

白藜芦醇及其衍生物抗氧化活性的密度泛函理论研究

裴玲, 卞贺

滨州学院化学工程系, 滨州市材料化学重点实验室, 滨州 256603

摘要: 采用量子化学密度泛函理论(DFT)计算方法, 在 B3LYP/6-311G(d,p) 水平下对白藜芦醇及其衍生物(a-h)进行了优化, 在优化构型的基础上采用 B3LYP/6-311 + + G(2d,2p)进行了单点能计算。通过该类化合物酚羟基键解离焓(BDE)、电离势(IP)、质子解离焓(PDE)、质子亲和势(PA)和电子转移焓(ETE)等参数对9种物质的抗氧化机理(抽氢反应机理、逐步电子转移质子转移和质子优先损失电子转移机理)进行了研究。结果表明, 不同位置酚羟基的活性不同, B环C4'位酚羟基的活性最强。对于不同的抗氧化机理, 不同的物质表现出了不同的抗氧化活性, 抽氢反应机理表明各物质的抗氧化性顺序为 $Res > e > a > b \approx d \approx g > f \approx h > c$, 逐步电子转移质子转移机理表明各物质的抗氧化性 $Res > e > h \approx a > f > d > b > g > c$, 质子优先损失电子转移机理表明各物质的抗氧化性顺序为 $d > Res > e > f > h > a > b > g > c$ 。

关键词: 抗氧化性; 密度泛函理论; 键解离焓; 电离势

中图分类号: O641

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.7.004

Density Functional Theory Study on the Antioxidative Activity of Resveratrol and its Derivatives

PEI Ling, BIAN He

Department of Chemical Engineering, Binzhou University, Binzhou Key Laboratory of Material Chemistry, Binzhou 256603, Shandong Province, China

Abstract: In this paper, resveratrol and its derivatives (a-h) were optimized using the density functional theory (DFT) at B3LYP/6-311G(d,p) level of theory and the single point were obtained at B3LYP/6-311 + + G(2d,2p) level on the basis of optimized configuration. The three main working mechanisms, H-atom transfer (HAT), single electron transfer - proton transfer (SET - PT) and sequential proton loss electron transfer (SPLET) have been investigated through parameters O - H bond dissociation enthalpy (BDE), ionization potential (IP), proton dissociation enthalpy (PDE), proton affinity (PA), electron transfer enthalpy (ETE), and so on. The results show that the OH on different positions has different activity. The C4' -OH of B ring has the strongest activity. For different antioxidant mechanisms the materials show different antioxidant activities. In the HAT mechanism the order of antioxidant efficiencies is $Res > e > a > b \approx d \approx g > f \approx h > c$, whereas in the SET-PT mechanism the order is $Res > e > h > a > f > d > b > g > c$. The calculations also suggest that in the SPLET mechanism the order is $d > Res > e > f > h > a > b > g > c$.

Key words: antioxidation; density functional theory (DFT); bond dissociation enthalpy; ionization potential

酚类化合物的抗氧化性研究成为近几年研究的热点, 目前主要用实验方法, 如化学荧光法, 但不同的实验方法对同一种抗氧化剂的评价方法十分悬殊, 且实验方法费时费力, 因此, 借助于计算机辅助又发展了用各种理论方法去预测抗氧化活性, 且用理论计算方法评价抗氧化活性的报道也越来越

多^[1-4]。白藜芦醇(resveratrol, 结构式见图1)是一种广泛存在于自然界的具有反式二苯乙烯结构的植物抗毒素^[5], 近年来对其抗氧化性研究较多^[6-8], 实验合成的白藜芦醇衍生物及抗氧化性的实验研究也有报道^[9-10], 但从理论计算它们可能的抗氧化性机理、“结构-抗氧化性关系”的研究不多见, 为缩小实验范围, 提高抗氧化药物的筛选效率, 总结白藜芦醇类似物的结构-抗氧化性关系, 本文在陈波^[11]等人合成的几种白藜芦醇衍生物基础上设计了其他几种衍生物(a-h, 结构式见图1), 采用量子化学计算的方法

收稿日期: 2015-10-30 接受日期: 2016-05-24

基金项目: 山东省自然科学基金联合专项计划项目(ZR2015BL012); 滨州市科技发展计划项目(2014ZC0306)

