

Nghiên cứu khả năng quét gốc tự do HOO• của α -terpinene theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT) bằng phương pháp phiếm hàm mật độ DFT

A density functional theory (DFT) study on the HOO• scavenging activity of α -terpinene via hydrogen atom transfer (HAT) mechanism

Võ Thanh Nam^{a,b}, Nguyễn Thị Lê Anh^{a,b}, Đào Duy Quang^{a,b}, Ngô Thị Chinh^{a,b*}
Vo Thanh Nam^{a,b}, Nguyen Thi Le Anh^{a,b}, Dao Duy Quang^{a,b}, Ngo Thi Chinh^{a,b*}

^aKhoa Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^bViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Cao, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 11/5/2021, ngày phản biện xong: 19/5/2021, ngày chấp nhận đăng: 9/10/2021)

Tóm tắt

Hoạt tính quét gốc hydroperoxyl (HOO•) của hợp chất α -terpinene thông qua cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT) đã được nghiên cứu bằng phương pháp phiếm hàm mật độ (DFT). Năng lượng phân ly liên kết (BDE) của tất cả các liên kết C–H và năng lượng phản ứng với gốc tự do HOO• (ΔG^0) tại các vị trí này đã được tính toán ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p) trong pha khí và dung môi nước. Tốc độ phản ứng (k) cũng được tính cho các phản ứng chiếm ưu thế. Kết quả cho thấy α -terpinene có thể nhường nguyên tử hydro cho HOO• tại các vị trí C2–H, C5–H, C7–H và C10–H. Khả năng phản ứng dễ nhất ở vị trí C5–H với ΔG^0 và k trong nước lần lượt là -12.99 kcal/mol và $7.59 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Như vậy α -terpinene có tiềm năng loại bỏ gốc tự do HOO• theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro ở nhiều vị trí C–H.

Từ khóa: α -terpinene; mono-terpinene; chất chống oxy hóa; HAT; HOO•.

Abstract

Hydroperoxyl (HOO•)-radical scavenging activity of α -terpinene via hydrogen atom transfer (HAT) mechanism was studied by density functional theory (DFT). Bond dissociation enthalpies (BDE) of all possible C–H breaking bonds and the Gibbs free energy of reactions (ΔG^0) with HOO• at these positions were performed at M05-2X/6-311++G (2df, 2p) level of theory in the gas phase and water. The rate constants (k^{HAT}) were then calculated for the promising reactions. The results show that α -terpinene can transfer a H-atom to HOO• at C2, C5, C7 and C10 sites. The most favorable position for H-abstraction is C5 position with ΔG^0 and k^{HAT} values being -12.99 kcal/mol and $7.59 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in water. Thus, α -terpinene is able to trap HOO• radical via HAT mechanism at multiple C–H sites.

Keywords: α -terpinene; mono-terpinene; antioxidants; HAT; HOO•.

* Corresponding Author: Ngo Thi Chinh, Faculty of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam; Institute of Research and Development, Duy Tan University, 55000, Danang, Vietnam.

Email: ngothichinh@duytan.edu.vn

1. Giới thiệu

Gốc tự do trong cơ thể liên tục được tạo bởi hệ nội sinh hay phát sinh do môi trường bên ngoài. Gốc tự do nội sinh có vai trò rất quan trọng cho các phản ứng hóa học của quá trình chuyển hóa tự nhiên, hô hấp tế bào, diệt khuẩn trong quá trình thực bào. Tuy nhiên nếu không được kiểm soát tốt lượng gốc tự do dư thừa sẽ gây ra tình trạng mất cân bằng oxy hóa. Điều này sẽ tác động đến các phân tử sinh học trong cơ thể như lipid, protein và DNA, dẫn đến suy yếu hệ miễn dịch, lão hóa và một số bệnh nguy hiểm như: ung thư, xơ vữa động mạch, sa sút trí tuệ [1,2]. Thông thường, cơ thể chúng ta có khả năng điều hòa quá trình oxy hóa và duy trì số lượng gốc tự do ở mức cho phép. Bên cạnh khả năng tự chống oxy hóa của cơ thể, việc bổ sung các chất chống oxy hóa từ tự nhiên để loại bỏ, ngăn ngừa và làm giảm tác hại của gốc tự do là rất cần thiết.

