第 72 卷 第 5 期
2026 年 10 月

武汉大学学报(理学版)
J. Wuhan Univ. (Nat. Sci. Ed.)

Vol. 72 No. 5
Oct. 2026,769~780

DOI: 10.14188/j.1671-8836.2025.0204

水液相下苯丙氨酸镁清除羟基自由基的密度泛函理论研究

赵红迪[1],闫红彦[2],赵　宇[2†],姜春旭[2],王佐成[1],杨　静[3†]

1. 海南科技职业大学 医药学院,海南 海口 571126;
2. 白城师范学院 理论计算中心,吉林 白城 137000;
3. 海南科技职业大学 信息工程学院,海南 海口 571126

收稿日期:2025-11-04
† 通信联系人 E-mail:zhaoyu@bcnu.edu.cn(赵宇);yangjing@hvust.edu.cn(杨静)
基金项目:海南省教育厅科研项目(Hnky2026-57);海南科技职业大学校级科研重点项目(HKKY2025-ZD-01,HKKY2024-TD-19)
第一作者:赵红迪,女,副教授,现从事药物化学研究。E-mail:277324289@qq.com

摘　要:采用密度泛函理论和自洽反应场理论,在MN15/SMD/6-311++G(3df,2pd)//M06-2X/SMD/6-311+G(d,p)双理论水平研究了水液相下苯丙氨酸镁(Phe→Mg^{2+})清除羟基自由基(·OH)的反应机制。Phe→Mg^{2+}与·OH反应有提H、加成和电子转移3个通道,计算表明:在隐性水溶剂作用下,·OH提H反应均为热力学允许过程,能垒为41.2~52.0 kJ/mol;·OH与羧基C的加成反应均为热力学和动力学不允许过程,·OH与苯环C的加成反应为热力学允许过程,能垒为30.5~36.1 kJ/mol,电子转移为热力学和动力学不允许过程;在显性水溶剂的氢键及配位作用下,·OH提H反应均为热力学允许过程,能垒为15.7~25.1 kJ/mol;·OH与C的加成反应均为热力学允许过程,能垒为14.1~22.2 kJ/mol;电子转移过程为热力学和动力学不允许过程。结果表明,水液相下Phe→Mg^{2+}可通过提H和加成反应快速清除羟基自由基。

关　键　词:苯丙氨酸镁;羟基自由基;密度泛函理论;氢键;配位键;自由能垒

中图分类号:O641.12　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1671-8836(2026)05-0769-12

Density Functional Theory Study on Hydroxyl Radical Scavenging by Phenylalanine Magnesium in the Aqueous Phase

ZHAO Hongdi[1], YAN Hongyan[2], ZHAO Yu[2†], JIANG Chunxu[2], WANG Zuocheng[1], YANG Jing[3†]

1. College of Medicine, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, Hainan, China;
2. Theoretical Computing Center, Baicheng Normal University, Baicheng 137000, Jilin, China;
3. College of Information Engineering, Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126, Hainan, China

Abstract: Using density functional theory (DFT) together with the self-consistent reaction field (SCRF) theory, the reaction mechanism of phenylalanine magnesium (Phe→Mg^{2+}) with hydroxyl radical (·OH) in aqueous solution was investigated at the dual-level theory of MN15/SMD/6-311++G(3df,2pd)//M06-2X/SMD/6-311+G(d,p). The reactions between Phe→Mg^{2+} and ·OH proceed through three pathways: hydrogen abstraction, addition, and electron transfer. Computational results show that, under implicit water solvent effect, the H-abstraction reactions by ·OH are all thermodynamically favorable processes, with activation energy barriers ranging from 41.2 to 52.0 kJ/mol. The addition reactions of ·OH with the carboxyl carbon are thermodynamically and kinetically unfavorable, while those with the benzene ring carbons are thermodynamically favorable, with barriers of 30.5-36.1 kJ/mol; the electron transfer process is thermodynamically and kinetically unfavorable. In the presence of explicit solvent water molecules through hydrogen bonding and coordination, the H-abstraction reactions are all thermodynamically favorable processes, with barriers decreasing to 15.7-25.1 kJ/mol, and the addition reactions of ·OH with the ring carbons become thermodynamically favorable, with barriers reduced to 14.1-22.2 kJ/

引用格式:赵红迪,闫红彦,赵宇,等. 水液相下苯丙氨酸镁清除羟基自由基的密度泛函理论研究[J]. 武汉大学学报(理学版),2026,72(5):769-780. DOI:10.14188/j.1671-8836.2025.0204.

