

基于密度泛函理论的生命体水环境下 GA 分子消除 OH 的反应机制*

吴琳¹, 赵宇², 赵宏林¹, 刘敬军^{3,4}, 王佐成¹, 闫红彦², 赵红迪¹

1. 海南科技职业大学医药学院, 海南 海口 571126
2. 白城师范学院理论计算中心, 吉林 白城 137000
3. 泰安市泰山景区无恙堂健康产业有限公司, 山东 泰安 271099
4. 泰安市泰山中医药研究院, 山东 泰安 271099

摘要: 采用密度泛函理论的 M06-2X 方法, 结合自洽反应场理论的 SMD 模型方法, 研究了没食子酸 (GA) 在生理环境 (310.15 K、 1.013×10^5 Pa 的水液相) 下与羟基自由基及羟基自由基水簇 (OH 及 OH·H₂O) 的反应机制。GA 与 OH 的反应有 3 个通道, 分别是 OH 提 H、OH 与 C 的加成及单电子从 GA 向 OH 转移。计算表明: 在提 H 反应通道, OH (OH·H₂O) 提取羟基 H 的反应最具优势, 均为无势垒过程, 均有显著的放热效应; 在加成反应通道, OH (OH·H₂O) 与苯环 C 的加成反应最具优势, 自由能垒在 24.4~58.8 kJ/mol 之间, 均有显著的放热效应; 单电子从 GA 向 OH 和 OH·H₂O 转移过程热力学不允许, 不能实现。研究结果表明, GA 可通过提 H 和加成反应消除 OH 自由基, 没食子酸可作为很好的羟基自由基清除剂。

关键词: 没食子酸; 羟基自由基; 密度泛函理论; 自洽反应场理论; 过渡态; 电子转移; 自由能垒

中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(XXXX)XX-0001-12

Mechanism of hydroxyl radical elimination by gallic acid in physiological aqueous environments based on density functional theory

WU Lin¹, ZHAO Yu², ZHAO Honglin¹, LIU Jingjun^{3,4}, WANG Zuocheng¹, YAN Hongyan², ZHAO Hongdi¹

1. College of Medicine, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, China
2. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
3. Wu Yang Tang Health Industry Co., Ltd., Mount Tai Scenic Area, Tai'an 271099, China
4. Tai'an Mount Tai Traditional Chinese Medicine Research Institute, Tai'an 271099, China

Abstract: The study investigated reaction mechanisms of gallic acid (GA) with hydroxyl radicals and hydroxyl radical-water clusters (OH and OH·H₂O) in a physiological environment (aqueous phase at 310.15 K and 1.013×10^5 Pa) using the M06-2X method of density functional theory combined with the SMD solvation model from the self-consistent reaction field theory. The reactions between GA and OH

* 收稿日期: 2025-10-19

录用日期: 2025-12-26

网络首发日期: 2026-01-XX

基金项目: 海南省教育厅科研项目 (Hnky20262B-16); 海南科技职业大学科研项目 (HKKYHX2025-04-28);

吉林省自然科学基金 (YDZJ202401628ZYTS)

作者简介: 吴琳 (1984 年生), 女; 研究方向: 药物化学; E-mail: linwi1304@gmail.com

通信作者: 闫红彦 (1979 年生), 男; 研究方向: 计算机应用化学;

E-mail: yanhongyan@bcnu.edu.cn;

赵红迪 (1990 年生), 女; 研究方向: 药物化学; E-mail: 277324289@qq.com

(闫红彦、赵红迪为共同通信作者)

增强出版



ZR20250225

全文阅读



ZR20250225

proceed via three channels: hydrogen abstraction by OH, OH addition to carbon, and single electron transfer from GA to OH. Calculations show that for the hydrogen abstraction channel, the reaction where OH (or OH·H₂O) abstracts the hydroxyl hydrogen is the most favorable. Both are barrierless processes accompanied by significant exothermic effects. For the addition channel, the addition of OH (or OH·H₂O) to the aromatic ring carbon is the most favorable, with free energy barriers ranging from 24.4 to 58.8 kJ/mol, exhibiting significant exothermic effects. The single electron transfer process from GA to OH and OH·H₂O is thermodynamically unfavorable and cannot occur. The results indicate that GA can eliminate OH radicals via hydrogen abstraction and addition reactions, demonstrating that gallic acid can serve as an effective hydroxyl radical scavenger.

Key words: gallic acid; hydroxyl radical; density functional theory; self-consistent reaction field theory; transition state; electron transfer; free energy barrier

羟基自由基(OH)攻击DNA和蛋白质等生物大分子可致痛风和癌症多种疾病发生(钟秀倩,2006;阿吉姑·阿布都热西提等,2008;Perez-Gonzalez et al., 2012)。农作物药物残留、紫外和电磁辐射、伪科学的粗暴运动以及吸烟、酗酒和睡眠不规律等恶习可致生命体产生OH及会快速转化为OH的其他自由基(de Zwart et al., 1999;赵静等,2014),科学地选择自由基清除剂实时清除体内的自由基对健康有重要作用。基于此人们对有机分子清除自由基反应机理做了很多研究,对OH与Hydroxyproline(羟-脯氨酸)、Cysteine(半胱氨酸)、Lysine(赖氨酸)和Histidine(组氨酸)的DFT研究(李斌等,2023;喻小继等,2023;杨应等,2023;王颢霖等,2024)表明,生理环境下他们与OH反应能垒均在反应较易进行的能垒40.9 kJ/mol(Gorb et al., 1998)以下;文献(孙伟等,2023;王玲等,2023;张雪娇等,2023)的DFT研究表明,生理环境下依达拉奉(Edaravone)与OH、O₂⁻和O₂H 3种自由基优势反应的能垒在0.0~12.2 kJ/mol之间,低于反应快速进行的能垒16.9 kJ/mol(Gorb et al., 1998);上述羟-脯氨酸和依达拉奉等均可作为清除羟基自由基的产品。苏旭发等(2024)研究表明,WC(维生素C)在最佳活性位点消除OH的自由能垒只有1.5 kJ/mol(可谓无势垒),属于急速反应,是理想的OH自由基清除剂。王佐成等(2025b)研究表明,沙利度胺在最佳活性位点消除OH的自由能垒是15.0 kJ/mol,属于快速反应,沙利度胺有很好的清除羟基自由基作用。杨静等(2025)对生理环境下 α -Ala₂→K⁺(双 α -丙氨酸钾)与OH反应机理的研究表明,OH抽H是最低能垒为14.0 kJ/mol的急速反应过程, α -Ala₂→K⁺可作为理想的OH清除剂。

没食子酸(GA, C₇H₆O₅)广泛来源于余甘子、月季和红景天等植物(吕海鹏等,2007;Li et al., 2009)中,已有实验研究表明没食子酸具有抗氧化、抗癌、抗炎等作用(孙忠文等,2010)。为从理论上说明没食子酸具有抗氧化活性,黄甜等(2023)通过对没食子酸的几何结构、氢原子的NBO电荷、羟基解离能等进行的理论计算,定性说明了没食子酸的酚羟基为提氢反应活性位点。目前,没食子酸与自由基反应动力学和热力学的理论研究未见报道,为给开发利用没食子酸提供可参考的理论数据,本工作全面考查了没食子酸与羟基自由基之间的提H、加成以及电子转移反应的动力学和热力学过程。