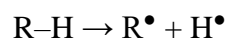
Các hợp chất terpenoids có nguồn gốc tự nhiên đã thể hiện tiềm năng chống oxy hóa. Trong các nghiên cứu trước đây, chúng tôi đã chứng minh khả năng chống oxy hóa của các hợp chất terpenoids chiết xuất từ nụ vôi (*Cleistocalyx operculatus*) [3,4]. Một vài hợp chất đã thể hiện khả năng chống oxy hóa tốt như α -terpinene, γ -terpinene, cembrene, α -vetivone, falcarinol... Trong đó α -terpinene là một trong số hợp chất tiềm năng thuộc họ monoterpene. Ngoài sự có mặt trong tinh dầu của nụ vôi, nó còn có nhiều trong tinh dầu bạch đậu khấu (*Myristica fragrans*) và trầm trà (*Melaleuca alternifolia*) [5]. Khả năng quét gốc tự do HOO^\bullet của α -terpinene đã được chứng minh ở vị trí C5-H theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT) và phản ứng cộng vào nối đôi [3]. Tuy nhiên, việc nhường nguyên tử hydro có thể xảy ra ở nhiều vị trí C-H của hợp chất này. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục nghiên cứu phản ứng chuyển nguyên tử hydro của α -terpinene cho gốc tự do HOO^\bullet để làm sáng tỏ khả năng quét gốc tự do ở nhiều

tâm phản ứng của hợp chất này. Phương pháp phiếm hàm mật độ (DFT) ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p) được sử dụng để tính năng lượng phân ly liên kết của tất cả các liên kết C-H trong pha khí và nước. Sau đó, bề mặt thế năng của các phản ứng HAT có thể xảy ra giữa gốc tự do HOO^\bullet và α -terpinene tại các vị trí C-H sẽ được thiết lập. Cuối cùng, chúng tôi so sánh năng lượng và tốc độ các phản ứng để khẳng định vị trí phản ứng tốt nhất.

2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (Density Functional Theory – DFT) ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p) được sử dụng để tối ưu hóa cấu trúc phân tử và tính toán các thông số nhiệt động đặc trưng cho cơ chế chuyển nguyên tử hydro. Phương pháp này đã được chứng minh là đáng tin cậy trong việc tính toán động học cho phản ứng với gốc tự do và đã được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu trước đây [6-9]. Các trạng thái chuyển tiếp, chất trung gian và sản phẩm của phản ứng với gốc HOO^\bullet cũng được tính ở cùng mức lý thuyết trong pha khí và nước. Ảnh hưởng của dung môi được khảo sát dựa trên mô hình liên tục SMD (solvation model density) của hàm PCM (Polarizable Continuum Model) [10]. Tất cả các tính toán được thực hiện bằng chương trình Gaussian 09 [11].

Cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT – hydrogen atom transfer) được đặc trưng bởi năng lượng phân ly liên kết (BDE) [3,12,13].

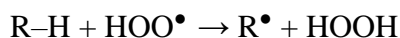


$$\text{BDE (R-H)} = \text{H(R}^\bullet) + \text{H(H}^\bullet) - \text{H(R-H)}$$

Trong đó, H là enthalpy của các hợp chất tính ở 298.15 K và 1 atm. Giá trị này thường được ước tính là tổng enthalpy của năng lượng ở 0 K (E^0), năng lượng dao động điểm 0 (ZPE), năng lượng của các chuyển động tịnh tiến (H_{trans}), xoay (H_{rot}), dao động (H_{vib}) theo biểu thức sau:

$$H(T) = E^0 + ZPE + H_{\text{trans}} + H_{\text{rot}} + H_{\text{vib}} + RT$$

Khả năng phản ứng giữa HOO• và α-terpinene được đánh giá qua giá trị biến thiên năng lượng tự do Gibbs (ΔG^0) của phản ứng.



