

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*

李冰¹, 庄严², 吴梓昊³, 马宏源⁴, 潘宇⁴, 梅泽民⁴, 王佐成⁴

(1. 白城师范学院机械工程学院, 吉林 白城 137000;

2. 白城师范学院计算机科学学院, 吉林 白城 137000;

3. 中山大学环境学院, 广东 广州 510257;

4. 白城师范学院物理学院, 吉林 白城 137000)

摘要: 采用密度泛函理论色散校正的 WB97X-D 方法和微扰理论的 MP2 方法, 结合自洽反应场理论的 SMD 模型方法, 对标题反应进行了研究。研究发现: 羟自由基抽取苯环、亚甲基及次甲基上的氢原子均可诱导布洛芬分子损伤。势能面计算表明: 羟自由基抽取苯环上不同位置的氢原子的能垒基本相同, 大约为 123.0 kJ/mol, 损伤的布洛芬分子可以修复; 羟自由基抽取亚甲基上不同位置的氢原子的能垒也基本相同, 大约为 100.0 kJ/mol, 损伤的布洛芬分子较难修复; 羟自由基抽取次甲基的氢原子的能垒是 68.4 kJ/mol, 损伤的布洛芬分子不能修复。结果表明, 羟自由基抽取次甲基的氢原子诱导布洛芬分子损伤的反应具有绝对优势。

关键词: 布洛芬; 损伤; 羟自由基; 密度泛函理论; 微扰理论; 能垒

中图分类号: O641.12 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2020) 04-0024-09

Mechanism of IBU damage induced by hydroxyl free radicals extracting P-isopropyl phenyl-H in water/liquid phase environment

LI Bing¹, ZHUANG Yan², WU Zihao³, MA Hongyuan⁴, PAN Yu⁴, MEI Zemin⁴, WANG Zuocheng⁴

(1. College of Mechanical Engineering, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China;

2. Computer Science College, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China;

3. School of Environment, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510257, China;

4. College of Physics, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, China)

Abstract: The title reaction was investigated in this paper. The dispersion corrected density functional method (WB97X-D) was applied, together with perturbation theory (MP2 method) and solvation model density (SMD) model based on self consistent reaction field theory. The study showed that benzene ring-H, methylene-H and methenyl-H abstraction by hydroxyl radicals can all induce ibuprofen molecule damage. The calculation of potential energy surface showed that the energy barrier of benzene ring-H abstraction by hydroxyl radicals at different positions was nearly the same with the values of ~123.0 kJ/mol, and the damaged ibuprofen molecule could be repaired. The energy barrier of methylene-H abstraction of hydroxyl radicals at different positions was almost the same, ~100.0 kJ/mol, and the damaged ibuprofen molecule was difficult to be repaired. Furthermore, the energy barrier of methenyl-H abstraction by hy-

* 收稿日期: 2019-12-11

基金项目: 吉林省科技发展计划自然科学基金 (20130101308JC)

作者简介: 李冰 (1977年生), 女; 研究方向: 计算机应用化学; E-mail: 642952421@qq.com

通信作者: 梅泽民 (1963年生) 男; 研究方向: 物理化学; E-mail: Zeminmei@163.com

droxyl radicals was 68.4 kJ/mol, and the damaged ibuprofen molecule cannot be repaired. The results showed that the reaction of ibuprofen molecule damage induced by methylene-H abstraction by hydroxyl radicals had an absolute advantage.

Key words: ibuprofen; damage; hydroxyl radicals; density functional theory; perturbation theory; energy barrier

布洛芬 (ibuprofen, IBU) 是一种重要的非甾体类抗炎手性药。根据旋光性分为左旋体 (*L*-IBU) 和右旋体 (*D*-IBU), 根据构型分为 *S*-型布洛芬 (*S*-IBU) 和 *R*-型布洛芬 (*R*-IBU)。IBU 具有解热、抗炎和止痛等功效; *D*-IBU 的药理活性及安全性远好于 *L*-IBU; IBU 在生命体内可以缓慢地消旋^[1-3]。人们使用布洛芬减轻病痛, 同时也给环境制造了污染, 环境中残留布洛芬潜在的危险较大^[4]。

基于不同手性 IBU 作用的差异, 学者们对 IBU 旋光异构进行了系列研究。文献 [5-7] 研究表明, 气相 IBU 旋光异构的能垒在 280.0 kJ/mol 以上, 说明孤立的 IBU 分子具有极好的稳定性; 水分子簇的催化使 IBU 旋光异构的能垒降到约 150.0 kJ/mol, 说明水分子簇的催化可使 IBU 缓慢消旋, 文献 [8] 研究表明, 水液相下氢氧根离子水分子簇的催化使 IBU 旋光异构的能垒降到约 40.0 kJ/mol, 碱性水溶剂环境下 IBU 可较快地旋光异构。文献 [9-10] 研究表明, IBU 分子在 SWCNT (5, 5) 和 SWCNT (6, 4) 内消旋的能垒约为 240.0 kJ/mol, 说明纳米管孔道对 IBU 分子的消旋有限域催化作用。文献 [11] 研究表明, 水与 MOR 分子筛复合环境下 IBU 消旋能垒约为 124.3 kJ/mol, 水与 MOR 分子筛复合环境对 IBU 旋光异构有较好的共催化作用, 可作为实现 IBU 旋光异构的纳米反应器。