1 计算方法水液相

采用M06-2X泛函(Wang et al., 2020),在6-311+G(d,p)(陈静思等,2025)基组水平,在生命体内的水环境(1.013×10⁵ Pa, 310.15 K的水液相)下优化GA与OH反应的驻点,过渡态(Garrett et al., 1979)有一虚频。通过对每个过渡态做的IRC计算(Hratchian et al., 2005),确认过渡态与预期的平衡稳定点衔接。为获得体系的高水平能量,采用M06-2X泛函,在高水平基组6-311++G(3df, 2pd)(牛鹤丽等,2024)下计算单点能。反应过程的水溶剂效应采用自洽反应场理论的SMD模型(Marenich et al., 2009;王佐成等,2024)处理。相关体系的结合及解离能以及反应热为相关过程的焓变,反应能垒为反应物到过渡态的自由能变,总焓和总自由能是M06-2X/6-311+G(d,p)水平的焓校正和自由能校正与M06-2X/6-311++G(3df, 2pd)水平的单点能加和。

单电子转移反应无过渡状态,其自由能垒用马库斯理论(Marcus et al., 1993)计算

$$\Delta G_{\text{SET}}^* = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G_{\text{SET}}}{\lambda} \right), \quad (1)$$

式中 λ 为重组能, 计算公式为

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

式中 ΔE_{SET} 和 ΔG_{SET} 为产物反应物的非绝热能变和自由能变。 ΔE_{SET} 是基于反应物构型的产物(只是电荷量变化)的高水平电子能量与反应物的高水平电子能量之差。

OH 攻击 GA 的 H8 得到的反应物复合物记作 RC_GA·OH_H8, GA 被 OH 提取 H8 的过渡状态记作 TS_GA·OH_H8, GA 被提取 H8 的产物与 H₂O 分子的复合物记作 PC_GA_H8·H₂O, OH 提取 H8 得到的产物记作 P_GA_H8; OH 攻击 GA 的 C6 的反应物复合物记作 RC_GA·OH_C6, OH 攻击 GA 的 C1、C2、C4 得到的公用的反应物复合物记作 RC_GA·OH_C1(2, 4), OH 加成到 C3 的过渡状态记作

TS_GA·OH_C3, OH 加成到 C3 的产物加合物用 P_GA·OH—C3 表示。

在水液相下 OH 会与 H₂O 分子氢键作用形成羟基自由基水簇 OH·H₂O, OH·H₂O 也会与 GA 反应。OH·H₂O 攻击底物 GA 的 H10 得到的反应物复合物记作 GA·OH·H₂O_H10, GA 被 OH·H₂O 提取 H10 的过渡状态记作 TS_GA·OH·H₂O_H10, GA 被 OH·H₂O 提取 H10 的产物(同于 GA 被 OH 提取 H10 的产物 P_GA_H10)与二聚水 (H₂O)₂ 的复合物记作 PC_GA_H10·(H₂O)₂, 其他体系表示法与此相似。

文中计算用 Gaussian16 (Frisch et al., 2019) 程序, 键特性分析数据用程序 AIM 2000 (Biegler-König et al., 2002) 计算。

2 结果与讨论

分子 GA 最稳定的几何构型见图 1。



图 1 GA 的几何构型

Fig. 1 Geometric configuration of GA

NBO 计算表明, OH 的 O 和 H 电子自旋密度是 1.025 和 -0.025; OH·H₂O 中 OH 和 H₂O 的 O 的电子自旋密度分别是 1.023 和 -0.001, OH 的 H 的电子自旋密度是 -0.022, OH 和 OH·H₂O 的单电子绝大多数分布在羟基自由基 OH 的 O 上, 自由基的 O 原子是 OH 和 OH·H₂O 与 GA 的反应位原子。OH 和 OH·H₂O 与 GA 的反应有 OH 和 OH·H₂O 提 H、与 C 加成及单电子转移, 下文分别讨论。

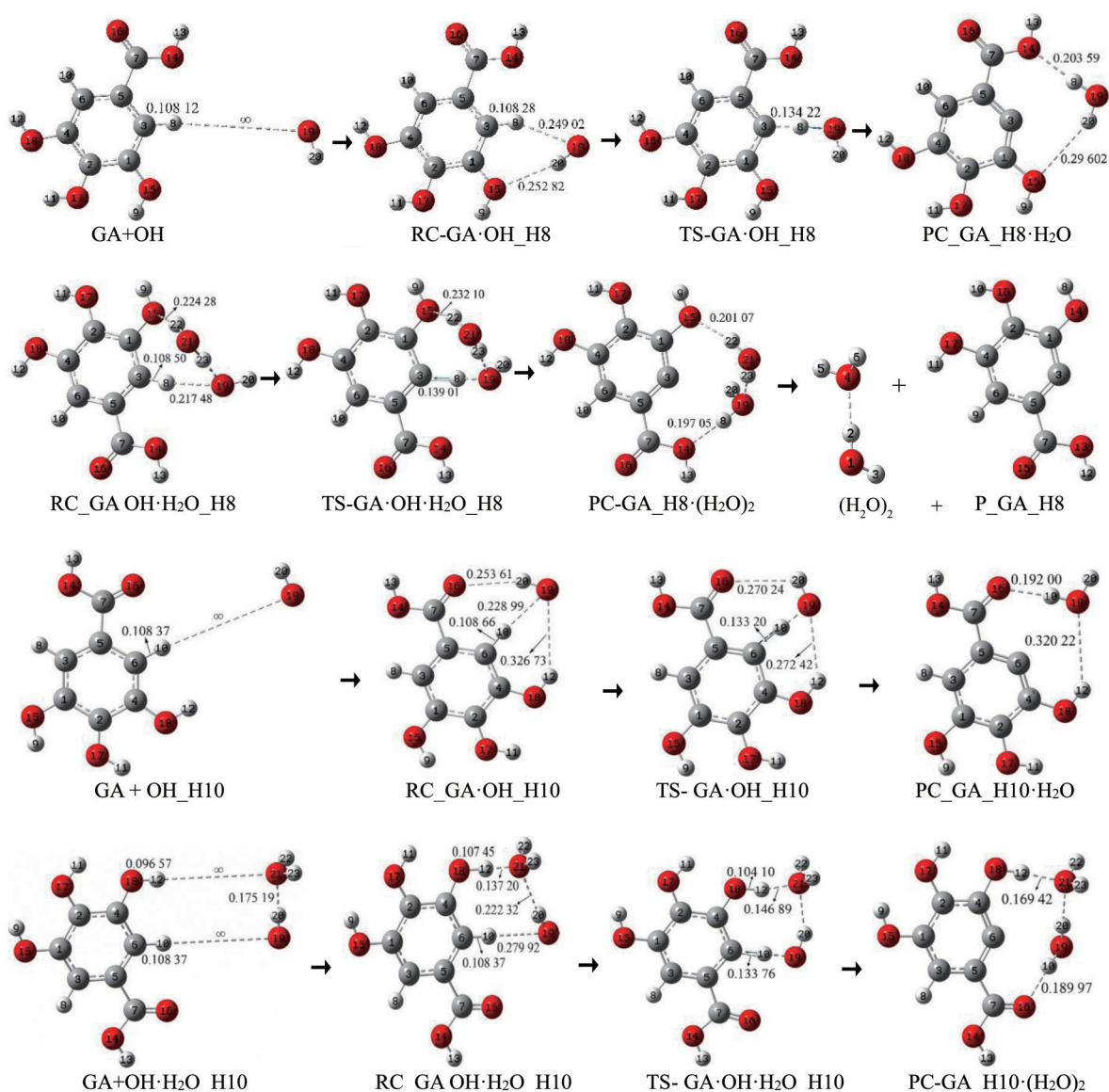
2.1 提 H 过程

对于 OH 和 OH·H₂O 提 H 过程, 先讨论 OH 和 OH·H₂O 提取 C 中的 H 的反应, 而后讨论 OH 和 OH·H₂O 提取羟基 H 的反应。

