

## Ảnh hưởng của nhóm thế và vị trí nhóm thế lên hoạt tính chống oxy hóa của Aaptamine theo cơ chế HAT và SET

Influence of substituents and substituting positions on antioxidant activities of Aaptamine via HAT and SET mechanisms

Cao Thị Cẩm Trang<sup>a</sup>, Trương Đình Hiếu<sup>b,c,\*</sup>, Đào Duy Quang<sup>b,d\*</sup>  
Cam Trang Cao Thị<sup>a</sup>, Dinh Hieu Trung<sup>b,c\*</sup>, Duy Quang Dao<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>b</sup>Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Cao, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>c</sup>Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>d</sup>Khoa Môi trường và Công nghệ Hóa, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>a</sup>Department of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 55000, Viet Nam

<sup>b</sup>Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 55000, Viet Nam

<sup>c</sup>Faculty of Natural Sciences, Duy Tan University, Da Nang, 55000, Viet Nam

<sup>d</sup>Department of Environmental and Chemical Engineering, Duy Tan University, Da Nang, 55000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 17/02/2020, ngày phản biện xong: 30/03/2020, ngày chấp nhận đăng: 27/6/2020)

### Tóm tắt

Hoạt tính chống oxy hóa của Aaptamine đã được nghiên cứu bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ thông qua hai cơ chế chống oxy hóa chính: cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT), cơ chế chuyển điện tử (SET). Các thông số nhiệt động học đặc trưng bao gồm năng lượng phân ly liên kết (BDE), năng lượng ion hóa (IP) đã được tính toán ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p) trong nước. Ảnh hưởng của bản chất nhóm thế: -NH<sub>2</sub>; -H; -F; -CCl<sub>3</sub>; -CH<sub>3</sub>; -CF<sub>3</sub>; -Cl; -CN... và vị trí nhóm thế đến hoạt tính chống oxy hóa thông qua cơ chế HAT và SET cũng được khảo sát. Kết quả cho thấy các nhóm thế đẩy điện tử có tác dụng tốt đến giá trị BDE, đặc biệt là nhóm thế -NH<sub>2</sub> làm cho phân tử dễ dàng tách nguyên tử H để tạo thành gốc tự do. Nhóm thế -NH<sub>2</sub> tại vị trí C3 và C7 có ảnh hưởng tốt đến hoạt tính chống oxy hóa của Aaptamine, nó làm giảm đáng kể giá trị BDE, IP. Các kết quả thu được có thể cung cấp thêm thông tin cho việc tổng hợp hợp chất hữu cơ chống oxy hóa mới.

*Từ khóa:* Chất chống oxy hóa; sự mất cân bằng oxy hóa; Aaptamines, DFT.

### Abstract

The antioxidant activity of Aaptamine was studied by using density functional theory (DFT) via two main antioxidant mechanisms: hydrogen atom transfer (HAT) and single electron transfer (SET). The intrinsic thermodynamic parameters including bond dissociation enthalpy (BDE) and adiabatic ionization potential (IP) were calculated in the water at the M05-2X/6-311++G(d,p) level of theory. Influence of substituent nature: -NH<sub>2</sub>; -H; -F; -CCl<sub>3</sub>; -CH<sub>3</sub>; -CF<sub>3</sub>; -Cl; -CN... and substituting positions on antioxidant activities of Aaptamine have also been investigated via HAT and SET mechanisms. The results show that electron donating groups have positive effect to BDE value, especially -NH<sub>2</sub> group, in facilitating the H atom dissociation to form free radicals. The -NH<sub>2</sub> substitutions at the C3 and C7

\*Corresponding Author: Trương Đình Hiếu; Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 55000, Viet Nam; Faculty of Natural Sciences, Duy Tan University, Da Nang, 55000, Viet Nam  
Email: truongdinhhieu@duytan.edu.vn

positions have a good positive effect on the antioxidant activity of Aaptamine in significantly reducing the BDE and IP values. The obtained results may provide additional information for the synthesis of new antioxidant compounds.

**Keywords:** Antioxidant; oxidative stress; Aaptamines; DFT.

## 1. Giới thiệu

Trong cơ thể, các gốc tự do được tạo ra bởi các hệ thống nội sinh khác nhau, và bị ảnh hưởng bởi điều kiện dinh dưỡng, điều kiện sống và môi trường... Nếu không được kiểm soát, các gốc tự do sẽ làm thay đổi cấu trúc và hoạt tính của lipid, protein và ADN. Sự biến đổi này gây ra một số bệnh ở người như: bệnh ung thư, xơ vữa động mạch, suy yếu hệ miễn dịch, dễ bị nhiễm trùng, giảm trí tuệ, teo các cơ quan và phá rách màng tế bào khiến các chất dinh dưỡng thất thoát dẫn đến tế bào không tăng trưởng, nghiêm trọng có thể gây tử vong[1]. Vì vậy, việc bổ sung vào cơ thể các hợp chất chống oxy hóa để làm bất hoạt hoặc loại bỏ các gốc tự do có hại trong cơ thể là rất cần thiết. Việc nghiên cứu tính chất chống oxy hóa của các hợp chất hữu cơ có nguồn gốc từ thiên nhiên đang được quan tâm, đặc biệt là các hợp chất chiết xuất từ biển. Một trong số các hợp chất từ biển có nhiều hoạt tính đáng quan tâm là Aaptamine.

