

NGHIÊN CỨU VỀ KHẢ NĂNG CHỐNG OXY HÓA CỦA 5-AMINO-1-NAPHTHOL THEO CƠ CHẾ CHUYỂN NGUYÊN TỬ HYDRO

TRẦN DƯƠNG, ĐINH QUÝ HƯƠNG*

Khoa Hóa, Trường Đại học Sư Phạm, Đại học Huế

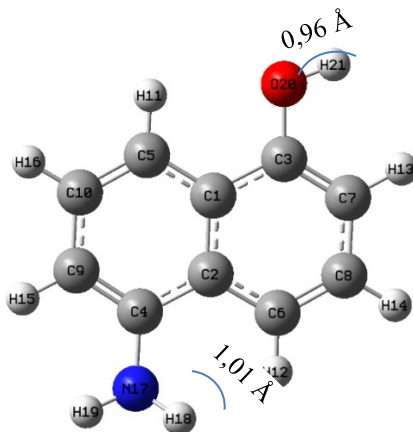
*Email: dinhquyhuong@dhsphue.edu.vn

Tóm tắt: Lý thuyết phiếm hàm mật độ đã được sử dụng để nghiên cứu khả năng chống oxy hóa của 5-amino-1-naphthol ($\text{NH}_2\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OH}$) trong phản ứng với gốc tự do $\text{HOO}^\bullet$. Phản ứng theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro đã được khảo sát ở ba vị trí N17–H18, N17–H19 và O20–H21 ở mức lý thuyết $\omega\text{b97xd/6-311++g(d,p)}$. Kết quả cho thấy rằng O20–H21 được đánh giá là vị trí chuyển hydro được ưu tiên nhất với tốc độ phản ứng là $3,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Phản ứng có giá trị hiệu ứng nhiệt là $-5,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ và năng lượng tự do Gibbs $-6,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Điều này chứng tỏ phản ứng giữa $\text{HOO}^\bullet$ và 5-amino-1-naphthol là quá trình tỏa nhiệt và tự diễn biến.

Từ khóa: 5-amino-1-naphthol, HAT, năng lượng phân ly liên kết, hằng số tốc độ.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, sự nghiên cứu về các chất chống oxy hóa luôn thu hút được sự quan tâm của các nhà khoa học trong và ngoài nước. Các chất chống oxy hóa thường gặp là các hợp chất có năng lượng phân ly liên kết N–H, O–H thấp [1]. Nhiều cơ chế khác nhau như cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT), cơ chế chuyển electron (SET), cơ chế cộng gốc tự do (RAF) có thể được sử dụng để đánh giá khả năng chống oxy hóa của một hợp chất [2].



Hình 1. Cấu trúc tối ưu của 5-amino-1-naphthol

Một số các nghiên cứu về dẫn xuất của naphthalene cho thấy chúng là những hợp chất có khả năng chống oxy hóa, kháng khuẩn mạnh, chống lại nhiều loại mầm bệnh ở người. Năm 2011, Y. Matsushita và các cộng sự đã tách thành công hợp chất 4,8-dihydroxy-5-

methoxy-2-naphthaldehyde (D1) từ thân gỗ của cây Diospyros kaki và metyl hóa nó bằng diazomethane cho hai dẫn xuất là [4-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-(2-oxopropyl)-naphthalene (D2) and 2-glycidyl-4-hydroxy-5,8-dimethoxy naphthalene (D3) [3]. Các hợp chất D1, D2 và D3 đều cho khả năng chống oxy hóa hiệu quả cao. Trong khi D1 thể hiện khả năng bắt gốc tự do DPPH tốt hơn D2 và D3 thì D2 và D3 lại thể hiện khả năng trung hòa ABTS tốt hơn D1.

