

基于DFT的生命体内弱酸及弱碱水环境下 GA消除OH·的反应机制*

赵红迪¹, 赵宇², 闫红彦², 吴静³, 曲亨通¹, 孙鸣³, 王佐成¹, 杨静⁴

- 海南科技职业大学医药学院, 海南 海口 571126
- 白城师范学院理论计算中心, 吉林 白城 137000
- 海南科技职业大学机电工程学院, 海南 海口 571126
- 海南科技职业大学海南自贸港生物医药产业链供应链数字化研究基地, 海南 海口 571126

摘要: 采用M06-2X泛函方法, 研究了生命体弱酸及弱碱水环境下没食子酸(GA, gallic acid)消除羟自由基(OH·)的机理。GA与OH·反应有提H、加成及电子转移3个通道, 计算表明: 1) 提H反应, 弱酸和弱碱水环境下最优路径是OH·提羟基H, 反应均显著放热且无势垒; 亚优势路径是OH·提苯环C上10H, 弱酸和弱碱水环境下能垒分别为13.5和61.2 kJ/mol, 且放热。2) 加成反应, 弱酸和弱碱水环境下最优路径能垒分别为23.8和46.0 kJ/mol, 且放热。3) 单电子转移反应, 弱酸水环境下能垒为5.0 kJ/mol且显著放热; 弱碱水环境下热力学和动力学不允许。结果表明, 生命体弱酸及弱碱水环境下GA都是很好的OH·清除剂, 弱酸水环境GA的抗氧化性表现更佳。

关键词: 没食子酸; 羟自由基; 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-0001-11

Reaction mechanism of OH· radical scavenging by GA in weak acidic and weak alkaline aqueous environments in living organisms based on DFT

Zhao Hongdi¹, Zhao Yu², Yan Hongyan², Wu Jing³, Qu Hengtong¹, Sun Ming³, Wang Zuocheng¹, Yang Jing⁴

- College of Medicine, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, China
- Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China
- College of Mechanical and Electrical Engineering, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, China
- Hainan Free Trade Port Digital Research Base for Biopharmaceutical Industrial and Supply Chains, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, China

Abstract: The mechanism of gallic acid (GA) scavenging hydroxyl radical (OH·) in weak acidic and weak alkaline aqueous environments of living organisms was investigated using the M06-2X functional method. The reaction between GA and OH· involves three pathways: 1) Hydrogen abstraction,

* 收稿日期: 2026-04-04

录用日期: 2026-05-27

网络首发日期: 2026-09-XX

基金项目: 海南省教育厅科研项目(Hnky2026-57); 海南省海南科技职业大学科研团队项目(HKKY2024-TD-19); 海南科技职业大学校级科研重点项目(HKKY2025-ZD-01)

作者简介: 赵红迪(1990年生), 女; 研究方向: 药物化学; E-mail: zhaohongdi@hvust.edu.cn

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;

杨静(1987年生), 女; 研究方向: 计算机应用化学;

E-mail: yangjing@hvust.edu.cn

(闫红彦、杨静为共同通信作者)

增强出版



ZR20260085

全文阅读



ZR20260085

addition, and single-electron transfer. Calculations show that for the hydrogen abstraction reaction, the optimal pathway under both weak acidic and weak alkaline aqueous environments is the abstraction of the hydroxyl hydrogen by $\text{OH}\cdot$, which is significantly exothermic and barrierless. The suboptimal pathway is the abstraction of the hydrogen at the 10-position on the benzene ring by $\text{OH}\cdot$, with energy barriers of 13.5 and 61.2 kJ/mol under weak acidic and weak alkaline aqueous environments, respectively, and the reactions are exothermic. 2) For the addition reaction, the optimal pathways under weak acidic and weak alkaline aqueous environments exhibit energy barriers of 23.8 and 46.0 kJ/mol, respectively, and are exothermic. 3) For the single-electron transfer reaction, the energy barrier is 5.0 kJ/mol under weak acidic aqueous environment, and the reaction is significantly exothermic; however, under weak alkaline aqueous environment, this pathway is thermodynamically and kinetically unfavorable. The results indicate that GA acts as an efficient $\text{OH}\cdot$ scavenger in both weak acidic and weak alkaline aqueous environments of living organisms, with superior antioxidant performance observed under weak acidic conditions.

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

羟自由基($\text{OH}\cdot$)氧化性极强,可通过攻击蛋白质和 DNA 导致衰老乃至引发癌症等多种疾病(Perez-gonzalez et al., 2012)。情绪低落、过度劳累和紫外线照射等多种因素可致体内及皮肤产生 $\text{OH}\cdot$ (de Zwart et al., 1999),及时清除 $\text{OH}\cdot$ 对健康有重要意义。消除 $\text{OH}\cdot$ 对健康有积极作用,研究人员在清除生命体内 $\text{OH}\cdot$ 领域开展了很多工作。文献(王佐成等, 2026a, 2026b; 王月囡等, 2025)对生命体内纯水环境下的 α -Ala(α -丙氨酸)、Val(缬氨酸)和 MA(苹果酸)与 $\text{OH}\cdot$ 反应的 DFT 研究表明: α -Ala、Val 和 MA 与 $\text{OH}\cdot$ 提 H 优势反应能垒分别为 24.7、12.5 和 15.3 kJ/mol,属于快速和急速反应(快速和急速反应能垒阈值分别是 25.5 和 12.9 kJ/mol(Gorb et al., 1998), α -Ala、Val 和 MA 均可作为 $\text{OH}\cdot$ 清除剂。

没食子酸(GA)广泛存在于红景天和余甘子等植物(吕海鹏等, 2007),已有实验研究表明 GA 具有抗氧化、抗癌、抗炎等作用(孙忠文等, 2010)。对生命体内纯水环境下的 GA 及其衍生物没食子酸甲酯和没食子酸乙酯(MG 和 EG)与 $\text{OH}\cdot$ 反应的 DFT 研究(吴琳等, 2026; 王佐成等, 2025a; 杨静等, 2026)已经完成: $\text{OH}\cdot$ 抽取 GA、MG 和 EG 酚羟基 H 均是显著放热且无势垒的动力学和热力学允许过程; $\text{OH}\cdot$ 与 GA、MG 和 EG 的不饱和 C 加成的优势反应能垒分别为 24.4、0.3 和 0.1 kJ/mol,属于快速和急速进行的热力学允许过程,GA、MG 和 EG 均可作为 $\text{OH}\cdot$ 清除剂。

众所周知,生命体多为弱酸或弱碱水环境。然而目前对生命体内弱酸和弱碱水环境下 GA 与 $\text{OH}\cdot$ 的反应机理研究尚未开展。为从理论上揭示 GA 在

体内不同环境下消除 $\text{OH}\cdot$ 的能力,为红景天和余甘子等药材深加工奠定理论基础,本文对标题反应进行了深入研究。

1 计算方法

采用 M06-2X 泛函方法(Wang et al., 2020),结合 SMD 模型方法(Marenich et al., 2009),在 6-311+G(d,p)基组(杨静等, 2025)水平,对生命体内弱酸和弱碱水环境(弱酸水环境: H^+ 与 H_2O 氢键作用形成水合质子 H_3O^+ , $\text{OH}\cdot$ 再与 H_3O^+ 氢键作用形成 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$; 310.15 K 和 1.013×10^5 Pa。弱碱水环境: OH^- 与 H_2O 作用形成 $\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$ 簇, $\text{OH}\cdot$ 再与 $\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O}$ 作用形成 $\text{OH}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})$ 团簇, 310.15 K 和 1.013×10^5 Pa)下的 GA 与 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 和 $\text{OH}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})$ 反应的驻点进行优化。通过对过渡态 TS[势能面鞍点, Hessian 矩阵有一个负的本征值](Garrett et al., 1979)做 IRC(内禀反应坐标)计算(Hratchian et al., 2005),考察 TS 与预期稳定点[势能面极小点, Hessian 矩阵本征值均为正]的关联情况,对反应路径的可靠性进行确认。