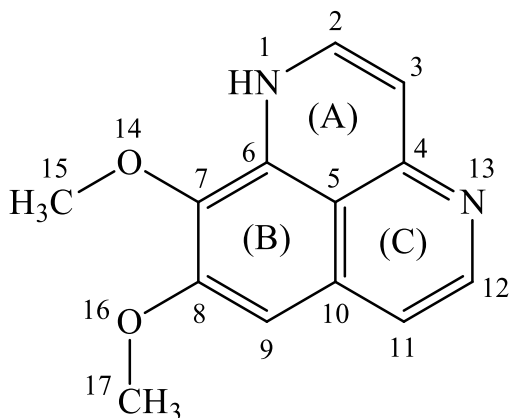
Aaptamine là một loại alkaloid có nguồn gốc từ biển, có chứa khung benzo[de][1,6]naphthyridine. Aaptamine được phân lập từ *Demospongiae*, là lớp bọt biển đa dạng trong ngành Porifera[2]. Aaptamine thể hiện một số hoạt tính sinh học như sau: chống oxy hóa[3], ức chế men[4], chống virus[5], [6], kháng khuẩn, diệt trừ nấm, chống ký sinh trùng[7], [8], đối kháng-adrenergic[9], [10]...

Về hoạt tính chống oxy hóa, Aaptamine và một số dẫn xuất của nó đã được thử nghiệm về khả năng loại bỏ gốc tự do 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) và các gốc hydroxyl (OH) được hình thành trong phản ứng Fenton. Những hợp chất được thử nghiệm (Aaptamine, isoAaptamine, demethylaaptamin) cho thấy

hoạt động chống oxy hóa mạnh mẽ với thử nghiệm 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) tương ứng các giá trị  $IC_{50}$  bằng 5,63; 2,50 và  $1,25\mu\text{m}$  và với hoạt tính quét gốc OH với các giá trị  $IC_{50}$  bằng 5,1; 1,5 và  $1,3\mu\text{m}$ [2]. Takamatsu và cộng sự đã khảo sát khả năng loại bỏ gốc tự do trên tấm sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography – TLC), sử dụng thuốc thử phun gồm dung dịch 0,2% (w/v) của DPPH trong MeOH, tấm được quan sát 30 phút sau khi phun. Các hợp chất hoạt động được quan sát là các đốm vàng trên nền màu tím. Kết quả cho thấy các chất chuyển hóa bọt biển (1S)-(+)-curcuphenol, Aaptamine, isoAaptamine, curcudiol... có khả năng chống oxy hóa mạnh trong thử nghiệm với DPPH nhưng tương đối không hoạt động trong hệ thống 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH) ( $IC_{50}>55\mu\text{m}$ )[3]. Các nghiên cứu trên đã cho thấy khả năng chống oxy hóa tốt của Aaptamine.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) để làm rõ khả năng chống oxy hóa của Aaptamine thông qua hai cơ chế chống oxy hóa thông dụng: cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT) và cơ chế chuyển đơn điện tử (SET). Các thông số nhiệt động học nội tại đặc trưng gồm năng lượng phân ly (đồng ly) liên kết (BDE) và năng lượng ion hóa (IP) sẽ được tính toán. Bên cạnh đó, nhằm cải thiện giá trị BDE và IP, chúng tôi cũng thiết kế cấu trúc một số hợp chất mới bằng cách thay đổi và bổ sung một số nhóm thế tại vị trí C7, C8 và C3 của phân tử Aaptamine (Hình 1). Các nhóm thế bao gồm các nhóm thế đẩy điện tử:  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ; các nhóm thế vừa có khả năng hút điện tử ( $-I$ ) và đẩy điện tử ( $+C$ ):  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{F}$ ; các nhóm thế hút điện tử rất mạnh:  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CN}$ .

Các giá trị thông số nhiệt động học của các dẫn xuất này sẽ được sử dụng để đánh giá sự ảnh hưởng của bản chất nhóm thế đối với khả năng chống oxy hóa của các dẫn xuất Aaptamine. Bên cạnh đó, kết quả thu được sẽ được sử dụng để dự đoán khả năng chống oxy hóa của các dẫn xuất khác của Aaptamine.