Năm 2014, hai nhà khoa học là S. Anand Raghunath và K. Nandiboor Mathada đã tổng hợp và đánh giá hoạt tính sinh học của các chất dẫn xuất indole kết hợp aminonaphthol [4]. Cấu trúc của các hợp chất mới được tổng hợp đã được xác nhận bằng phương pháp phân tích nguyên tố, phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C , và dữ liệu phổ khối. Khả năng chống oxy hóa, kháng khuẩn, chống ung thư của các hợp chất này đã được khảo sát. Kết quả cho thấy hợp chất 2-[(5-Chloro-2-phenyl-1H-indol-3-yl)(piperidin-1-yl)methyl]naphthalene-1-ol có khả năng bắt các gốc tự do và khử ion Fe(III) tốt nhất.

Năm 2017, S. Sugahara và nhóm nghiên cứu đã tổng hợp nên 2 dẫn xuất 1-naphthylsulfate và 2-naphthylsulfate để đánh giá và so sánh khả năng chống oxy hóa với 1-naphthol và 2-naphthol [5]. Kết quả cho thấy khả năng chống oxy hóa của 1-naphthyl sulfate thấp hơn 1-naphthol từ 5,60-7,35 lần. Trong khi đó, 2-naphthyl sulfate và 2-naphthol có khả năng bắt gốc tự do mạnh tương đương như nhau. Các kết quả thu được chỉ ra rằng sự xuất hiện của nhóm sulfate không phải lúc nào cũng làm giảm hoạt tính chống oxy hóa của chúng mà hoạt tính chống oxy hóa của các dẫn xuất naphthol còn phụ thuộc vào vị trí sulfate hóa.

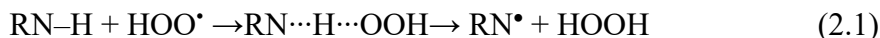
Năm 2021, M. Erdoğan và các cộng sự đã nghiên cứu về khả năng chống oxy hóa của các dẫn xuất mang nhóm thế F, Cl, Br, OMe, và dioxole tại các vị trí khác nhau của các vòng thơm của 1-naphthol [6]. Các dẫn xuất naphthol được tổng hợp theo ba bước, đó là phản ứng cộng furan thông qua phản ứng cộng đóng vòng Diels – Alder, phản ứng thơm hóa xúc tác đồng (II) trifluoromethanesulfonate và phản ứng brom hóa. Khả năng chống oxy hóa của chúng đã được đánh giá bằng các phương pháp ABTS $^{+}$ và DPPH $^{\bullet}$. Kết quả cho thấy một số dẫn xuất của 1-naphthol cho khả năng bắt gốc tự do khá hiệu quả.

Các nghiên cứu trên cho thấy, các dẫn xuất của naphthalene có khả năng chống oxy hóa hiệu quả. 5-amino-1-naphthol là hợp chất có chứa các liên kết N–H và O–H có năng lượng phân ly liên kết thấp, vì vậy hợp chất này được dự đoán sẽ là chất chống oxy hóa tiềm năng để nghiên cứu. Hình 1 biểu diễn hình dạng cấu trúc với một số thông số kích thước của 5-amino-1-naphthol đã được tối ưu hóa ở mức lý thuyết $\omega\text{B97XD/6-311++g(d,p)}$. Đây là phương pháp mang lại độ chính xác cao khi tính các thông số nhiệt hóa học, động học [7]. Các thử nghiệm cho thấy rằng ωB97XD có sự cải tiến so với các hàm mật độ hiệu chỉnh phân tán kinh nghiệm. Chính vì vậy, phương pháp này được sử dụng để nghiên cứu lý thuyết về khả năng chống oxy hóa của 5-amino-1-naphthol.

$\text{HOO}^{\bullet}$ được đánh giá là một trong những gốc peroxy đơn giản nhưng cho các kết quả tính toán các hằng số tốc độ của quá trình bắt gốc tự do khá chính xác [8]. Vì vậy, trong nghiên cứu này gốc $\text{HOO}^{\bullet}$ được lựa chọn làm gốc tự do đại diện để nghiên cứu khả năng chống oxy hóa của 5-amino-1-naphthol thông qua cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT).

