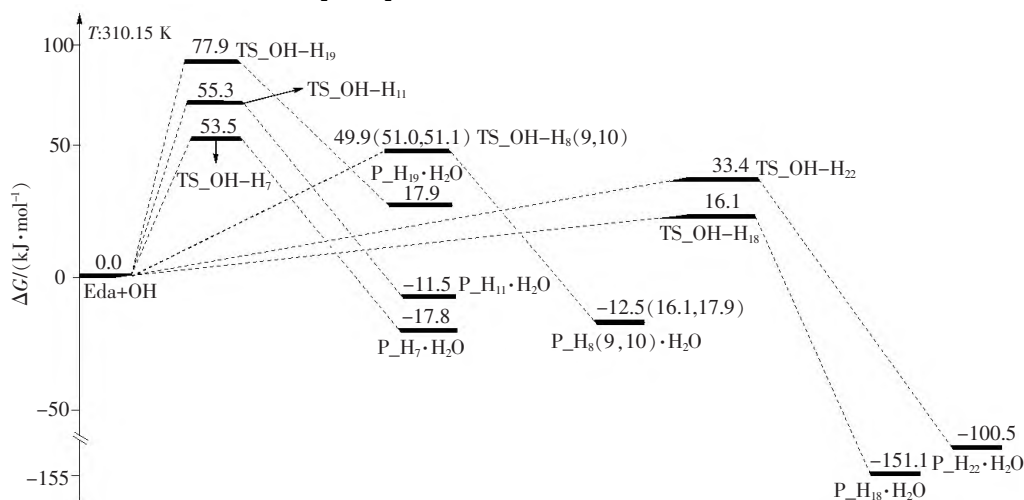


图3 羟基自由基抽 H 反应过程的势能面

从图3可以看出:OH抽H原子反应的能垒为16.1~77.9 kJ·mol⁻¹,这些能垒或低于反应自发进行的能垒(40.2 kJ·mol⁻¹^[28]),或低于温和反应能垒(83.6 kJ·mol⁻¹^[28]).这说明Eda通过提供H原子消除OH的过程容易实现.

2.2 加成过程

研究表明OH可以加成到除甲基C(已经饱和)外所有不饱和C上.为节省篇幅,对OH加成到C₁(序号最小的C)和C₁₂(能垒最小)的过程进行详细讨论,其他加成过程只做一般讨论.考虑在水液相下OH还会与水分子H₂O形成羟自由基水簇OH·H₂O,为揭示OH·H₂O与Eda加成反应的机理,对OH·H₂O加成到C₁、C₂和C₁₆的情况进行讨论(计算表明:这3种情形与只是OH加成的能垒显著不同,OH·H₂O加成到其他C的能垒与只是OH加成的能垒改变很小).反应历程如图4所示,反应势能面如图5所示.

1)OH加成到C₁.此过程是间接加成,首先,OH的O₂₄与苯环的C₁作用,OH的H₂₅与苯环π氢键作用,形成反应物复合物Eda·OH·C₁.O₂₄—C₁键的键长为0.279 8 nm,此过程放热11.2 kJ·mol⁻¹.该热量会迅速被水溶剂吸收,不能作为后续反应的可资热量,后文相似之处不再赘述.然后,OH向Eda运动,当O₂₄—C₁键的键长从0.279 8 nm减小到0.211 8 nm时,其ρ_{BCP}从0.012 4 a.u.增加到0.052 5 a.u.,∇²ρ从0.043 9变为0.138 4,范德华作用减弱,形成TS·OH·C₁过渡态.势能面计算结果表明TS·OH·C₁产生的内禀能垒为4.1 kJ·mol⁻¹.接着,OH沿着过渡态虚频振动的正向迁移,当O₂₄—C₁键的键长从0.211 8 nm减小到0.144 2 nm时,其ρ_{BCP}从0.052 5 a.u.变为0.241 3 a.u.,∇²ρ从0.138 4变为-0.425 9,其范德华作用变为共价键作用,完成了OH在C₁处与Eda的加成,得到加合产物P_OH—C₁.从图5可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为68.5 kJ·mol⁻¹,远大于正反应能垒,正反应速率远大于逆反应速率.

