

## CƠ CHẾ PHẢN ỨNG CỦA 1-(4-METHOXYPHENYL)-2-SELENOUREA VÀ GỐC TỰ DO HOO· BẰNG TÍNH TOÁN HÓA LƯỢNG TỬ

Đinh Quý Hương<sup>1\*</sup>, Trần Dương<sup>1</sup>, Phạm Cẩm Nam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khoa Hóa, Trường Đại học Sư Phạm, Đại học Huế, 34 Lê Lợi, Huế, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Hóa, Trường Đại học Bách Khoa, Đại học Đà Nẵng, 54 Nguyễn Lương Bằng, Đà Nẵng, Việt Nam

\* Tác giả liên hệ Đinh Quý Hương <quyhuong1804@gmail.com>

(Ngày nhận bài: 10-03-2020; Ngày chấp nhận đăng: 22-07-2020)

**Tóm tắt.** Lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) đã được sử dụng để nghiên cứu khả năng chống oxy hóa của 1-(4-methoxyphenyl)-2-thiourea (CH<sub>3</sub>O-PSeU) trong phản ứng với gốc tự do HOO<sup>•</sup>. Ba cơ chế phản ứng là chuyển nguyên tử hydro (HAT), chuyển electron (SET) và cộng gốc tự do (RAF) và các hằng số tốc độ phản ứng đã được khảo sát và tính toán. Kết quả cho thấy phản ứng chủ yếu xảy ra theo cơ chế HAT. Lượng sản phẩm tạo ra theo cơ chế này chiếm 99,9% tổng sản phẩm. N12-H13 là vị trí phản ứng chuyển nguyên tử hydro ưu tiên nhất với hằng số tốc độ  $4,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .

**Từ khóa:** chất chống oxy hóa, HAT, SET, RAF, năng lượng phân ly liên kết, hằng số tốc độ

## Reaction mechanism of 1-(4-methoxyphenyl)-2-selenourea and HOO<sup>•</sup> from quantum chemical calculation perspectives

Đinh Quý Hương<sup>1\*</sup>, Trần Dương<sup>1</sup>, Phạm Cẩm Nam<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry, University of Education, Hue University, 34 Le Loi St., Hue, Vietnam

<sup>2</sup>Department of Chemistry, University of Science and Technology, The University of Danang, 54 Nguyen Luong Bang St., Danang, Vietnam

\* Correspondence to Dinh Quy Huong <quyhuong1804@gmail.com>

(Received: 10 March 2020; Accepted: 22 July 2020)

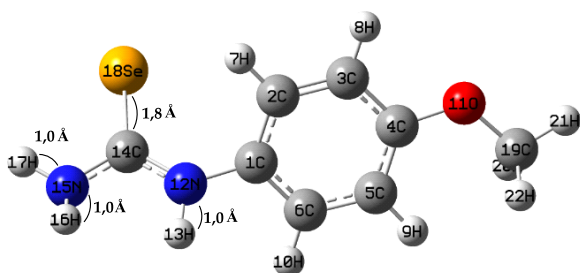
**Abstract.** The density functional theory (DFT) has been used to study the antioxidant capacity of 1-(4-methoxyphenyl)-2-selenourea (CH<sub>3</sub>O-PSeU) in the reaction with HOO<sup>•</sup>. Three reaction mechanisms (hydrogen atom transfer (HAT), single electron transfer (SET), radical adduct formation (RAF)), and reaction rate constants were investigated and calculated. The results show that the HAT mechanism is generally more predominant than the SET and HAT ones. The quantity of products under this mechanism accounts for 99,9% of the total products. N12-H13 is the most favored hydrogen transfer position with the highest rate constant at  $4,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ .

**Keywords:** antioxidant, HAT, SET, RAF, bond dissociation energy, rate constant

## 1 Đặt vấn đề

Sự oxy hóa đóng một vai trò quan trọng trong các quá trình hóa học và đã thu hút sự chú ý của nhiều nhà khoa học trên khắp thế giới [1-3]. Các chất chống oxy hóa có năng lượng phân ly của các liên kết N–H, O–H và S–H thấp thường được quan tâm nghiên cứu [4]. Khả năng chống oxy hóa của một hợp chất nhất định có thể được đánh giá theo 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), v.v. [5-7].

Một nghiên cứu mới đây của chúng tôi cho thấy 1-phenyl-2-selenourea có khả năng chống oxy hóa mạnh hơn 1-phenyl-2-thiourea [8]. Trong số tất cả các dẫn xuất của 1-phenyl-2-selenourea, các dẫn xuất chứa nhóm cho electron ( $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{O}$ ,  $\text{CH}_3$ ) được đánh giá có khả năng chống oxy hóa tốt hơn các dẫn xuất chứa nhóm nhận electron (F, Cl,  $\text{CF}_3$ , CN,  $\text{NO}_2$ ). Mặc dù các dẫn xuất chứa các nhóm thế  $(\text{CH}_3)_2\text{N}$  và  $\text{NH}_2$  có giá trị năng lượng phân ly liên kết nhỏ, nhưng năng lượng ion hóa của chúng lại khá thấp [8]. Điều này khiến cho các hợp chất này dễ dàng phản ứng trực tiếp với phân tử oxy trong không khí ở nhiệt độ phòng tạo thành gốc tự do trước khi thực hiện khả năng chống oxy hóa [9]. Chính vì vậy, chúng tôi lựa chọn 1-(4-methoxyphenyl)-2-selenourea ( $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$ ) làm 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  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  đã được tối ưu hóa ở mức lý thuyết ROB3LYP/6-311++G(2df,2p)//B3LYP/6-311G(d,p).