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phản ứng theo cơ chế HAT xảy ra như sau [9]:



Trong đó, năng lượng phân ly liên kết được tính theo công thức:

$$\text{BDE}(\text{N-H}) = H(\text{RN}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{RN-H}) \quad (2.2)$$

Các đại lượng nhiệt động đặc trưng cho các cơ chế chống oxy hóa được tính ở 298 K và 1 atm. Trong đó $H(\text{RN-H})$ là entanpi của hợp chất chống oxy hóa, $H(\text{RN}^\bullet)$ là entanpi của gốc tự do chất chống oxy hóa, $H(\text{H}^\bullet)$ là entanpi của gốc tự do hydro [10, 11].

Tổng entanpi H , ở nhiệt độ T được tính bằng biểu thức sau:

$$H = E_{\text{elec}} + \text{ZPE} + \Delta H_{\text{trans}} + \Delta H_{\text{rot}} + \Delta H_{\text{vib}} + RT \quad (2.3)$$

Với ΔH_{trans} , ΔH_{rot} , và ΔH_{vib} lần lượt là sự đóng góp tịnh tiến, quay và dao động đối với entanpi; E_{elec} là tổng năng lượng electron của hệ ở 0 K và ZPE là năng lượng dao động điểm không [12]. Entanpi của e^- trong pha khí được tham khảo từ tài liệu đã tính toán được của J. Rimarčík và các cộng sự [13].

Các hằng số tốc độ phản ứng và năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa theo cơ chế HAT được tính toán bằng phần mềm Eyringpy [14]. Tất cả các tính toán được thực hiện bởi phần mềm Gaussian 16.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

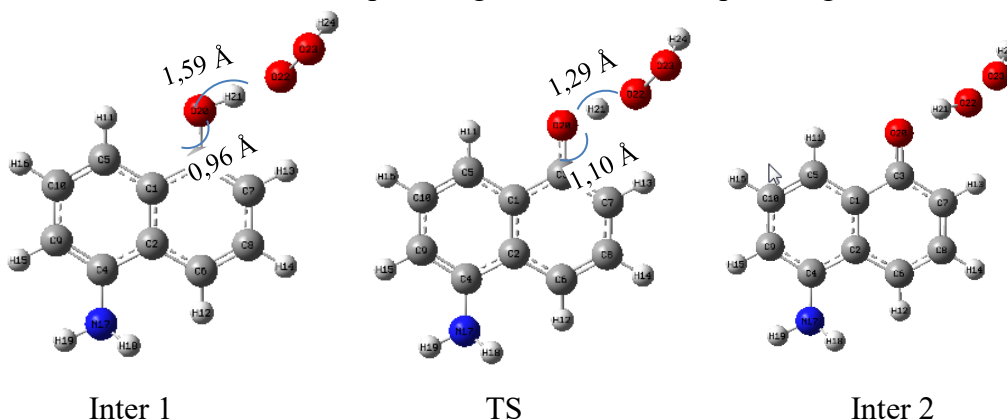
Bảng 1. Giá trị năng lượng phân ly liên kết (BDE), năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa ($\Delta G^\ddagger$), hằng số tốc độ (k) của phản ứng giữa 5-amino-1-naphthol và $\text{HOO}^\bullet$

Vị trí	BDE(kcal.mol ⁻¹)	$\Delta G^\ddagger$ (kcal.mol ⁻¹)	k (M ⁻¹ s ⁻¹)
N17-H18	84,8	13,6	$1,2 \times 10^5$
N17-H19	86,1	15,2	$7,2 \times 10^3$
O20-H21	76,7	13,5	$3,6 \times 10^5$

Khi xét theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT), các giá trị năng lượng phân ly liên kết (BDE) là thông số nhiệt động học quan trọng cần được tính toán [15]. 5-amino-1-naphthol có ba liên kết N-H (N17-H18, N17-H19, O20-H21) dễ bị cắt đứt ứng với năng lượng phân ly liên kết lần lượt là 84,8; 86,1 và 76,7 kcal.mol⁻¹ (Bảng 1) khi tính ở $\omega\text{b97xd}/6\text{-}311\text{++g(d,p)}$. Như vậy O20-H21 được dự đoán là vị trí dễ cho nguyên tử hydro nhất trong phân tử 5-amino-1-naphthol. Nghiên cứu lý thuyết về cơ chế HAT được thực hiện với mục tiêu làm sáng tỏ bản chất của các phức chất phản ứng, trạng thái chuyển tiếp, chất trung gian và các sản phẩm [16].