2)OH·H₂O加成到C₁.首先,OH·H₂O的O₂₄与苯环的C₁作用,OH·H₂O的H₂₈与五元杂环的O₁₇氢键作用,形成反应物复合物Eda·(OH·H₂O)·C₁.O₂₄—C₁键的键长为0.292 9 nm,此过程放热30.7 kJ·mol⁻¹.然后,OH·H₂O向Eda运动,O₂₄—C₁键的键长从0.292 9 nm减小到0.207 1 nm,形成TS·(OH·H₂O)·C₁过渡态.势能面计算结果表明TS·(OH·H₂O)·C₁产生的内禀能垒为12.4 kJ·mol⁻¹.接着,OH·H₂O沿着过渡态虚频振动的正向迁移,当O₂₄—C₁键的键长从0.207 1 nm减小到0.143 7

nm时,其范德华作用变为共价键作用,完成了OH·H₂O在C₁处与Eda的加成,得到加合产物P_OH·H₂O—C₁.从图5可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为76.5 kJ·mol⁻¹,远大于正反应能垒,正反应速率远大于逆反应速率.与前面的讨论相比较可知,OH·H₂O加成到C₁的能垒大于OH加成到C₁的能垒,其主要原因是TS·(OH·H₂O)·C₁的结构扭曲,相对而言,其稳定性比TS·OH·C₁更差.

3)OH加成到C₂.首先,OH的O₂₄与C₂作用,OH的H₂₅与苯环π氢键作用,形成反应物复合物Eda·OH·C₂.O₂₄—C₂键的键长为0.297 8 nm,此过程放热11.2 kJ·mol⁻¹.然后,OH向Eda运动,当O₂₄—C₂键的键长从0.297 8 nm减小到0.205 4 nm时,形成TS·OH·C₂过渡态.势能面计算结果表明TS·OH·C₂产生的内禀能垒为12.2 kJ·mol⁻¹.接着,OH沿着过渡态虚频振动的正向迁移,当O₂₄—C₂键的键长从0.205 4 nm减小到0.144 4 nm时,ρ_{BCP}和∇²ρ的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了OH在C₂处与Eda的加成,得到加合产物P_OH—C₂.从图5可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为68.8 kJ·mol⁻¹,正反应速率远大于逆反应速率.

4)OH·H₂O加成到C₂.首先,OH·H₂O的O₂₄与苯环的C₂作用,OH·H₂O的H₂₈与五元杂环的N₁₄氢键作用,形成反应物复合物Eda·(OH·H₂O)·C₂.O₂₄—C₂键的键长为0.286 2 nm,此过程放热31.5 kJ·mol⁻¹.然后,OH·H₂O向Eda运动,当O₂₄—C₂键的键长从0.286 2 nm减小到0.201 1 nm时,形成TS·(OH·H₂O)·C₂过渡态.势能面计算结果表明TS·(OH·H₂O)·C₂产生的内禀能垒为19.7 kJ·mol⁻¹.接着,OH·H₂O沿着过渡态虚频振动的负向迁移,当O₂₄—C₂键的键长从0.201 1 nm减小到0.144 6 nm时,其范德华作用变为共价键作用,完成了OH·H₂O在C₂处与Eda的加成,得到加合产物P_OH·H₂O—C₂.从图5可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为66.7 kJ·mol⁻¹,远大于正反应能垒,正反应速率远大于逆反应速率.与前面的讨论相比较可知,OH·H₂O加成到C₂的能垒大于OH加成到C₂的能垒,其主要原因是TS·(OH·H₂O)·C₂的结构扭曲,相对而言,其稳定性比TS·OH·C₂更差.

5)OH加成到C₃.首先,OH的O₂₄与C₃作用,OH的H₂₅与苯环π氢键作用,形成反应物复合物Eda·OH·C₃.O₂₄—C₃键的键长为0.276 7 nm,此过程放热11.0 kJ·mol⁻¹.然后,OH向Eda运动,当O₂₄—C₃键的键长从0.276 7 nm减小到0.213 7 nm时,形成TS·OH·C₃过渡态.势能面计算结果表明TS·OH·C₃产生的内禀能垒为7.1 kJ·mol⁻¹.接着,OH沿着过

渡态虚频振动的正向迁移,当 $O_{24}-C_3$ 键的键长从 0.213 7 nm 减小到 0.144 3 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_3 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-C_3 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $70.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

6) OH 加成到 C_4 。首先,OH 的 O_{24} 与 C_4 作用,OH 的 H_{25} 与苯环 π 氢键作用,形成反应物复合物 $Eda\cdot OH_C_4$, $O_{24}-C_4$ 键的键长为 0.281 7 nm,此过程放热 $10.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。然后,OH 向 Eda 运动,当 $O_{24}-C_4$ 键的键长从 0.281 7 nm 减小到 0.204 8 nm 时,形成 $TS\cdot OH_C_4$ 过渡态。势能面计算结果表明 $TS\cdot OH_C_4$ 产生的内禀能垒为 $8.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。接着,OH 沿着过渡态虚频振动的正向迁移,当 $O_{24}-C_4$ 键的键长从 0.204 8 nm 减小到 0.144 0 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_4 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-C_4 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $62.9\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