为得到高精度电子能,采用 MN15(Yu et al., 2016)泛函在高水平基组 6-311++G(2df, pd)(王佐成等, 2025b)下结合 SMD 溶剂模型计算驻点电子能,单点能是自由能校正与高精度电子能的加和。

GA 与 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 及 $\text{OH}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})$ 的电子转移不存在过渡态,反应的自由能垒 ΔG_{SET}^* 采用 Marcus(马库斯)理论(Marcus, 1993, 1997)计算:

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

其中 ΔG_{SET}^0 为自由能变, λ 为重组能,计算公式是:

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

其中 ΔE_{SET} 为非绝热能变。

OH·H₃O⁺ 攻击 GA 的 8H 体系记为 GA + OH·H₃O⁺ → 8H, 形成的复合反应物记为 RC_GA·(OH·H₃O⁺)_8H, OH·H₃O⁺ 提取 8H 的过渡态记为 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_8H, 产物复合物记为 PC_GA_8H·(H₂O·H₃O⁺); OH·H₃O⁺ 攻击 6C 形成的反应复合物记为 RC_GA·(OH·H₃O⁺)_6C, OH·H₃O⁺ 与 6C 加成的过渡态记为 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_6C, 加合产物记为 P_GA_OH·H₃O⁺—6C。其他物种表示与此相似。

文中计算工作由 Gaussian16 程序 (Frisch et al., 2019) 和 AIM 2000 程序 (Biegler-König et al., 2002) 完成。

2 结果与讨论

分子 GA 最稳定的几何构型, 见图 1。弱酸与弱碱水环境下 OH 与 GA 的反应有 OH·H₃O⁺ 和 OH·(OH·H₂O) 抽 H、加成及单电子转移 3 种情况。NBO (Natural Bond Orbital) 计算表明, OH·H₃O⁺ 和 OH·(OH·H₂O) 的单电子绝大多数分布在 OH· 的 O 上, OH· 的 O 是反应位原子。下面对 OH·H₃O⁺ 和 OH·(OH·H₂O) 等在水环境下与 GA 的反应分别给予讨论。

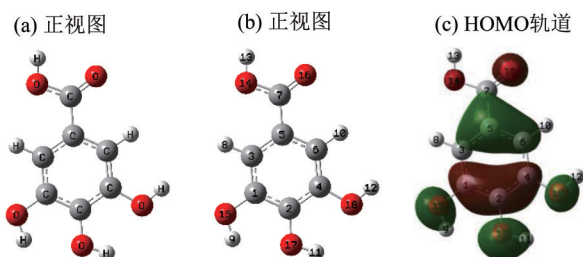
2.1 弱酸环境下 GA 与 OH·H₃O⁺ 反应

2.1.1 OH·H₃O⁺ 抽 H 反应历程如下。

1) 抽取 C 上的 H 反应过程及势能面分别见图 2 和图 3 [为便于与 OH·(OH·H₂O) 抽 H 进行比较, 将 OH·(OH·H₂O) 和 OH·H₃O⁺ 抽 H 的势能面绘在了 1 个图中]。势能面的相关数据见增强出版: 附表 1。

OH·H₃O⁺ 抽 8H。 该反应为直接抽氢 (H)。首先, OH·H₃O⁺ 攻击 8H, 当 19O 与 8H 之距从无穷远拉近至 0.126 36 nm, 22H 和 23H 与 15O 之距分别为 0.260 16 和 0.265 50 nm, 同时 3C—8H 键长从 0.108 19 nm 拉伸至 0.134 55 nm 时, 形成 8H 在 3C 和 19O。

间迁移的 TS_GA·OH·H₃O⁺_8H, 其能垒是



黑、白、红色球分别是 C、H、O 原子。

图 1 GA 的几何构型

Fig. 1 Geometric configuration of GA

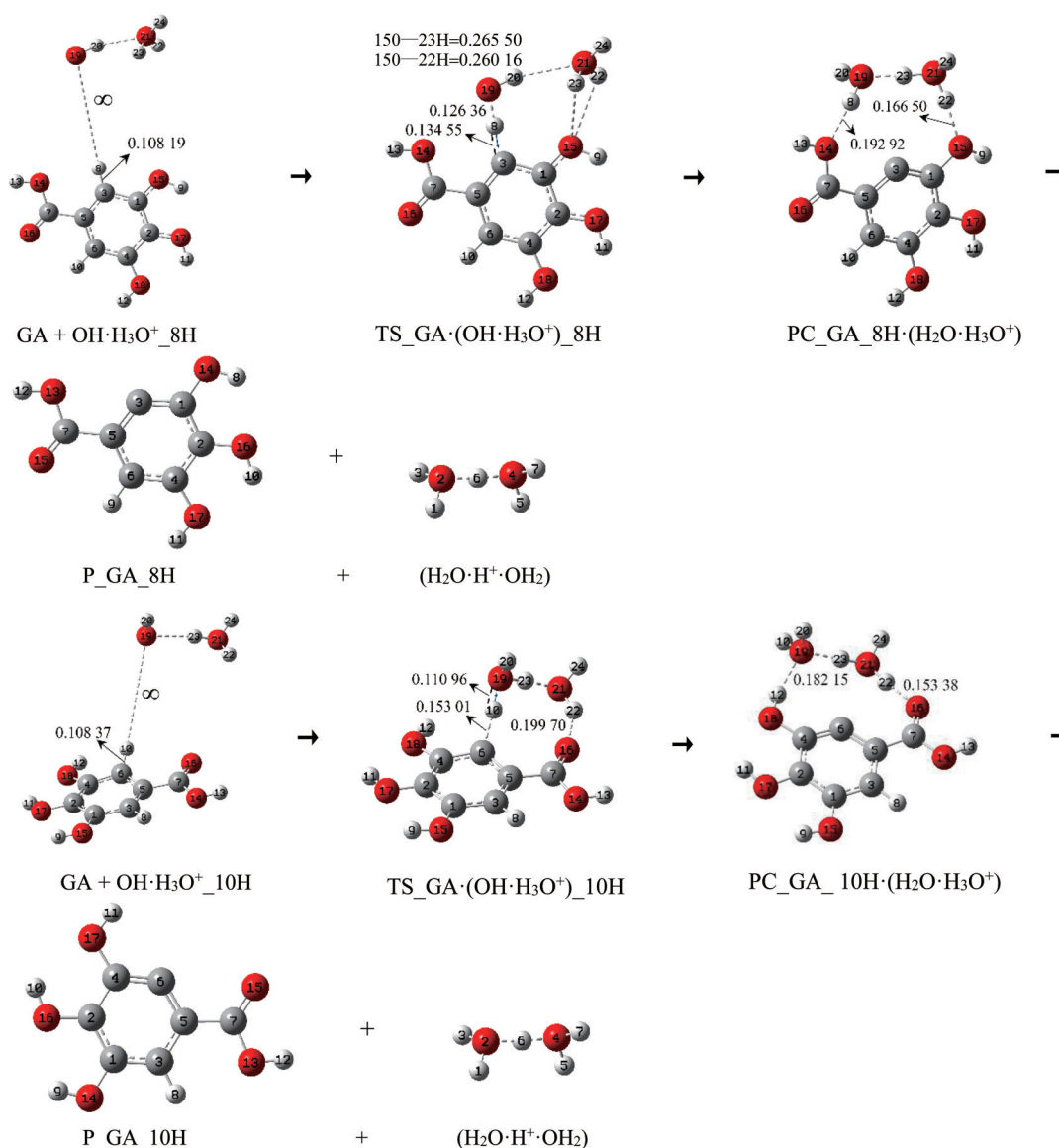
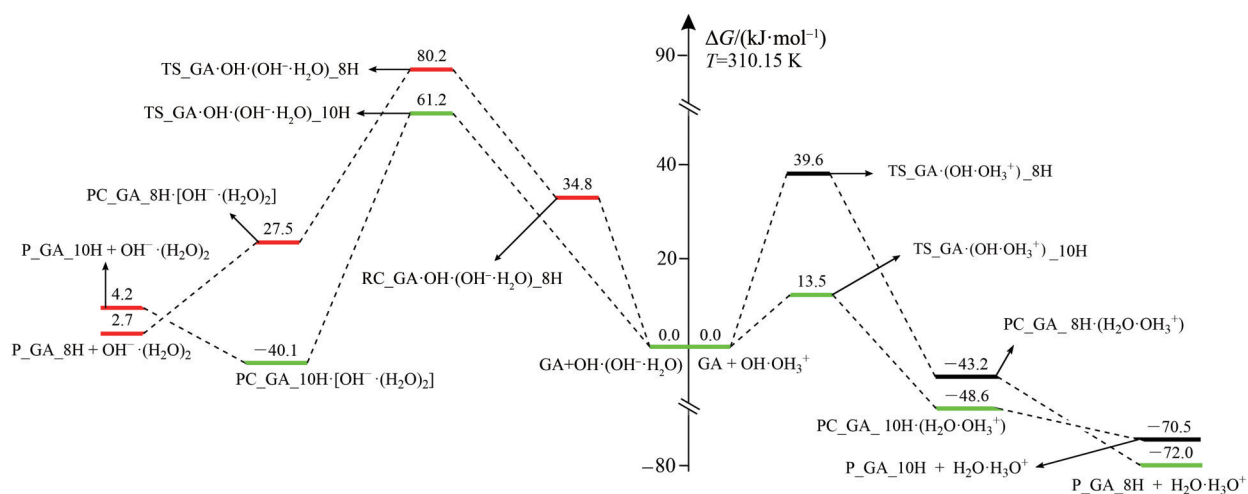
39.6 kJ/mol。接着越过 TS, 8H 迁移至 19O, 与 OH·H₃O⁺ 结合成 H₂O·H₃O⁺ (水分子水合质子簇), 得到 PC_GA_8H·(H₂O·H₃O⁺), 自由能是 -43.2 kJ/mol。计算表明 PC_GA_8H·(H₂O·H₃O⁺) 上 H₂O·H₃O⁺ 的 O 原子的电子自旋密度最大值是 0.005, 远小于 OH· 上 O 的 1.025, 至此 OH· 氧化性几乎完全失去, GA 完成了抗氧化作用。此提 H 过程自由能降低, 热力学允许; 反应能垒小于快速反应能力阈值, 动力学允许。计算表明, PC_GA_8H·(H₂O·H₃O⁺) 中 H₂O·H₃O⁺ 的 NPA 电荷趋于 1, 说明 OH·H₃O⁺ 提 8H 是氢原子迁移。最后, PC_GA_8H·(H₂O·H₃O⁺) 通过碰撞过程解离成 P_GA_8H 和双水合质子 H₂O·H⁺·OH₂, 体系自由能是 -72.0 kJ/mol。计算表明 H₂O·H⁺·OH₂, 没有氧化性 (其各个原子的电子自旋密度均为 0), 亦即 OH· 彻底失去了氧化性。下文相似处均不赘述。