Theo K. U. Ingold và các cộng sự, một chất có khả năng cho nguyên tử hydro hoàn hảo,

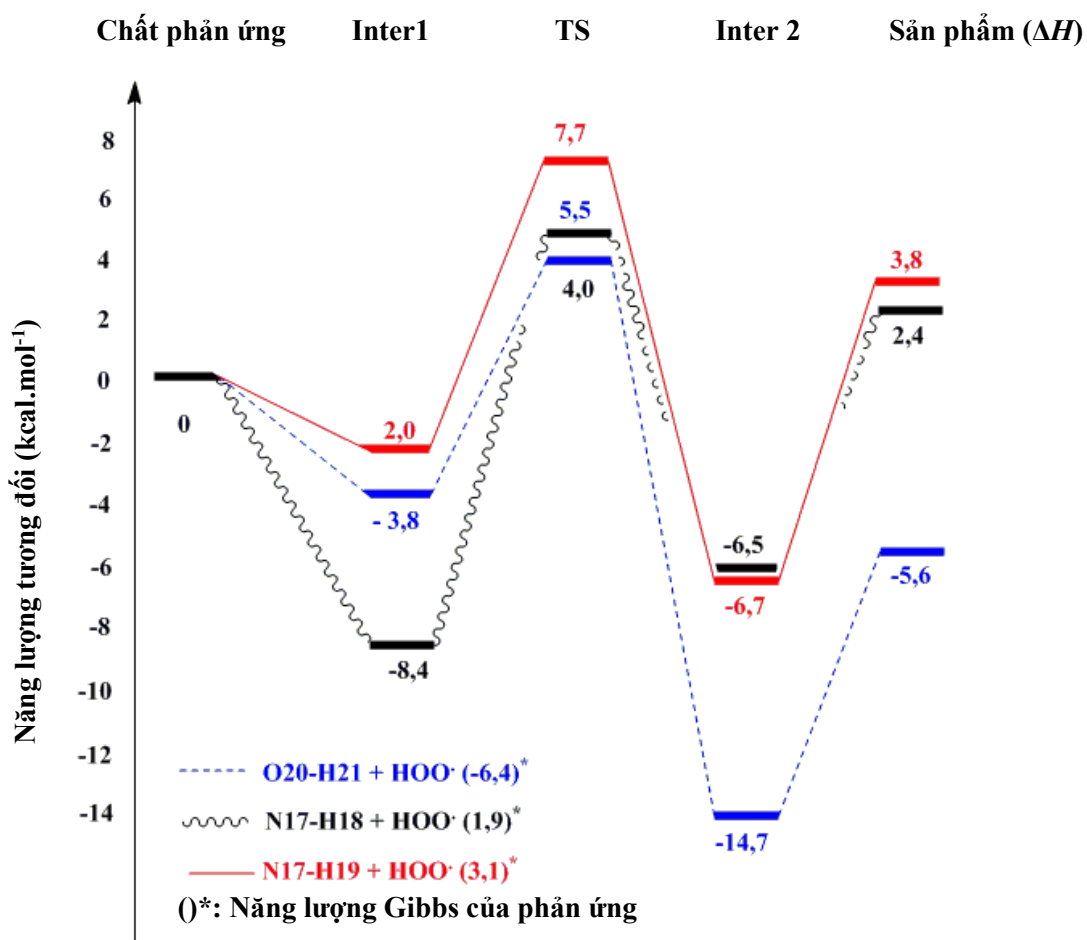
chất đó phải có năng lượng phân ly liên kết thấp và tốc độ phản ứng phải nhanh [17]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành xây dựng bề mặt thế năng và tính hằng số tốc độ cho phản ứng giữa 5-amino-1-naphthol với gốc tự do $\text{HOO}^\bullet$ ở mức lý thuyết $\omega\text{B97xd/6-311++g(d,p)}$. Cấu trúc hình học của tất cả các chất trung gian và trạng thái chuyển tiếp liên quan đến phản ứng của 5-amino-1-naphthol ở vị trí O20–H21 được minh họa trong Hình 2 như là một ví dụ tiêu biểu cho các vị trí phản ứng khác nhau của hợp chất nghiên cứu.