7) OH 加成到 C_5 。首先,OH 的 O_{24} 与 C_5 作用,OH 的 H_{25} 与苯环 π 氢键作用,形成反应物复合物 $Eda\cdot OH_C_5$, $O_{24}-C_5$ 键的键长为 0.274 8 nm,此过程放热 $12.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。然后,OH 向 Eda 运动,当 $O_{24}-C_5$ 键的键长从 0.274 8 nm 减小到 0.210 6 nm 时,形成 $TS\cdot OH_C_5$ 过渡态。势能面计算结果表明 $TS\cdot OH_C_5$ 产生的内禀能垒为 $7.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。接着,OH 沿着过渡态虚频振动的正向迁移,当 $O_{24}-C_5$ 键的键长从 0.210 6 nm 减小到 0.143 9 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_5 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-C_5 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $70.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

8) OH 加成到 C_6 。首先,OH 的 O_{24} 与 C_6 作用,OH 的 H_{25} 与苯环 π 氢键作用,形成反应物复合物 $Eda\cdot OH_C_6$, $O_{24}-C_6$ 键的键长为 0.288 2 nm,此过程放热 $9.4\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。然后,OH 向 Eda 运动,当 $O_{24}-C_6$ 键的键长从 0.288 2 nm 减小到 0.201 9 nm 时,形成 $TS\cdot OH_C_6$ 过渡态。势能面计算结果表明 $TS\cdot OH_C_6$ 产生的内禀能垒为 $26.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。接着,OH 沿着过渡态虚频振动的负向迁移,当 $O_{24}-C_6$ 键的键长从 0.201 9 nm 减小到 0.142 3 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_6 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-

C_6 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $72.5\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

9) OH 加成到 C_{12} 。首先,OH 的 O_{24} 与 C_{12} 作用,OH 的 H_{25} 与苯环 π 氢键作用,形成反应物复合物 $Eda\cdot OH_C_{12}$, $O_{24}-C_{12}$ 键的键长为 0.203 6 nm,此过程放热 $26.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。然后,OH 向 Eda 运动,当 $O_{24}-C_{12}$ 键的键长从 0.203 6 nm 减小到 0.196 3 nm 时,形成 $TS\cdot OH_C_{12}$ 过渡态。势能面计算结果表明 $TS\cdot OH_C_{12}$ 产生的内禀能垒为 $2.8\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。接着,OH 沿着过渡态虚频振动的负向迁移,当 $O_{24}-C_{12}$ 键的键长从 0.196 3 nm 减小到 0.143 0 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_{12} 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-C_{12} 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $26.2\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

10) OH 加成到 C_{13} 。首先,OH 的 O_{24} 与 C_{13} 作用,OH 的 H_{25} 与苯环 π 氢键作用,形成反应物复合物 $Eda\cdot OH_C_{13}$, $O_{24}-C_{13}$ 键的键长为 0.285 5 nm,此过程放热 $15.1\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。然后,OH 向 Eda 运动,当 $O_{24}-C_{13}$ 键的键长从 0.285 5 nm 减小到 0.212 7 nm 时,形成 $TS\cdot OH_C_{13}$ 过渡态。势能面计算结果表明 $TS\cdot OH_C_{13}$ 产生的内禀能垒为 $19.3\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。接着,OH 沿着过渡态虚频振动的负向迁移,当 $O_{24}-C_{13}$ 键的键长从 0.212 7 nm 减小到 0.142 9 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_{13} 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-C_{13} 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $75.5\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

11) OH 加成到 C_{16} 。计算表明此过程是 OH 直接加成。首先,OH 从物理无穷远处攻击 C_{16} ,当 $O_{24}-C_{16}$ 键的键长从物理无穷远拉近至 0.209 3 nm 时,形成 $TS\cdot OH_C_{16}$ 过渡态。势能面计算结果表明 $TS\cdot OH_C_{16}$ 产生的内禀能垒为 $13.6\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。接着,OH 沿着过渡态虚频振动的负向迁移,当 $O_{24}-C_{16}$ 键的键长从 0.2093 nm 减小到 0.1404 nm 时, ρ_{BCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明其范德华作用变为共价键作用,完成了 OH 在 C_{16} 处与 Eda 的加成,得到加合产物 P_OH-C_{16} 。从图 5 可以看出此过程是放热反应,逆反应能垒为 $99.1\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,正反应速率远大于逆反应速率。