生命体是富水环境, 糟糕的情绪、剧烈运动、吸烟和无处不在的电磁辐射都会使体内产生羟自由基 ($\cdot\text{OH}$), 紫外线的照射会使环境中产生自由基^[12]。基于如何使 IBU 高效地发挥作用以及降低环境中残留布洛芬的危害, 文献 [13] 对 $\cdot\text{OH}$ 抽取 α -H 及加成到苯环诱导的 IBU 损伤进行了理论研究, 结果表明, $\cdot\text{OH}$ 抽氢和 $\cdot\text{OH}$ 加成导致的布洛芬损伤难以修复。这对指导人们服用 IBU 时应保持愉悦的心情和良好的生活习惯有着积极的意义, 对人们利用 $\cdot\text{OH}$ 治理环境中布洛芬带来的污染也有重要的意义。然而, 文献 [13] 对 $\cdot\text{OH}$ 抽取对异丙基苯基上的氢原子能否诱导布洛芬分子损伤未提及, 不能使人们对 $\cdot\text{OH}$ 诱导 IBU 损伤有全面且深刻的认识。基于此, 本工作对标题反应进行

了研究。

1 研究与计算方法

考虑到反应体系存在氢键和范德华弱作用及水溶剂效应, 使用色散校正泛函的 WB97X-D^[14] 和自洽反应场理论的 SMD 模型^[15] 方法, 在 6-31++G (d, p) 基组水平对标题反应各个驻点的几何构型进行全优化, 采用自然键轨道 (NBO) 方法计算相关体系的原子自然电荷 (NPA)。为验证过渡态^[16] 确是连接我们期望的极小点, 对过渡态进行 IRC (内禀反应坐标)^[17] 计算。为获得相对可信的反应过程势能面并兼顾计算资源, 采用多体微扰论的 MP2^[18] 方法, 在 SMD/MP2/6-311++G (2df, pd) 水平计算各驻点体系的单点能 (自由基体系要改变自旋多重度, 单点能计算统一自旋多重度), 并对势能面上的能量进行零点振动能校正 (矫正温度是 298.15 K)。本研究工作以 *S*-型的 IBU 分子作为目标反应物, *S*-IBU 的 7H 与羟自由基 ($\cdot\text{OH}$) 形成的反应物复合物, 记作 *S*-IBU_7H \cdot ($\cdot\text{OH}$), 其它体系用相似的形式表示。本工作 *S*-IBU 损伤过程的过渡态和损伤产物仍然是 *S*-型, 为简便起见, 没有给予标记。计算工作由 Gaussian09^[19] 程序完成。

2 结果与讨论

以文献 [8] 稳定的 IBU 构型为初始猜, 优化的 IBU 手性对映体的构型见图 1。从图 1 可以看出, 具有对称性的 *S*-IBU 和 *R*-IBU 的损伤机理应相同, 本工作以 *S*-IBU 为研究对象, 对标题反应进行研究。研究表明, $\cdot\text{OH}$ 抽取苯环、亚甲基及次甲基上的氢原子均可诱导 IBU 损伤, 下面分别进行讨论。

2.1 羟自由基抽苯环的氢诱导 IBU 损伤

$\cdot\text{OH}$ 抽取苯环的 7H、8H、9H 和 10H 诱导 IBU 损伤反应历程见图 2, 反应势能面见图 3。

$\cdot\text{OH}$ 抽取 7H: 首先是 $\cdot\text{OH}$ 与 *S*-IBU 的 7H 作用, 形成反应物复合物 *S*-IBU_7H \cdot ($\cdot\text{OH}$)。而后, *S*-IBU_7H \cdot ($\cdot\text{OH}$) 经 7H 向 34O 迁移的过渡态 TS_

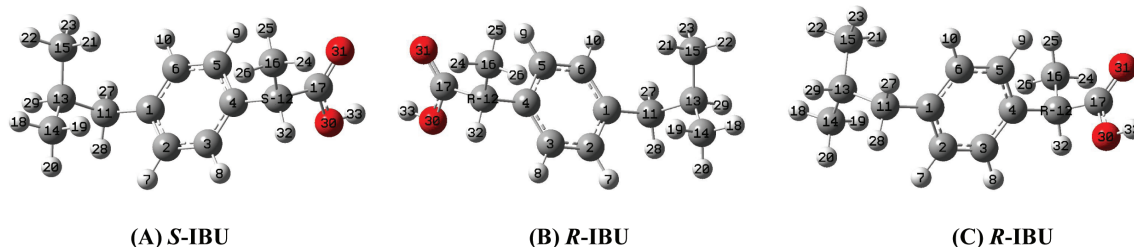


图 1 水液相环境下 IBU 分子手性对映体的几何构型

Fig. 1 Geometries of chiral enantiomers for IBU molecule in water/ liquid phase environment

(B) 与 (A) 关于纸面垂直的平面镜像对称; (C) 与 (A) 关于纸面镜像对称

7H· ($\cdot\text{OH}$), 形成产物复合物 $\text{P}^*_7\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 。 P^*_7H 是 $S\text{-IBU}$ 失去氢原子 7H (NPA 电荷计算表明 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的 7H 的电荷是 0, 因此, $\cdot\text{OH}$ 抽取的是氢原子, 相似之处不再解释) 的损伤产物 (本工作的 * 号表示产物是反应物的损伤产物, 后面的相似之处不再解释), NPA 电荷计算表明: 从 $S\text{-IBU}$ 到 P^*_7H , 苯环上的 6 个碳原子 1C、2C、3C、4C、5C 和 6C 所带电量从 $-0.040 e$ 、 $-0.244 e$ 、 $-0.241 e$ 、 $-0.051 e$ 、 $-0.247 e$ 和 $-0.243 e$ 变为 $-0.142 e$ 、 $0.147 e$ 、 $-0.345 e$ 、 $-0.036 e$ 、 $-0.258 e$ 和 $-0.226 e$, 均有明显的变化。 $S\text{-IBU}$ 失去氢原子 7H 后, 苯环上的电荷分布极大改变, 亦即 $S\text{-IBU}$ 损伤了, 后面相似的情况不再说明。最后, $\text{P}^*_7\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 的分子间氢键解离, 形成 P^*_7H 和 H_2O 。 $\cdot\text{OH}$ 与 $S\text{-IBU}$ 的 7H 作用, 形成 $S\text{-IBU}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 需要的能量是 83.5 kJ/mol , $\text{P}^*_7\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 的分子间氢键解离能是 5.6 kJ/mol 。从 $S\text{-IBU}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 到 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 过程, 2C—7H 键长从 0.1087 nm 拉伸至 0.1197 nm 断裂, 2C—7H 键长的拉伸幅度较小, 所需能量不高; 又 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 中 2C—7H—34O 的键角是 170.52° , 比较接近平角, 说明过渡态较稳定。因此 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 产生的内禀能垒只有 40.8 kJ/mol 。虽然 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 产生的内禀能垒不高, 但反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 $S\text{-IBU}$ 作用形成 $S\text{-IBU}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 需要 83.5 kJ/mol 的能量, 因此, 从反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 $S\text{-IBU}$ 经 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 到产物复合物 $\text{P}^*_7\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 所需的能量应是 124.3 kJ/mol 。