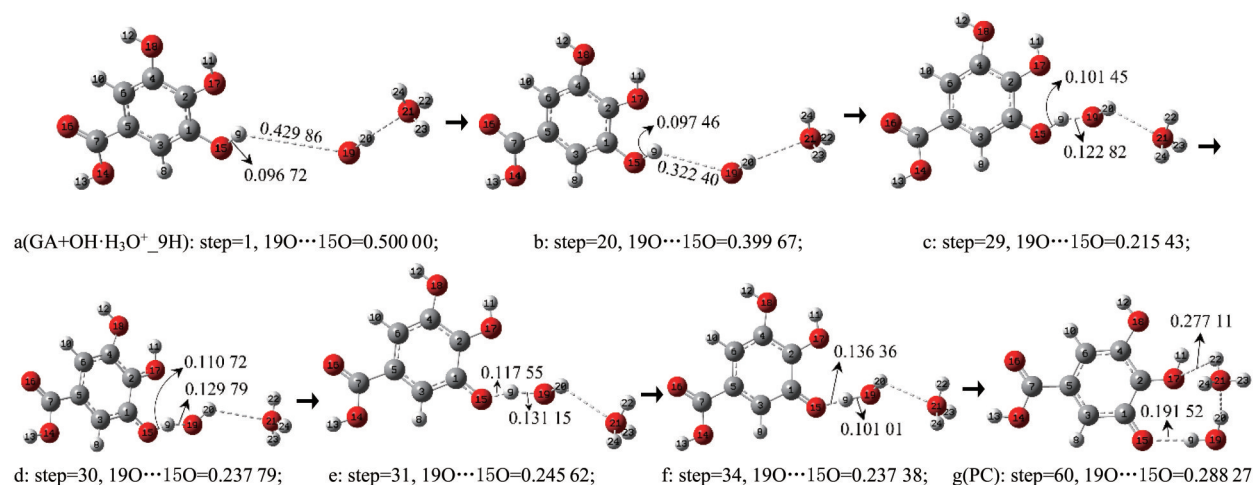
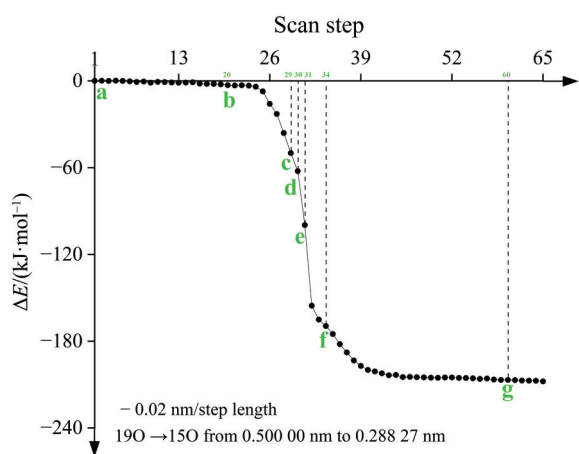
OH·H₃O⁺ 抽 10H。 相似于 OH·H₃O⁺ 抽 8H 过程。首先, OH·H₃O⁺ 攻击 10H, 当 19O 与 10H 之距为 0.110 96 nm, 22H 与 16O 之距为 0.199 70 nm, 同时 6C—10H 从 0.108 37 nm 拉伸至 0.153 01 nm 时, 形成 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_10H, 能垒是 13.5 kJ/mol。接着, 越过 TS, 10H 迁移至 19O, 与 OH·H₃O⁺ 结合成 H₂O·H₃O⁺, 得到 PC_GA_10H·(H₂O·H₃O⁺), 自由能是 -48.6 kJ/mol。最后, PC_GA_10H·(H₂O·H₃O⁺) 解离成 P_GA_10H 和 H₂O·H⁺·OH₂, 体系自由能是 -70.5 kJ/mol。

TS_GA·(OH·H₃O⁺)_10H 比 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_8H 的能垒低很多, 主要原因有 3 个: 一是前者的七元环较后者的六元环的环电荷密度 (ρ_{RCP}) 大很多 (分别是 0.005 51 和 0.002 29 a.u.), 导致前者比后者稳定; 二是 GA 的 6C—10H 的键长比 3C—8H 长, 键电荷密度 (ρ_{BCP}) 小 (分别是 0.280 06 和 0.281 65 a.u.), 红外振动基频小 (分别是 3 223.3 和 3 247.3 cm⁻¹), 6C—10H 比 3C—8H 键活化; 三是 GA 的 HOMO 轨道的 6C—10H 比 3C—8H 键的电子云的离域性好。

2) 抽取羟基上的 H 从 GA 的 HOMO 轨道可知, 羟基 H 比酚羟基 H 活性差很多, 本工作只讨论 OH·H₃O⁺ 提酚羟基 H。OH·H₃O⁺ 提酚羟基 H 的机制相似, 为节省篇幅, 正文讨论 OH·H₃O⁺ 抽 9H 过程, 反应历程见图 4, OH·H₃O⁺ 抽 11H 和 12H 反应历程见增强出版: 附图 1; 抽 9H 的势能面, 见图 5。抽 11H 和 12H 的势能面见增强出版: 附图 2。

OH·H₃O⁺ 攻击 9H。设 19O...15O=0.500 00 nm 的 a 处为起始扫描点, step=1, 体系电子能为 0.0 kJ/mol, 此时 19O...9H=0.429 68 nm, 15O—9H=0.096 72 nm。扫描到 step=20 时, 19O—9H=0.322 46 nm, 15O...9H