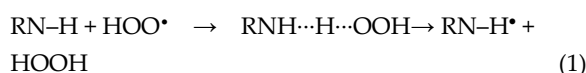


Hình 1. Cấu trúc tối ưu của  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$

$\text{HOO}\cdot$  là gốc peroxy đơn giản nhất và cho kết quả tính các hằng số tốc độ của quá trình bắt gốc tự do khá chính xác [10]. Vì vậy, trong nghiên cứu này,  $\text{HOO}\cdot$  được lựa chọn làm gốc tự do đại diện để nghiên cứu khả năng chống oxy hóa của  $\text{CH}_3\text{O-PseU}$  thông qua ba cơ chế phản ứng là HAT, SET và RAF.

## 2 Phương pháp

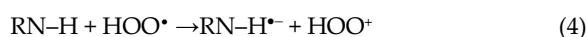
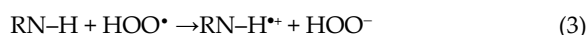
Phản ứng theo cơ chế HAT xảy ra theo phương trình (1) [6, 11]:



Trong đó, năng lượng phân ly liên kết được tính theo công thức (2)

$$\text{BDE}(\text{N-H}) = H(\text{RN}\cdot) + H(\text{H}\cdot) - H(\text{RN-H}) \quad (2)$$

Trong phản ứng chuyển electron (SET) [12], quá trình cho (3) hoặc nhận electron (4) có thể xảy ra



Biến thiên entanpi phản ứng ( $\Delta H^0$ ) và năng lượng tự do Gibbs ( $\Delta G^0$ ) được tính theo các công thức

$$\begin{aligned} \Delta H_{(1)}^0 &= H_{\text{RNH}^{+\cdot}} + H_{\text{HOO}^-} - H_{\text{RNH}} + H_{\text{HOO}\cdot} \\ \Delta G_{(1)}^0 &= G_{\text{RNH}^{+\cdot}} + G_{\text{HOO}^-} - G_{\text{RNH}} + G_{\text{HOO}\cdot} \\ \Delta H_{(2)}^0 &= H_{\text{RNH}^{\cdot-}} + H_{\text{HOO}^+} - H_{\text{RNH}} + H_{\text{HOO}\cdot} \\ \Delta G_{(2)}^0 &= G_{\text{RNH}^{\cdot-}} + G_{\text{HOO}^+} - G_{\text{RNH}} + G_{\text{HOO}\cdot} \end{aligned} \quad (5)$$

Trong cơ chế cộng gốc tự do (RAF) [13], chất chống oxy hóa RNH không cho nguyên tử hydro hay electron, mà nó tạo thành sản phẩm cộng với gốc tự do  $\text{HOO}\cdot$ .



Cơ chế này phụ thuộc vào cấu trúc của chất chống oxy hóa và gốc tự do. Nếu chất chống oxy hóa có nhiều liên kết bội thì khả năng phản ứng

xảy ra theo cơ chế RAF là khá cao. Ngoài ra, tính chất của gốc tự do cũng đóng vai trò quan trọng: các gốc tự do ái electron có tiềm năng lớn để tham gia vào loại phản ứng này.

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;  $H(\text{RNH}^{\bullet+})$  là entanpi của ion dương gốc tự do chất chống oxy hóa;  $H(\text{HOO}^-)$  là entanpi của ion âm  $\text{HOO}^-$ ;  $H(\text{RNH}^{\bullet-})$  là entanpi của ion âm gốc tự do chất chống oxy hóa;  $H(\text{HOO}^{\bullet})$  là entanpi của gốc tự do  $\text{HOO}^{\bullet}$ ;  $H(\text{HOO}^+)$  là entanpi của ion dương  $\text{HOO}^+$ .  $G(\text{RN-H})$  là thế đẳng áp của hợp chất chống oxy hóa;  $G(\text{RNH}^{\bullet+})$  là thế đẳng áp của ion dương gốc tự do chất chống oxy hóa;  $G(\text{HOO}^-)$  là thế đẳng áp của ion âm  $\text{HOO}^-$ ;  $G(\text{RNH}^{\bullet-})$  là thế đẳng áp của ion âm gốc tự do chất chống oxy hóa;  $G(\text{HOO}^{\bullet})$  là thế đẳng áp của gốc tự do  $\text{HOO}^{\bullet}$ ;  $G(\text{HOO}^+)$  là thế đẳng áp của ion dương  $\text{HOO}^+$  [12, 14].

Tổng entanpi  $H$  ở nhiệt độ  $T$  được tính bằng biểu thức (7)

$$H = E_{\text{elec}} + \text{ZPE} + \Delta H_{\text{trans}} + \Delta H_{\text{rot}} + \Delta H_{\text{vib}} + RT \quad (7)$$

trong đó  $\Delta H_{\text{trans}}$ ,  $\Delta H_{\text{rot}}$  và  $\Delta H_{\text{vib}}$  lần lượt là biến thiên entanpi tịnh tiến, quay và dao động;  $E_{\text{elec}}$  là tổng năng lượng electron của hệ ở 0 K và ZPE là năng lượng dao động điểm không [15]. Entanpi của  $e^-$  trong pha khí được tham khảo từ công trình của Rimarčík và cs. [16].