$\cdot\text{OH}$ 抽取 8H: 首先 $\cdot\text{OH}$ 与 $S\text{-IBU}$ 的 8H 作用, 形成 $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$, 而后, $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 经 8H 向 34O 迁移的过渡态 $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$, 形成损伤的产物 $\text{P}^*_8\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$, 最后, $\text{P}^*_8\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 的分子间氢键解离, 形成 P^*_8H 和 H_2O 。 $\cdot\text{OH}$ 与 $S\text{-IBU}$ 的 8H 作用形成 $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot$

($\cdot\text{OH}$) 需要的能量是 119.8 kJ/mol , $\text{P}^*_8\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 的解离能是 7.9 kJ/mol 。从 $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 到 $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$, 3C—8H 键长从 0.1086 nm 拉伸至 0.1205 nm ; $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 中 3C—8H—34O 的键角是 168.27° , 羟自由基与羧基间存在弱氢键, 过渡态较稳定。 $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 只产生了 4.6 kJ/mol 的能垒。 $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 产生的能垒小于 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 产生的能垒许多, 原因之一: $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的 34O 距离 8H 是 0.2607 nm , 小于 $S\text{-IBU}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的 34O 到 7H 距离 0.2613 nm , $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的羟自由基对 8H 的库仑引力比 $S\text{-IBU}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的羟自由基对 7H 的库仑引力大很多; 原因之二: 34O 和 8H 的 NPA 电荷之积是 -0.366 (-1.414×0.259), 34O 和 7H 的电荷之积是 -0.100 (-0.448×0.223), 导致 $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的 $\cdot\text{OH}$ 对 8H 的库仑引力比 $S\text{-IBU}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的 $\cdot\text{OH}$ 对 7H 的库仑引力大很多, 因此, 3C—8H 键断需要外界提供的能量就少很多。虽然 $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 产生的内禀能垒很低, 但反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 $S\text{-IBU}$ 作用形成 $S\text{-IBU}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 需要 119.8 kJ/mol 的能量, 因此从反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 $S\text{-IBU}$ 经 $\text{TS}_{8\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 到产物 $\text{P}^*_8\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 所需的能量应是 $124.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 与反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 $S\text{-IBU}$ 经 $\text{TS}_{7\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 到产物 $\text{P}^*_7\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 所需的能量 124.3 kJ/mol 基本相同。

$\cdot\text{OH}$ 抽取 9H: $\cdot\text{OH}$ 与 $S\text{-IBU}$ 的 9H 作用, 形成 $S\text{-IBU}_{9\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 。 $S\text{-IBU}_{9\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 经 9H 向 34O 迁移的过渡态 $\text{TS}_{9\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$, 形成损伤产物的复合物 $\text{P}^*_9\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 。最后 $\text{P}^*_9\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 的分子间氢键解离, 形成 P^*_9H 和 H_2O 。 $\cdot\text{OH}$ 与 $S\text{-IBU}$ 的 9H 作用形成 $S\text{-IBU}_{9\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$, 需要的能量是 74.6 kJ/mol , $\text{P}^*_9\text{H}\cdot (\text{H}_2\text{O})$ 的氢键解离能是 8.8 kJ/mol 。从 $S\text{-IBU}_{9\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 到 $\text{TS}_{9\text{H}}\cdot (\cdot\text{OH})$ 的过程中, 5C—9H 键长从 0.1087 nm 拉伸

至0.121 2 nm, 5C—9H的拉伸大于从S-IBU_7H·(·OH)到TS_7H·(·OH)过程2C—7H的拉伸, 并且S-IBU_9H·(·OH)的34O到9H距离0.283 6 nm也大于S-IBU_7H·(·OH)的34O到7H距离0.261 3 nm, S-IBU_9H·(·OH)的·OH对9H的库仑引力小, NPA电荷计算进一步表明, S-IBU_9H·(·OH)的·OH对9H的库仑引力小, 因此TS_9H·(·OH)产生的能垒是47.7 kJ/mol, 大于TS_7H·(·OH)产生的能垒。反应物·OH和S-IBU作用形成S-IBU_9H·(·OH)需要74.6 kJ/mol的能量, 从反应物·OH和S-IBU经TS_9H·(·OH)到产物复合物P*_9H·(H₂O)所需的能量是122.3 kJ/mol。