2.1.1 提取 C 上的 H OH 和 OH·H₂O 提取 C 上的 H 的过程见图 2 (为节省篇幅, 反应的部分局部过程

没有给出, 例如: OH 提 H8 没给出 PC_GA_H8·H₂O 解离成 P_GA_H8 和 H₂O 过程, OH·H₂O 提 H8 没给出 GA+OH·H₂O_H10 形成 RC_GA·OH·H₂O_H10 的过程。), 势能面见图 3。RC 的结合能和 PC 的解离能等相关数据见增强出版: 附表 1。自由能垒等相关数据见增强出版: 附表 2, 反应焓变相关数据见增强出版: 附表 3。为节省篇幅, 对 OH 提取 H8 作详细讨论, 对 OH·H₂O 提 H8 及 OH 和 OH·H₂O 提 H10 的反应做一般讨论。

OH 提取 H8。 首先, 羟基自由基 O19—H20 从无穷远 (这里是物理的无穷远, 即 OH 与 GA 无相互作用的距离, 下文相似之处不再说明) 攻击 H8。当 O19 与 H8 以及 H20 与 O15 的距离从无穷远分别变为 0.249 02 和 0.252 82 nm 时, O19 与 H8 以及 H20 与 O15 之间的



黑、白、红球分别代表C、H、O原子。

图2 OH提取GA中C上H的反应过程

Fig. 2 The reaction process of H abstraction from the C site of GA by OH

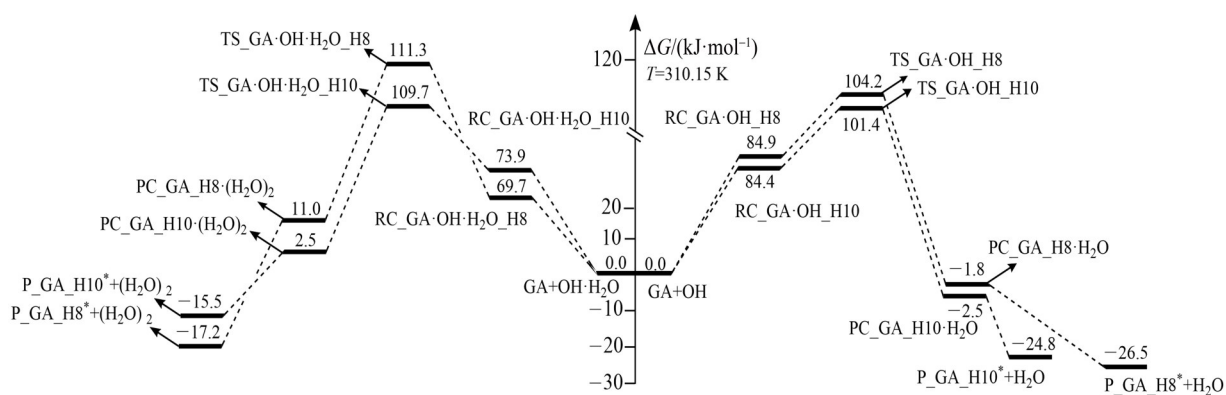


图3 OH和OH·H₂O提取C上H时反应物复合物到产物复合物反应过程的自由能势能面

Fig. 3 The free energy potential energy surface for the reaction process from the reactant complex to the product complex during the hydrogen abstraction from position C by OH and OH·H₂O

ρ_{BCP} 从 0.0 a.u. 分别变成 0.010 29 和 0.011 96 a.u., $\nabla^2 \rho$ 从 0.0 分别变成 0.031 78 和 0.023 55 a.u., OH 与 GA 通过范德华和氢键作用, 形成反应物复合物 RC_GA·OH_H8。在 RC_GA·OH_H8 形成过程中, C3—H8 键长从 0.108 12 nm 拉伸至 0.108 28 nm, 其红外振动基频从 3247.34 cm^{-1} 降至 3238.57 cm^{-1} , 共价键 C3—H8 被活化。此过程焓增加 53.8 kJ/mol, 亦即此过程吸热 53.8 kJ/mol; 此过程体系的自由能增加 84.9 kJ/mol, 亦即 RC_GA·OH_H8 的稳定性不及 GA+OH。形成 RC_GA·OH_H8 是吸热过程的主要原因是: C3—H8 拉伸, 苯环的共面程度降低 (RC_GA·OH_H8 与 GA 相比较, 苯环的 ρ_{RCF} 从 0.021 40 a.u. 降至 0.020 47 a.u., RC_GA·OH_H8 体系的电子在苯环上的离域性降低, 体系能量降低), 需给予能量。RC_GA·OH_H8 形成过程中需要的能量大于成键 (OH 与 GA 间的范德华键和氢键) 释放的能量。接着, RC_GA·OH_H8 的 C3—H8 键长从 0.108 28 nm 拉伸至 0.134 22 nm, 其 ρ_{BCP} 从 0.283 09 a.u. 减小到 0.148 18 a.u., $\nabla^2 \rho$ 从 -0.997 55 变为 -0.703 26, C3—H8 共价键强度显著降低, 同时 H20 和 O15 的氢键断裂, 形成过渡态 TS_GA·OH_H8。从 RC_GA·OH_H8 到 TS_GA·OH_H8 自由能增加 19.3 kJ/mol, 从 GA+OH 到 TS_GA·OH_H8 自由能增加 104.2 kJ/mol (84.9+19.3=104.2), 即从 GA+OH 越过过渡态需跨越 104.2 kJ/mol 的自由能垒。然后, 越过 TS_GA·OH_H8 过渡态, H8 继续向 O19 迁移, 与 OH 结合成 H₂O 分子, 得到产物复合物 PC_GA_H8·H₂O (其 O14 与 H8 以及 O15 与 H20 之距分别为 0.203 59 和 0.296 02 nm, ρ_{BCP} 分别为 0.017 68 和 0.004 56 a.u., $\nabla^2 \rho$ 均为正值, O14 与 H8 以及 O15 与 H20 均为氢键作用, 下文相似处不说明)。最后, PC_GA_H8·H₂O 解离成 P_GA_H8 和 H₂O, 解离能是 8.9 kJ/mol ($\Delta H=8.9$ kJ/mol), 可通过碰撞实现。

NPA 电荷计算表明, PC_GA_H8·H₂O 中 H₂O 的电荷量是 -0.003 e, 接近 0.0 e, 说明 OH 提 H8 过程是 H 原子转移过程。下文的 OH 提 H 过程均为 H 原子迁移, 相似处不再赘述。

从 OH 在无穷远攻击 H8 (GA+OH) 到产物 P_GA_H8 和 H₂O 的焓变 $\Delta H=-20.8$ kJ/mol, 亦即 OH 提取 H8 的反应放热 20.8 kJ/mol。

OH·H₂O 提取 H8。 首先, OH·H₂O 从无穷远处攻击 H8。当 O19 与 H8 和 O15 与 H22 距离为 0.217 48

和 0.224 28 nm 时, OH·H₂O 与 GA 作用, 形成 RC_GA·OH·H₂O_H8 (此过程中 C3—H8 的键长从 0.108 12 nm 拉伸至 0.108 50 nm), 此过程自由能增加 69.7 kJ/mol。然后, RC_GA·OH·H₂O_H8 的 C6—H8 键长从 0.108 50 nm 拉伸至 0.139 01 nm, O15 与 H22 之距从 0.224 28 nm 增至 0.232 10 nm 时, 形成过渡态 TS_GA·OH·H₂O_H8, 此过程自由能又增加 41.6 kJ/mol, 过渡态产生的能垒是 111.3 kJ/mol。然后越过过渡态, H8 向 O19 迁移, 与 OH·H₂O 结合成 (H₂O)₂, 得到 PC_GA_H8·(H₂O)₂。最后, PC_GA_H8·(H₂O)₂ 解离成 P_GA_H8 和 (H₂O)₂。