ZHAO Hongdi, YAN Hongyan, ZHAO Yu, *et al*. Density Functional Theory Study on Hydroxyl Radical Scavenging by Phenylalanine Magnesium in the Aqueous Phase [J]. *J Wuhan Univ (Nat Sci Ed)*, 2026, 72(5): 769-780. DOI: 10.14188/j.1671-8836.2025.0204(Ch).

mol. Moreover, the electron transfer process is still thermodynamically and kinetically infeasible. These results demonstrate that Phe→Mg^{2+} can rapidly scavenge hydroxyl radicals through both hydrogen abstraction and addition reactions in aqueous solution.

Key words: phenylalanine magnesium; hydroxyl radical; Density Functional Theory (DFT); hydrogen bond; coordination bond; Gibbs free energy barrier

0 引 言

羟基自由基(·OH)攻击DNA和蛋白质等生物大分子可导致痛风、癌症等多种疾病发生[1-2]。吸烟、酗酒、粗暴运动、睡眠不规律、食物中的药物残留以及紫外辐射、电磁辐射均可导致生命体产生·OH并快速转化为其他氧自由基[3-4],选择理想的清除剂清除生命体内的自由基对生命健康具有重要意义。

人们对有机分子及其金属配合物与自由基的反应机理开展了大量研究。文献[5]研究表明,生理环境中,羟脯氨酸(hydroxyproline)与·OH的优势反应为能垒在5.3~11.7 kJ/mol(低于化学反应急速进行的能垒20.1 kJ/mol[6])之间的热力学允许过程,具有极佳的清除·OH的能力。文献[7-8]研究表明,α-丙氨酸(α-Ala)、缬氨酸(Val)与·OH的优势反应分别为能垒12.5~27.8 kJ/mol和24.7~39.8 kJ/mol(均低于化学反应快速进行的能垒40.2 kJ/mol[6])的热力学允许过程,均具有很好的清除·OH的能力。维生素C清除·OH的优势反应是能垒仅1.5 kJ/mol的急速放热反应[9];沙利度胺清除·OH的优势反应是能垒为15.0 kJ/mol的快速放热反应[10];没食子酸甲酯[11]和没食子酸乙酯[12]与·OH的提羟基H均为无势垒放热过程,·OH与C的加成反应绝大多数是能垒为0.3~14.9 kJ/mol和0.1~15.1 kJ/mol的放热过程;生理环境下双α-丙氨酸钾[13]、双α-丙氨酸铜(Ⅱ)[14]、双α-丙氨酸钙[15]、双α-丙氨酸镁[16]与·OH反应是能垒分别为14.0、16.6、13.2和20.1 kJ/mol的急速反应过程,这些化合物均可作为理想的·OH清除剂。

苯丙氨酸镁(phenylalanine magnesium, Phe→Mg^{2+})在生命体内参与合成蛋白质以及酶促反应[17],可为生命体提供Mg^{2+}和苯丙氨酸,用于治疗心律失常、肺炎、冠心病[18-19]以及抑制肿瘤的扩散和转移[20]。考虑到生命体多是水环境,本文对Phe→Mg^{2+}在水液相中与·OH的反应机制进行了研究,旨在为Phe→Mg^{2+}在临床上的应用提供理论依据。