·OH抽取10H: ·OH与S-IBU的10H作用, 形成S-IBU_10H·(·OH)。S-IBU_10H·(·OH)经10H向34O迁移的过渡态TS_10H·(·OH), 形成损伤产物复合物P*_10H·(H₂O)。最后, P*_10H·(H₂O)的氢键解离, 形成P*_10H和H₂O。·OH与S-IBU的10H作用形成S-IBU_10H·(·OH)需要的能量是117.8 kJ/mol, P*_10H·(H₂O)的解离能是4.7 kJ/mol。相似于·OH抽取8H的情形, TS_10H·(·OH)产生的能垒很小, 只有5.5 kJ/mol。·OH和S-IBU作用形成S-IBU_10H·(·OH)需要117.8 kJ/mol的能量, 从反应物·OH和S-IBU经TS_10H·(·OH)到产物复合物P*_10H·(H₂O)所需的能量应是123.3 kJ/mol。

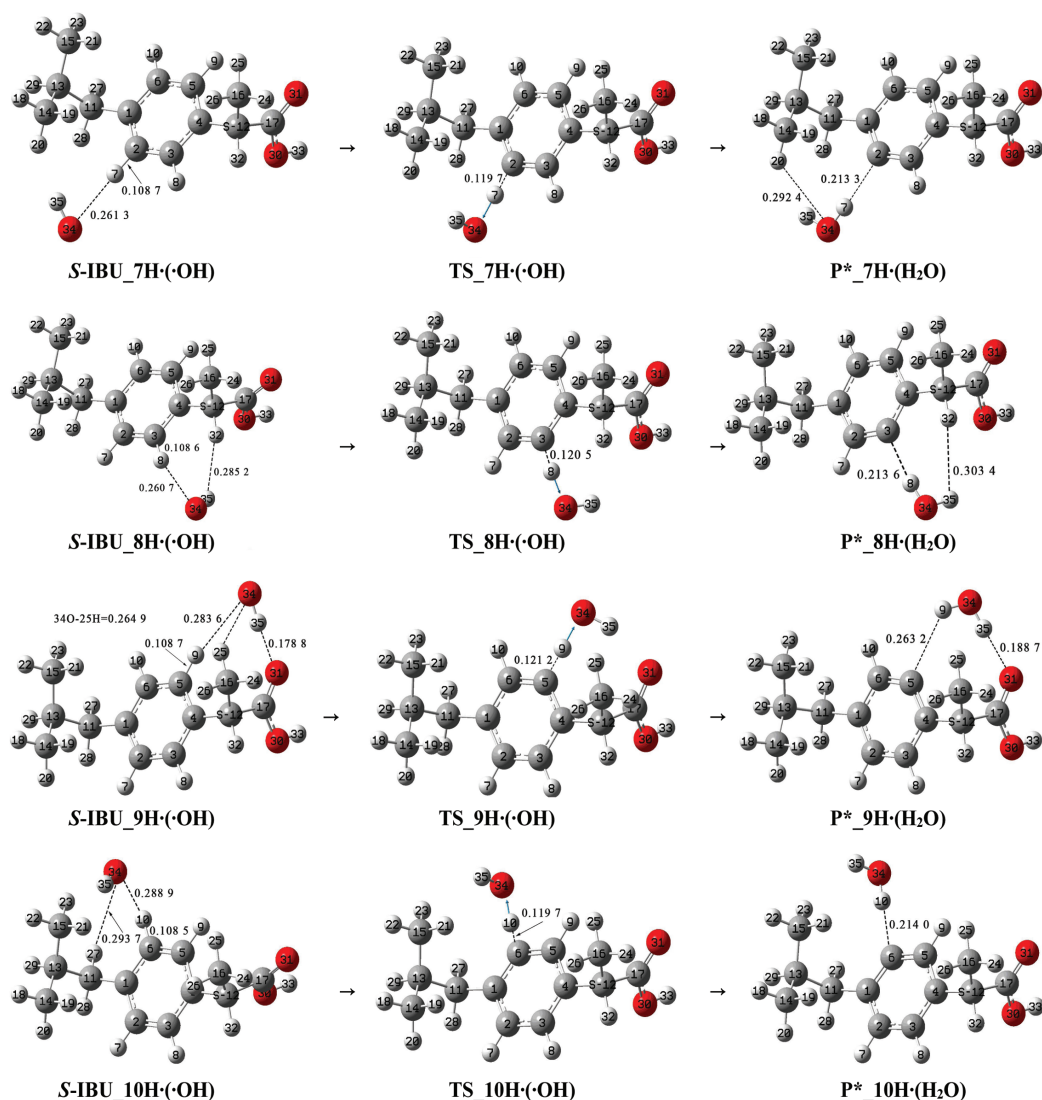


图2 羟自由基抽苯环上的氢诱导IBU损伤的反应历程(键长单位: nm)

Fig. 2 Reaction process of IBU damage induced by benzene ring-H abstraction of hydroxyl radicals (Bond length unit: nm)

从图3可看出, $\cdot\text{OH}$ 抽取7H、8H、9H和10H诱导IBU损伤反应的能垒分别是124.3、124.4、122.3和123.3 kJ/mol, 在误差允许的范围内可认为相同。从图3可以看出, 损伤逆反应的能垒分别是62.6、63.8、65.4和62.0 kJ/mol, 逆反应比正反应具有明显的优势, 说明羟自由基抽苯环的氢

诱导IBU损伤的产物可以修复。从图3还可以看出, 反应物复合物都不稳定, 羟自由基抽苯环氢诱导IBU损伤也可以认为是羟自由基直接抽氢机理, 羟自由基不与苯环的氢作用形成反应物复合物。