从 GA+OH·H₂O_H8 到 P_GA_H8+(H₂O)₂ 过程放热 15.4 kJ/mol。

OH 提取 H10。 首先, OH 从无穷远处攻击 H10。当 O19 与 H10 和 H12 的距离分别为 0.228 99 和 0.326 73 nm, H20 与 O16 的距离为 0.253 61 nm 时, OH 与 GA 作用, 形成 RC_GA·OH_H10, 此过程自由能增加 84.4 kJ/mol。然后, RC_GA·OH_H10 的 C6—H10 键长从 0.108 66 nm 拉伸至 0.133 20 nm, H20 与 O16 之距离从 0.253 61 nm 增至 0.270 24 nm 时, 形成过渡态 TS_GA·OH_H10, 此过程自由能增加 17.0 kJ/mol, TS_GA·OH_H10 产生的总自由能垒是 101.4 kJ/mol。然后越过 TS_GA·OH_H10, H10 与 OH 结合成 H₂O, 得到 PC_GA_H10·H₂O。最后, PC_GA_H10·H₂O 解离成 P_GA_H10 和 H₂O。

从 GA+OH_H10 到 P_GA_H10+H₂O 过程放热 18.9 kJ/mol。

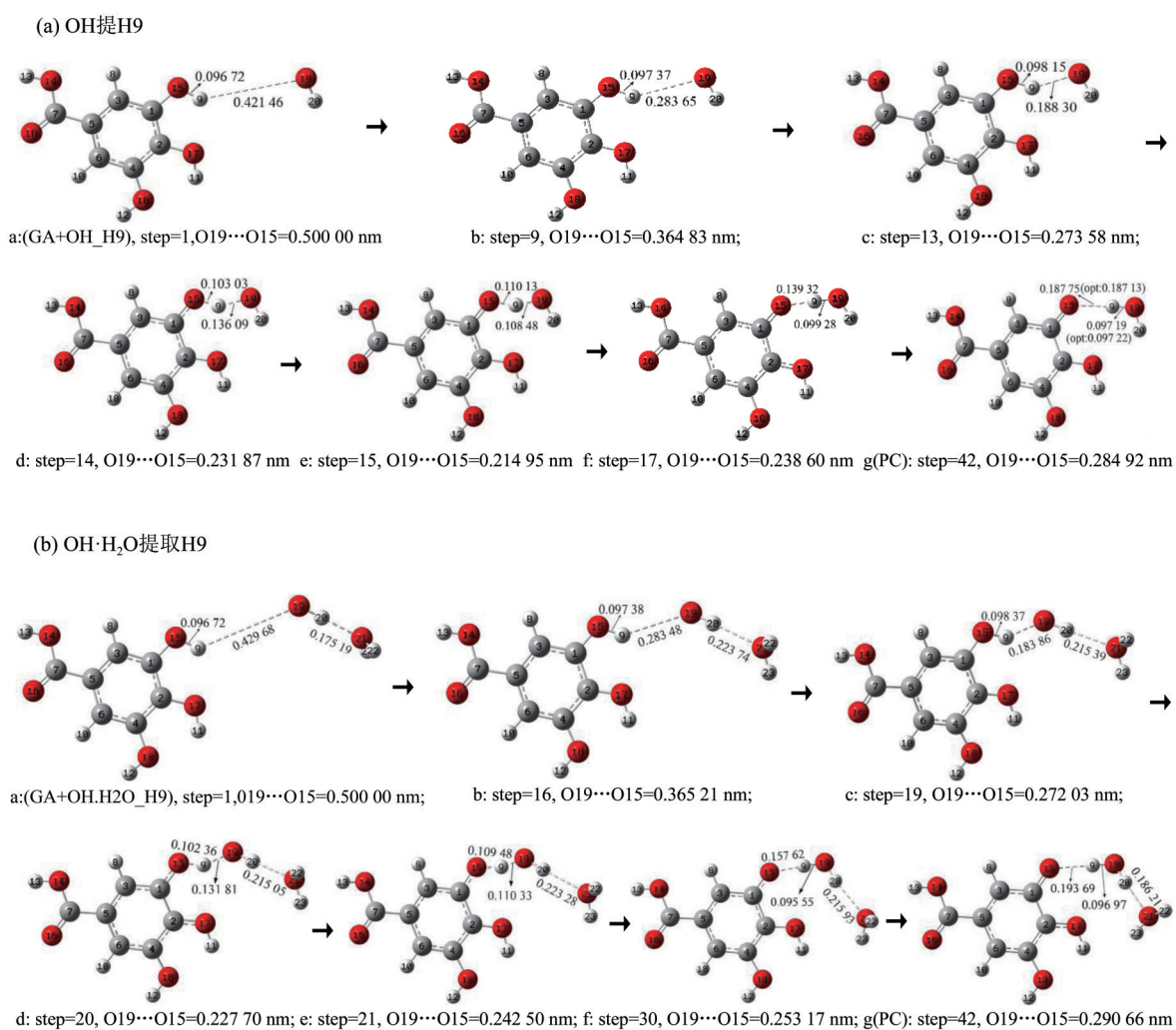
OH·H₂O 提取 H10。 首先, OH·H₂O 从无穷远处攻击 H10。当 O19 与 H10 和 O21 与 H12 的距离分别为 0.279 92 和 0.137 20 nm, OH·H₂O 与 GA 通过范德华及氢键作用, 形成 RC_GA·OH·H₂O_H10, 此过程自由能增加 73.9 kJ/mol。然后, RC_GA·OH·H₂O_H10 的 C6—H10 键长从 0.108 37 nm 拉伸至 0.133 76 nm, H12 与 O21 之距离从 0.137 20 增至 0.146 89 nm 时, 形成过渡态 TS-GA·OH·H₂O_H10, 此过程自由能增加 35.8 kJ/mol, TS-GA·OH·H₂O_H10 产生的能垒是 109.7 kJ/mol。然后越过 TS-GA·OH·H₂O_H10, H10 与 OH·H₂O 结合成 (H₂O)₂, 得到 PC_GA_H10·(H₂O)₂。最后, PC_GA_H10·(H₂O)₂ 解离成 P_GA_H10 和 (H₂O)₂。

从 GA+OH·H₂O_H10 到 P_GA_H10+(H₂O)₂ 过程放热 13.6 kJ/mol。

从上述讨论可知:OH和OH·H₂O提取C上的氢H8和H10需跨越的总能垒在101.4至111.3 kJ/mol之间,大于反应可以温和进行的能垒83.6 kJ/mol (Gorb et al., 1998),都少许放热,为动力学不允许热力学允许过程。

2.1.2 提取羟基H 计算表明,OH和OH·H₂O提取不同羟基H的反应机理很相似(均为无势垒放热过程),为节省篇幅,在正文详细讨论OH和OH·H₂O提酚羟基H9的反应过程,OH和OH·H₂O提H9反

应的柔性扫描过程的关键点见图4(扫描初始位置均为OH和OH·H₂O的O19与羟基氧O15、O17、O18和O14距离0.500 00 nm处,扫描步长均为-0.01 nm),相对电子能量见图5。把OH和OH·H₂O提羟基H11、H12和H13的讨论放在增强出版部分,OH和OH·H₂O提H11、H12和H13反应柔性扫描过程见增强出版:附图1,相对电子能量见增强出版:附图2。由于OH和OH·H₂O提H生成PC就完成了提H过程,为节省篇幅,本小节不讨论相关PC的解离过程。