Hình 1: Cấu trúc phân tử Aaptamine

## 2. Phương pháp tính toán

Phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (*Density Functional Theory* – DFT) đã được sử dụng để xác định cấu trúc phân tử và các thông số hóa lý đặc trưng cho hoạt tính chống oxy hóa của phân tử Aaptamine cũng như các dẫn xuất. Các tính toán được thực hiện ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p) trong dung môi nước bằng chương trình Gaussian 09 E.01 [11]

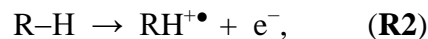
Hai cơ chế chống oxy hóa thông dụng gồm cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT) và cơ chế chuyển đơn nguyên tử (SET) được tính toán để khảo sát khả năng chống oxy hóa của Aaptamine[12], [13]:

Cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT-*Hydrogen Atom Transfer*) là cơ chế chuyển một nguyên tử hydro từ chất chống oxy hóa tiềm năng đến gốc tự do, và quá trình này được đặc trưng bởi năng lượng phân ly liên kết (BDE):



$$\text{BDE}(\text{R-H}) = H(\text{R}^\bullet) + H(\text{H}^\bullet) - H(\text{RH}), \quad (\text{eq. 1})$$

Cơ chế chuyển một điện tử (SET-*Single Electron Transfer*) là cơ chế chuyển một điện tử từ chất chống oxy hóa tiềm năng đến gốc tự do, và quá trình này được đặc trưng bởi thế ion hóa (IP):



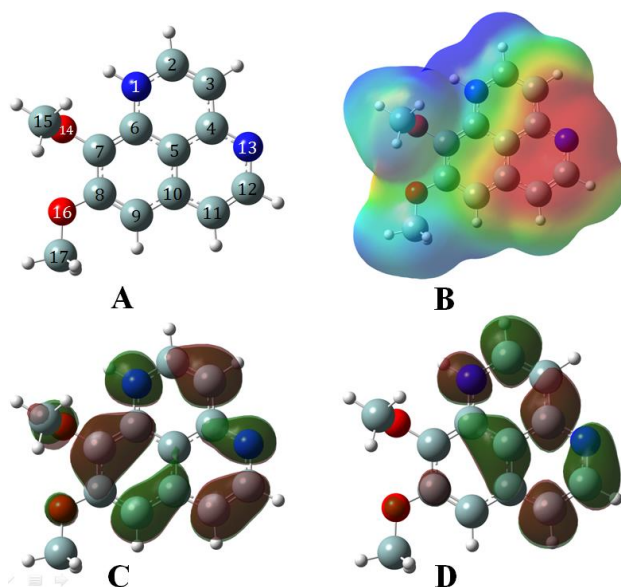
$$\text{IP} = H(\text{RH}^{+\bullet}) + H(e^-) - H(\text{RH}) \quad (\text{eq. 2})$$

Trong đó,  $H(\text{RH})$ ,  $H(\text{R}^\bullet)$  và  $H(\text{H}^\bullet)$  lần lượt là enthalpy của chất chống oxy hóa, gốc tự do (radical) tương ứng và nguyên tử H tính trong cùng điều kiện và phương pháp[12], [13].

## 3. Kết quả và thảo luận

### 3.1. Cấu trúc và tính chất điện tử

Cấu trúc tối ưu hóa của Aaptamine, giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP), và cấu trúc các orbital biên gồm HOMO và LUMO được biểu diễn trong Hình 2.



Hình 2:(A) Cấu trúc tối ưu của Aaptamine, (B) giản đồ bề mặt thế tĩnh điện được xác định trong khoảng giá trị từ -0.05eV–0.05eV, (C) HOMO, (D) LUMO.

Cấu trúc của Aaptamine cho thấy bộ khung benzo[de][1,6]naphthyridine và các nhóm thế liên kết với nó gần như đồng phẳng. Các góc liên kết trong hệ đồng phẳng này có giá trị xấp xỉ  $120^\circ$ , như  $\angle \text{C2-N1-C6} = 121.4^\circ$ ,