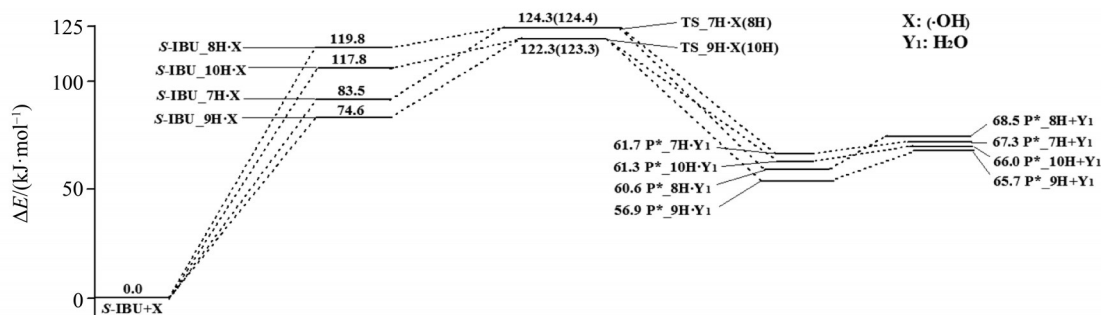


图3 羟自由基抽苯环的氢诱导IBU损伤反应的势能面

Fig. 3 Potential energy surfaces of IBU damage induced by benzene ring-H abstraction of hydroxyl radicals

2.2 羟自由基抽亚甲基的氢诱导IBU损伤

羟自由基抽取亚甲基的氢可以是羟自由基抽氢和羟自由基水分子簇抽氢两种方式, 为节省篇幅, 羟自由基水分子簇抽氢只讨论抽28H的情况, 羟自由基(水分子簇)抽27H和28H诱导IBU损伤的反应历程见图4, 反应势能面见图5。

$\cdot\text{OH}$ 抽亚甲基的27H: 首先, 是 $\cdot\text{OH}$ 与S-IBU的27H作用, 形成反应物复合物S-IBU_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)。而后, S-IBU_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)经27H向34O迁移的过渡态TS_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)形成损伤产物复合物P*_27H \cdot (H₂O)。从S-IBU到P*_27H, 骨架碳原子13C、11C、1C、2C和6C所带电量从-0.270 e、-0.470 e、-0.040 e、-0.244 e和-0.243 e变为-0.334 e、0.115 e、-0.138 e、-0.217 e和-0.229 e, 骨架二面角13C—11C—1C—6C的键角从-89.62°变为0.30°, 骨架电荷分布显著变化和骨架的较大形变, 说明S-IBU失去27H后严重损伤。最后P*_27H \cdot (H₂O)的分子间氢键解离, 形成P*_27H和H₂O。 $\cdot\text{OH}$ 与S-IBU的27H作用, 形成S-IBU_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)所需能量是88.5 kJ/mol, P*_27H \cdot (H₂O)的分子间氢键解离能是8.2 kJ/mol。从S-IBU_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)到TS_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$), 11C—27H的键长从0.110 4 nm拉伸至0.121 7 nm断裂, 键长小幅拉伸所需要的能量不高, 又TS_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)的11C—27H—34O的键角是177.59°, 接近平角, 说明过渡态较稳定, TS_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)产生了8.9 kJ/mol的内禀能垒。但反

应物 $\cdot\text{OH}$ 和S-IBU作用形成S-IBU_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)需要88.5 kJ/mol的能量, 因此从反应物 $\cdot\text{OH}$ 和S-IBU经TS_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)到产物复合物P*_27H \cdot (H₂O)所需能量应是97.4 kJ/mol。

$\cdot\text{OH}$ 抽亚甲基的28H: 与抽27H的机理相似, 首先 $\cdot\text{OH}$ 与S-IBU的28H作用, 形成反应物S-IBU_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)。接着, S-IBU_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)经28H向34O迁移的过渡态TS_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$), 形成损伤产物复合物P*_28H \cdot (H₂O)。 $\cdot\text{OH}$ 与28H作用, 形成S-IBU_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)需要能量83.6 kJ/mol, P*_28H \cdot (H₂O)的分子间氢键解离能是5.8 kJ/mol。TS_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)产生的内禀能垒是21.1 kJ/mol, 此能垒大于TS_27H \cdot ($\cdot\text{OH}$)产生的内禀能垒, 原因是从S-IBU_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)到TS_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)键长11C—28H的拉伸幅度大。从反应物 $\cdot\text{OH}$ 和S-IBU越过TS_28H \cdot ($\cdot\text{OH}$)所需能量是104.7 kJ/mol。

($\cdot\text{OH}$)·H₂O抽28H: 与 $\cdot\text{OH}$ 抽28H的机理相似, 水分子没参与反应, 只是起了稳定 $\cdot\text{OH}$ 位置的作用。首先是($\cdot\text{OH}$)·H₂O与28H作用, 形成反应物复合物S-IBU_28H \cdot [($\cdot\text{OH}$)·H₂O]。接着, S-IBU_28H \cdot [($\cdot\text{OH}$)·H₂O]经H₂O辅助 $\cdot\text{OH}$ 抽氢过渡态TS_28H \cdot [($\cdot\text{OH}$)·H₂O], 形成损伤产物复合物P*_28H \cdot (H₂O)₂·($\cdot\text{OH}$)·H₂O与28H作用, 形成S-IBU_28H \cdot [($\cdot\text{OH}$)·H₂O]需要的能量是81.6 kJ/mol, P*_28H与(H₂O)₂的解离能是1.9 kJ/mol。TS_28H \cdot [($\cdot\text{OH}$)·H₂O]产

生的内禀能垒是 18.4 kJ/mol。从反应物($\cdot\text{OH}$)· H_2O 和 S-IBU 越过 TS_{28H}·[($\cdot\text{OH}$)· H_2O] 所需能