黑、白、红球分别代表C、H、O原子。

图4 OH和OH·H₂O提羟基H9反应的简明历程

Fig. 4 Simplified reaction process of OH and OH·H₂O abstracting hydroxyl H9

OH提H9。首先,羟基自由基O19—H20从物理无穷远处开始攻击H9(本文假设物理无穷远为0.500 00 nm)。设O19...O15=0.500 00 nm的a处为扫描起始点step=1,体系在该处的相对电子能量为0.0 kJ/mol,此时O19...H9=0.421 46 nm,O15—H9=

0.096 72 nm。从图5a可知,扫描到step=9的b处时,O19...H9大幅降至0.283 65 nm,O15—H9小幅增至0.097 37 nm,体系的能量开始快速下降。扫描到step=13的c处时,O19...H9大幅降至0.188 30 nm,O15—H9增至0.098 15 nm,体系的能量继续快速下

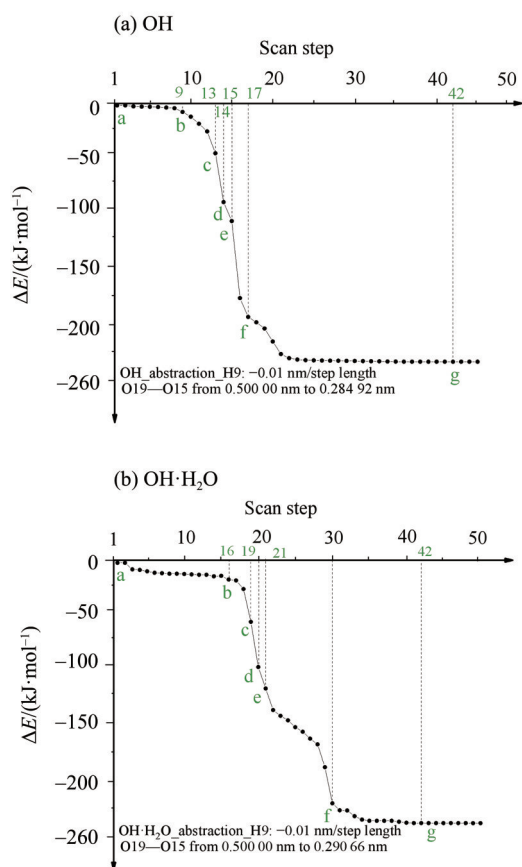


图5 OH和OH·H₂O提取羟基H₉柔性扫描过程的相对电子能量

Fig. 5 Relative electronic energy during flexible scanning of OH and OH·H₂O abstracting hydroxyl H₉

降。扫描到step=14的d处时,O19与H₉之距离大幅降至0.136 09 nm,O15与H₉之距增至0.103 03 nm,O15与H₉之间的共价键几乎断裂,体系的能量继续快速下降。扫描到step=15的e处时,O19与H₉之距降至0.108 48 nm,O19与H₉共价键将要形成;O15与H₉之距增至0.110 13 nm,O15与H₉间共价键断裂,体系的能量继续下降。再接下来,随着扫描步数的继续增加,O15与H₉的距离继续增加,O19与H₉之距继续缩小,扫描到step=17的f处时,O19—H₉键长降至0.099 28 nm,O19—H₉共价键形成,亦即H₉与O19—H₂₀结合成H₂O;O15与H₉之距增至0.139 32 nm,OH提取H₉的过程基本完成。接下来随着扫描步数的继续增加,体系能量缓慢降低,描到step=42的g处时,体系的能量基本不再变化。此时O19—H₉键长降至0.097 19 nm,O19—H₉共价键作用增强;O15与H₉之距增至0.187 75 nm(O15与H₂O氢键作用),OH提取H₉的过程完成。将体系在g处的结构作为OH提取H₉的产物复合物初始猜,

优化后得到PC_GA_H₉·H₂O的稳定构型,O19—H₉键长是0.097 22 nm,O15与H₉之距是0.187 13 nm。PC_GA_H₉·H₂O解离成P_GA_H₉和H₂O过程焐变是9.3 kJ/mol,亦即PC_GA_H₉·H₂O解离过程吸热9.3 kJ/mol。从GA+OH_H₉到PC_GA_H₉·H₂O焐变为-144.6 kJ/mol,亦即OH提羟基氢H₉过程放热144.6 kJ/mol。OH提H₉是无势垒热力学允许过程。

OH·H₂O提H₉。首先,羟基自由基水簇O19—H₂₀…H₂₂—O₂₁—H₂₃从无穷远处开始攻击H₉(设物理无穷远为0.500 00 nm)。O19…O15=0.500 00 nm的a处为扫描起始点step=1,体系在该处的相对电子能量为0.0 kJ/mol,此时O19…H₉=0.429 68 nm,O15—H₉=0.096 72 nm,O19—H₂₀…H₂₂—O₂₁—H₂₃的氢键长H₂₀…O₂₁为0.175 19 nm。从图5b可知,扫描到step=16的b处时,O19…H₉大幅降至0.283 48 nm,O15—H₉小幅增至0.097 38 nm,OH·H₂O的氢键长H₂₀…O₂₁为0.223 74 nm,体系的能量开始快速下降。扫描到step=19的c处时,O19…H₉大幅降至0.183 86 nm,O15—H₉增至0.098 37 nm,OH·H₂O的氢键长H₂₀…O₂₁为0.215 39 nm,体系的能量继续快速下降。扫描到step=20的d处时,O19与H₉之距离大幅降至0.136 09 nm,O15与H₉之距增至0.103 03 nm,OH·H₂O的氢键长H₂₀…O₂₁为0.215 65 nm,体系的能量继续快速下降。扫描到step=21的e处时,O19与H₉之距大幅降至0.131 81 nm;O15与H₉之距增至0.102 36 nm,O15与H₉间共价键断裂,OH·H₂O的氢键长H₂₀…O₂₁为0.223 28 nm,体系的能量继续下降。再接下来,随着扫描步数的增加,O15与H₉的距离继续增加,O19与H₉之距继续缩小。扫描到step=30的f处时,O19与H₉之距降至0.095 55 nm,O19—H₉共价键形成,H₉与OH·H₂O结合成(H₂O)₂;O15与H₉之距增至0.157 62 nm,OH·H₂O提取H₉的过程基本完成;(H₂O)₂的氢键长H₂₀…O₂₁为0.215 93 nm。描到step=42的g处时,体系的能量基本不再变化。此时O19—H₉键长为0.096 97 nm;O15与H₉之距增至0.193 69 nm,O15与(H₂O)₂氢键作用,OH·H₂O提取H₉的过程完成;(H₂O)₂的氢键长H₂₀…O₂₁为0.186 21nm。将体系在g处的结构作为OH·H₂O提取H₉的产物复合物的初始猜,优化后得到PC_GA_H₉·(H₂O)₂的稳定构型,其O19—H₉键长是0.097 03 nm,O15与H₉之距是0.190 46 nm(0.097 03和0.190 46 nm是优化后