Các hằng số tốc độ phản ứng và năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa theo cơ chế HAT và RAF được tính bằng phần mềm Eyringpy [17]. Theo lý thuyết của Marcus [18, 19], phản ứng chuyển electron (SET) dựa trên sự chuyển đổi của trạng thái chuyển tiếp để xác định hàng rào hoạt hóa chuyển electron ( $\Delta G_{\text{ET}}^{\ddagger}$ ) dựa trên hai thông số nhiệt động học là biến thiên năng lượng tự do của phản ứng ( $\Delta G_{\text{ET}}^0$ ) và năng lượng tái tổ chức hạt nhân ( $\lambda$ ):

$$\Delta G_{\text{ET}}^{\ddagger} = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G_{\text{ET}}^0}{\lambda} \right)^2 \quad (8)$$

Một cách gần đúng,  $\lambda$  được xác định theo công thức (9)

$$\lambda \approx \Delta E_{\text{ET}} - \Delta G_{\text{ET}}^0 \quad (9)$$

trong đó  $\Delta E_{\text{ET}}$  chính là hiệu năng lượng không đoan nhiệt giữa các chất tham gia phản ứng và sản phẩm. Cách tiếp cận này, cũng tương tự với các nghiên cứu của Nelsen và cs., đã sử dụng cho một số lượng lớn các phản ứng tự trao đổi [20].

Các hằng số tốc độ ( $k$ ) được tính trong pha khí bằng cách sử dụng lý thuyết trạng thái chuyển tiếp và trạng thái tiêu chuẩn 1 M [10, 14].

$$k = \sigma \cdot \kappa \cdot \frac{k_{\text{B}} \cdot T}{h} e^{-\frac{\Delta G^{\ddagger}}{RT}} \quad (10)$$

trong đó  $k_{\text{B}}$  là hằng số Boltzmann;  $T$  là nhiệt độ (K);  $h$  là hằng số Planck;  $R$  là hằng số khí;  $\Delta G^{\ddagger}$  là năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa;  $\sigma$  là số đối xứng phản ứng, đại diện cho số lượng đường phản ứng khác nhau nhưng tương đương có thể xảy ra và  $\kappa$  là hệ số liên quan đến sự hiệu chỉnh đường ngầm được tính theo phương pháp của Wigner [21] và Eckart [22].

Nếu phản ứng xảy ra theo nhiều cơ chế khác nhau như HAT, SET và RAF thì tốc độ phản ứng tổng sẽ được tính theo công thức (11) [10]:

$$k_{\text{tot}} = k_{\text{HAT}} + k_{\text{SET}} + k_{\text{RAF}} \quad (11)$$

trong đó  $k_{\text{HAT}}$ ,  $k_{\text{SET}}$  và  $k_{\text{RAF}}$  lần lượt là tốc độ phản ứng xảy ra theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro, cơ chế chuyển electron và cơ chế phản ứng cộng.

$$k_{\text{HAT}} = k_{\text{HAT}(1)} + k_{\text{HAT}(2)} + k_{\text{HAT}(3)} \quad (12)$$

$$k_{\text{SET}} = k_{\text{SET}(1)} + k_{\text{SET}(2)} + k_{\text{SET}(3)} \quad (13)$$

$$k_{\text{RAF}} = k_{\text{RAF}(1)} + k_{\text{RAF}(2)} + k_{\text{RAF}(3)} \quad (14)$$

(1), (2), (3) là các hướng phản ứng khác nhau có thể xảy ra trong mỗi cơ chế phản ứng.

Phần trăm lượng tương đối của sản phẩm ( $\Gamma_i$ ) được tạo ra theo các cơ chế phản ứng khác nhau sẽ được xác định theo công thức (15)

$$\Gamma_i = \frac{k_i}{k_{\text{tot}}} \cdot 100 \quad (15)$$

trong đó  $i$  đại diện cho mỗi cơ chế phản ứng.

Bên cạnh đó, AIM 2000 là phần mềm được sử dụng để phân tích và hiển thị các nguyên tử trong phân tử do Friedrich Biegler-König và Jens Schönbohm thiết kế [23].

### 3 Kết quả và thảo luận

Một số các nghiên cứu gần đây cho thấy mức lý thuyết ROB3LYP/6-311++G(2df,2p)// B3LYP/6-311G(d,p) cho các kết quả nghiên cứu các thông số nhiệt động khá chính xác [24-26]. Tuy nhiên, khi nghiên cứu về mặt động học phản ứng thì nó không được đánh giá cao do yếu tố phân tán không được đưa vào [27]. Phương pháp M05-2X [28] đã được nhiều nhà khoa học sử dụng thành công khi tính toán về động học phản ứng [10, 29, 30]. Chính vì vậy, M05-2X/6-311++G(d,p) sẽ được áp dụng để tính toán động học trong phản ứng giữa  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  và  $\text{HOO}\cdot$ . Tất cả các tính toán được thực hiện trên phần mềm Gaussian 09 [31].

#### 3.1 Cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT)

Khi xét theo cơ chế chuyển nguyên tử hydro, các giá trị năng lượng phân ly liên kết (BDE) là thông số nhiệt động học quan trọng cần được tính [3].  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  có ba liên kết N-H (N12-H13, N15-H16, N15-H17) dễ bị cắt đứt ứng với năng lượng phân ly liên kết lần lượt là 80,7; 87,0 và 91,3 kcal·mol<sup>-1</sup> (Bảng 1) khi tính ở ROB3LYP/6-311++G(2df,2p)//3LYP/6-311G(d,p). Như vậy, N12-H13 được dự đoán là vị trí dễ cho nguyên tử hydro nhất trong phân tử  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$ . Nghiên cứu lý thuyết về cơ chế HAT được thực hiện với