Hình 2. Các trạng thái *Inter 1*, *TS* và *Inter 2* khi 5-amino-1-naphthol phản ứng với $\text{HOO}^\bullet$ tại vị trí O20–H21

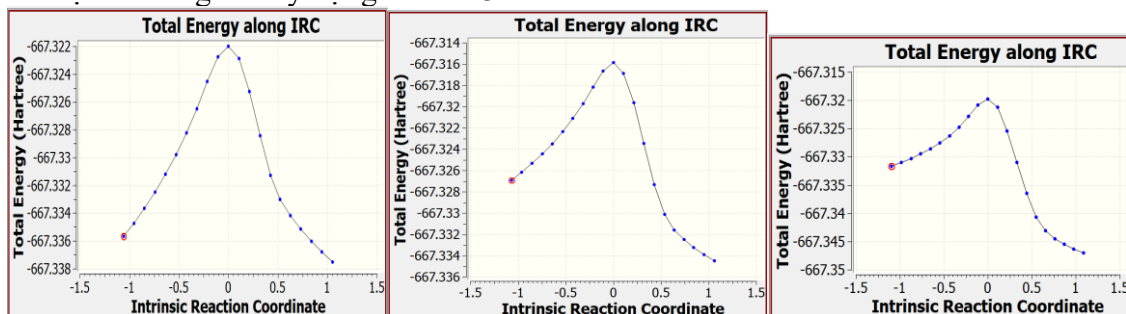
Lúc đầu, 5-amino-1-naphthol và $\text{HOO}^\bullet$ tạo thành chất trung gian 1 (*Inter1*), một liên kết hydro được hình thành giữa nguyên tử O22 của gốc tự do $\text{HOO}^\bullet$ và nguyên tử H21 của 5-amino-1-naphthol với khoảng cách $\text{O22}\cdots\text{H21}$ là 1,59 Å. Khoảng cách này ngắn hơn khi liên kết hóa học được hình thành giữa O22 và H21 thông qua trạng thái chuyển tiếp (*TS*). Ở trạng thái *TS*, khoảng cách $\text{O22}\cdots\text{H21}$ và $\text{H21}\cdots\text{O20}$ lần lượt là 1,29 Å và 1,10 Å. Sau đó, phản ứng tạo thành chất trung gian 2 (*Inter2*) chứa gốc tự do của phân tử 5-amino-1-naphthol và HOOH . H21 di chuyển từ phân tử 5-amino-1-naphthol đến $\text{HOO}^\bullet$ và hình thành liên kết cộng hóa trị giữa nguyên tử H21 và O22 của gốc $\text{HOO}^\bullet$. Các sản phẩm được tạo ra với hiệu ứng nhiệt của phản ứng $\Delta H = -5,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Điều này chứng tỏ phản ứng giữa $\text{HOO}^\bullet$ và 5-amino-1-naphthol là quá trình tỏa nhiệt.

Hình 3 là bề mặt thế năng của 5-amino-1-naphthol khi phản ứng với $\text{HOO}^\bullet$ ở ba vị trí N17–H18, N17–H19 và O20–H21 theo cơ chế HAT. Quan sát Hình 3, các phản ứng bắt đầu với sự hình thành của trạng thái trung gian 1 (*Inter 1*) có mức năng lượng là $-8,4$; $-2,0$ và $-3,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (so với các chất phản ứng) tương ứng với các vị trí N17–H18, N17–H19 và O20–H21. Tiếp đến, các phản ứng vượt qua các trạng thái chuyển tiếp (*TS*) với các hàng rào năng lượng có giá trị lần lượt là 5,5 ; 7,7 và 4,0 kcal.mol^{-1} . Các phức sản phẩm (*Inter2*) được tính toán với các giá trị năng lượng là $-6,5$; $-6,7$; $-14,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ tương ứng với các vị trí N17–H18, N17–H19 và O20–H21. Hiệu ứng nhiệt (ΔH^0) và năng lượng tự do Gibbs (ΔG^0) của các phản ứng giữa 5-amino-1-naphthol và gốc $\text{HOO}^\bullet$ lần lượt có giá trị 2,4 và 1,9 kcal.mol^{-1} ở vị trí N17–H18; 3,8 và 3,1 kcal.mol^{-1} ở vị trí N17–H19; $-5,6$ và $-6,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ở O20–H21 (Hình 3). Các giá trị này một lần nữa khẳng định O20–H21 là vị trí phản ứng có thể xảy ra dễ dàng nhất.