$\angle C4-N13-C12 = 117.0^\circ \dots$  Điều này chứng tỏ các nguyên tử C, N thuộc khung benzo đều ở trạng thái lai hóa  $sp^2$ . Trong hệ 3 vòng thơm, các liên kết  $\pi$  ( $C=C$ ) tồn tại xen kẽ với các liên kết  $\sigma$  ( $C-C$ ) và  $\sigma$  ( $C-N$ ), cùng với một cặp điện tử tự do ( $p$ ) của nguyên tử N1 (vuông góc với hệ đồng phẳng benzo và tham gia hiệu ứng liên hợp  $+C$ ) đã tạo hệ liên hợp trong khung benzo. Dựa vào cấu trúc của Aaptamine, có thể nhận thấy rằng, liên kết C7-O14 (*i.e.* 1.380Å) dài hơn liên kết C8-O16 (*i.e.* 1.355Å). Điều này có thể được giải thích rằng nguyên tử O16 (liên kết trực tiếp với nguyên tử C8 thuộc khung benzo) có 2 cặp điện tử tự do, đồng thời cả 2 nguyên tử C17 và O16 đều đồng phẳng với khung benzo với góc liên kết C17-O16-C8 có giá trị bằng  $117.5^\circ$ . Vì vậy, nguyên tử O16 ở trạng thái lai hóa  $sp^2$  và có 1 cặp điện tử tự do vuông góc với hệ đồng phẳng. Trong phân tử Aaptamine, nguyên tử O16 sử dụng cặp điện tử tự do này để tham gia vào hệ liên hợp bằng hiệu ứng liên hợp dương  $p-\pi$  ( $+C$ ) đối với khung benzo thông qua sự xen phủ biên với các orbital  $\pi$  của hệ liên hợp. Kết quả là độ dài liên kết C8-O16 ngắn lại. Ngược lại, nguyên tử O14 dù có 2 cặp điện tử tự do, tuy nhiên hiệu ứng không gian khá lớn của nhóm  $-CH_3$  đối với nhóm  $-OCH_3$  (của nguyên tử O16) và đối với vòng A (N1-C2-C3-C4-C5-C6) đã làm cản trở sự liên hợp của nguyên tử oxy này. Cấu trúc của Aaptamine cho thấy liên kết O-C15 bị lệch ra khỏi mặt phẳng liên hợp với góc nhị diện  $\angle C8-C7-O14-C15$  có giá trị bằng  $81.5^\circ$ . Điều này đã khiến nguyên tử O14 chỉ có hiệu ứng cảm ứng âm ( $-I$ ) đối với khung benzo, trong khi đó hiệu ứng liên hợp dương ( $+C$ ) của nguyên tử O14 đối với khung benzo bị giảm đáng kể. Như vậy, trong phân tử Aaptamine, hệ liên hợp bao gồm khung benzo và nguyên tử O16.

Giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP map, **Hình 2B**) thể hiện sự phân bố điện tích và các tính chất liên quan đến điện tích của phân

tử. Màu đỏ biểu diễn các vùng có điện tích âm nhất, màu xanh dương đại diện cho các vùng có tính điện dương nhất. Kết quả cho thấy vùng có tính điện âm nhất của phân tử Aaptamine được tìm thấy tại các vị trí C11-C12-N13, đây là vùng có khả năng tham gia tương tác với các tác nhân electrophile (ái điện tử). Ngược lại, các vùng có tính điện dương nhất của Aaptamine tìm thấy tại vị trí C2-N1-C6, các vị trí này là vùng dễ bị tấn công bởi các tác nhân nucleophile (ái nhân).

Sự phân bố các orbitals biên HOMO (orbital phân tử bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất) và LUMO (orbital phân tử không bị chiếm chỗ có năng lượng thấp nhất) của Aaptamine cho phép dự đoán vị trí cục bộ trên cấu trúc phân tử có xu hướng cho (vùng có phân bố HOMO) hoặc nhận (vùng có phân bố LUMO) điện tử trong các phản ứng với gốc tự do. Kết quả cho thấy vòng thơm đóng vai trò là trung tâm cho và nhận điện tử. Trong cấu trúc của Aaptamine, vị trí orbital HOMO, LUMO (màu nâu và màu xanh) phân bố chủ yếu ở các liên kết  $\pi$  giàu điện tử như các liên kết đôi  $C=C$  và  $C=O$  cũng như ở các nguyên tử dị tố như O và N có độ âm điện cao. Quan sát **Hình 2C** và **2D**, có thể nhận thấy rằng orbital HOMO của Aaptamine tập trung tại các vị trí N1-C2=C3, C6=C7-C8, C4=N13, C11=C12 và C9=C10. Trong khi đó, các orbital LUMO phân bố chủ yếu ở vị trí N1, C2, C3-C4, N13-C12, C11 và C6-C5-C10-C9.

### 3.2. Tính chất chống oxy hóa theo cơ chế HAT và SET

BDE và IP là hai thông số nhiệt động học chính để đánh giá khả năng chống oxy hóa của Aaptamine thông qua cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT) và cơ chế chuyển một điện tử (SET).