* 通讯作者 E-mail: Peiling1201@163.com

对其抗氧化活性进行详细的理论分析,希望能更好地阐明白藜芦醇衍生物构效关系及进一步的开发

研究提供理论依据,能指导实验合成。

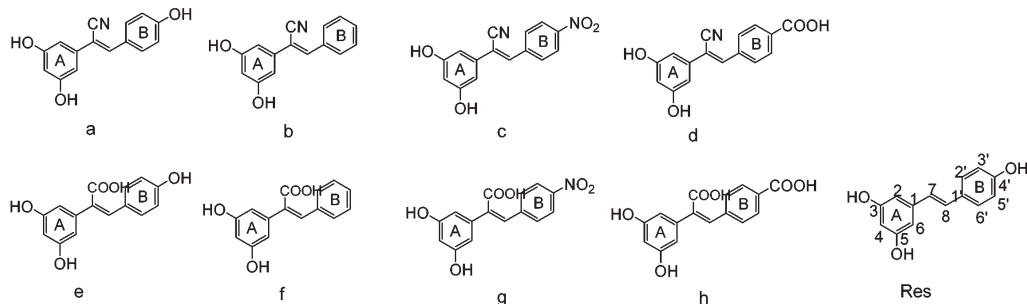


图1 白藜芦醇及其衍生物的结构式

Fig. 1 The chemical structures of resveratrol and its derivatives

1 计算方法

构建白藜芦醇及其衍生物的初始构象后,运用密度泛函 B3LYP 方法,在 6-311G(d,p) 基组的水平下,对 9 种化合物及其脱氢自由基、阴阳离子自由基的几何构型进行优化和能量计算,得到优势构象,频率分析表明无虚频,为势能面上的稳定驻点。在此基础上采取相同的方法在 6-311 + + G(2d,2p) 基组的水平下进行单点能计算。分别从分子的几何构型、各个酚羟基的键解离焓(BDE)、电离势(IP)、质子解离焓(PDE)、质子亲和势(PA)、电子转移焓(ETE)及分子的 HOMO 和 LUMO 结构图、HOMO 和

LUMO 能级及其能级差等方面对几种化合物抗氧化活性进行了详细的讨论。所有的计算通过 Gaussian 03 程序完成^[12]。

2 结果与讨论

2.1 结构优化

白藜芦醇的构效关系研究显示,反式结构的白藜芦醇抗氧化活性明显强于顺式结构,因此,我们运用 B3LYP/6-311G(d,p) 方法对反式结构的白藜芦醇及其衍生物分子进行了优化,得到的分子的主要结构参数见表 1。

表 1 白藜芦醇及其衍生物的主要几何结构参数(单位:埃、度)

Table 1 The geometrical configuration of resveratrol and its derivatives (Angstroms or Degrees)

	Res	a	b	c	d	e	f	g	h
$R_{O(4')-H}$	0.963	0.963	-	-	-	0.963	-	-	-
$R_{O(3)-H}$	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963
$R_{O(5)-H}$	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963	0.963
$D_{2-1-7-8}$	173.72	148.83	148.15	148.68	147.81	141.91	140.89	141.41	140.80
$D_{6-1-7-8}$	6.38	31.00	31.63	31.05	31.94	37.74	38.75	38.47	38.84
$D_{7-8-1'-2'}$	5.05	4.43	6.70	7.49	10.80	28.19	31.00	31.87	30.23
$D_{7-8-1'-6'}$	175.14	145.82	173.70	173.01	169.79	153.21	150.48	150.50	151.32

影响白藜芦醇化合物抗氧化活性的因素中最主要的是羟基化的程度和位置,观测白藜芦醇及其衍生物的结构示意图可以看出,Res、a、e 的结构区别主要在于 C7 位的官能团不一样,b、c、d 与 a 的 C7 位官能团一样,C4' 位的官能团不一样;同样,f、h、g 与 e 的 C7 位官能团一样,C4' 位的官能团不一样。Res、a、e 比其他六种物质的羟基数目要多,且 C4'

活性位有 OH,初步判断三者的抗氧化性强于其他六种物质。

由表 1 所列分子的结构参数可知白藜芦醇及其衍生物分子各酚羟基的键长相等,白藜芦醇的相应二面角比其衍生物要小,A 环与 B 环接近平面,整个分子共轭系大,有利于形成更稳定的共轭结构体系。各衍生物的二面角都比白藜芦醇大,这可能与 C7

位、C4'位的官能团有关,相比较白藜芦醇来说,其他8种物质7位官能团CN、COOH的存在不利于使衍生物生成一定的共轭体系,不利于电子云的扩散及自由基的稳定。因此初步判断9种物质中白藜芦醇的抗氧化性更强一些。