图2 OH·H₃O⁺提取C上的H的反应过程(长度单位: nm)Fig. 2 Reaction process of H abstraction from C by OH·H₃O⁺ (distance unit: nm)图3 OH·H₃O⁺及OH·(OH·H₂O)提H反应的势能面Fig. 3 Potential energy surfaces for H abstraction reactions by OH·H₃O⁺ and OH·(OH·H₂O)

图4 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 抽取9H反应的简明历程(长度单位: nm)Fig. 4 Schematic reaction pathway for H abstraction from 9H by $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ (distance unit: nm)图5 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 抽取羟基9H柔性扫描过程的电子势能面
Fig. 5 Electronic potential energy surface from relaxed scan of hydroxyl 9H abstraction by $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$

增至0.097 46 nm,体系能量快速下降。扫描到step=29时,19O—9H=0.122 82 nm,15O...9H增至0.101 45 nm,体系能量继续快速下降。扫描到step=30时,19O—9H=0.129 79 nm,15O—9H增至0.110 72 nm,15O与9H的共价键开始断裂。扫描到step=31时,19O—9H=0.131 15 nm,15O与9H间距增至0.117 55 nm,共价键继续断裂。扫描到step=34时,19O—9H=0.101 01 nm,15O与9H间距增至0.136 36 nm,共价键断裂,体系能量继续下降。扫描到step=60时,19O与9H形成共价键,15O与9H间距增至0.151 52 nm,15O与9H氢键作用,O17与H22氢键作用。9H与 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 作用形成 H_2O 和 H_3O^+ , $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 提取9H过程完成,得到 $\text{PC_GA_H9}\cdot(\text{H}_2\text{O}\cdot\text{H}_3\text{O}^+)$ 。

从图5和增强出版:附图2可知, $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 抽取9H、11H和12H是无过渡态、无势垒的强烈放热过程。

2.1.2 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与C加成 反应历程如下。

从GA的HOMO轨道可知,羧基C的活性比苯环C差,只讨论 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与苯环C加成。为节省篇幅,正文对 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与1C、2C和5C的加成进行讨论(分别是直接加成的代表以及能垒最低和最高的加成),反应历程见图6;对 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与苯环其他C的加成只做简要说明,反应历程见增强出版:附图3。为方便比较不同加成位点的活性,将反应势能面均放在正文,见图7(为便于与 $\text{OH}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})$ 加成进行比较,将 $\text{OH}\cdot(\text{OH}^-\cdot\text{H}_2\text{O})$ 和 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 加成势能面同绘在图7)。反应能垒等数据见增强出版:附表1。

$\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 加成到1C。首先 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 攻击1C,当19O与1C距离为0.213 02 nm时, $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与GA通过范德华及 π 氢键作用,直接形成 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与1C加成反应的过渡态 $\text{TS_GA}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+)_{1\text{C}}$ 。苯环的 ρ_{RCP} 从0.021 41 a.u.小幅降至0.021 11 a.u.,TS的能垒为34.5 kJ/mol。接着 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 继续攻击1C,当19O与1C距离为0.142 50 nm时,得到 $\text{P_GA_OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+_{1\text{C}}$,其自由能为-31.7 kJ/mol。该反应在动力学和热力学上均允许。

$\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 加成到2C。首先 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 攻击2C,当19O与2C距离为0.262 69 nm时, $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与GA通过 π 氢键、电荷转移和范德华作用形成 $\text{RC_GA}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+)_{2\text{C}}$ 。 $\text{RC_GA}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+)_{2\text{C}}$ 的自由能为19.3 kJ/mol,RC不稳定,为瞬态前复合物。然后, $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 继续攻击2C,当19O与2C距离为0.228 65 nm时,形成 $\text{TS_GA}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+)_{2\text{C}}$ 。从 $\text{GA} + \text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+_{1\text{C}}$ 到 $\text{TS_GA}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+)_{2\text{C}}$,苯环的 ρ_{RCP} 从0.021 41 a.u.小幅降至0.021 30 a.u.,TS的能垒为23.8 kJ/mol。接着 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 继续攻击2C,当19O与

2C 距离为 0.141 71 nm 时, 得到 $P_GA_OH \cdot H_3O^+ - 2C$, 其自由能变为 -60.1 kJ/mol。

$OH \cdot H_3O^+$ 加成到 5C。 首先 $OH \cdot H_3O^+$ 攻击 5C, 当 19O 与 5C 距离为 0.291 76 nm 时, 形成 $RC_GA \cdot (OH \cdot H_3O^+) \cdot 5C$, 其自由能为 31.2 kJ/mol。然后 $OH \cdot H_3O^+$ 继续攻击 5C, 当 19O 与 5C 距离为 0.204 49 nm 时, 形成 $TS_GA \cdot (OH \cdot H_3O^+) \cdot 5C$ 。从 $GA + OH \cdot H_3O^+ \cdot 1C$ 到 $TS_GA \cdot (OH \cdot H_3O^+) \cdot 5C$, 苯环的 ρ_{RCP} 从 0.021 41

小幅降至 0.021 13 a.u., $TS_GA \cdot (OH \cdot H_3O^+) \cdot 5C$ 的能垒为 43.7 kJ/mol。接着 $OH \cdot H_3O^+$ 继续攻击 5C, 当 19O 与 5C 距离为 0.143 46 nm 时, 得到 $P_GA_OH \cdot H_3O^+ - 5C$, 其自由能变为 -11.3 kJ/mol。

$TS_GA \cdot OH \cdot H_3O^+ \cdot 1C$ 和 $TS_GA \cdot (OH \cdot H_3O^+) \cdot 5C$ 的能垒比 $TS_GA \cdot (OH \cdot H_3O^+) \cdot 2C$ 高, 原因是前 2 个 TS 苯环的 ρ_{RCP} (0.021 11 和 0.021 13 a.u.) 比后者苯环的 ρ_{RCP} 小 (0.021 30 a.u.), 后者苯环的电子离域性更高。

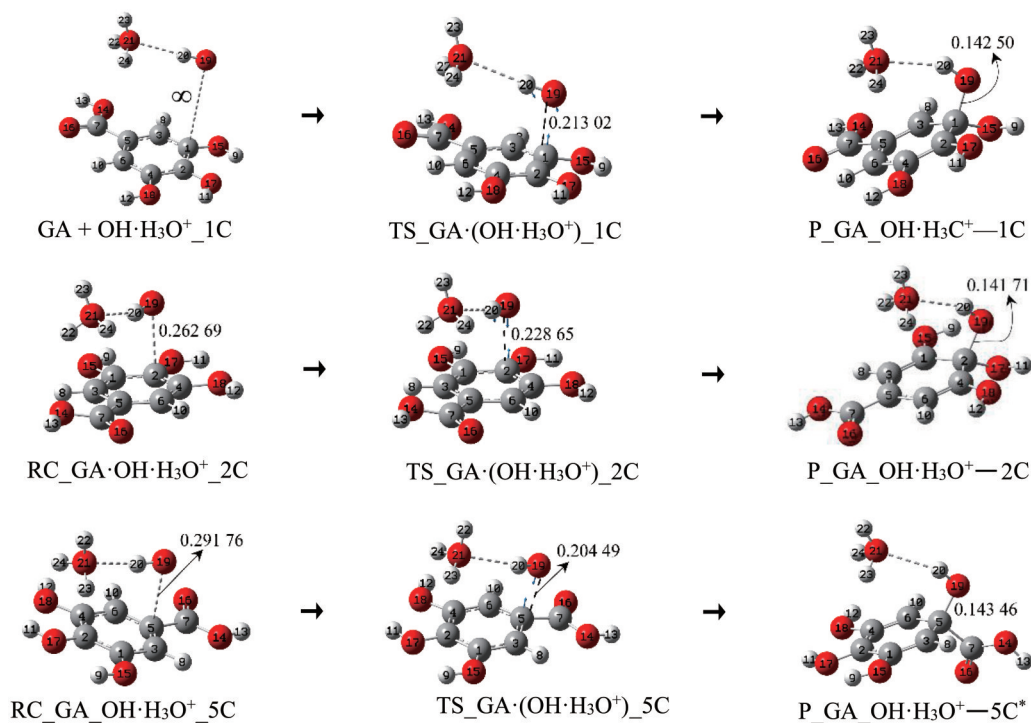


图 6 $OH \cdot H_3O^+$ 加成到 1C、2C 和 5C 的反应过程 (长度单位: nm)