$$\Delta G^0 = G(R\bullet) + G(HOOH) - G(R-H) - G(HOO\bullet)$$

Tốc độ phản ứng được tính dựa trên lý thuyết trạng thái chuyển tiếp (transition state theory-TST) [14].

$$k(T) = \sigma \kappa \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}}$$

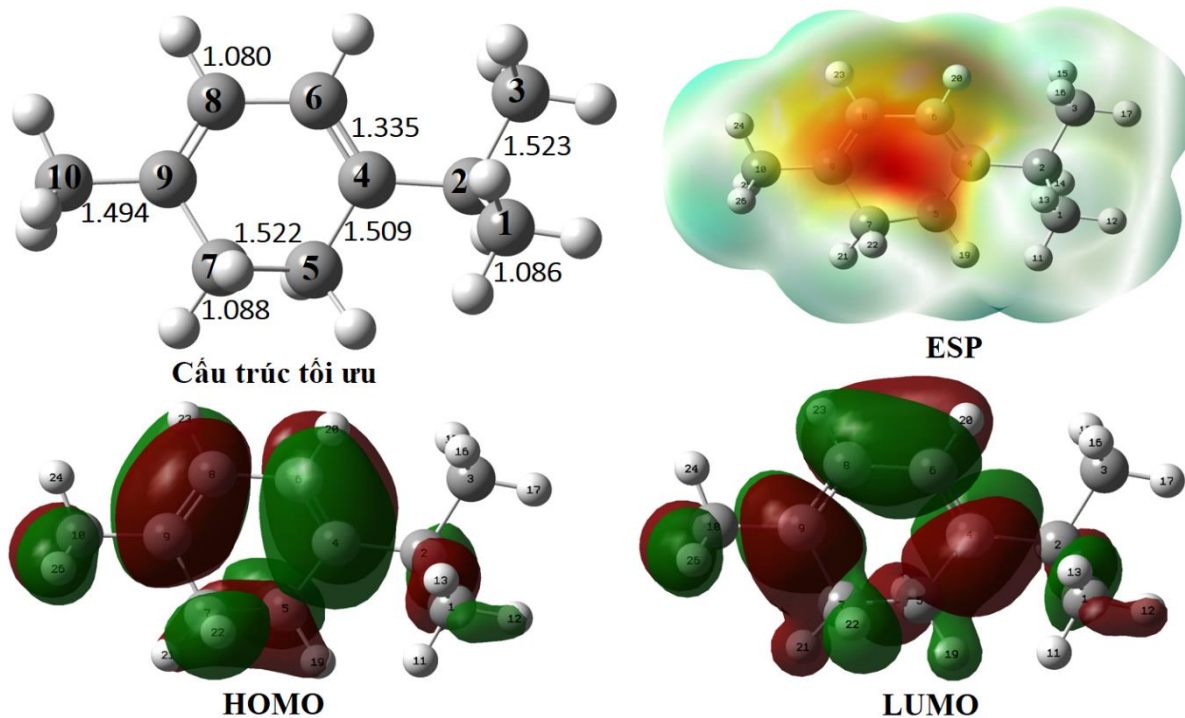
Trong đó k_B và h lần lượt là hằng số Boltzmann và Planck, ΔG^\ddagger là năng lượng tự do

Gibbs của phản ứng, σ là số trạng thái lượng tử có năng lượng bằng nhau của một đường phản ứng, được tính cho số lượng các đường phản ứng tương đương nhau, và κ tính cho hiệu chỉnh đường hầm.

3. Kết quả và Thảo luận

3.1. Cấu trúc tối ưu

Hình 1 biểu diễn cấu trúc tối ưu của α-terpinene, sự phân bố HOMO (highest occupied molecular orbital), LUMO (lowest occupied molecular orbital) và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) được tính ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p) trong pha khí.