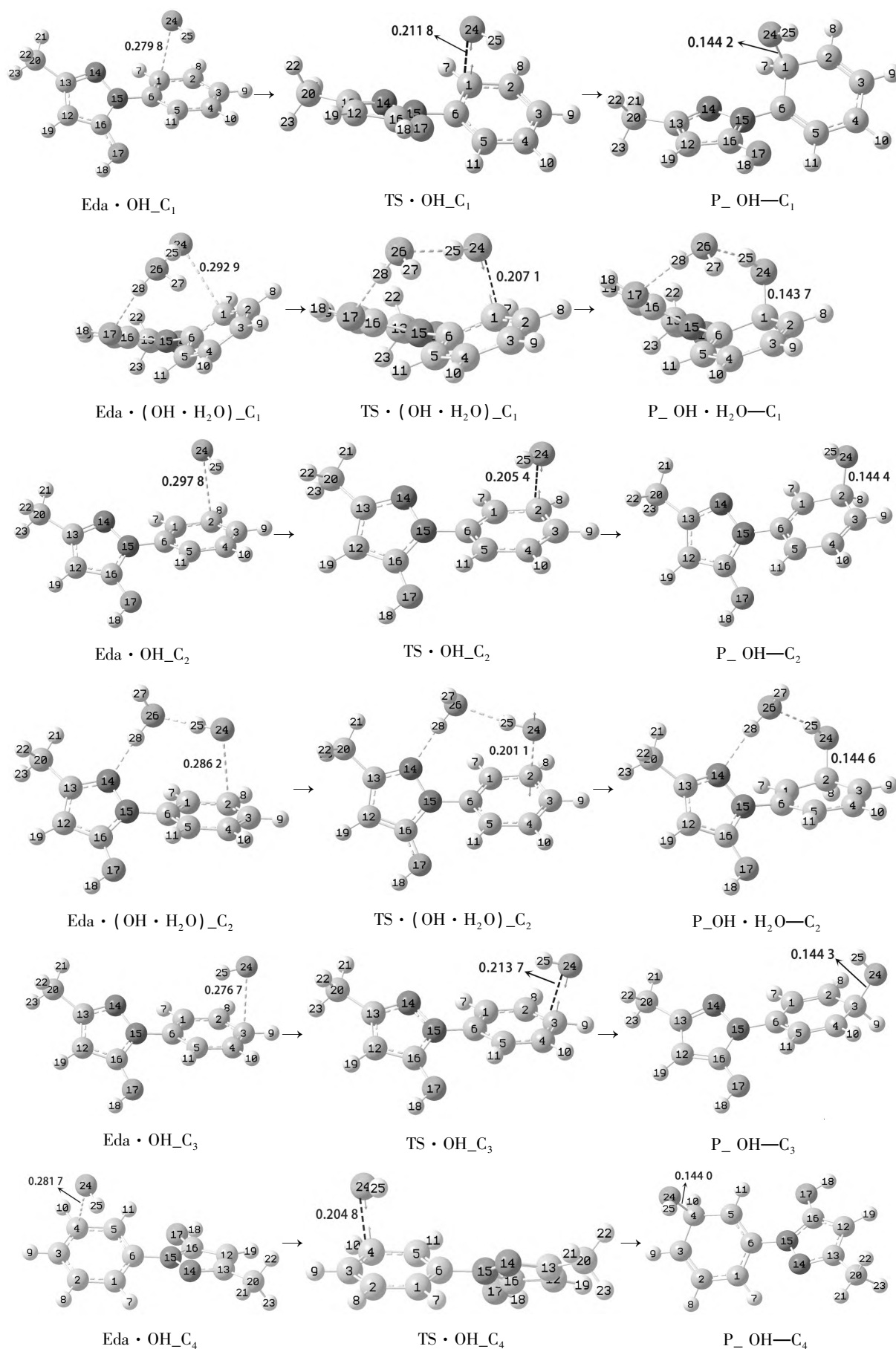


图4 羟自由基(水分子簇)加成反应过程

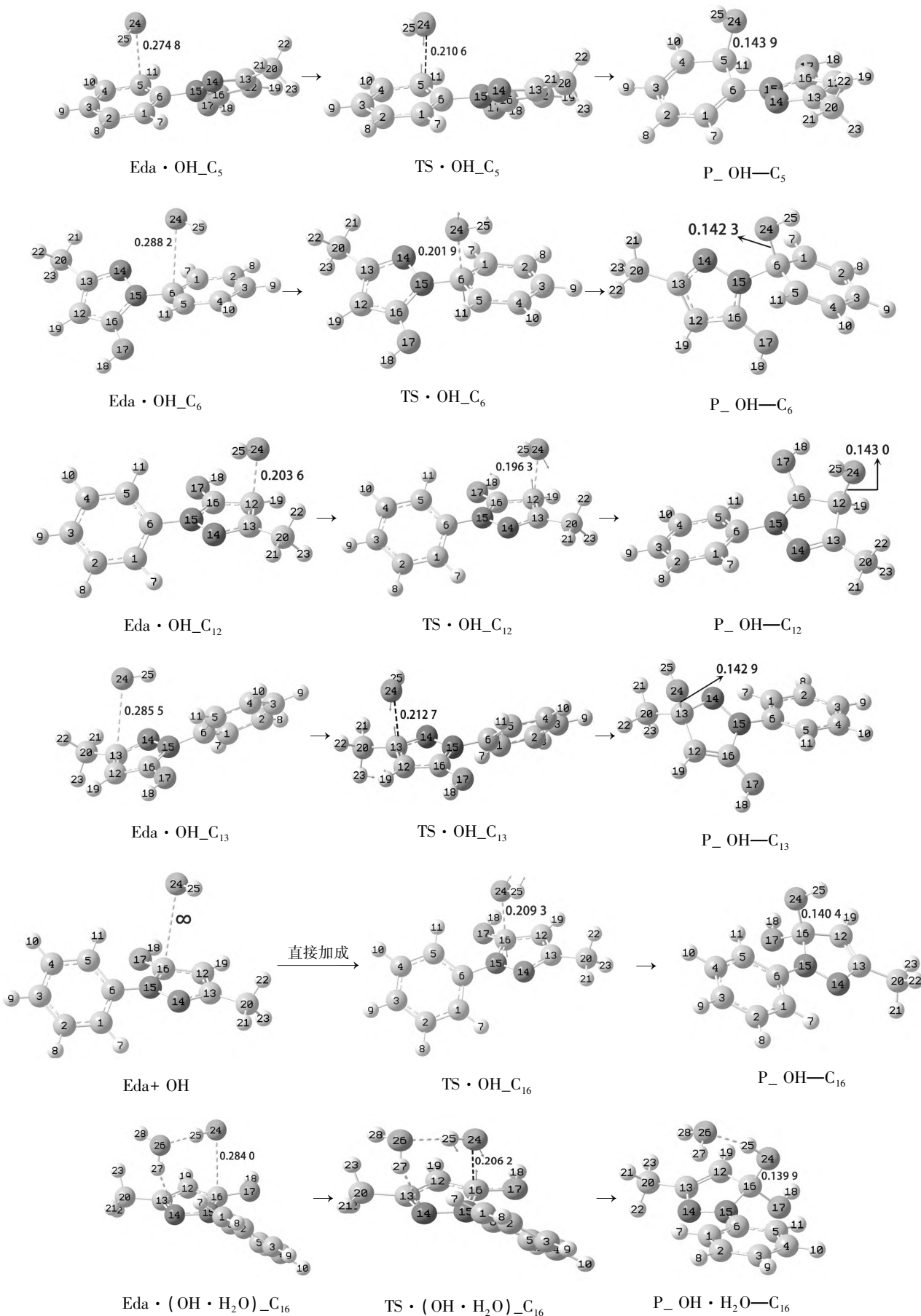


图 4(续)

12) $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 加成到 C_{16} . 首先, $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的 O_{24} 与五元杂环 C_{16} 作用, $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的 H_{27} 与五元杂环的 C_{13} 氢键作用, 形成反应物复合物 $\text{Eda} \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})_{\text{C}_{16}} \cdot \text{O}_{24}-\text{C}_{16}$ 键的键长为 $0.284\ 0\ \text{nm}$, 此过程放热 $32.6\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. 然后, $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 向 Eda 运动, 当 $\text{O}_{24}-\text{C}_{16}$ 键的键长从 $0.284\ 0\ \text{nm}$ 减小到 $0.206\ 2\ \text{nm}$ 时, 形成 $\text{TS} \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})_{\text{C}_{16}}$ 过渡态. 势能面计算结果表明 $\text{TS} \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})_{\text{C}_{16}}$ 产生的内禀能垒为 $7.5\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. 接着, $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 沿着过渡态虚频振动的正向迁移, 当 $\text{O}_{24}-\text{C}_2$ 键的键长从 $0.206\ 2\ \text{nm}$