Fig. 6 Reaction processes of $OH \cdot H_3O^+$ addition to 1C, 2C, and 5C (distance unit: nm)

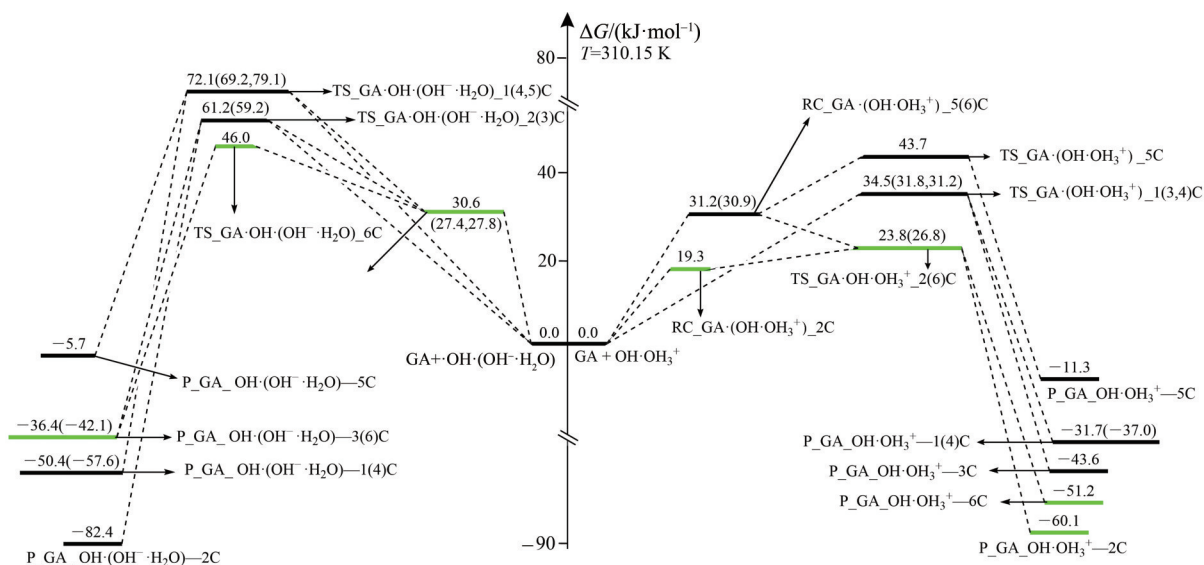


图 7 $OH \cdot H_3O^+$ 及 $OH \cdot (OH \cdot H_2O)$ 与 C 加成反应的势能面

Fig. 7 Potential energy surfaces for addition reactions of $OH \cdot H_3O^+$ and $OH \cdot (OH \cdot H_2O)$ with C

从上述讨论可知: OH·H₃O⁺与苯环C的加成均为动力学和热力学允许, 2C和6C活性最佳, 5C活性差。

为从本质上说明 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_2C 比 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_5C 能垒低, 计算了它们的电子自旋密度, 见图8。从图8可看出: TS_GA·OH·H₃O⁺_2C 和 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_5C 相比较, 苯环和OH上的不成对电子离域程度基本相同。但前者比后者的羧基和酚羟基上的不成对电子离域程度明显高, 因此总体上 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_2C 比 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_5C 的不成对电子离域程度高, 导致前者较后者稳定。

2.1.3 GA 与 OH·H₃O⁺ 之间单电子转移 单电子从 GA 向 OH·H₃O⁺ 转移, 产物为 GA⁺ 和二聚水 (H₂O)₂, 见图9。从图9可知, GA 向 OH·H₃O⁺ 转移的电子主要来自邻酚羟基的 O 原子、与酚羟基 O 连接的 C 原子和与羧基连接的 C 原子。 ΔE_{SET} 、 $\Delta G_{\text{SET}}^{\circ}$ 和 λ 等见增强出版: 附表2。 $\Delta G_{\text{SET}}^{\circ}$ 为 -178.1 kJ/mol, 反应在热力学

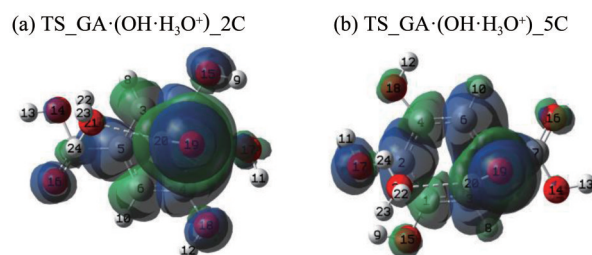


图8 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_2C 和 TS_GA·(OH·H₃O⁺)_5C 的电子自旋密度分布

Fig. 8 Electron spin density distributions of TS_GA·(OH·H₃O⁺)_2C and TS_GA·(OH·H₃O⁺)_5C

上允许; ΔE_{SET} 为 70.2 kJ/mol, 相关数据代入式(2)得到 λ 为 248.3 kJ/mol。相关数据再代入式(1)得到 $\Delta G_{\text{SET}}^{\circ}$ 为 5.0 kJ/mol, 反应动力学允许; 单电子从 GA 向 OH·H₃O⁺ 转移是一个急速放热过程, 弱酸性环境下 GA 极易通过单电子转移反应消除 OH·。

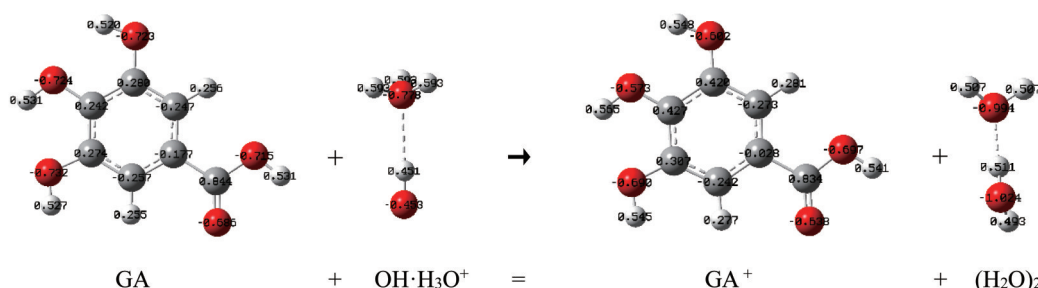


图9 单电子从 GA 向 OH·H₃O⁺ 转移的过程 (长度单位: nm)

Fig. 9 Single-electron transfer process from GA to OH·H₃O⁺ (distance unit: nm)

将上述研究与吴琳等(2026)的研究比较可知: OH·与 H₃O⁺ 通过氢键作用形成 OH·H₃O⁺ 后, 抽 H· 与 C 加成及单电子转移反应均变得容易, 说明弱酸性环境对 GA 消除 OH· 有促进作用。