Hình 1: Cấu trúc tối ưu, sự phân bố orbital HOMO – LUMO, giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) của hợp chất α-terpinene ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p). Đơn vị độ dài liên kết là Å.

Cấu trúc tối ưu của α-terpinene cho thấy độ dài các liên kết C–H thay đổi từ 1.080 tới 1.088 Å, C–C dao động từ 1.494 tới 1.523 Å và liên kết C=C là 1.335 Å. Sự phân bố của HOMO và LUMO tập trung tại vòng và tại vị trí C2 và C10. Bên cạnh đó giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) của hợp chất nghiên cứu cho thấy vùng điện tích âm nhất tập trung ở vòng (vùng

màu đỏ) và các vùng điện tích dương chủ yếu ở trên nhóm methyl.

3.2. Năng lượng phân ly liên kết (BDE)

Trong cơ chế chuyển nguyên tử hydro, khả năng phân tử nhường một nguyên tử H cho gốc tự do được đặc trưng bởi năng lượng phân ly liên kết (BDE). Khi một liên kết C–H có BDE càng nhỏ, liên kết càng kém bền và nguyên tử

H càng dễ tách khỏi phân tử ở trạng thái tự do (H^\bullet). Giá trị BDE của các liên kết trong pha khí được trình bày ở Bảng 1 cho tất cả các vị trí có thể. Quan sát Bảng 1 ta thấy BDE của các liên kết C-H của α -terpinene có giá trị trong khoảng từ 72.71 tới 109.94 kcal/mol. Bốn vị trí có giá trị BDE nhỏ nhất gồm C2-H, C5-H, C7-H và C10-H lần lượt là 75.05, 72.71, 73.70 và 77.28 kcal/mol. Kết quả tính trong nước cho thấy các giá trị này thay đổi không đáng kể, BDE tương ứng cho từng vị trí như trên là 75.96, 73.81, 74.79 và 78.70 kcal/mol. Các liên kết C-H dễ cắt này bị phân cực bởi sự hút electron của hệ liên hợp π C4=C6 và C8=C9.

Bảng 1: Năng lượng phân ly liên kết (BDE, kcal/mol) và biến thiên năng lượng tự do Gibbs (ΔG^0 , kcal/mol) của phản ứng giữa gốc HOO^\bullet và α -terpinene tính ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p) trong pha khí và nước. Giá trị trong ngoặc đơn biểu diễn cho kết quả tính trong nước.

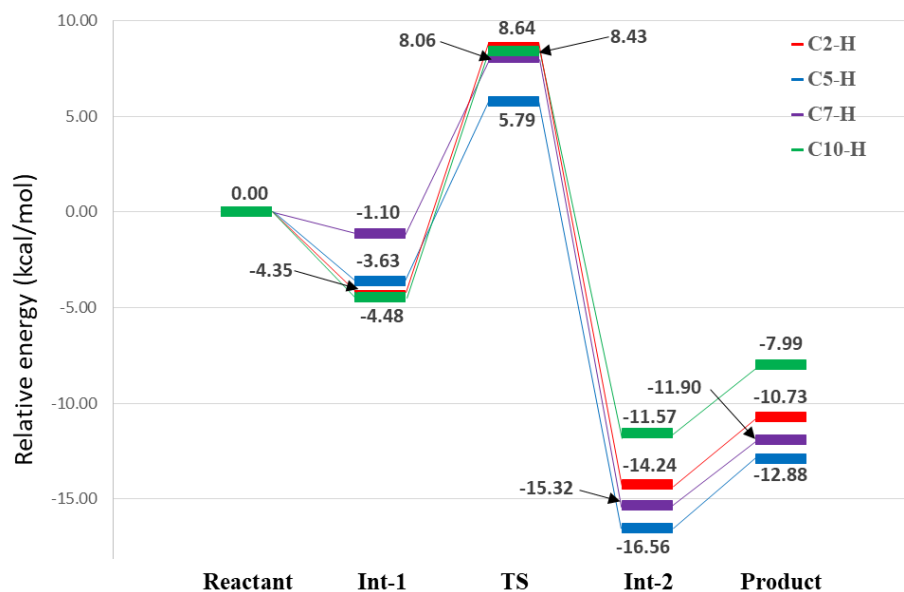
Liên kết	BDE (kcal/mol)	ΔG^0 (kcal/mol)
C1 – H	98.94	15.93
C2 – H	75.05 (75.96)	-8.96 (-10.73)
C3 – H	98.77	15.76
C5 – H	72.71 (73.81)	-10.30 (-12.88)
C6 – H	109.03	26.02
C7 – H	73.70 (74.79)	-9.31 (-11.90)
C8 – H	109.94	26.93
C10 – H	77.28 (78.70)	-5.73 (-7.99)