2.2 抽氢反应机理

白藜芦醇属于酚类化合物,酚类化合物的抗氧化机理有两大类,其中之一是清除自由基,目前普遍认为酚类化合物可通过三种反应清除自由基。一步抽氢反应机理可表示为 $R \cdot + ArOH \rightarrow RH + ArO \cdot$ (1)。抗氧化剂(ArOH)与自由基(R)反应,通过OH键的均裂H原子转移到R上。其清除自由基的抗氧化活性取决于羟基付出氢的能力,这主要与分子中羟基的O-H键解离焓(BDE)有关,O-H键解离焓(BDE)值越小,说明O-H键越弱,当与自由基反

表2 白藜芦醇及其衍生物不同位置O-H的键解离焓(单位:kJ·mol⁻¹)

Table 2 The bond dissociation enthalpy (BDE) values of resveratrol and its derivatives

	a	b	c	d	e	f	g	h	Res
3-OH	358.51	359.41	363.06	359.27	355.48	356.52	360.13	357.04	349.88
4'-OH	340.85	-	-	-	337.02	-	-	-	327.57
5-OH	350.31	351.19	354.36	351.31	352.41	352.02	351.93	352.20	352.84

研究表明,给电子取代基降低O-H键BDE,有利于提高抗氧化活性;吸电子取代基升高O-H键BDE,使抗氧化活性降低。抗氧化活性最强的前3位化合物Res、e、a,都是在4位上的羟基有最低的O-H键BDE值,这是因为在其较近的位置无吸电子基团。比较这三种物质,Res无吸电子基团,其O-H键BDE最低,a的7位上的-CN的吸电子能力强于COOH吸电子能力,因此a的O-H键BDE大于e的。其他6种物质只有在3、5位上有OH,3位的OH离吸电子基团-CN、-COOH较近,因此3-OH的BDE要高于5-OH的。

2.3 逐步电子转移质子转移机理

DPPH自由基通常与酚类化合物主要通过抽氢反应机理来进行反应,有些研究^[13]也报道了单电子质子转移机理,尤其是在极性溶剂中,由于溶剂有利于电荷分离,使体系容易付出电子,且极性溶剂分子与抗氧化剂分子之间可以形成分子间氢键,在一定程度上会阻碍抽氢反应的发生,因此倾向于质子转移伴随的电子转移反应(2)。这一类抗氧化剂的两种清除自由基的反应机制为 $R \cdot + ArOH \rightarrow R^- + ArOH^+ \cdot \rightarrow RH + ArO \cdot$,一步是电子从ArOH上失

应时,越容易断裂,抽氢反应越容易进行,相应的抗氧化剂活性越强,BDE的数值根据文献[14]计算。表2列出了各物质不同OH的BDE数值,由表2可以看出,对同一分子解离不同位置酚羟基上质子所需要的能量进行比较,除白藜芦醇外,各物质键解离焓(BDE)顺序为:4'-OH < 5-OH < 3-OH,白藜芦醇顺序为4'-OH < 3-OH < 5-OH。由此可见Res、a、e分子上B环4'位羟基键解离焓最小,最易解离,活性最强。白藜芦醇的5位酚羟基键解离焓最大,活性最弱;其他8种物质的3位酚羟基键解离焓最大,活性最弱。具有多个酚羟基的化合物,其清除自由基活性主要取决于其最低的O-H键解离焓BDE,比较9种物质的最低的BDE顺序是Res < e < a < b ≈ d ≈ g < f ≈ h < c,因此可判断在非极性溶剂中其抗氧化性强弱顺序为Res > e > a > b ≈ d ≈ g > f ≈ h > c。

去生成ArOH⁺阳离子,再一步是质子从ArOH⁺阳离子上转移生成ArO·。对于反应(2)机制,反应速率很大程度上取决于母体分子的付出电子能力,可以用电离势(IP)和质子解离焓(PDE)来表征,它们越低,说明抗氧化剂的活性越强IP和PDE的计算根据文献[14]得到。表3列出了9种物质的IP和PDE值。IP反映分子整体的给电子能力,其影响因素主要决定于体系的共轭程度和取代基的电子效应。如对取代基的电子效应来说,推电子基降低IP,吸电子基升高IP,还与取代基的位置有关。该机制还受溶液pH的影响,pH值升高,酚羟基质子解离增多,有利于降低IP,使清除自由基的活性增强;除此之外,还有溶剂化相应的影响等。本文由于受条件的限制,计算时未考虑溶剂化效应。由于在极性溶剂中影响因素较多,每个化合物的活性与结构的关系难以一一分析,仅归纳出根据IP值得到的在极性溶剂中9种化合物清除自由基的活性顺序。由表3中数据可以看出,Res、e的电离势IP值最低,清除自由基的活性最高,根据IP判断抗氧化活性顺序为Res > e > h ≈ a > f > d > b > g > c。与BDE相比较,IP的大小顺序与BDE的明显不同。这样的