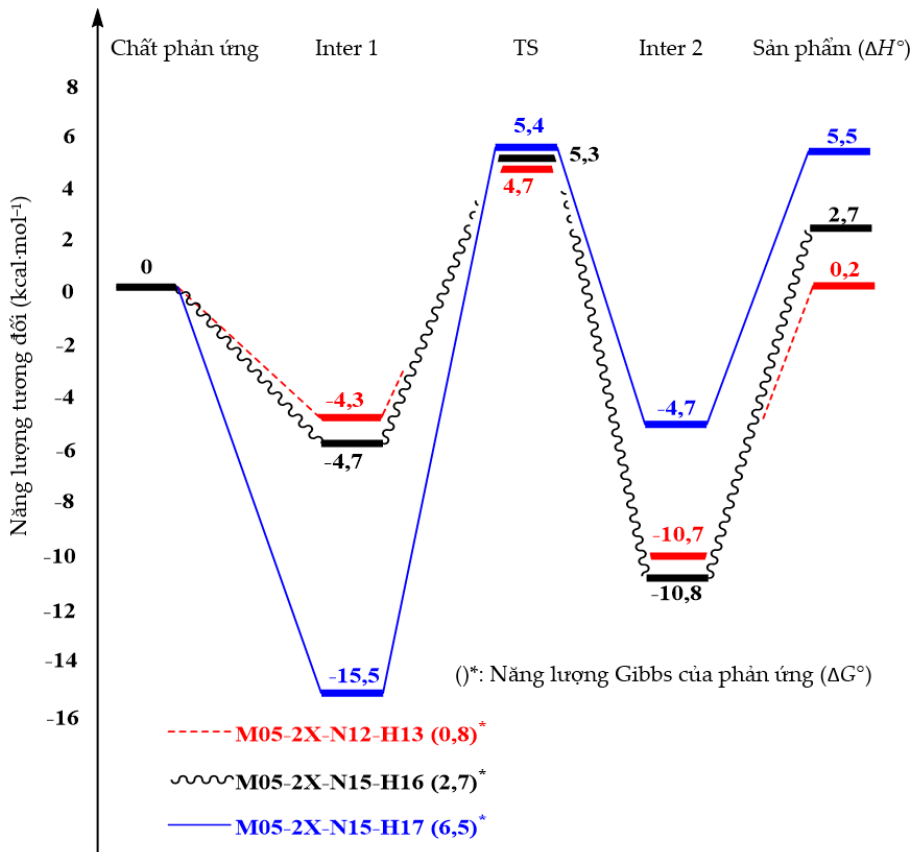
mục tiêu làm sáng tỏ bản chất của các phức chất phản ứng, trạng thái chuyển tiếp, chất trung gian và các sản phẩm [32].

Theo Ingold và cs., một chất có khả năng cho nguyên tử hydro hoàn hảo thì chất đó phải có năng lượng phân ly liên kết thấp và tốc độ phản ứng phải lớn [9]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành xây dựng bề mặt thế năng và tính hằng số tốc độ cho phản ứng giữa  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  với gốc tự do  $\text{HOO}\cdot$  ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p) (Hình 2). Cả ba vị trí N12-H13, N15-H16 và N15-H17 đều được khảo sát.

Hình 2 cho thấy các phản ứng bắt đầu với sự hình thành của trạng thái trung gian 1 (Inter 1) với mức năng lượng là -4,3; -4,7 và -15,5 kcal·mol<sup>-1</sup> (so với các chất phản ứng) tương ứng với các vị trí N12-H13, N15-H16 và N15-H17. 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 4,7; 5,3 và 5,4 kcal·mol<sup>-1</sup>. Rõ ràng, giá trị năng lượng trạng thái chuyển tiếp ở vị trí N12-H13 có giá trị nhỏ nhất. Các phức sản phẩm (Inter 2) được tính toán với các giá trị năng lượng là -10,7; -10,8 và -4,7 kcal·mol<sup>-1</sup> tương ứng với các vị trí N12-H13, N15-H16 và N15-H17. Hiệu ứng nhiệt ( $\Delta H^\circ$ ) và năng lượng tự do Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) của các phản ứng giữa  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  và gốc  $\text{HOO}\cdot$  lần lượt có giá trị 0,2 và 0,8 kcal·mol<sup>-1</sup> ở vị trí N12-H13; 2,7 và 2,7 kcal·mol<sup>-1</sup> ở vị trí N15-H16; 5,5 và 6,5 kcal·mol<sup>-1</sup> ở vị trí N15-H17 (Hình 2). Các giá trị này một lần nữa khẳng định N12-H13 là vị trí phản ứng có thể xảy ra dễ dàng nhất và đây là phản ứng thu nhiệt.

**Bảng 1.** Giá trị năng lượng phân ly liên kết, năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa ( $\Delta G^\ddagger$ ), hệ số hiệu chỉnh hiệu ứng đường ngầm  $\kappa$ , hằng số tốc độ ( $k$ ) của phản ứng giữa  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  và  $\text{HOO}\cdot$  theo cơ chế HAT

Vị trí	BDE (kcal·mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G^\ddagger$ (kcal·mol <sup>-1</sup> )	$\kappa$	$k$ (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	$k_{\text{HAT}}$ (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )
N12-H13	80,7	14,1	21639,9	4,1.10 <sup>6</sup>	
N15-H16	87,0	14,4	29,7	8,4.10 <sup>3</sup>	4,1.10 <sup>6</sup>
N15-H17	91,3	14,6	10,1	1,3.10 <sup>3</sup>	