3.3. Phản ứng quét gốc hydroperoxyl (HOO^\bullet) của α -terpinene

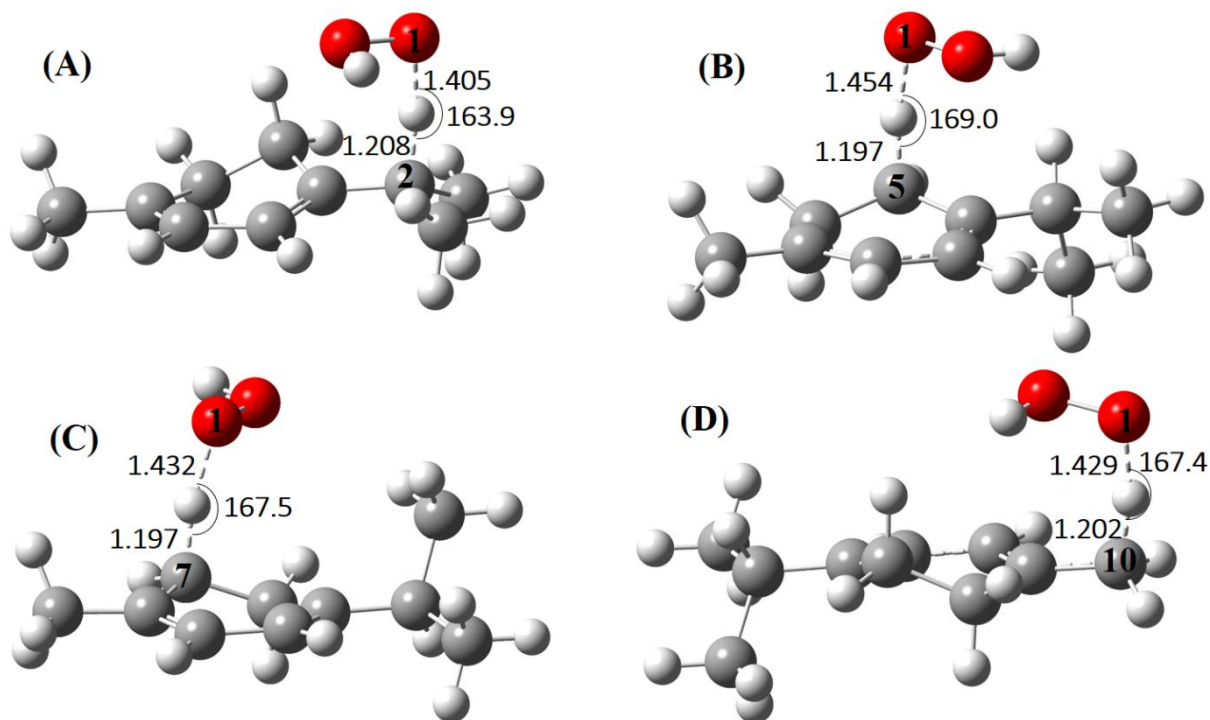
Khả năng phản ứng giữa α -terpinene và gốc tự do HOO^\bullet được đánh giá qua giá trị biến thiên năng lượng tự do Gibbs (ΔG^0) của phản ứng. Khi giá trị ΔG^0 tại vị trí xảy ra phản ứng

càng âm thì phản ứng càng dễ xảy ra. Kết quả trình bày ở Bảng 1 cho thấy phản ứng HAT tại các vị trí C2, C5, C7 và C10 có giá trị ΔG^0 âm lần lượt là -8.96, -10.30, -9.31 và -5.73 kcal/mol trong pha khí và -10.73, -12.88, -11.90 và -7.99 kcal/mol trong nước. Như vậy phản ứng HAT tại tất cả các vị trí C-H trong nước đều thuận lợi hơn trong pha khí.