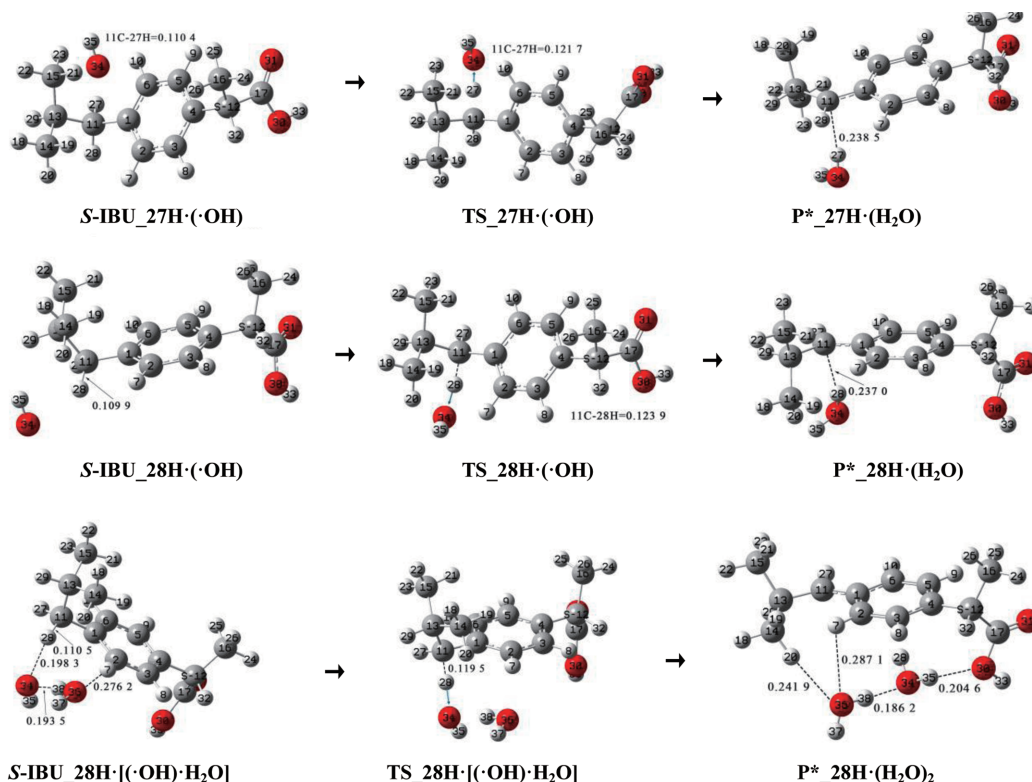


图4 羟自由基抽亚甲基的氢诱导IBU损伤的反应历程(键长单位: nm)

Fig. 4 Reaction process of IBU damage induced by methylene-H abstraction of hydroxyl radicals (Bond length unit: nm)

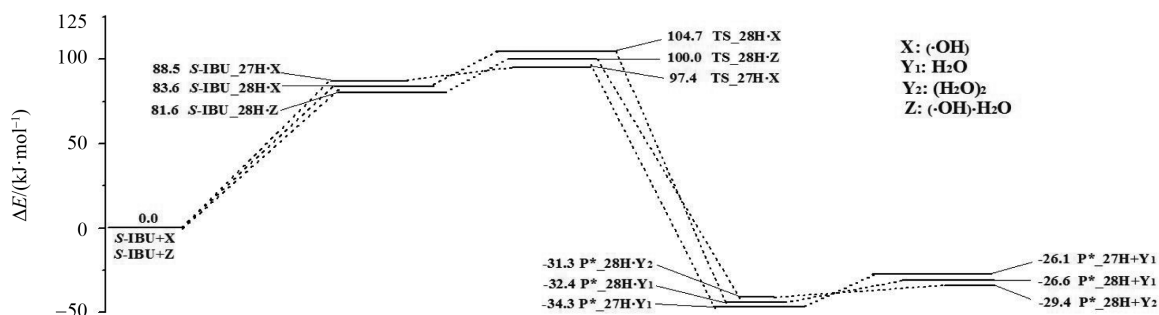


图5 羟自由基抽亚甲基的氢诱导IBU损伤反应的势能面

Fig. 5 Potential energy surfaces of IBU damage induced by methylene-H abstraction of hydroxyl radicals

从图5可以看出, $\cdot\text{OH}$ 抽亚甲基的27H和28H诱导IBU损伤反应能垒分别是97.4和104.7 kJ/mol, ($\cdot\text{OH}$)· H_2O 抽取亚甲基的28H诱导IBU损伤反应的能垒是100.0 kJ/mol, 在误差允许的范围内可以认为这3个能垒基本相同, 没有哪种抽氢方式具有明显的优势。从图5还可以看出, 损伤逆反应的能垒分别是128.7、137.1和131.3 kJ/mol, 逆反

应与正反应相比较明显处于劣势, 但逆反应可以十分缓慢地进行, 说明 $\cdot\text{OH}$ 抽亚甲基上的氢诱导IBU损伤的产物可以修复, 只是很困难。从图5还可以看出, 反应物复合物都不稳定, $\cdot\text{OH}$ 抽亚甲基氢诱导IBU损伤也可以认为是 $\cdot\text{OH}$ 直接抽H机理, $\cdot\text{OH}$ 不与亚甲基H作用形成反应物复合物。

2.3 羟自由基抽次甲基的氢诱导 IBU 损伤

$\cdot\text{OH}$ 抽取次甲基的 29H 诱导 IBU 损伤的反应历程见图 6, 反应势能面见图 7。

首先是 $\cdot\text{OH}$ 与 S-IBU 的 29H 作用, 形成反应物复合物 S-IBU_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 。而后, S-IBU_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 经 29H 向 34O 迁移的过渡态 TS_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$, 形成损伤产物复合物 P*_{29H} $\cdot(\text{H}_2\text{O})$ 。从 S-IBU 到 P*_{29H}, 骨架碳原子 13C、15C、14C 和 11C 所带电量从 -0.270 e 、 -0.681 e 、 -0.681 e 和 -0.470 e 变为 0.075 e 、 -0.737 e 、 -0.737 e 和 -0.523 e , 骨架二面角 13C—15C—14C—11C 从 -126.60° 变为 -156.09° , 二面角 15C—13C—11C—1C 从 62.52° 变为 78.229° , 键角 15C—13C—14C 从 110.83° 变为 118.69° , 骨架电