**Hình 2.** Bề mặt thế năng của phản ứng giữa CH<sub>3</sub>O-PSeU và gốc 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 ( $\Delta G^\ddagger$ ), hệ số hiệu chỉnh đường ngầm  $\kappa$  và hằng số tốc độ ( $k$ ) của các phản ứng bắt gốc tự do HOO• đã được tính ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p) ở 298 K trong pha khí (Bảng 1). Hằng số tốc độ của CH<sub>3</sub>O-PSeU là  $4,1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  ở vị trí N12-H13;  $8,4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  ở vị trí N15-H16 và  $1,3 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  ở vị trí N15-H17. Như vậy, hằng số tốc độ tổng cộng theo cơ chế HAT của CH<sub>3</sub>O-PSeU (tính theo công thức 12) là  $4,1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ . Trong khi đó, Trolox – một chất chống oxy hóa điển hình – có tốc độ phản ứng  $2,74 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  khi tham gia phản ứng chuyển nguyên tử hydro với gốc tự do HOO• [33]. Điều này chứng tỏ CH<sub>3</sub>O-PSeU có khả năng phản ứng với gốc tự do HOO• nhanh gấp 1,5 lần Trolox. Năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa của CH<sub>3</sub>O-PSeU cũng có giá trị thấp nhất ( $14,1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) ở vị trí N12-H13. Ngoài

ra, hệ số hiệu chỉnh hiệu ứng đường ngầm ( $\kappa$ ) cho phản ứng ở vị trí N12-H13 ( $\kappa = 21639,9$ ) gấp 729 lần  $\kappa$  của phản ứng ở vị trí N15-H16 ( $\kappa = 29,7$ ), và lớn gấp 2143 lần  $\kappa$  của phản ứng ở vị trí N15-H17 ( $\kappa = 29,7$ ). Điều này một lần nữa cho thấy phản ứng theo cơ chế HAT của CH<sub>3</sub>O-PSeU diễn ra dễ dàng nhất ở vị trí N12-H13.

### 3.2 Cơ chế chuyển electron

Cơ chế chuyển electron là cơ chế tiếp theo được áp dụng để đánh giá khả năng chống oxy hóa của CH<sub>3</sub>O-PSeU trong pha khí. Các phản ứng cho (16) và nhận (17) electron giữa CH<sub>3</sub>O-PSeU và HOO• có thể xảy ra như sau:



Biến thiên entanpi ( $\Delta H^\circ$ ) và năng lượng tự do Gibbs ( $\Delta G^\circ$ ) ở 298 K của phản ứng cho electron (16) có giá trị lần lượt là  $143,6$  và  $143,3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,

trong khi giá trị này của phản ứng nhận electron (17) là 275,6 và 276,8 kcal·mol<sup>-1</sup> (Bảng 2). Điều này chứng tỏ phản ứng (16) thuận lợi về mặt nhiệt động học hơn phản ứng (17). CH<sub>3</sub>O–PSeU có khuynh hướng dễ cho electron hơn là nhận electron từ gốc tự do HOO•. Tốc độ phản ứng cho electron và nhận electron được tính theo lý thuyết của Marcus [19]. Trong đó ΔE<sub>ET</sub> chính là hiệu năng lượng đoạn nhiệt giữa các chất tham gia phản ứng và sản phẩm

$$\begin{aligned}\Delta E_{ET(1)} &= E_{\text{CH}_3\text{O-PSeU}^{\cdot-}} + E_{\text{HOO}^{\cdot}} - E_{\text{CH}_3\text{O-PSeU}} + E_{\text{HOO}^{\cdot}} \\ \Delta E_{ET(2)} &= E_{\text{CH}_3\text{O-PSeU}^{\cdot-}} + E_{\text{HOO}^{\cdot}} - E_{\text{CH}_3\text{O-PSeU}} + E_{\text{HOO}^{\cdot}}\end{aligned}\quad (18)$$

Với cách tiếp cận này, k<sub>SET</sub> được tính theo công thức (13) và có giá trị 6,8.10<sup>-238</sup> M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup> cho phản ứng cho electron (16) và xấp xỉ bằng 0 cho phản ứng nhận electron (17). Mặc dù phản ứng (16) ưu thế hơn phản ứng (17), nhưng giá trị hằng số tốc độ phản ứng k<sub>SET</sub> là rất nhỏ so với k<sub>HAT</sub>. Điều này đồng nghĩa với cơ chế chuyển electron khi CH<sub>3</sub>O–PSeU phản ứng với HOO• là không đáng kể.

### 3.3 Cơ chế cộng gốc tự do

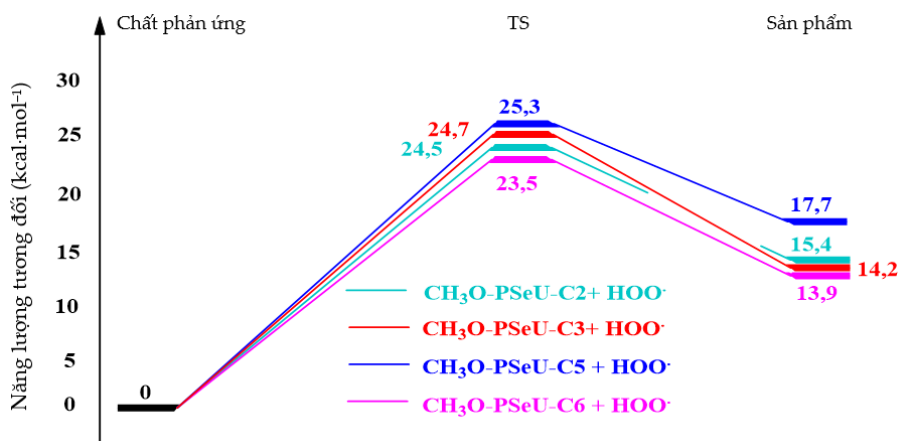
Phân tử CH<sub>3</sub>O–PSeU có các liên kết đôi ở nhân thơm. Đây có thể là các vị trí các gốc tự do dễ dàng tham gia phản ứng cộng (C2, C3, C5 và C6). Trong cơ chế này, phản ứng sẽ bắt đầu từ các chất phản ứng, qua giai đoạn trạng thái chuyển tiếp và tạo thành sản phẩm, không qua các sản phẩm trung gian. Hình 3 là bề mặt thế năng của phản ứng cộng giữa CH<sub>3</sub>O–PSeU và HOO•. Trong bốn vị trí C2, C3, C5 và C6 của nhân thơm trong phân tử, phản ứng ở vị trí C6 có năng lượng trạng thái chuyển tiếp thấp nhất (23,5 kcal·mol<sup>-1</sup>) trong các vị trí tham gia phản ứng. Đây cũng là vị trí có hằng số tốc độ phản ứng lớn nhất với giá trị là 1,4.10<sup>-3</sup> M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup> (Bảng 3). Các vị trí C2, C3, C5 có hằng số tốc độ thấp hơn tương ứng là 2,5.10<sup>-4</sup>; 2,1.10<sup>-4</sup> và 6,0.10<sup>-5</sup> M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>. Năng lượng Gibbs hoạt hóa của phản ứng (ΔG<sup>‡</sup>) tại các vị trí C2, C3, C5 và C6 có giá trị lần lượt là 22,6; 22,8; 23,4 và 21,6 kcal·mol<sup>-1</sup>. Tính theo công thức (14), hằng số tốc độ tổng cộng theo cơ chế phản ứng cộng (k<sub>RAF</sub>) giữa CH<sub>3</sub>O–PSeU và HOO• là 2,0.10<sup>-3</sup> M<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>. Giá trị này nhỏ hơn rất nhiều so với k<sub>HAT</sub>.