Bề mặt thế năng phản ứng (PES) chuyển nguyên tử H của α -terpinene cho gốc HOO^\bullet tại các vị trí C2, C5, C7 và C10 trong dung môi nước được trình bày ở Hình 2. Các phản ứng bắt đầu ở dạng chất phản ứng (reactant) với năng lượng tương đối bằng 0. Trạng thái trung gian đầu tiên (Int-1) được hình thành giữa các chất phản ứng khi α -terpinene tiến lại gần HOO^\bullet với năng lượng lần lượt là -4.35, -3.63, -1.10 và -4.48 kcal/mol cho phản ứng tại C2, C5, C7 và C10. Sau đó, trạng thái chuyển tiếp (TS) được hình thành với rào cản năng lượng tương ứng là 8.64, 5.79, 8.06 và 8.43 kcal/mol lần lượt với các vị trí C2, C5, C7 và C10. Ở trạng thái chuyển tiếp, nguyên tử H nằm giữa nguyên tử C của α -terpinene và nguyên tử O của gốc HOO^\bullet . Khoảng cách C...H dao động từ 1.19 đến 1.208 Å, trong khi khoảng cách O1...H biến thiên từ 1.405 đến 1.454 Å và góc $\angle C-H-O1$ từ 163.9 tới 169.0 (Hình 3). Sau đó, sự chuyển nguyên tử H sang gốc HOO^\bullet tạo ra chất trung gian thứ hai (Int-2) với mức năng lượng lần lượt là -14.24, -16.56, -15.32 và -11.57 kcal/mol cho phản ứng tại C2, C5, C7 và C10. Sản phẩm cuối cùng cho quá trình chuyển nguyên tử H là $HOOH$ và gốc α -terpinene hình thành khi mất một nguyên tử H tại các vị trí C2, C5, C7 và C10 với năng lượng tương ứng là -10.73, -12.88, -11.90 và -7.99 kcal/mol (Hình 2).



Hình 2: Bề mặt thế năng phản ứng HAT của α -terpinene với gốc HOO^\bullet trong dung môi nước tính cho các vị trí có năng lượng phản ứng $\Delta G^0 < 0$ (C2, C5, C7, C10).



Hình 3: Trạng thái chuyển tiếp của phản ứng HAT giữa α -terpinene và HOO^\bullet trong dung môi nước. Đơn vị độ dài liên kết là Å và góc liên kết là độ ($^\circ$).

Ngoài ra kết quả tính tốc độ phản ứng theo lý thuyết trạng thái chuyển tiếp (k^{TST}) tại các vị trí C2-H, C5-H, C7-H và C10-H lần lượt là 1.57×10^1 , 7.59×10^2 , 4.20×10^2 và $5.84 \times 10^1 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Như vậy phản ứng diễn ra thuận lợi theo

thứ tự như sau: C5-H > C7-H > C10-H > C2-H. Tốc độ phản ứng HAT tại vị trí C5-H có thể so sánh với phản ứng HAT của hợp chất paratrimerin C ($k^{\text{HAT}} = 9.8 \times 10^2$) trong nghiên cứu gần đây của chúng tôi [9].