荷分布显著变化, 骨架形变较大, 说明 S-IBU 失去 29H 后严重损伤。 $\cdot\text{OH}$ 与 S-IBU 的 29H 作用, 形成 S-IBU_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 需要的能量是 21.6 kJ/mol , P*_{29H} $\cdot(\text{H}_2\text{O})$ 的分子间氢键解离能是 14.8 kJ/mol 。从 S-IBU_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 到 TS_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$, 13C—29H 键长从 0.1100 nm 拉伸至 0.1279 nm 断裂, 键长小幅拉伸, 又 TS_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 的 13C—29H—34O 的键角是 167.96° , 接近平角, 过渡态较稳定, TS_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 产生了 46.8 kJ/mol 的内禀能垒。反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 S-IBU 作用形成 S-IBU_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 需 21.6 kJ/mol 的能量, 反应物 $\cdot\text{OH}$ 和 S-IBU 越过 TS_{29H} $\cdot(\cdot\text{OH})$ 所需能量是 68.4 kJ/mol 。

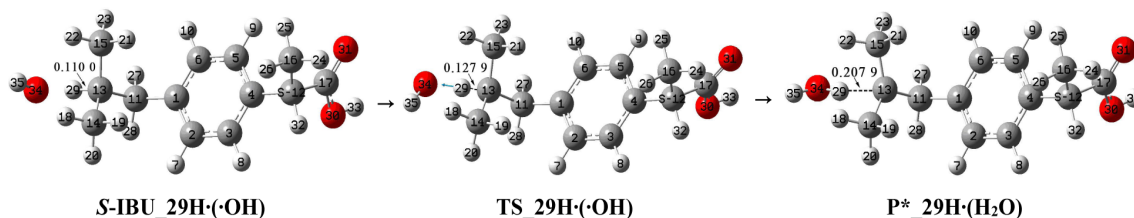


图 6 羟自由基抽次甲基的氢诱导 IBU 损伤的反应历程 (键长单位: nm)

Fig. 6 Reaction process of IBU damage induced by methenyl-H abstraction of hydroxyl radicals (Bond length unit: nm)

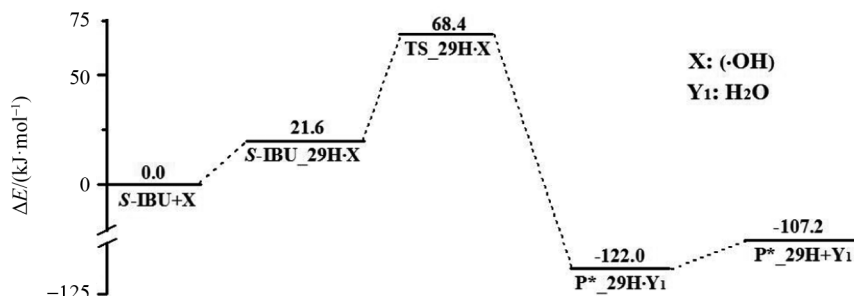


图 7 羟自由基抽次甲基的氢诱导 IBU 损伤反应的势能面

Fig. 7 Potential energy surfaces of IBU damage induced by methenyl-H abstraction of hydroxyl radicals

从图 7 可看出, $\cdot\text{OH}$ 抽次甲基的 29H 诱导 IBU 损伤反应的能垒是 68.4 kJ/mol , 此能垒不高, 此损伤反应可以温和地进行。与图 3 和图 5 比较可以看出, $\cdot\text{OH}$ 抽次甲基 H 比 $\cdot\text{OH}$ 抽亚甲基 H 和苯环的 H 诱导 IBU 损伤反应均具有明显的优势。从图 7 还可看出, 损伤逆反应的能垒是 190.4 kJ/mol , 通常情况下逆反应不能进行, 说明 $\cdot\text{OH}$ 抽次甲基 H 诱导 IBU 损伤的产物不能修复。

3 结 论

本工作在 SMD/MP2/6-311++G(2df, pd)/WB97X-D/6-31++G(d, p) 水平, 对水液相环境下羟自由基抽对异丙基苯基氢诱导的 IBU 损伤机理进行了研究, 综上得到如下结论:

- 1) 羟自由基抽取苯环、亚甲基及次甲基上的氢原子均可诱导 IBU 分子损伤。
- 2) 羟自由基抽苯环上不同位置的氢原子的能

垒大约是 123.0 kJ/mol, 逆反应的能垒大约是 63.0 kJ/mol, 羟自由基抽苯环的氢诱导 IBU 损伤的反应较难进行, 损伤的 IBU 分子可以修复。羟自由基抽亚甲基上不同的氢原子的能垒大约是 100.0 kJ/mol, 逆反应的能垒大约是 131.0 kJ/mol, 羟自由基抽亚甲基上的氢诱导 IBU 损伤的反应可以缓慢进行, 损伤的 IBU 分子较难修复。羟自由基抽次甲基

氢原子的能垒是 68.4 kJ/mol, 逆反应的能垒是 190.4 kJ/mol, 羟自由基抽次甲基的氢诱导 IBU 损伤的反应可以温和地进行, 损伤的 IBU 分子不能修复。

结果表明: 水液相环境下羟自由基抽对异丙基苯基的氢诱导 IBU 损伤的反应中, 羟自由基抽次甲基氢原子诱导的 IBU 损伤具有绝对的优势。

参考文献:

- [1] 肖方清. 右旋布洛芬的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(11):486-488.
XIAO F Q. The preparation of dexibuprofen [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2000, 31 (11) : 486-488.
- [2] 林文辉. 手性药物布洛芬的体内药物动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2004:8-10.
LIN W H. Kinetics of chiral drug ibuprofen in vivo drug [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2004: 8-10.
- [3] CHENG H, ROGERS J D, DEMETRIADES J L, et al. Pharmacokinetics and bioinversion of ibuprofen enantiomers in humans [J]. Pharmaceutical Research, 1994, 11(6): 824-830.
- [4] 卫亚红, 刘杰, 曲东. 布洛芬微生物降解研究进展 [J]. 微生物学报, 2011, 51(5):586-594.
WEI Y H, LIU J, QV D. Recent advances in microbial degradation of ibuprofen-Areview[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2011, 51(5):586-594.
- [5] 邹晓威, 梅泽民, 王佐成, 等. 孤立条件下布洛芬分子手性转变过程的理论研究[J]. 原子与分子物理学报, 2015, 32(2):173-180.
ZOU X W, MEI Z M, WANG Z C, et al. The theoretical research on the chiral transition of ibuprofen molecules under isolated conditions [J]. Journal of Atomic and Molecular Physics, 2015, 32(2):173-180.
- [6] 梅泽民, 王佐成, 闫红彦, 等. 水环境下布洛芬分子的手性转变机理[J]. 吉林大学学报(理学版), 2015, 53(2): 331-339.
MEI Z M, WANG Z C, YAN H Y, et al. Theoretical research of chiral shift mechanism of ibuprofen molecule under water environment[J]. Journal of Jilin University: Science Edition, 2015, 53 (2): 331-339.
- [7] 高峰, 王佐成, 闫红彦, 等. 布洛芬分子手性转变裸反应机理及水分子的催化作用-基于羰基和苯环作 H 迁移桥梁[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2016, 55(6): 115-124.
GAO F, WANG Z C, YAN H Y, et al. Bare reaction mechanism of chiral transition of ibuprofen molecules and the catalysis of water molecules [J]. Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni, 2016, 55 (6): 115-124.
- [8] 庄严, 佟华, 王佐成, 等. 水液相环境下氢氧根水分子簇催化布洛芬旋光异构及质子的作用[J]. 武汉大学学报(理学版), 2019, 65(1): 11-18.
ZHUANG Y, TONG H, WANG Z C, et al. Optical isomerism of ibuprofen catalyzed by hydroxyl-water cluster and roles of protons in the water liquid phase environment [J]. Journal of Wuhan University (Natural Science Edition), 2019, 65(1): 11-18.
- [9] 王佐成, 梅泽民, 吕洋, 等. 扶手椅型单壁碳纳米管的尺寸对布洛芬分子手性转变的限域影响[J]. 复旦学报(自然科学版), 2015, 54(2): 234-244.
WANG Z C, MEI Z M, LÜ Y, et al. The confined affect of the size of armchair single-walled carbon nanotubes (SWCNT) on the chiral transition of ibuprofen molecule [J]. Journal of Fudan University (Natural Science), 2015, 54(2): 234-244.
- [10] 王艳, 王佐成, 杨晓翠, 等. 螺旋手性 SWCNT 尺寸对布洛芬分子旋光异构限域的影响[J]. 吉林大学学报(理学版), 2018, 56(3): 724-731.
WANG Y, WANG Z C, YANG X C, et al. The con-

- fined effect of the size of helically chiral SWCNT on the optical isomerism of Ibu molecules [J]. *Journal of Jilin University (Natural Science Edition)*, 2018, 56(3): 724-731.
- [11] 孙永清,王佐成,高峰,等. 水与 MOR 分子筛复合环境对布洛芬分子手性转变反应共催化的理论研究 [J]. *复旦学报(自然科学版)*, 2016, 55(6): 739-749.
- SUN Y Q, WANG Z C, GAO F, et al. Theoretical research on the co-catalysis of water and MOR zeolite combined environment on the chiral transition of Ibuprofen molecules [J]. *Journal of Fudan University (Natural Science)*, 2016, 55(6): 739-749.
- [12] LOECKIE L Z, JOHN H N, JAN N M C. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans (Rev) [J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26: 202.
- [13] 姜春旭,王佐成,高峰,等. 水环境下羟自由基致布洛芬分子损伤的机理 [J]. *中山大学学报(自然科学版)*, 2019, 58(5): 119-127.
- JIANG C X, WANG Z C, GAO F, et al. Mechanism of ibuprofen molecule damage induced by hydroxyl radical in water environment [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2019, 58(5): 119-127.
- [14] CHAI J D A, MARTIN H G. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections [J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2008, 10, 6615 - 6620. DOI: 10.1039/B810189B.
- [15] ALEKSANDR V, MARENICE C J, CRAMER, et al. 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]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2009, 113(18): 6378 - 6396. DOI: 10.1021/jp810292n.
- [16] 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. DOI: 10.1063/1.437698.
- [17] ISHIDA K, MOROKUMA K, KOMORNICKI A. The intrinsic reaction coordinate. An ab initio calculation for $\text{HNC} \rightarrow \text{HCN}$ and $\text{H}^- + \text{CH}_4 \rightarrow \text{CH}_4 + \text{H}^-$ [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 1977, 66(5): 2153-2156. DOI: 10.1063/1.434152.
- [18] BINKLEY J S, POPLA J A. Moeller-Plesset theory for atomic ground state energies [J]. *International Journal of Quantum Chemistry*, 1975, 9(2): 229-236. DOI: 10.1002/qua.560090204.
- [19] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 09. Revision E. 01 [CP]. Pittsburgh U S A: Gaussian, Inc, Wallingford CT, 2016.

(责任编辑 张 冰)