2.2 弱碱性水环境下 GA 与 OH·(OH·H₂O) 的反应

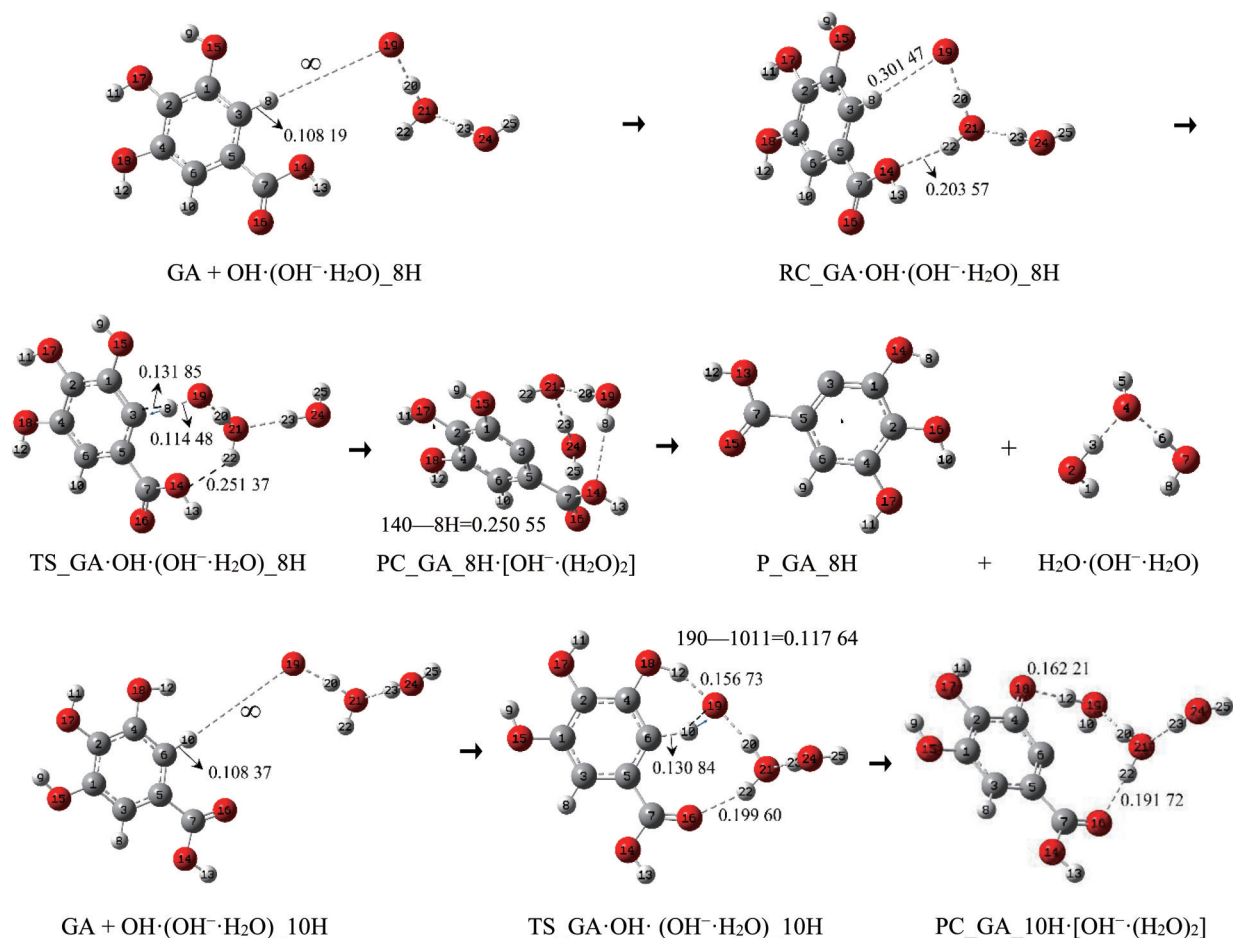
2.2.1 OH·(OH·H₂O) 的抽 H 反应 反应历程如下。

1) 抽取 C 上的 H 反应过程和势能面分别见图10和图3。势能面的相关数据见增强出版: 附表3。

OH·(OH·H₂O) 抽取 8H。 首先, OH·(OH·H₂O) 攻击 8H, 当 19O 与 8H 的距离为 0.301 47 nm, 22H 与 14O 的距离为 0.203 57 nm, 3C—8H 键从 0.108 19 nm 拉伸至 0.108 22 nm 时, 形成自由能为 34.8 kJ/mol 的瞬态前复合物 RC_GA·OH·(OH·H₂O)_8H。然后, 其 3C—8H 拉伸至 0.131 85 nm, 19O 与 8H 之距拉近至 0.114 48 nm, 22H 与 14O 之距拉伸至 0.251 37 nm, 形成 TS_GA·OH·(OH·H₂O)_8H, 其产生的能垒为 80.2 kJ/mol。接着越过 TS, 8H 向 19O 迁移, 与 OH·(OH·H₂O) 结合成双水合羟基

负离子 H₂O·(OH·H₂O) [简写成 OH·(H₂O)₂], 得到 PC_GA_8H·OH·(H₂O)₂, 自由能为 27.5 kJ/mol。最后, PC_GA_8H·OH·(H₂O)₂ 解离成 P_GA_8H 和 OH·(H₂O)₂, 自由能降至 2.7 kJ/mol。此反应在动力学上基本允许, 但在热力学上不允许。

OH·(OH·H₂O) 抽取 10H。 该反应为绝对的直接抽氢过程。首先, OH·OH·H₂O 攻击 10H, 当 19O 与 10H 距离为 0.117 64 nm、6C—10H 从 0.108 37 nm 拉伸至 0.130 84 nm、19O 与 12H 距离为 0.156 73 nm、22H 与 16O 距离为 0.199 60 nm 时, 直接形成 TS_GA·OH·(OH·H₂O)_10H, 其能垒为 61.2 kJ/mol。接着越过 TS, 10H 与 OH·(OH·H₂O) 结合成 OH·(H₂O)₂, 得到 PC_GA_10H·[OH·(H₂O)₂], 自由能是 -40.1 kJ/mol。至此, OH·(OH·H₂O) 抽 10H 完成, 此过程在动力学和热力学上均可行。然后 PC_GA_10H·[OH·(H₂O)₂] 通过碰撞过程解离成 P_GA_10H 和 OH·(H₂O)₂, 体系自由能增至 4.2 kJ/mol。P_GA_10H 与 OH·(H₂O)₂ 的自由能之和大于

图 10 OH·(OH·H₂O)提取 8H 和 10H 的反应过程(长度单位: nm)Fig. 10 Reaction processes of H abstraction from 8H and 10H by OH·(OH·H₂O) (distance unit: nm)

PC_GA_10H·[OH·(H₂O)₂]的自由能,亦即此解离过程很难发生,OH·OH·H₂O抽 10H 的产物主要以复合物PC_GA_10H·[OH·(H₂O)₂]的形式存在。

从图 3 可知,OH·(OH·H₂O)比OH·H₃O⁺抽苯环 H 的热力学和动力学允许程度均显著降低,后者的氧化性更强。

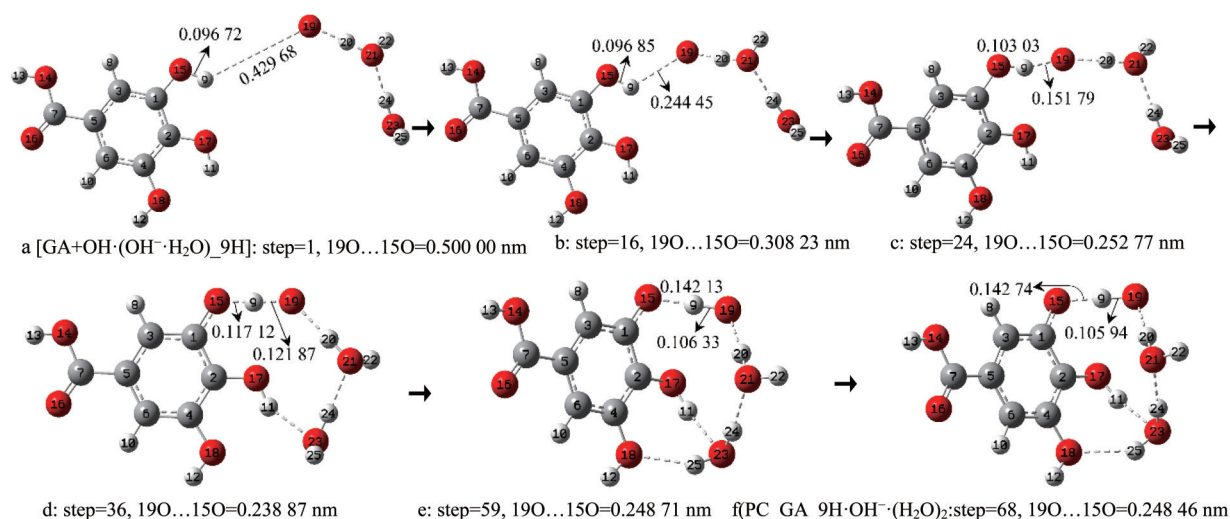
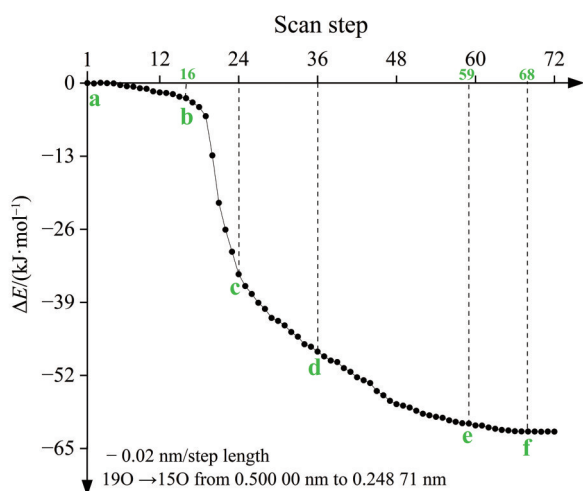
2) OH·(OH·H₂O)抽取羟基上的 H。与 OH·H₃O⁺提取酚羟基 H 的机制相似,为节省篇幅,只在正文讨论 OH·(OH·H₂O)抽 9H 过程,反应历程见图 11,势能面见图 12。OH·(OH·H₂O)抽 11H 反应历程见增强出版:附图 4,势能面见增强出版:附图 5。