减小到 $0.139\ 9\ \text{nm}$ 时其范德华作用变为共价键作用, 完成了 $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在 C_{16} 处与 Eda 的加成, 得到加合产物 $\text{P}_{\text{OH}} \cdot \text{H}_2\text{O}-\text{C}_{16}$. 从图 5 可以看出此过程是放热反应, 逆反应能垒为 $107.8\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 远大于正反应能垒, 正反应速率远大于逆反应速率. 与前面的讨论相比较可知, $\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 加成到 C_{16} 的能垒远小于 OH 加成到 C_{16} 的能垒, 其主要原因是 $\text{TS} \cdot (\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O})_{\text{C}_{16}}$ 成环 (ρ_{RCP} 和 $\nabla^2\rho$ 的计算结果表明 $\text{O}_{24}-\text{C}_{16}-\text{C}_{13}-\text{H}_{27}-\text{O}_{26}-\text{H}_{25}$ 成六元环), 相对而言, 其稳定性比 $\text{TS} \cdot \text{OH}_{\text{C}_{16}}$ 更好.

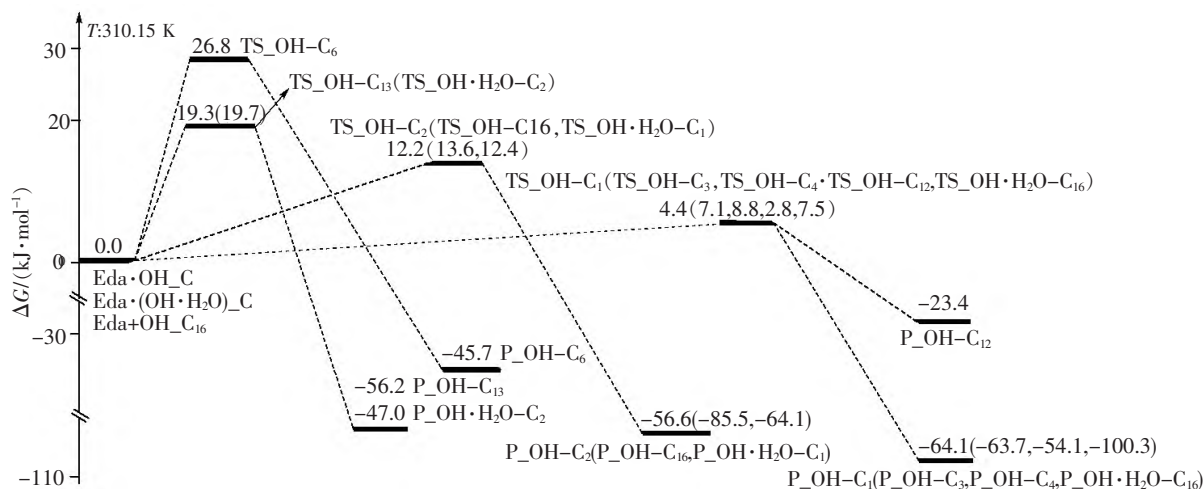


图5 羟自由基(水分子簇)加成反应的势能面

从图 5 可以看出: OH 与 Eda 加成反应的能垒为 $2.8 \sim 26.8\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 这些能垒低于反应自发进行的能垒 ($40.2\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [29]). 这说明 OH 与 Eda 加成反应过程可以自发地进行.

2.3 单电子转移过程

电子从 Eda 向 OH 转移得到 Eda^+ 和 OH^- 的过程如图 6 所示.

计算结果表明产物和反应物的非绝热能量之差 ΔE_{SET} 为 $71.8\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 产物和反应物的自由能

之差 ΔG_{SET}^0 为 $31.6\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 代入式 (2) 得到的重组能 λ 为 $40.2\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 代入式 (1) 式得到自由能垒 $\Delta G_{\text{SET}}^\ddagger$ 为 $32.1\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. 该能垒低于反应自发进行的能垒 ($40.2\ \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ [28]), 这说明在水液相环境下电子从 Eda 向 OH 转移反应很容易进行. NPA 电荷计算表明 Eda^+ 与 Eda 的电荷分布不同, 从图 6 可知从 Eda 向 OH 转移的电子主要来自五元杂环的 C 和 N, 少量来自苯环的 C.