Khi một liên kết A-H có năng lượng phân ly liên kết (BDE) càng bé, liên kết đó càng kém bền và nguyên tử hydro càng dễ tách ra khỏi

phân tử ở trạng thái tự do ( $H^\bullet$ ). Vì vậy, một hợp chất có năng lượng BDE càng thấp thì khả năng chống oxy hóa theo cơ chế HAT càng cao. Năng lượng ion hóa (IP) là năng lượng cần thiết để tách một điện tử từ một nguyên tử hay phân tử ở trạng thái cơ bản. Giá trị IP càng thấp thì khả năng cho điện tử càng dễ dàng, hợp chất càng có nhiều tiềm năng làm chất chống oxy hóa cao theo cơ chế SET.

**Bảng 1:** Năng lượng phân ly liên kết (BDE, kcal/mol) tại các vị trí khác nhau của Aaptamine tính trong nước và ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p). Kết quả được so sánh với giá trị BDE của nerol[13] và  $\alpha$ -terpinene[14].

Liên kết	BDE
<b>N1–H</b>	79,8
<b>C2–H</b>	118,6
<b>C11–H</b>	127,4
<b>C9–H</b>	123,0
<b>C3–H</b>	119,1
<b>C12–H</b>	109,7
<b>C17–H</b>	100,5
<b>C15–H</b>	99,5
<b>Nerol</b>	79,2
<b><math>\alpha</math>-terpinene</b>	76,2

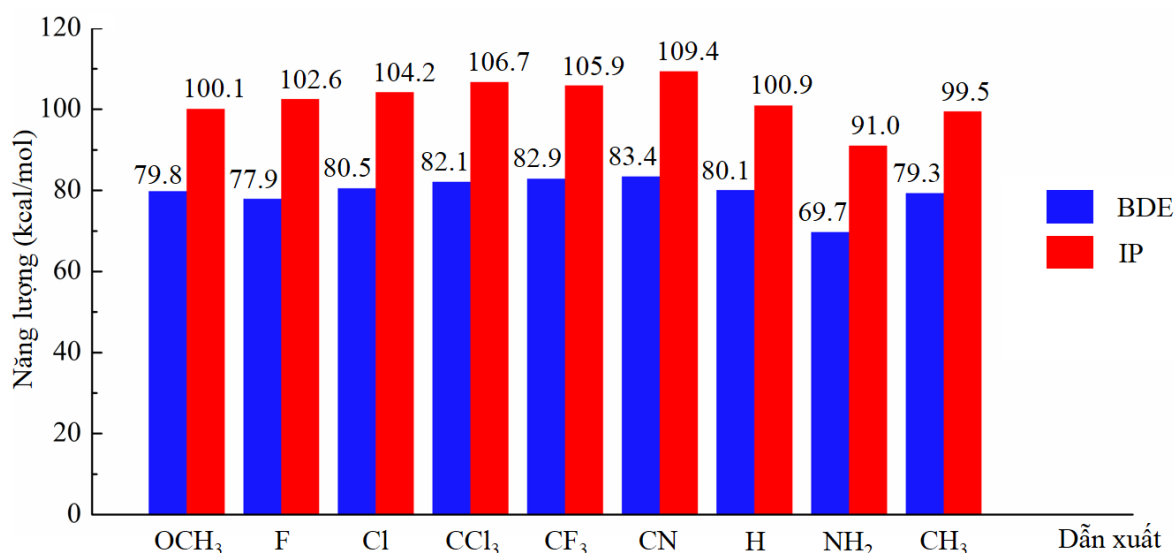
**Bảng 1** liệt kê giá trị BDE(N–H) và BDE(C–H) của Aaptamine tính trong nước. Có thể nhận thấy rằng, trong phân tử Aaptamine, N1–H là vị trí dễ tách H ở dạng nguyên tử nhất với giá trị BDE chỉ 79,8 kcal/mol, thấp hơn các vị trí còn lại từ 19,7 (C15–H) đến 47,6 kcal/mol (C11–H). Điều này có thể được giải thích rằng liên kết N–H là liên kết có độ bền nhiệt động

thấp hơn so với liên kết C–H[15]. Ngoài ra, trong phân tử Aaptamine, nguyên tử N có tham gia vào hệ liên hợp trong khung benzo, đồng thời mật độ điện tử của khung benzo được tăng cường nhờ hiệu ứng +C từ nhóm  $-OCH_3$  (của nguyên tử O16). Các hiệu ứng liên hợp này khiến mật độ điện tử tại nguyên tử N1 tăng lên, đồng thời cấu trúc này cũng làm bền cấu trúc gốc tự do được tạo thành khi tách nguyên tử  $H^\bullet$  từ liên kết N1–H. Điều này đã làm giảm năng lượng phân ly liên kết N1–H. Ngoài ra, các nguyên tử C thuộc hệ liên hợp đều ở trạng thái lai hóa  $sp^2$  nên khả năng hút điện tử cao hơn so với nguyên tử bình thường ở trạng thái lai hóa  $sp^3$  (C15, C17). Có thể thấy giá trị BDE của các liên kết C–H có nguyên tử C ở trạng thái lai hóa  $sp^2$  (C2, C3, C9, C11, C12) có giá trị cao hơn so với trạng thái lai hóa  $sp^3$  (C15, C17) từ 10 đến 28 kcal/mol.