Hình 3. Bề mặt thế năng của phản ứng giữa 5-amino-1-naphthol và gốc HOO• theo cơ chế HAT ở ba vị trí N17-H18, N17-H19 và O20-H21

Các tọa độ phản ứng nội (IRC) của phản ứng giữa 5-amino-1-naphthol và HOO• theo cơ chế HAT cũng được biểu diễn ở Hình 4. Các đường phản ứng này hoàn toàn phù hợp với bề mặt thế năng đã xây dựng ở Hình 3.



Hình 4. Các tọa độ phản ứng nội của phản ứng giữa 5-amino-1-naphthol và HOO• theo cơ chế HAT

Tiếp theo, để đánh giá tốc độ phản ứng của các chất chống oxy hóa khảo sát, năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa ($\Delta G^\ddagger$), hằng số tốc độ (k) của các phản ứng bắt gốc tự do HOO• đã

được tính toán ở mức lý thuyết ω b97xd/6-311++g(d,p) ở 298 K trong pha khí và được trình bày trong Bảng 1. Hằng số tốc độ của 5-amino-1-naphthol có giá trị là $1,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ở N17–H18; $7,2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ở vị trí N17–H19 và $3,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ở vị trí O20–H21. Năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa của 5-amino-1-naphthol cũng có giá trị thấp nhất là $13,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ ở vị trí O20–H21. Điều này cho thấy phản ứng theo cơ chế HAT của 5-amino-1-naphthol diễn ra dễ dàng nhất ở vị trí O20–H21.

3. KẾT LUẬN

Khả năng chống oxy hóa của 5-amino-1-naphthol đã được nghiên cứu ở ba vị trí N17–H18, N17–H19 và O20–H21. Kết quả cho thấy năng lượng phân ly liên kết của O20–H21 có giá trị nhỏ nhất ($76,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$) trong ba vị trí khảo sát. Đây cũng là vị trí có giá trị năng lượng của trạng thái chuyển tiếp nhỏ nhất là $4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ và hằng số tốc độ phản ứng với gốc tự do $\text{HOO}^\bullet$ cao nhất $3,6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Khả năng cho nguyên tử H ở vị trí O20–H21 được đánh giá dễ dàng hơn so với các vị trí của liên kết N–H trong phân tử 5-amino-1-naphthol. Kết quả này có giá trị quan trọng cho việc định hướng các nghiên cứu tiếp theo về khả năng chống oxy hóa của các dẫn xuất của naphthol.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Sư phạm, Đại học Huế trong nhiệm vụ mã số T.22–TN–01.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] E. Klein, V. Lukeš, Z. Cibulková, and J. Polovková (2006). Study of N–H, O–H, and S–H bond dissociation enthalpies and ionization potentials of substituted anilines, phenols, and thiophenols, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol.758, pp. 149-159.
- [2] D. Q. Huong, M. V. Bay, and P. C. Nam (2021). Antioxidant activity of thiourea derivatives: An experimental and theoretical study, *Journal of Molecular Liquids*, vol. 340, pp.117-149.
- [3] Y. Matsushita, I.-C. Jang, T. Imai, K. Fukushima, J.-M. Lee, H.-R. Park, *et al.* (2010). Antioxidant and cytotoxic activities of naphthalene derivatives from *Diospyros kaki*, *Journal of Wood Science*, vol.57, pp.161-165.
- [4] S. Anand Raghunath and K. Nandiboor Mathada, Synthesis and biological evaluation of aminonaphthols incorporated indole derivatives, *Int J Med Chem*, vol.2014, pp.673-206.
- [5] S. Sugahara, K. Fukuhara, Y. Tokunaga, S. Tsutsumi, Y. Ueda, M. Ono, *et al.* (2018). Radical scavenging effects of 1-naphthol, 2-naphthol, and their sulfate-conjugates, *J Toxicol Sci*, vol.43, pp.213-221.
- [6] M. Erdogan, L. Polat Kose, S. Essiz, and I. Gulcin (2021). Synthesis and biological evaluation of some 1-naphthol derivatives as antioxidants, acetylcholinesterase, and carbonic anhydrase inhibitors, *Arch Pharm (Weinheim)*, vol. 354.
- [7] J. D. Chai and M. Head-Gordon (2008). Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections, *Phys Chem Chem Phys*, vol.10, pp.6615-20.
- [8] A. Galano and J. R. Alvarez-Idaboy (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: application to the assessment of primary antioxidant activity, *J Comput Chem*, vol.34, pp.2430-45.