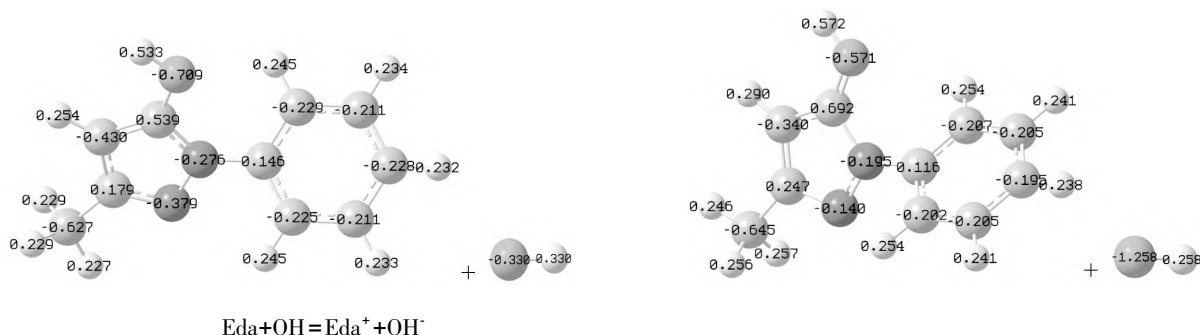


图6 单电子从 Eda 向 OH 转移的过程

3 结论

在 SMD/MN15/6-311++G(2df, pd)//SMD/M06-2X/6-311+G(d, p) 双水平中研究了在水液相下 Eda 消除 OH 的反应机理, 得到如下结果:

1) Eda 可通过向 OH 提供 H 原子、与 OH 加成和给 OH 提供电子等 3 个途径消除 OH;

2) OH 加成反应能垒为 $2.8 \sim 26.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; OH 抽 Eda 的 H 原子的能垒为 $16.1 \sim 77.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; 单电子从 Eda 向 OH 转移的能垒为 $32.1 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. 这些反应过程或可以自发进行, 或可以通过分子的碰撞过程来实现, 还可以温和地进行.

计算结果表明在水液相下 Eda 容易与 OH 发生反应, 依达拉奉可作为羟自由基清除剂.

4 参考文献

- [1] 金海峰, 王月飞, 郭林娜, 等. 依达拉奉通过抗炎、抗氧化对大鼠缺氧性肺动脉高压病理发展的抑制作用[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(21): 5324-5328.
- [2] 王娟, 顾顺忠, 陆洋, 等. 依达拉奉改善大鼠心肌缺血损伤和炎症反应[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(4): 495-498.
- [3] 党若之. 依达拉奉和 Gpx4 在慢性社会挫败应激所致小鼠抑郁样行为中的作用及机制[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [4] SHEN Zhongying, SHEN Wenying, CHEN Minghua, et al. Mitochondria, calcium and nitric oxide in the apoptotic pathway of esophageal carcinoma cells induced by As_2O_3 [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2002, 9(4): 385-390.
- [5] KOBAYASHI T, KURODA S, TADA M, et al. Calcium-induced mitochondrial swelling and cytochrome *c* release in the brain: its biochemical characteristics and implication in ischemic neuronal injury [J]. Brain Research, 2003, 960(1/2): 62-70.
- [6] 王蔚. 依达拉奉对大鼠海马神经元损伤的影响效应及其作用机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2007.
- [7] 吴晋, 吴婷, 丁新生. 依达拉奉对沙土鼠缺血-再灌注损伤后的脑保护作用机制的探讨[J]. 南京医科大学学报, 2006, 26(3): 156-160.
- [8] 张霄瀚. 应用依达拉奉治疗胶原诱导型关节炎的方案探究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [9] 阿吉姑·阿布都热西提, 买尔旦·马合木提, 马合木提·乌斯满, 等. 维生素 C 清除自由基能力 3 种检测方法的比较[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 149(5): 578-579, 582.
- [10] DE ZWART L L, MEERMAN J H N, COMMANDEUR J N M, et al. Biomarkers of free radical damage: applications in experimental animals and in humans [J]. Free Radical Biology & Medicine, 1999, 26(1/2): 202-226.
- [11] 罗香怡, 高浩溟, 姜丰, 等. 水液相下羟基自由基(水分子簇)诱导脯氨酸分子损伤的机理[J]. 复旦学报(自然科学版), 2022, 61(1): 104-114.
- [12] 喻小继, 潘宇, 黄煜纯, 等. 水液相下羟基自由基诱导半胱氨酸分子损伤的机理[J]. 武汉大学学报(理学版), 2023, 69(3): 373-383.
- [13] 马宏源, 姜春旭, 庄严, 等. 水环境下羟自由基致 Asp 分子损伤机理[J]. 吉林大学学报(理学版), 2019, 57(5): 1246-1254.
- [14] 李斌, 黄筱珂, 李双鹤, 等. 水液相下羟基自由基与两性 Lys 分子反应机理的量子化学研究[J]. 复旦学报(自然科学版), 2023, 62(2): 263-272.
- [15] 杨应, 姜春旭, 张雪娇, 等. 水液相下羟自由基诱导组氨酸分子损伤的密度泛函理论研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2023, 56(3): 108-119.
- [16] 李冰, 庄严, 吴梓昊, 等. 水液相环境下羟自由基抽对异丙基苯基氢诱导布洛芬损伤的机理[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2020, 59(4): 24-32.
- [17] 杨应, 黄筱珂, 赵丽红, 等. 水液相下 Phe 分子与 Na^+ 配合物对映异构的 DFT 研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2023, 47(2): 154-163.
- [18] WANG Ying, VERMA P, ZHANG Lujia, et al. M06-SX screened-exchange density functional for chemistry and solid-state physics [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2020, 117(5): 2294-2301.
- [19] 柳国洪, 彭国强, 张栩宾, 等. 水液相下赖氨酸钙(II)配合物旋光异构的 DFT 研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2022, 46(6): 558-567.
- [20] 刘芳, 姜春旭, 杨晓翠, 等. α -丙氨酸及其金属配合物的旋光异构理论研究进展[J]. 武汉大学学报(理学版), 2022, 68(6): 665-679.
- [21] GARRETT B C, TRUHLAR D G. Criterion of minimum state density in the transition state theory of bimolecular reactions [J]. The Journal of Chemical Physics, 1979, 70(4): 1593-1598.
- [22] HRATCHIAN H P, SCHLEGEL H B. Using hessian updating to increase the efficiency of a hessian based predictor-corrector reaction path following method [J]. Journal of Chemical Theory and Computation, 2005, 1(1): 61-69.
- [23] YU Haoyu S, HE Xiao, LI Shaohong L, et al. MN15: a Kohn-Sham global-hybrid exchange-correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions [J]. Chemical Science, 2016, 7(8): 5032-5051.
- [24] ALEKSANDR V, MARENICE C J, CRAMER, et al. Uni-