Khi so sánh giá trị BDE(N1–H) với giá trị BDE của 2 chất so sánh là nerol và  $\alpha$ -terpinene, ta thấy khả năng của Aaptamine gần như tương đương với nerol (79,2 kcal/mol) và  $\alpha$ -terpinene (76,2 kcal/mol). Điều này chứng tỏ rằng Aaptamine có khả năng tách H nguyên tử tại vị trí N1–H để tạo thành gốc tự do, qua đó chứng tỏ khả năng chống oxy hóa của Aaptamine.

### 3.3. Khảo sát ảnh hưởng nhóm thế lên khả năng chống oxy hóa thông qua hai cơ chế HAT và SET.

**Hình 3** trình bày giá trị BDE(N1–H) và IP của Aaptamine và các dẫn xuất của Aaptamine được tạo thành khi thay thế nhóm  $-OCH_3$  ở vị trí C7 bằng một số nhóm thế khác nhau. Có thể thấy rằng, giá trị BDE(N1–H) và IP vertical của các dẫn xuất có sự khác biệt đáng kể và phụ thuộc vào bản chất của nhóm thế tại vị trí C7.



**Hình 3:** Giá trị BDE (N1–H) và IP vertical của các hợp chất thu được từ thay thế các nhóm thế khác nhau tại vị trí C7 của phân tử Aaptamine. Tính toán thực hiện trong nước ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p).

Giá trị BDE và IP vertical của các dẫn xuất cho thấy các nhóm có khả năng đẩy điện tử (theo hiệu ứng +C hoặc +I) làm cho liên kết N1–H trở nên kém bền và làm cho phân tử dễ cho điện tử hơn. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử lại làm cho liên kết N1–H trở nên bền vững, khiến cho khả năng tách H nguyên tử tại vị trí N1–H trở nên khó khăn hơn. Trong các dẫn xuất của Aaptamine được nghiên cứu, dẫn xuất chứa nhóm –NH<sub>2</sub> tại vị trí C7 có giá trị BDE thấp nhất (69,7 kcal/mol) và dẫn xuất chứa nhóm thế –CN có giá trị BDE cao nhất (83,4 kcal). Điều này có thể được giải thích bằng mật độ điện tử tại khung benzo[de][1,6]naphthyridine. Các nhóm thế đẩy điện tử, đặc biệt là các nhóm có hiệu ứng +C mạnh như –NH<sub>2</sub>, làm tăng mạnh mật độ điện tích tại hệ vòng thơm. Điều này giảm sự phân cực của liên kết N1–H và tăng mật độ điện tử tại nguyên tử N1, do đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc tách H dạng nguyên tử. Ngoài ra, các nhóm đẩy điện tử còn làm bền hóa cấu trúc gốc tự do tạo thành (là các cấu trúc thiếu hụt điện tử trên nguyên tử N1). Ngược lại, các nhóm hút điện tử làm giảm mật độ điện tử tại hệ vòng thơm và làm phân cực hóa liên kết N1–H, đặc

biệt đối với các nhóm vừa có hiệu ứng –I và –C như –CN. Điều này làm tăng khả năng tách H dạng ion (H<sup>+</sup>) nhưng lại giảm khả năng tách H nguyên tử của liên kết N1–H. Đồng thời góc tự do được tạo thành từ quá trình tách H cũng trở nên kém bền do mật độ điện tử tại hệ vòng thơm giảm. Có thể giải thích tương tự đối với các giá trị IP, nhóm đẩy điện tử làm tăng mật độ điện tích tại khung benzo[de][1,6]naphthyridine đồng thời làm bền hóa cation R<sup>•+</sup>. Do đó, dẫn xuất chứa nhóm thế –NH<sub>2</sub> tại vị trí C7 là nhóm dễ cho điện tích nhất với giá trị IP là 91,0 kcal/mol. Ngược lại, các nhóm thế hút điện tử khiến mật độ điện tích tại hệ liên hợp giảm và khiến các dẫn xuất này có giá trị IP rất cao, đặc biệt là nhóm thế hút điện tử mạnh –CN (giá trị IP cao nhất là 109,4 kcal/mol).