- [9] A. Urbaniak, M. Szeląg, and M. Molski (2013). Theoretical investigation of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid, *Computational and Theoretical Chemistry*, vol.1012, pp.33-40.
- [10] L. Tabrizi, D. Q. Dao, and T. A. Vu (2019). Experimental and theoretical evaluation on the antioxidant activity of a copper(ii) complex based on lidocaine and ibuprofen amide-phenanthroline agents, *RSC Advances*, vol.9, pp.3320-3335.
- [11] N. M. Thong, Q. V. Vo, T. L. Huyen, M. V. Bay, D. Tuan, and P. C. Nam (2019). Theoretical Study for Exploring the Diglycoside Substituent Effect on the Antioxidative Capability of Isorhamnetin Extracted from *Anoectochilus roxburghii*, *ACS Omega*, vol.4, pp.14996-15003.
- [12] E. Klein, V. Lukeš, and M. Ilčin (2007). DFT/B3LYP study of tocopherols and chromans antioxidant action energetics, *Chemical Physics*, vol.336, pp.51-57.
- [13] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, and M. Ilčin (2010). Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, vol.952, pp.25-30.
- [14] E. Dzib, J. L. Cabellos, F. Ortiz-Chi, S. Pan, A. Galano, and G. Merino (2018). Eyringpy: A program for computing rate constants in the gas phase and in solution, *International Journal of Quantum Chemistry*, vol.119, pp.e25686.
- [15] J. S. Wright, E. R. Johnson, and G. A. DiLabio (2001). Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants, *J Am Chem Soc*, vol.123, pp.1173-83.
- [16] K. R. N. Serobatse and M. M. Kabanda (2017). An appraisal of the hydrogen atom transfer mechanism for the reaction between thiourea derivatives and radical: A case-study of dimethylthiourea and diethylthiourea, *Computational and Theoretical Chemistry*, vol.1101, pp.83-95.
- [17] K. U. Ingold and D. A. Pratt (2014). Advances in radical-trapping antioxidant chemistry in the 21st century: a kinetics and mechanisms perspective, *Chem Rev*, vol.114, pp. 9022-46.

Title: RESEARCH ON THE ANTIOXIDANT ABILITY OF 5-AMINO-1-NAPHTHOL BY HYDROGEN ATOM TRANSFER MECHANISM

Abstract: The density functional theory has been used to study the antioxidant capacity of 5-amino-1-naphthol ($\text{NH}_2\text{C}_{10}\text{H}_6\text{OH}$) in reaction with $\text{HOO}^\bullet$ free radical. The hydrogen atom transfer (HAT) reaction mechanism was investigated at three positions N17–H18, N17–H19 and O20–H21 at the theoretical level $\omega\text{b97xd/6-311++g(d,p)}$. The results showed that O20–H21 position was rated the most favored hydrogen transfer position with the highest rate constant of $3.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. The reaction had the enthalpy value of $-5.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ and the Gibbs free energy of $-6.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$. These proved that the reaction between $\text{HOO}^\bullet$ and 5-amino-1-naphthol was an exothermic and spontaneous process.

Keywords: 5-amino-1-naphthol, HAT, bond dissociation energy, rate constant.