的值,图中未标注)。

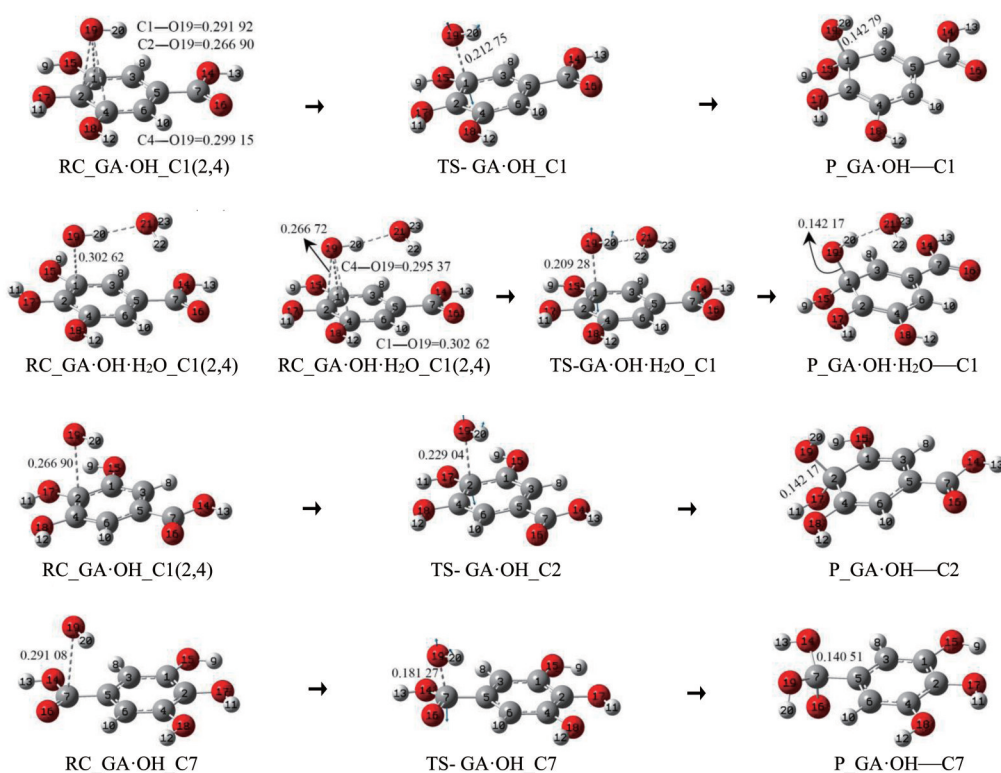
PC_GA_H9·(H₂O)₂解离成P_GA_H9和(H₂O)₂过程吸热 9.3 kJ/mol。从 GA+OH·H₂O_H9 到 PC_GA_H9·(H₂O)₂过程放热 144.6 kJ/mol。OH·H₂O提H9的反应是无势垒的热力学允许过程。

从上面及增强出版中的支持信息的讨论可知:OH和OH·H₂O提取羟基H的反应均为无势垒且有显著放热效应的动力学和热力学所允许。

综上及增强出版中的支持信息对OH和OH·H₂O提H的讨论可知:OH和OH·H₂O提羟基H最具优势,均为无势垒显著放热的动力学和热力学允许的过程。OH和OH·H₂O提取C上H的反应很难进行。

2.2 加成过程

GA分子上的C原子均不饱和,OH(OH·H₂O)可加成到GA所有的C原子。加成反应机理相似,只是不同加成反应的能垒不同,为节省正文篇幅,将OH和OH·H₂O与C1的加成、OH与C2和C7的加成在正文给予较详细的讨论,加成反应过程见图6(为节省篇幅,反应历程没给出OH和OH·H₂O从无穷远开始攻击C的体系);将其他加成反应放在增强出版中做一般讨论,加成反应过程见增强出版:附图3。为便于对反应能垒进行比较,反应势能面均放在正文,见图7。反应物复合物的结合能相关数据见增强出版:附表1,反应能垒及反应焓变相关数据见增强出版:附表2~3。



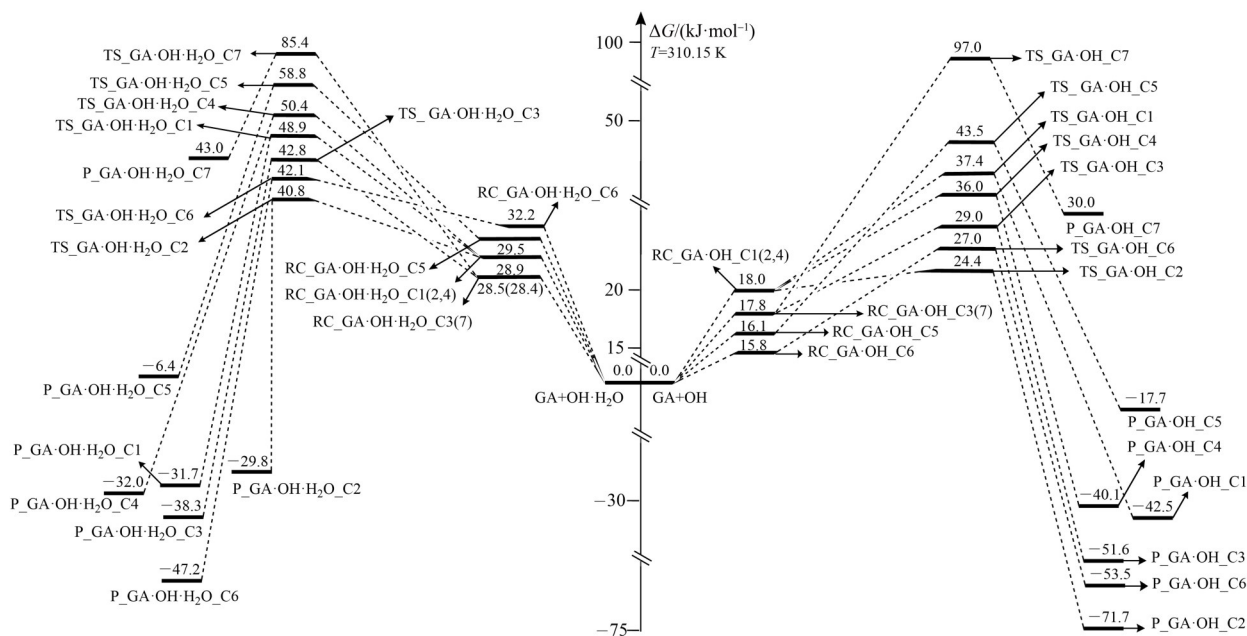
黑、白、红球分别代表C、H、O原子。

图6 OH与GA加成反应

Fig. 6 Addition reaction of OH and GA

OH加成到C1。首先,OH从无穷远处在GA的上方攻击C1,当O19与C1、C2和C4的距离分别为0.29192、0.26690和0.29915 nm时,OH与GA范德华及 π 氢键作用,形成OH与C1、C2和C4加成反应公用的反应物复合物RC_GA·OH_C1(2,4)。OH攻击C1形成RC_GA·OH_C1(2,4)过程的焓变是 $\Delta H = -14.8$ kJ/mol,亦即RC_GA·OH_C1(2,4)的结合

能是14.8 kJ/mol,形成RC_GA·OH_C1(2,4)过程放热14.8 kJ/mol(下文相似处不再说明)。形成RC_GA·OH_C1(2,4)过程体系自由能增加18.0 kJ/mol,亦即RC_GA·OH_C1(2,4)相对于GA+OH变得不稳定,下文相似处也不再说明。然后OH继续攻击C1,当O19与C1之距为0.21275 nm时,形成过渡态TS_GA·OH_C1。从RC_GA·OH_C1(2,4)到TS_GA·

图7 OH和OH·H₂O与GA加成反应的势能面Fig. 7 Potential energy surface of OH and OH·H₂O with GA addition reaction

OH_{C1}过程,体系苯环的 ρ_{RCP} 从0.021 49 a.u.降至0.021 07 a.u., $\nabla^2\rho$ 始终为正值,体系的电子在环上的离域(程度)降低,导致体系的稳定性降低,能量升高(结构分析表明,此过程中C1和C2位的羧基O与苯环C的共面程度降低,数据从略。下文相似处不再说明),从RC_{GA}·OH_{C1}(2,4)到TS_{GA}·OH_{C1}体系自由能增加19.4 kJ/mol。从GA+OH越过TS_{GA}·OH_{C1}需跨越能垒37.4 kJ/mol(18.0+19.4=37.4)。接着OH继续攻击C1,当O19与C1距离为0.142 79 nm时,其 ρ_{BCP} 为0.256 64 a.u., $\nabla^2\rho$ 为-0.554 26, O19—C1共价键形成,得到加合产物P_{GA}·OH—C1。从GA+OH经TS_{GA}·OH_{C1}到P_{GA}·OH—C1过程,焓变为 $\Delta H=-83.3$ kJ/mol,反应放热83.3 kJ/mol,下文相似处不再细述。