**Bảng 2.** Giá trị entanpi, năng lượng tự do Gibbs và hằng số tốc độ của các phản ứng cho, nhận electron giữa CH<sub>3</sub>O–PSeU và HOO•

Phản ứng	ΔH° (kcal·mol <sup>-1</sup> )	ΔG° (kcal·mol <sup>-1</sup> )	k <sub>SET</sub> (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )
Cho electron (16)	143,6	143,3	6,8.10 <sup>-238</sup>
Nhận electron (17)	275,6	276,8	0

**Bảng 3.** Giá trị năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa (ΔG<sup>‡</sup>), hằng số tốc độ (k) theo cơ chế RAF ở 298 K

Phản ứng	ΔG <sup>‡</sup> (kcal·mol <sup>-1</sup> )	k (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )	k <sub>RAF</sub> (M <sup>-1</sup> ·s <sup>-1</sup> )
CH <sub>3</sub> O–PSeU–C2 + HOO•	22,6	2,5.10 <sup>-4</sup>	2,0.10 <sup>-3</sup>
CH <sub>3</sub> O–PSeU–C3 + HOO•	22,8	2,1.10 <sup>-4</sup>	
CH <sub>3</sub> O–PSeU–C5 + HOO•	23,4	6,0.10 <sup>-5</sup>	
CH <sub>3</sub> O–PSeU–C6 + HOO•	21,6	1,4.10 <sup>-3</sup>	



**Hình 3.** Bề mặt thế năng của phản ứng cộng (RAF) giữa CH<sub>3</sub>O-PSeU và HOO•

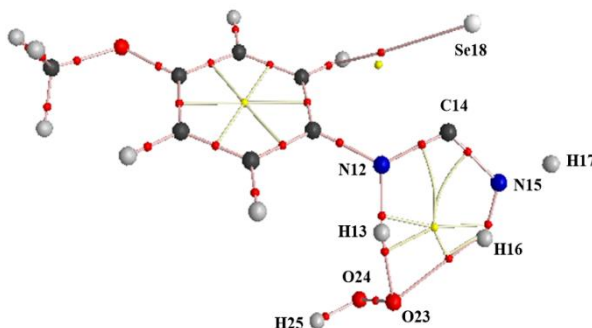
Hàm lượng sản phẩm của từng loại phản ứng giữa CH<sub>3</sub>O-PSeU với HOO• được tính theo công thức (15). Sản phẩm hình thành theo cơ chế HAT chiếm 99,9% so với tổng sản phẩm được tạo ra theo ba cơ chế HAT, SET và RAF. Nói cách khác, phản ứng giữa CH<sub>3</sub>O-PSeU và HOO• theo cơ chế SET và RAF xảy ra không đáng kể so với cơ chế HAT. Vị trí N12-H13 được đánh giá là vị trí dễ cắt đứt hydro cũng như phản ứng với tốc độ lớn nhất trong phân tử CH<sub>3</sub>O-PSeU.

### 3.1. Phân tích nguyên tử trong phân tử

Trong số tất cả các vị trí N-H của CH<sub>3</sub>O-PSeU khi tham gia phản ứng HAT với gốc tự do, vị trí N12-H13 được đánh giá là có khả năng phản ứng cao nhất. Do đó, phản ứng tại vị trí này được chọn để phân tích AIM và hiệu chi tiết hơn về

các liên kết mới khi hợp chất này tiếp cận với gốc tự do HOO• [34, 35].

Dựa vào Hình 4, có thể quan sát thấy trạng thái chuyển tiếp được tăng cường nhờ các tương tác hydro H...O. Khoảng cách của các tương tác H13...O23 và O23...H16 nằm trong khoảng 1,315–2,044 Å (Bảng 4); chúng nhỏ hơn tổng bán kính van der Waals của các nguyên tử đang xét (2,72 Å). Điều này chứng tỏ sự tồn tại của các tương tác liên phân tử trong cấu trúc ở trạng thái chuyển tiếp này. Sự có mặt của các điểm tới hạn liên kết được biểu thị bằng các quả bóng nhỏ màu đỏ trên Hình 4. Ngoài ra, có một điểm tới hạn vòng với quả bóng nhỏ màu vàng được bao quanh bằng vòng tròn màu đỏ. Điều này cho thấy phản ứng của CH<sub>3</sub>O-PSeU và HOO• dẫn đến sự hình thành cấu trúc vòng sáu cạnh.