OH·(OH·H₂O)攻击 9H。设 19O 距离 15O 为 0.500 00 nm 的 a 处为扫描起点 step=1,体系电子能为 0.0 kJ/mol,此时 9H...19O=0.429 68 nm,15O—9H=0.096 72 nm。从图 11 可以得知,扫描到 step=16 的 b 时,15O—9H=0.096 85 nm,9H...19O 大幅降至 0.244 45 nm,体系能量快速下降。扫描到 step=24 的 c 处时,15O—9H 增至 0.103 03 nm,9H...19O 降至 0.151 75 nm,体系能量继续快速下降。扫描到 step=

36 的 d 处时,15O—9H 增至 0.117 12 nm,9H...19O 降至 0.121 82 nm,体系能量继续快速下降。扫描到 step=59 的 e 处时,15O 与 9H 之距增至 0.142 13 nm,15O 与 9H 氢键作用,9H...19O 大幅降至 0.106 33 nm,9H 与 19O 共价作用,体系能量继续下降。扫描到 step=68 的 f 时,15O...9H 增至 0.142 74 nm,9H—19O 降至 0.105 94 nm,体系能量基本不再变化,OH·(OH·H₂O)提取 9H 的过程完成。从图 12 可知,OH·(OH·H₂O)抽 9H 和 11H 都是无过渡态无势垒放热过程。

比较图 12 与图 5 可知,OH·(OH·H₂O)比 OH·H₃O⁺抽羟基 H 体系自由能降低的程度低很多,即 OH·(OH·H₂O)比 OH·H₃O⁺抽羟基 H 热力学可行性显著降低。

2.2.2 OH·(OH·H₂O)与 C 加成 为节省篇幅,正文对 OH·(OH·H₂O)与 5C 和 6C 加成(分别是能垒最低和最高)进行讨论,反应历程见图 13。把 OH·(OH·H₂O)与其他 C 加成放在增强出版中做简要说明,反应历程见增强出版:附图 6。为方便比较

图 11 $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 抽取羟基 9H 的反应历程 (长度单位: nm)Fig. 11 Reaction pathway for hydroxyl H abstraction from 9H by $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ (distance unit: nm)图 12 $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 抽取羟基 9H 的电子势能面Fig. 12 Electronic potential energy surface for hydroxyl H abstraction by $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$

不同加成位点的活性以及与 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 加成相比较, 将反应的势能面均放在正文, 见图 7。反应能垒等数据见增强出版:附表 1。

$\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 加成到 5C。 首先, $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 攻击 5C, 当 19O 与 5C 距离为 0.299 46 nm, 17O 与 25H 距离为 0.217 21 nm 时, 形成 $\text{RC_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_5\text{C}$, 自由能是 27.4 kJ/mol。然后, $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 继续攻击 5C, 当 19O 与 5C 距离为 0.193 47 nm, 17O 与 25H 距离为 0.216 55 nm 时, 形成 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_5\text{C}$ 。苯环的 ρ_{RCF} 从 0.021 41 a.u. 小幅降至 0.021 22 a.u., 其能垒为 79.1 kJ/mol。接着, $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 继续攻击 5C, 当 19O 与 5C 距离为 0.139 88 nm, 17O 与 25H 距离为 0.217 99 nm 时, 得到 $\text{P_GA_OH}\cdot$

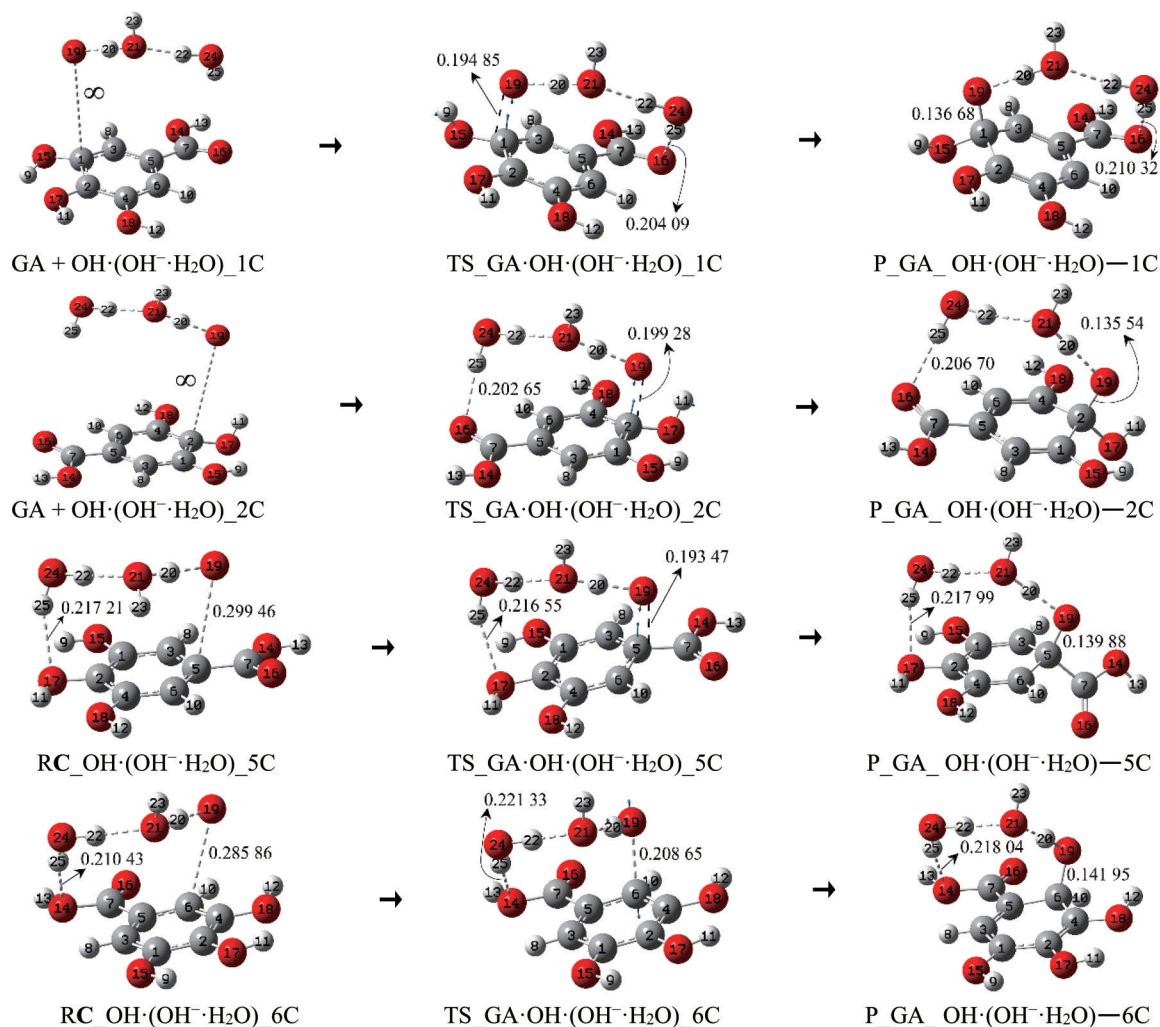
$(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})-5\text{C}$, 自由能为 -5.7 kJ/mol。