区别可能是由于 BDE 是酚类化合物被其他物质取代的影响,而 IP 反映的是整个分子结构的影响。

通过表 3 还可以看出,PDE 的大小顺序是 Res > e > a > h > f > d > b > g > c,也就是说各物质生成阳离子自由基的难易顺序为 Res > e > a > h > f > d >

表 3 白藜芦醇及其衍生物的电离势和质子解离焓(单位:kJ·mol⁻¹)

Table 3 The ionisation potential (IP) and proton dissociation enthalpy (PDE) values of resveratrol and its derivatives

		a	b	c	d	e	f	g	h	Res
IP		713.25	741.28	783.34	731.42	694.14	721.67	764.84	713.32	673.64
PDE	3-OH	966.99	939.97	901.55	949.68	983.16	956.67	917.11	965.55	998.07
	4'-OH	949.15	-	-	-	964.52	-	-	-	975.57
	5-OH	958.79	931.74	892.85	941.72	980.10	952.18	908.92	960.71	1001.03

2.4 质子优先损失电子转移机理

质子优先损失电子转移机理(3)主要由质子亲和势(PA)和电子转移焓(ETE)来决定,PA和ETE的计算根据文献[14]得到。表4列出了质子亲和势(PA)和电子转移焓(ETE)的数值。PA和ETE越小,表明此物质的抗氧化性越强,通过比较,我们

表 4 白藜芦醇及其衍生物的质子亲和势和电子转移焓(单位:kJ·mol⁻¹)

Table 4 The proton affinities (PA) and electron transfer enthalpies (ETE) values of resveratrol and its derivatives

		a	b	c	d	e	f	g	h	Res
PA	3-OH	1418.06	1413.65	1382.21	1413.14	1426.73	1423.56	1393.47	1419.83	1431.91
	4'-OH	1359.68	-	-	-	1374.93	-	-	-	1398.30
	5-OH	1410.65	1406.14	1373.58	1446.85	1422.45	1419.25	1388.69	1414.97	1432.39
ETE	3-OH	262.27	267.59	302.69	267.96	250.58	254.79	288.51	259.04	239.80
	4'-OH	303.00	-	-	-	283.92	-	-	-	251.10
	5-OH	261.49	266.87	302.61	226.29	251.79	254.60	285.10	259.05	242.28

3 结论

本文用密度泛函理论方法,计算了白藜芦醇及其8种衍生物的O-H的键解离焓(BDE)、电离势(IP)、质子解离焓(PDE)、质子亲和势(PA)和电子转移焓(ETE),以此为理论指标评价了这9种化合物清除自由基的活性。计算结果表明,在非极性溶剂中各化合物清除自由基活性都较好,最低O-H的BDE均低于或接近于单酚的OH的BDE值(361.12 kJ·mol⁻¹),其中Res、e、a清除自由基活性较高,b、d、g、f、h化合物较低,c的最低;在极性溶剂中Res、e的清除自由基活性较高,c化合物最低。从结果可以看出,在非极性溶剂中a比h、f的清除自由基活性高,但在极性溶剂中f、h的却高于a,说明同一化

b > g > c,进而判断其抗氧化活性大小顺序为 Res < e < a < h < f < d < b < g < c,这个顺序类与IP判断的抗氧化活性顺序相反,但由于逐步电子转移质子转移反应第一步为主要反应,据此仍旧得物质的抗氧化活性为 Res > e > h ≈ a > f > d > b > g > c。

可以看出4'-OH的PA比其他物质的3-OH和5-OH的要小,说明4'-OH形成的阴离子比其他阴离子更易形成。最小的PA的顺序为 a < c < e < g < Res < b < d < h < f,整个反应电子转移为主要步骤,据ETE大小判断抗氧化活性顺序为 d > Res > e > f > h > a > b > g > c。

合物在两种不同性质的溶剂中结论不一定相同。而Res、e化合物,特别是Res无论在极性和非极性溶剂中均具有较强的清除自由基活性,揭示白藜芦醇衍生物若存在吸电子基团是不利于其抗氧化性的。

参考文献

- 1 Mazzone G, Malaj N, Russo N, *et al.* Density functional study of the antioxidant activity of some recently synthesized resveratrol analogues. *Food Chemistry*, 2013, 141: 2017-2024.
- 2 Mikulski D, Szelag M, Molski M, *et al.* Quantum-chemical study on the antioxidation mechanisms of trans-resveratrol reactions with free radicals in the gas phase, water and ethanol environment. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 2010, 951: 37-48.