**Hình 4.** Dạng hình học của trạng thái chuyển tiếp hình thành từ CH<sub>3</sub>O-PSeU khi tiếp cận với HOO•

**Bảng 4.** Các thông số tại các điểm tới hạn trong tương tác nội phân tử của trạng thái chuyển tiếp hình thành giữa  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  và  $\text{HOO}^\bullet$ 

Tương tác	$R$ (Å)	$\rho(r)$ ( $\text{e}\cdot\text{au}^{-3}$ )	$\nabla^2\rho(r)$ ( $\text{e}\cdot\text{au}^{-5}$ )	$G(r)/ V(r) $	$H(r)$ (hartrees $\cdot\text{au}^{-3}$ )	$E_{\text{HB}}$ (kcal $\cdot\text{mol}^{-1}$ )
N12...H13	1,165	0,226	-0,760	0,213	-0,260	-103,764
H13...O23	1,315	0,137	0,007	0,501	-0,089	-55,015
O23...O24	1,410	0,308	0,020	0,506	-0,228	-144,569
O23...H16	2,044	0,023	0,081	1,098	0,002	-5,299
N15...H16	1,019	0,336	-1,853	0,092	-0,515	-178,050

Giá trị của mật độ electron ( $\rho(r)$ ) tại điểm tới hạn của tương tác O23...H16 thấp ( $0,0231 \text{ e}\cdot\text{au}^{-3}$ ), trong khi giá trị Laplacian của nó ( $\nabla^2(\rho(r))$ ) là dương và tỷ lệ ( $G(r)/|V(r)|$ ) lớn hơn 1. Điều này cho thấy tương tác O23...H16 ở trạng thái chuyển tiếp không có bản chất cộng hóa trị (nó có thể là liên kết hydro hoặc tương tác van der Waals). Ngược lại, tương tác N12...H13 có thể được coi là cộng hóa trị do các giá trị âm của  $\nabla^2\rho(r)$  và  $H(r)$ , đồng thời  $G(r)/|V(r)| < 1$ . Giá trị  $\nabla^2(\rho(r))$  của các tương tác H13...O23 và O23...O24 là dương, nhưng  $H(r) \leq 0$  và  $0,5 < G(r)/|V(r)| < 1$  nên bản chất của chúng có thể được xem như là một phần cộng hóa trị. Mật độ electron và giá trị năng lượng liên kết tại BCP ( $E_{\text{HB}}$ ) của tương tác H13...O23 lớn hơn nhiều so với của tương tác O23...H16, chứng tỏ rằng tương tác H13...O23 đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường trạng thái chuyển tiếp. Kết quả này khá tương đồng với việc phân tích AIM cho hợp chất  $(\text{CH}_3)_2\text{N-PSeU}$  của Hương và cs. [8]. Ngoài ra, năng lượng liên kết tại BCP của tương tác N15...H16 lớn hơn nhiều so với giá trị này của N12...H13; điều này khẳng định liên kết N12...H13 dễ bị cắt đứt hơn.

#### 4 Kết luận

Phản ứng của  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  và gốc tự do  $\text{HOO}^\bullet$  đã được nghiên cứu thông qua ba cơ chế phản ứng là HAT, SET và RAF. Kết quả cho thấy

hằng số tốc độ phản ứng của  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  đạt giá trị cao nhất là  $4,39 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  tại vị trí N12-H13 khi khảo sát theo cơ chế HAT. Còn khi xét theo cơ chế SET,  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  có khuynh hướng cho electron dễ dàng hơn nhận electron. Tuy nhiên, phản ứng này hầu như không xảy ra do  $k_{\text{SET}}$  quá nhỏ. Bên cạnh đó, phản ứng theo cơ chế RAF của  $\text{CH}_3\text{O-PSeU}$  cũng được đánh giá ở tại bốn vị trí của nhân thơm. Trong đó, phản ứng tại C2 có hằng số tốc độ phản ứng lớn nhất  $3,31 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ . Tuy nhiên, so với phản ứng theo cơ chế HAT, sản phẩm hình thành theo RAF không đáng kể. Hàm lượng sản phẩm tạo ra theo cơ chế HAT chiếm 99,99% so với tổng sản phẩm được tạo ra theo ba cơ chế HAT, SET và RAF.

#### Tài liệu tham khảo

1. Battin EE, Brumaghim JL. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys.* 2009;55(1):1-23.
2. Polovka M, Brezova V, Stasko A. Antioxidant properties of tea investigated by EPR spectroscopy. *Biophys Chem.* 2003;106(1):39-56.
3. Wright JS, Johnson ER, DiLabio GA. Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society.* 2001;123(6):1173-83.