$\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 加成到 6C。 首先, $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 攻击 6C, 当 19O 与 6C 距离为 0.285 86 nm, 14O 与 25H 距离为 0.210 43 nm 时, 形成 $\text{RC_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_6\text{C}$, 自由能是 27.8 kJ/mol。然后, $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 继续攻击 6C, 当 19O 与 6C 距离为 0.208 65 nm, 14O 与 25H 距离为 0.221 33 nm 时, 形成 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_6\text{C}$ 。苯环的 ρ_{RCF} 从 0.021 41 a.u. 小幅降至 0.021 28 a.u., 其能垒为 46.0 kJ/mol。接着, $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 继续攻击 6C, 当 19O 与 6C 距离为 0.141 95 nm, 14O 与 25H 距离为 0.218 04 nm 时, 得到 $\text{P_GA_OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})-6\text{C}$, 自由能为 -42.1 kJ/mol。

从图 7 可看出: $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 和 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与苯环 C 加成相比较, 6C 从亚优势活性位点变为最佳活性位点, 5C 仍为劣势活性位点。从图 7 还可看出: $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 比 $\text{OH}\cdot\text{H}_3\text{O}^+$ 与苯环 C 加成反应能垒显著降低, 动力学允许程度显著降低, 后者的氧化性强。

为从本质上说明 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_5\text{C}$ 比 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_6\text{C}$ 的能垒高, 计算了它们的电子自旋密度, 见图 14。从图 14 可看出: $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_5\text{C}$ 和 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_6\text{C}$ 相比较, 苯环和 $\text{OH}\cdot$ 上的不成对电子离域程度基本相同。但前者比后者酚羟基和 $\text{OH}\cdot$ 上的不成对电子离域程度低, 使得 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_5\text{C}$ 比 $\text{TS_GA}\cdot\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})_6\text{C}$ 的不成对电子离域程度低, 导致前者较后者不稳定。

2.2.3 GA 与 $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 电子转移 单电子从 GA 向 $\text{OH}\cdot(\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O})$ 转移反应自由能变和自由能垒分别为 111.7 和 113.0 kJ/mol, 见增强出版:附表 4。

图 13 OH·(OH·H₂O)加成反应过程(长度单位: nm)Fig. 13 Reaction process of addition by OH·(OH·H₂O) (distance unit: nm)

热力学动力学均不允许, 不给予详细讨论。

将 2.2 节与 2.1 节比较可知, 弱碱水环境较弱酸水环境下 GA 消除 OH· 能力明显下降, 主要原因是: OH·(OH·H₂O) 与 OH·H₃O⁺ 相比较, 前者比后者 OH· 反应位点原子 O 上的电子自旋密度小很多(分别是 1.008 和 1.025), 从而导致 OH·(OH·H₂O) 比 OH·H₃O⁺ 的氧化性差。

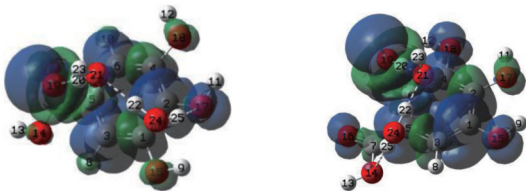
(a) TS_GA·OH·(OH·H₂O)_5C (b) TS_GA·OH·(OH·H₂O)_6C图 14 TS_GA·OH·(OH·H₂O)_5C 和 TS_GA·OH·(OH·H₂O)_6C 的电子自旋密度分布

Fig. 14 Electron spin density distributions of

TS_GA·OH·(OH·H₂O)_5C and TS_GA·OH·(OH·H₂O)_6C

3 结 论

在 SMD/MN15/6-311++G (2df, pd)//SMD/M06-2X/6-311+G(d, p) 双水平, 对生命体弱酸和弱碱水环境下 GA 消除 OH· 反应的研究, 得到以下结果:

1) 弱酸水环境下 GA 消除 OH· 过程热力学和动力学均允许, OH· 提羟基 H 无势垒且显著放热, OH· 提苯环 H 的优势活性位点为能垒 13.5 kJ/mol 的放热过程; OH· 与苯环 C 加成均为热力学和动力学允许, 最佳位点的反应能垒为 23.8 kJ/mol; 单电子转移为能垒 5.0 kJ/mol 的显著放热过程。

2) 弱碱水环境下 GA 消除 OH· 能力下降, OH· 提羟基 H 无势垒但放热效应减弱, OH· 提苯环 H 的优势活性位点为能垒 61.2 kJ/mol 的放热过程; OH· 加成能垒大幅升高, 优势反应能垒升至 46.0 kJ/mol; 单电子转移热力学上不允许。

结果表明, GA 在生命体弱酸和弱碱水环境下

均可作为 OH· 清除剂, 弱碱环境下 GA 抗氧化性明显降低, 消除 OH 时应尽量降低体内 pH 值。与吴琳等(2026)结果比较可知, 弱酸水环境下 GA 消除 OH· 能力比纯水环境下明显增强。

OH· 还存在于蛋白水(束缚水)环境中, 蛋白水环境下 GA 消除 OH· 机理研究对全面揭示 GA 在生命体内的抗氧化活性也具有重要意义, 相关工作将陆续开展。

参考文献:

- 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.
- 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.
- 王月囡, 闫红彦, 吴琳, 等, 2025. 生理环境下苹果酸消除羟自由基反应的密度泛函理论研究 [J]. 南开大学学报 (自然科学版), 58 (5): 68-79.
- 王佐成, 闫红彦, 赵红迪, 等, 2026a. 生理环境下缬氨酸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), 50 (2): 90-103.
- 王佐成, 杨应, 赵峰, 等, 2025a. 生命体水环境下 Val→Cr²⁺ 对映异构机制的 DFT 研究 [J]. 江西师范大学学报 (自然科学版), 49 (6): 551-559.
- 王佐成, 张雪娇, 孙鸣, 等, 2026b. 生理环境下 α-丙氨酸消除羟自由基反应的理论研究 [J]. 江西师范大学学报 (自然科学版), 50 (1): 60-72.
- 王佐成, 赵宇, 闫红彦, 等, 2025b. 生理环境下没食子酸甲酯消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.
- 吴琳, 赵宇, 赵宏林, 等, 2026. 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 [J]. 中山大学学报 (自然科学版中英文), 65 (3): 70-81.
- 杨静, 闫红彦, 赵红迪, 等, 2026. 生理环境下没食子酸乙酯与羟基自由基反应的理论研究 [J/OL]. 浙江大学学报 (理学版), 1-12 [2026-06-18]. <https://link.cnki.net/urlid/33.1246.N.20260306.1019.002>.
- 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.
- Biegler-König F, Schönbohm J, Derdau R, et al, 2002. AIM 2000 Version 2.0 [CP]. McMaster University.
- de Zwart L L, Meerman J H N, Commandeur J N M, 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]. 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.
- Marcus R A, 1993. Electron transfer reactions in chemistry. Theory and experiment [J]. Rev Mod Phys, 65 (3): 599-610.
- Marcus R A, 1997. Transfer reactions in chemistry. Theory and experiment [J]. Pure Appl Chem, 69 (1): 13-30.
- 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-Zepeda A M, Leon-Carmona J 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 USA, 117 (5): 2294-2301.
- Yu H S, He X, Li S L, et al, 2016. MN15: A Kohn-Sham global-hybrid exchange-correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions [J]. Chem Sci, 7 (8): 5032-5051.

(责任编辑 张 冰)