OH·H₂O加成到C1。首先,OH·H₂O从无穷远处攻击C1,当O19与C1、C2和C4的距离分别为0.302 62、0.266 72和0.295 37 nm时,OH·H₂O与GA范德华及 π 氢键作用,形成OH·H₂O与C1、C2和C4加成反应公用的RC_{GA}·OH·H₂O_{C1}(2,4)。OH·H₂O攻击C1形成RC_{GA}·OH·H₂O_{C1}(2,4)过程自由能增加28.9 kJ/mol。然后,OH·H₂O继续攻击C1,当O19与C1距离降为0.209 28 nm时,形成过渡态TS_{GA}·OH·H₂O_{C1},从RC_{GA}·OH·H₂O_{C1}(2,4)到TS_{GA}·OH·H₂O_{C1}体系自由能增加20.0 kJ/mol。从GA+OH越过TS_{GA}·OH·H₂O_{C1}需跨越能垒

48.9 kJ/mol。接着OH·H₂O继续攻击C1,当O19与C1距离为0.142 17 nm时,O19—C1共价键形成,得到P_{GA}·OH·H₂O—C1。该加成反应放热88.6 kJ/mol。

OH加成到C2。首先,OH从无穷远攻击C1、C2和C4,形成RC_{GA}·OH_{C1}(2,4)。然后,OH继续攻击C2,当O19与C2距离从0.266 90降为0.229 04 nm时,形成过渡态TS_{GA}·OH_{C2}。从RC_{GA}·OH_{C1}(2,4)到TS_{GA}·OH_{C2},体系苯环的 ρ_{RCP} 从0.021 49 a.u.降至0.021 28 a.u., $\nabla^2\rho$ 为始终为负值,体系的电子在环上的离域性稍有减弱,导致体系的稳定性略有降低,能量少许升高,TS_{GA}·OH_{C2}的自由能增加6.4 kJ/mol。从GA+OH越过TS_{GA}·OH_{C1}需跨越能垒24.4 kJ/mol(18.0+6.4=24.4)。接着OH继续攻击C2,当O19与C2距离为0.142 17 nm时,O19—C2共价键形成,得到P_{GA}·OH—C2。该反应放热115.0 kJ/mol。

OH加成到C7。首先,OH从无穷远处攻击C7,当O19与C5和C7的距离为0.291 08 nm时,形成RC_{GA}·OH_{C7},此过程自由能增加17.8 kJ/mol。然后OH继续攻击C7,当O19与C7之距为0.181 27 nm时,形成过渡态TS_{GA}·OH_{C7},从GA+OH越过TS_{GA}·OH_{C7}的能垒是97.1 kJ/mol。接着OH继续攻击C7,当O19与C7距离为0.140 51 nm时,O19—C7共价键形成,得到P_{GA}·OH—C7。该反应放热14.4 kJ/mol。

从前面及增强出版的支持信息的讨论可知, 苯环C为优势活性位点, OH和OH·H₂O与苯环C的加成反应为能垒在58.8 kJ/mol以下的动力学和热力学均允许的过程。其中C2为最佳活性位点, C3、C6次之, OH加成到这些C的能垒都在29.0 kJ/mol以下(OH·H₂O在这些C上加成的能垒有所升高), 低于反应较易进行的能垒40.9 kJ/mol(Grob et al., 1998); C1、C4、C5为亚优势活性位点, OH和OH·H₂O在这些C上的加成反应能垒都在58.8 kJ/mol以下, 低于温和反应能垒83.6 kJ/mol(Grob et al., 1998)。羧基C7为劣势活性位点, OH和OH·H₂O加成到C7是能垒为85.4和97.1 kJ/mol的动力学不允许过程。

为从本质上说明C2和C7分别为最佳和最劣势活性位点以及P_GA·OH—C2很稳定P_GA·OH—C7不稳定, 计算了TS-GA·OH_C2、P_GA·OH—C2以及TS-GA·OH_C7和P_GA·OH—C7的电子自旋密度图, 见图8。从图8中可知, TS-GA·OH_C2较

TS-GA·OH_C7的不成对电子分布广阔(离域性好), 所以TS-GA·OH_C2较TS-GA·OH_C7稳定的多; P_GA·OH—C2较P_GA·OH—C7的不成对电子分布广阔, 前者稳定。

2.3 单电子转移

从GA向OH和OH·H₂O单电子转移历程见图9, 从图8可知从GA向OH和OH·H₂O转移的电子主要来自苯环上的C和O, 部分来自酚羟基H和羧基O, 单电子主要转移至OH的O上。

计算表明单电子从GA向OH和OH·H₂O转移反应的非绝热能变 ΔE_{SET} 分别是85.0和70.9 kJ/mol, 自由能变 ΔG_{SET} 分别是55.7和29.2 kJ/mol, 代入(2)式有 λ 分别是29.3和41.7 kJ/mol。相关数据代入(1)式得到自由能垒 $\Delta G_{SET}^{\ddagger}$ 分别是61.6和30.1 kJ/mol。这2个能垒分别低于反应进行较快的能垒30.8 kJ/mol(Grob et al., 1998)和温和反应能垒83.6 kJ/mol(Grob et al., 1998), 单电子转移反应是动力学允许过程。反应焓计算表明, 单电子从GA分子向OH和

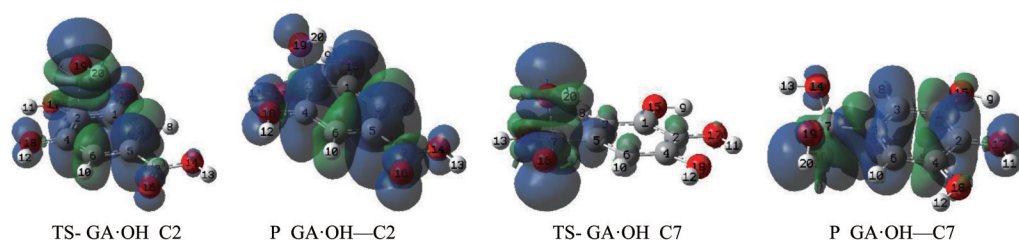
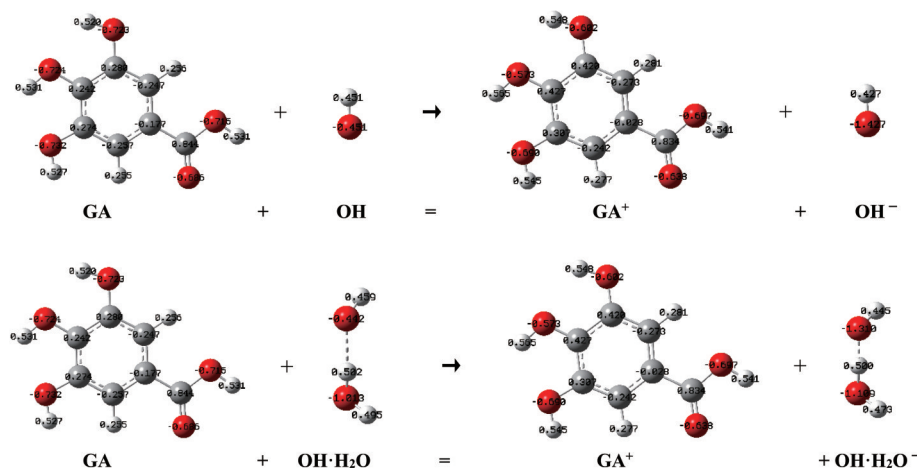