4. Klein E, Lukeš V, Cibulková Z, Polovková J. Study of N–H, O–H, and S–H bond dissociation enthalpies and ionization potentials of substituted anilines, phenols, and thiophenols. *J Mol Struct.* 2006; 758(2):149-59.
5. Mayer JM, Hrovat DA, Thomas JL, Borden WT. Proton-Coupled Electron Transfer versus Hydrogen Atom Transfer in Benzyl/Toluene, Methoxyl/Methanol, and Phenoxy/Phenol Self-Exchange Reactions. *Journal of the American Chemical Society.* 2002;124(37):11142-7.
6. Urbaniak A, Szelağ M, Molski M. Theoretical investigation of stereochemistry and solvent influence on antioxidant activity of ferulic acid. *Computational and Theoretical Chemistry.* 2013; 1012:33-40.
7. Musialik M, Litwinienko G. Scavenging of dpph• Radicals by Vitamin E Is Accelerated by Its Partial Ionization: The Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer. *Org Lett.* 2005;7(22):4951-4.
8. Huong DQ, Duong T, Nam PC. An experimental and computational study of antioxidant activity of N-phenylthiourea and N-phenylselenourea analogues. *Vietnam J Chem.* 2019;57(4):469-79.
9. Ingold KU, Pratt DA. Advances in radical-trapping antioxidant chemistry in the 21st century: a kinetics and mechanisms perspective. *Chem Rev.* 2014; 114(18):9022-46.
10. Galano A, Alvarez-Idaboy JR. A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: application to the assessment of primary antioxidant activity. *J Comput Chem.* 2013;34(28):2430-45.
11. Thong NM, Quang DT, Bui TNH, Dao DQ, Nam PC. Antioxidant properties of xanthenes extracted from the pericarp of *Garcinia mangostana* (Mangosteen): A theoretical study. *Chem Phys Lett.* 2015;625:30-5.
12. Tabrizi L, Dao DQ, Vu TA. Experimental and theoretical evaluation on the antioxidant activity of a copper(ii) complex based on lidocaine and ibuprofen amide-phenanthroline agents. *RSC Advances.* 2019;9(6):3320-35.
13. Shang Y, Zhou H, Li X, Zhou J, Chen K. Theoretical studies on the antioxidant activity of viniferifuran. *New J Chem.* 2019;43(39):15736-42.
14. Thong NM, Vo VQ, Huyen TL, Bay MV, Tuan D, Nam PC. Theoretical Study for Exploring the Diglycoside Substituent Effect on the Antioxidative Capability of Isorhamnetin Extracted from *Anoectochilus roxburghii*. *ACS omega.* 2019; 4(12):14996-5003.
15. Klein E, Lukeš V, Ilčin M. DFT/B3LYP study of tocopherols and chromans antioxidant action energetics. *Chemical Physics.* 2007;336(1):51-7.
16. Rimarčík J, Lukeš V, Klein E, Ilčin M. Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine. *J Mol Struct.* 2010;952(1):25-30.
17. Dzib E, Cabellos JL, Ortíz-Chi F, Pan S, Galano A, Merino G. Eyringpy: A program for computing rate constants in the gas phase and in solution. *Int J Quantum Chem.* 2018;119(2):1-10.
18. Marcus RA. Chemical and Electrochemical Electron-Transfer Theory. *Annu Rev Phys Chem.* 1964;15(1):155-96.
19. Marcus RA. Electron transfer reactions in chemistry. Theory and experiment. *Reviews of Modern Physics.* 1993;65(3):599-610.
20. Nelsen SF, Weaver MN, Luo Y, Pladziejewicz JR, Ausman LK, Jentzsch TL, et al. Estimation of electronic coupling for intermolecular electron transfer from cross-reaction data. *The journal of physical chemistry A.* 2006;110(41):11665-76.
21. Wigner E. On the Quantum Correction For Thermodynamic Equilibrium. *Phys Rev.* 1932;40: 749-59.
22. Eckart C. The Penetration of a Potential Barrier by Electrons. *Phys Rev.* 1930;35(11):1303-9.
23. Biegler-König F. Aim2000. *J Comput Chem.* 2001;22(5):545-59.
24. Vo VQ, Nam PC, Bay MV, Thong NM, Nguyen DC, Mechler A. Density functional theory study of the role of benzylic hydrogen atoms in the antioxidant properties of lignans. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-10.
25. Ngo TC, Dao DQ, Thong NM, Nam PC. A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of *Cleistocalyx operculatus*. *The Royal Society of Chemistry.* 2017;7(63):39686-98.
26. Vo VQ, Ho TP, Thao PTT, Nam PC. Substituent effects on antioxidant activity of monosubstituted indole-3-carbinols: A DFT study. *Vietnam J Chem.* 2019;57(6):728-34.
27. Holroyd LF, Van Mourik T. Insufficient description of dispersion in B3LYP and large basis set superposition errors in MP2 calculations can hide

- peptide conformers. *Chem Phys Lett.* 2007;442(1-3):42-6.
28. Zhao Y, Schultz NE, Truhlar DG. Design of Density Functionals by Combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J Chem Theory Comput.* 2006;2(2):364-82.
29. Alberto ME, Russo N, Grand A, Galano A. A physicochemical examination of the free radical scavenging activity of Trolox: mechanism, kinetics and influence of the environment. *Phys Chem Chem Phys.* 2013;15(13):4642-50.
30. Vélez E, Quijano J, Notario R, Pabón E, Murillo J, Leal J, et al. A computational study of stereospecificity in the thermal elimination reaction of menthyl benzoate in the gas phase. *J Phys Org.* 2009;22(10):971-7.
31. Frisch M, Trucks G, Schlegel H, Scuseria G, Robb M, Cheeseman J, et al. *Gaussian 09, rev. A. 02.* 2009.
32. Serobatse KRN, Kabanda MM. An appraisal of the hydrogen atom transfer mechanism for the reaction between thiourea derivatives and  $\bullet\text{OH}$  radical: A case-study of dimethylthiourea and diethylthiourea. *Computational and Theoretical Chemistry.* 2017; 1101:83-95.
33. Vo VQ, Gon TV, Bay MV, Mechler A. Antioxidant Activities of Monosubstituted Indolinonic Hydroxylamines: A Thermodynamic and Kinetic Study. *J Phys Chem B.* 2019;123(50):10672-9.
34. Filarowski A, Majerz I. AIM analysis of intramolecular hydrogen bonding in O-hydroxy aryl Schiff bases. *The journal of physical chemistry A.* 2008;112(14):3119-26.
35. Rozas I, Alkorta I, Elguero J. Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors. *Journal of the American Chemical Society.* 2000;122(45):11154-61.