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, khả năng quét gốc tự do HOO^\bullet của α -terpinene theo cơ chế HAT đã được nghiên cứu bằng phương pháp DFT ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(2df,2p) trong pha khí và nước. Kết quả cho thấy, α -terpinene dễ tách nguyên tử H tại các vị trí C2-H, C5-H, C7-H và C10-H ở cạnh hệ liên hợp C4=C6-C8=C9. Trong đó vị trí C5-H dễ tách nguyên tử H nhất với giá trị BDE và năng lượng tự do của phản ứng thấp nhất lần lượt là 72.71 và -10.30 kcal/mol trong pha khí và 73.81 và -12.88 kcal/mol trong nước. Bề mặt thế năng phản ứng (PES) chuyển nguyên tử H của α -terpinene cho gốc HOO^\bullet trong dung môi nước và tốc độ phản ứng đã được thiết lập và tính toán, cho thấy α -terpinene có khả năng loại bỏ gốc tự do HOO^\bullet theo cơ chế chuyển nguyên tử H (HAT) tại nhiều vị trí C-H. Ngoài ra, kết quả tính toán cũng khẳng định vị trí tiềm năng nhất của phản ứng là C5 với năng lượng phản ứng nhỏ nhất -12.88 kcal/mol và tốc độ phản ứng lớn nhất $7.59 \times 10^2 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ trong nước.

Tài liệu tham khảo

- [1] Prior, R. L.; Cao, G. (1999). Antioxidant Capacity and Polyphenols Components of Teas: Implications for Altering In Vivo Antioxidant Status. *Experimental Biology and Medicine*, 220(4), 255-261.
- [2] Lawson, M., Jomova, K., Poprac, P., Kuča, K., Musílek, K., Valko, M. (2017). Free radicals and antioxidants in human disease. In *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives*, Springer, Cham, 283-305.
- [3] Ngo, T.C.; Dao, D.Q.; Thong N. M.; Nam P. C. (2016). Insight into the antioxidant properties of nonphenolic terpenoids contained in essential oils extracted from the buds of *Cleistocalyx operculatus*: a DFT study. *RSC Advances*, 6, 30824-30834.
- [4] Ngo, T.C.; Dao, D.Q.; Thong N. M.; Nam P. C. (2017). A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of *Cleistocalyx operculatus*. *RSC Advances*, 7, 39686-39698.
- [5] Robert Tisserand and Rodney Young. (2014). *Essential Oil Safety*, 187-482.
- [6] C. Zavala-Oseguera, J. R. Alvarez-Idaboy, G. Merino, A. Galano. (2009). OH Radical Gas Phase Reactions with Aliphatic Ethers: A Variational Transition State Theory Study. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113, 13913-13920.
- [7] A. Perez-Gonzalez, A. Galano. (2011). OH Radical Scavenging Activity of Edaravone: Mechanism and Kinetics. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115, 1306-1314.
- [8] A. Perez-Gonzalez, A. Galano. (2011) Ionization Energies, Proton Affinities, and pKa Values of a Large Series of Edaravone Derivatives: Implication for Their Free Radical Scavenging Activity. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115, 10375-10384.
- [9] Ngo, T. C; Tam V.-T. Mai., Thao T. P., Svetlana J., Zoran M., Huynh K. L., Dao D. Q. (2020). Natural acridones and coumarins as free radical scavengers: Mechanistic and kinetic studies. *Chemical Physics Letters*, 746, 137312.
- [10] Marenich, A.V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. (2009). Universal 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. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113, 6378-6396.
- [11] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, et al. (2013). Gaussian 09, Revision E.01, *Gaussian, Inc., Wallingford CT*.
- [12] Dao, D.Q.; Ngo, T.C.; Thong N. M.; Nam P. C. (2017). Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant?. *The Journal of Physical Chemistry B*, 121, 9348-9357.
- [13] Thong N. M.; Duong T.; Pham L. T.; Nam P. C. (2014). Theoretical Investigation on the Bond Dissociation Enthalpies of Phenolic Compounds Extracted from *Artocarpus Altilis* Using ONIOM(ROB3LYP/6-311++G(2df,2p):PM6) Method. *Chemical Physics Letters*, 613, 139-145.
- [14] Truhlar, D. G.; Hase, W. L.; Hynes, J. T. (1983). Current status of transition-state theory. *The Journal of Physical Chemistry*, 87, 2664-2682.