图8 OH与C2和C7加成反应过渡态及产物的电子自旋密度图

Fig. 8 The electron spin density diagrams of the transition states and products from the addition reactions between OH and C2 as well as C7



黑、白、红球分别代表C、H、O原子。

图9 电子从GA向OH(OH·H₂O)转移反应

Fig. 9 Electron transfer from GA to OH(OH·H₂O)

OH·H₂O 转移过程分别吸热 55.3 和 22.1 kJ/mol, 吸热效应不显著, 为热力学基本允许的过程。说明水液相下单电子可以从 GA 分子向 OH 和 OH·H₂O 转移, 亦即 GA 可以通过单电子向 OH 和 OH·H₂O 转移过程消除羟基自由基。

3 结 论

在 SMD/M06-2X/6-311++G (3df, 2pd)//SMD/M06-2X/6-311+G(d, p) 双水平, 对生理环境下 GA 与 OH 的提 H、加成和单电子转移反应机理的研究得到以下结果:

1) 在提 H 通道, OH 和 OH·H₂O 提羟基 H 的反应最具优势, 均为无势垒的热力学允许过程; 提取 C 上 H 的反应很难进行。

2) 在加成通道, 苯环 C 为优势活性位点, OH 和 OH·H₂O 与苯环 C 的加成是动力学和热力学均允许过程。其中 C2、C3、C6 为最佳活性位点, 羟基自由基加成到这些 C 的反应能全都在 29.0 kJ/mol 以下, 属于快速反应; C1、C4、C5 为亚优势活性位点, 羟基自由基加成到这些 C 的反应可以温和进行; 羧基 C7 为劣势活性位点, 羟基自由基加成到 C7 的反应过程很难进行。

3) 单电子从 GA 向 OH 和 OH·H₂O 转移过程热力学不允许。

结果表明, 生理环境下 GA 可通过提羟基 H 和与苯环 C 加成过程消除 OH, 没食子酸可作为理想的羟基自由基清除剂。与王佐成等(2025a)的研究比较可知, 生理环境下没食子酸与没食子酸甲酯的抗氧化性相比较稍显逊色。

参考文献:

- 阿吉姑·阿布都热西提, 买尔旦·马合木提, 马合木提·乌斯满, 等, 2008. 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, 31 (5): 578-579+582.
- 陈静思, 刘芳, 吴怡, 等, 2025. 生理环境下二价钙缬氨酸配合物(Val·Ca²⁺)对映异构的 DFT 研究[J]. 中山大学学报(自然科学版中英文), 64 (2): 76-85.
- 黄甜, 孟勇, 张秀红, 等, 2023. 没食子酸的制备及应用研究进展[J]. 现代食品, 29 (19): 24-26+38.
- 李斌, 黄筱珂, 李双鹤, 等, 2023. 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), 62 (2): 263-272.
- 吕海鹏, 谷记平, 林智, 等, 2007. 普洱茶的化学成分及生物活性研究进展[J]. 茶叶科学, 27 (1): 8-18.
- 牛鹤丽, 徐岩, 杨应, 等, 2024. 水液相下两性组氨酸分子对映异构的密度泛函理论[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 63 (2): 168-180.
- 苏旭发, 杨应, 杨清荟, 等, 2024. 水溶液环境下维生素 C 与羟基自由基反应的 DFT 研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 48 (2): 147-157.
- 孙伟, 姜春旭, 梁晴晴, 等, 2023. 水液相下依达拉奉与过氧化氢自由基反应的 DFT 研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 56 (6): 94-104.
- 孙忠文, 刘汉清, 黄一平, 等, 2010. 藏药余甘子中总鞣质和没食子酸的含量测定[J]. 现代中药研究与实践, 24 (3): 60-62.
- 王颖霖, 杨应, 张雪娇, 等, 2024. 生理环境下羟基脯氨酸清除羟基自由基的反应机制[J]. 武汉大学学报(理学版), 70 (5): 603-612.
- 王玲, 杨文富, 杨应, 等, 2023. 水液相下依达拉奉清除羟基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), 47 (6): 582-593.
- 王佐成, 杨应, 孙冠军, 等, 2024. 生理环境下缬氨酸二价钴配合物对映异构的密度泛函理论研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 48 (6): 557-566.
- 王佐成, 赵宇, 闫红彦, 等, 2025a. 生理环境下没食子酸甲酯清除羟基自由基的理论研究[J]. 武汉大学学报(理学版), 71 (6): 881-891.
- 王佐成, 赵宇, 杨静, 等, 2025b. 水液相下沙利度胺与羟基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), 49 (1): 58-72.
- 杨静, 张雪娇, 孙冠军, 等, 2025. 生理环境下双 α-丙氨酸螯合钾清除羟基自由基的反应机理[J]. 中山大学学报(自然科学版中英文), 64 (6): 53-61.
- 杨应, 姜春旭, 张雪娇, 等, 2023. 水液相下羟基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), 56 (4): 92-100.
- 喻小继, 潘宇, 黄煜纯, 等, 2023. 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), 69 (3): 373-383.
- 张雪娇, 杨应, 杨文富, 等, 2023. 水液相下依达拉奉与超氧阴离子自由基反应的密度泛函理论[J]. 吉林大学学报(理学版), 61 (6): 1489-1500.
- 赵静, 李玉琴, 王芳乔, 等, 2014. 6 种黄酮类化合物清除超氧阴离子自由基能力及其构效关系[J]. 中国医药导报, 11 (29): 7-10.
- 钟秀倩, 2006. 氧自由基与疾病[J]. 韶关学院学报(自然科

- 学版), 27 (6): 87-90.
- BIEGLER-KOÖNIG F, SCHÖNBOHM J, DERDAU R, et al, 2002. AIM 2000, Version 2.0[CP]. McMaster University.
- de ZWART L L, MEERMAN J H, COMMANDEUR J N, et al, 1999. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans [J]. *Free Radic Biol Med*, 26(1/2): 202-226.
- FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al, 2019. Gaussian 16 Revision C. 01 [CP]. Pittsburgh USA: Gaussian, Inc.
- GARRETT B C, TRUHLAR D G, 1979. Criterion of minimum state density in the transition state theory of bimolecular reactions[J]. *J Chem Phys*, 70(4): 1593-1598.
- GORB L, LESZCZYNSKI J, 1998. Intramolecular proton transfer in mono- and dihydrated tautomers of guanine: an ab initio post hartree-fock study[J]. *J Am Chem Soc*, 120(20): 5024-5032.
- HRATCHIAN H P, SCHLEGEL H B, 2005. Using hessian updating to increase the efficiency of a hessian based predictor-corrector reaction path following method [J]. *J Chem Theory Comput*, 1(1): 61-69.
- LI Y, LUO X G, 2009. Adsorption and deposition of Cu^{2+} and Pb^{2+} from aqueous solution by modified gallic acid [J]. *Mater Rev*, 23(18): 47-49.
- MARCUS R A, 1993. Electron transfer reactions in chemistry. Theory and experiment [J]. *Rev Mod Phys*, 65 (3) : 599-610.
- 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[J]. *J Phys Chem B*, 113(18): 6378-6396.
- PEREZ-GONZALEZ A, REBOLLAR-ZE-PEDA M, LEON-CARMONA R, et al, 2012. Reactivity indexes and O—H bond dissociation energies of a large series of polyphenols: Implications for their free radical scavenging activity [J]. *J Mex Chem Soc*, 56 (3) : 241-249.
- WANG Y, VERMA P, ZHANG L J, et al, 2020. M06-SX screened-exchange density functional for chemistry and solid-state physics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 117 (5): 2294-2301.

(责任编辑 张 冰)