- versal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions [J]. The Journal of Physical Chemistry B, 2009, 113 (18) : 6378-6396.
- [25] MARCUS R A. Electron transfer reactions in chemistry: theory and experiment [J]. Pure and Applied Chemistry, 1997, 69(1):13-30.
- [26] MARCUS R A. Electron transfer reactions in chemistry: theory and experiment [J]. Reviews of Modern Physics, 1993, 65(3):599-610.
- [27] BIEGLER-KÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al. AIM 2000: Version 2. 0 [M]. Hamilton McMaster University, 2002.
- [28] GORB L, LESZCZYNSKI J. Intramolecular proton transfer in mono- and dihydrated tautomers of guanine: an ab initio post hartree-fock study [J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(20):5024-5032.

The Density Functional Theory Study on the Reaction of Edaravone Scavenging Hydroxyl Radical in Aqueous Solution

WANG Ling^{1,2}, YANG Wenfu², YANG Ying², HUANG Xiaoke³, PAN Yu², ZHAO Lihong⁴, WANG Zuocheng^{2,4*}

(1. College of Computer Science, Baicheng Normal University, Baicheng Jilin 137000, China;

2. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng Jilin 137000, China;

3. Qianguo County of Jilin Province, Physics Group of No. 3 Middle School, Songyuan Jilin 138000, China;

4. School of Basic Medicine, Baicheng Medical College, Baicheng Jilin 137000, China)

Abstract: The reaction mechanism of edaravone (Eda) scavenging hydroxyl radical in aqueous solution is studied by means of M06-2X and MN15 methods based on DFT (density functional theory) and SMD model method of self-consistent reaction field theory. The study of reaction channel finds that Eda can scavenge OH by providing H atom to OH, OH addition to it and providing single electron to OH. The potential energy surface calculations show that the energy barrier of Eda providing H atom to OH is between 16.1 and 77.9 kJ · mol⁻¹, the energy barrier of OH addition reaction is between 2.8 and 26.8 kJ · mol⁻¹, the energy barrier of Eda providing single electron to OH is 32.1 kJ · mol⁻¹. The results show that Eda can easily react with OH in aqueous solution and Eda is an excellent hydroxyl radical scavenger.

Key word: edaravone; hydroxyl radical; density functional theory; transient state; electron transfer; energy barrier

(责任编辑:刘显亮)