Dựa vào giá trị BDE và IP vertical của các dẫn xuất của Aaptamine, có thể nhận thấy rằng, trong môi trường dung môi nước, khả năng tách hydro nguyên tử (theo cơ chế HAT) của các hợp chất này là ưu tiên hơn so với khả năng tách điện tử (theo cơ chế SET). Giá trị BDE của các dẫn xuất đều thấp hơn so với giá trị IP từ 20,2 đến 26,0 kcal/mol. Do đó, khả năng chống oxy hóa của các dẫn xuất này chủ yếu xảy ra

theo cơ chế HAT. Kết quả trong **Hình 3** cũng cho thấy rằng nhóm thế  $-NH_2$  là nhóm thế tăng cường khả năng chống oxy hóa tốt nhất theo cả hai cơ chế: HAT và SET.

### 3.4. Ảnh hưởng của vị trí nhóm thế

**Bảng 2** giới thiệu giá trị BDE(N1-H) và IP vertical của các cấu trúc thu được khi thay thế nhóm thế  $-OCH_3$  ở vị trí C7, C8 và  $-H$  ở vị trí C3 bằng nhóm thế  $-NH_2$ . Ba vị trí thế này được lựa chọn khảo sát vì đây là các vị trí thường xuất hiện nhóm thế trong các dẫn xuất của Aaptamine có nguồn gốc thiên nhiên chiết xuất từ sản phẩm biển[2].

**Bảng 2:** Năng lượng phân ly liên kết BDE (N1-H) và năng lượng ion hóa IP vertical tính trong nước khi thay nhóm thế  $-NH_2$  vào 3 vị trí C7, C8 và C3 ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p). Đơn vị: kcal/mol.

Vị trí	BDE	IP
C7- $OCH_3$	79,8	100,1
C7- $NH_2$	69,7	91,0
C8- $NH_2$	79,5	98,9
C3- $NH_2$	71,3	89,6

Dựa vào các giá trị năng lượng trong **Bảng 2**, có thể thấy rằng khi thay đổi vị trí nhóm thế  $-NH_2$  vào các vị trí C7, C8, C3, các giá trị BDE(N1-H) và IP vertical đều giảm. Giá trị BDE (N1-H) của các dẫn xuất giảm xuống còn 69,7 (tại C7) đến 79,5 kcal/mol (tại C8) và giá trị IP vertical giảm tương ứng xuống còn 89,6 (tại C3) đến 98,9 kcal/mol (tại C8). Trong các chất nghiên cứu, dẫn xuất chứa nhóm thế  $-NH_2$  tại C7, C3 có giá trị BDE và IP xấp xỉ nhau.

Điều này có thể được giải thích bằng sự tăng cường điện tích và hiệu ứng không gian của các nhóm thế đối với khung benzo[de][1,6]naphthyridine. Đối với sự thay thế nhóm  $-NH_2$  vào vị trí C3, rõ ràng sự thay đổi nguyên tử H bằng nhóm thế

$-NH_2$  có hiệu ứng +C cao đã làm tăng mật độ điện tử đối với hệ 3 vòng thơm và đối với phân tử nên giá trị BDE và IP của dẫn xuất này giảm mạnh. Đối với nhóm  $-OCH_3$  tại vị trí C7, hiệu ứng +C của nhóm thế này đối với khung benzo là rất thấp, trong khi đó hiệu ứng hút điện tử -I lại khá lớn. Khi thay đổi nhóm  $-OCH_3$  này bằng nhóm  $-NH_2$  khiến cho hiệu ứng -I giảm (N có độ âm điện thấp hơn so với oxy). Ngoài ra, kích thước nhóm  $-NH_2$  bé hơn so với nhóm  $-OCH_3$  khiến cho nhóm thế này không bị ảnh hưởng bởi hiệu ứng không gian của vòng A thuộc khung benzo (N1-C2-C3-C4-C5-C6) và có khả năng tham gia vào hệ liên hợp bằng hiệu ứng +C. Kết quả là mật độ điện tử tại khung benzo của dẫn xuất này được tăng cường rất nhiều. Đối với dẫn xuất chứa nhóm thế  $-NH_2$  tại vị trí C8, nhóm thế  $-OCH_3$  tại C8 có hiệu ứng +C đối với khung benzo được thay thế bằng nhóm  $-NH_2$  có hiệu ứng +C cao hơn, vì vậy giá trị BDE và IP chỉ giảm nhẹ, khoảng 1 kcal/mol.

## 5. Kết luận

Trong nghiên cứu này, thông số BDE và IP đặc trưng cho khả năng chống oxy hóa của Aaptamine theo cơ chế HAT và SET đã được tính toán bằng phương pháp DFT ở mức lý thuyết M05-2X/6-311++G(d,p) trong nước. Kết quả thu được giá trị BDE của Aaptamine là 79,8 kcal/mol. Giá trị này tương đương với giá trị BDE của nerol và  $\alpha$ -terpinene. Điều này chứng tỏ rằng Aaptamine có khả năng làm chất chống oxy hóa.

Ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau lên giá trị BDE(N1-H) và IP vertical cũng đã được khảo sát bằng cách thay thế nhóm  $-OCH_3$  tại vị trí C7 bởi các nhóm thế  $-NH_2$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CH_3$ ,  $-H$ ,  $-CN$ ,  $-CCl_3$  và  $-CF_3$ . Kết quả cho thấy, nhóm thế  $-NH_2$  có tác dụng tốt nhất trong việc giảm giá trị BDE(N1-H) (*i.e.* giảm từ 79,8 xuống 69,7 kcal/mol) và giảm giá trị IP (*i.e.* từ 100,1 xuống 91,0 kcal/mol). Ngoài ra, ảnh

hưởng của vị trí nhóm thế đến khả năng chống oxy hóa cũng được nghiên cứu bằng việc thay thế nhóm  $-NH_2$  vào các vị trí C7, C8 và C3. Kết quả thu được, ở vị trí C3 và C7 có giá trị BDE (N1-H) và IP xấp xỉ nhau với giá trị lần lượt là BDE bằng 69,7 và 71,3 kcal; IP bằng 91,0 và 89,6 kcal/mol. Kết quả này có thể cung cấp thêm thông tin trong việc phát triển bán tổng hợp hữu cơ các hợp chất Aaptamine có hoạt tính chống oxy hóa mới.

### Tài liệu tham khảo

- [1]. Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. & Chandra, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn. Rev.* **4**, 118 (2010).
- [2]. Larghi, E. L., Bohn, M. L. & Kaufman, T. S. Aaptamine and related products. Their isolation, chemical syntheses, and biological activity. *Tetrahedron* **65**, 4257–4282 (2009).
- [3]. Takamatsu, S. et al. Marine natural products as novel antioxidant prototypes. *J. Nat. Prod.* **66**, 605–608 (2003).
- [4]. Bobzin, S. C., Yang, S. & Kasten, T. P. LC-NMR: a new tool to expedite the dereplication and identification of natural products. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **25**, 342–345 (2000).
- [5]. de A. Epifanio, R., F. Coutinho, A., Chanas, B., M. L. e Souza, T. & C. P. P. Frugulhetti, I. Anti HSV-1 Alkaloids from a Feeding Deterrent Marine Sponge of the Genus *Aaptos*. *Heterocycles* **57**, 1265 (2002).
- [6]. Souza, T. M. L., Abrantes, J. L., Epifanio, R. D. A., Fontes, C. F. L. & Frugulhetti, I. C. P. P. The alkaloid 4-methylaaptamine isolated from the sponge *Aaptos aaptos* impairs Herpes simplex virus type 1 penetration and immediate-early protein synthesis. *Planta Med.* **73**, 200–205 (2007).
- [7]. Selegim, M. H. R. et al. Antibiotic, cytotoxic and enzyme inhibitory activity of crude extracts from Brazilian marine invertebrates. *Rev. Bras. Farmacogn.* **17**, 287–318 (2007).
- [8]. Diers, J. A. et al. Zebra Mussel Antifouling Activity of the Marine Natural Product Aaptamine and Analogs. *Mar. Biotechnol.* **8**, 366–372 (2006).
- [9]. Ohizumi, Y., Kajiwarra, A., Nakamura, H. & Kobayashi, J.  $\alpha$ -Adrenoceptor blocking action of aaptamine, a novel marine natural product, in vascular smooth muscle. *J. Pharm. Pharmacol.* **36**, 785–786 (1984).
- [10]. Litvinov, V. P., Roman, S. V & Dyachenko, V. D. Pyridopyridines. *Russ. Chem. Rev.* **70**, 299–320 (2001).
- [11]. D. J. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenb, Gaussian 09, Revision E.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [12]. Dao, D. Q., Ngo, T. C., Thong, N. M. & Nam, P. C. Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant? *J. Phys. Chem. B* **121**, 9348–9357 (2017).
- [13]. Ngo, T. C., Dao, D. Q., Nguyen, M. T. & Nam, P. C. A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of *Cleistocalyx operculatus*. *RSC Adv.* **7**, 39686–39698 (2017).
- [14]. Ngo, T. C., Dao, D. Q., Thong, N. M. & Nam, P. C. Insight into the antioxidant properties of non-phenolic terpenoids contained in essential oils extracted from the buds of *Cleistocalyx operculatus*: A DFT study. *RSC Adv.* **6**, 30824–30834 (2016).
- [15]. Feng, Y., Liu, L., Wang, J. T., Zhao, S. W. & Guo, Q. X. Homolytic C-H and N-H Bond Dissociation Energies of Strained Organic Compounds. *J. Org. Chem.* **69**, 3129–3138 (2004).