1 研究方法

首先,在B3LYP/6-311+G(d,p)[21-22]理论水平对相关体系结构初步优化,而后采用M06-2X泛函[23],在6-311+G(d,p)[24]基组水平,对310.15 K生命体内水环境中的反应驻点进行优化,过渡态[25]存在一个虚频。对过渡态进行内禀反应坐标(IRC)计算[26]确认其与预期的稳定点衔接。在6-311++G(3df,2pd)[27]基组水平,采用MN15[28]泛函计算单点能,以获得高水平能量。采用自洽反应场理论的SMD模型[29]处理水溶剂效应。体系总自由能由M06-2X/6-311+G(d,p)水平的自由能校正与MN15/6-311++G(3df,2pd)水平的单点能加和计算。

电子转移反应无过渡态,吉布斯自由能垒$\Delta G_{SET}^{\neq}$根据马库斯理论[30-31]计算:

$$\Delta G_{SET}^{\neq}=\frac{\lambda}{4}(1+\Delta G_{SET}/\lambda)^2 \tag{1}$$

$$\lambda=\Delta E_{SET}-\Delta G_{SET} \tag{2}$$

式中:λ为重组能;ΔE_{SET}和ΔG_{SET}分别为产物和反应物的非绝热能变和吉布斯自由能变(以下简称自由能);ΔG_{SET}为标准吉布斯自由能变。

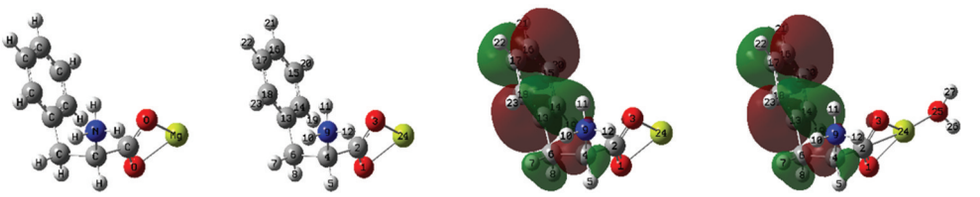
Phe→Mg^{2+}与·OH无相互作用的体系(Phe→Mg^{2+}与·OH相距物理无穷远)记作Phe→Mg^{2+}+OH(·OH在复合物名称中简写为OH),·OH在无穷远处攻击H5记作Phe→Mg^{2+}+OH_H5,·OH攻击H5形成的反应物复合物记作RC_Phe→Mg^{2+}·OH_H5,·OH提取H5形成的产物复合物记作PC_Phe→Mg^{2+}·OH_H5·H_2O(其中P_Phe→Mg^{2+}·OH_H5为产物),·OH提取H5反应的过渡态记作TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H5。·OH在无穷远处攻击C2记作Phe→Mg^{2+}+OH_C2,形成的反应物复合物记作RC_Phe→Mg^{2+}·OH_C2,加合产物记作P_Phe→Mg^{2+}—OH_C2,反应的过渡态记作TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C2。

显性水溶剂效应下,H_2O与Phe→Mg^{2+}配位形成的配合物记作Phe→Mg^{2+}←H_2O,H_2O和OH·H_2O分别攻击Mg^{2+}和H5记作Phe→Mg^{2+}+H_2O+OH·H_2O_H5,形成的反应物复合物记作RC_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H5。其他体系表示法与此相似。

采用Gaussian 16程序计算,键特性数据采用AIM 2000程序计算。

2　结果与讨论

水液相下Phe→Mg^{2+}配合物的稳定构象及HOMO轨道,见图1。Phe→Mg^{2+}在水溶液中与·OH的反应是在水的强极性以及水分子的作用下进行的。为揭示水极性作用以及水极性和水分子共同作用下Phe→Mg^{2+}与·OH的反应机制,本文将讨论在水极性作用(隐性水溶剂效应)下Phe→Mg^{2+}与·OH的反应过程以及在水极性和水分子共同作用(显性水溶剂效应)下Phe→Mg^{2+}与·OH的反应。



(a) 元素符号　(b) 原子序号　(c) Phe→Mg^{2+}(HOMO)　(d) Phe→Mg^{2+}←H_2O(HOMO)

图1　水液相Phe→Mg^{2+}和Phe→Mg^{2+}←H_2O的构象及最高占据分子轨道(HOMO)

Fig. 1　Conformations and highest occupied molecular orbital (HOMO) of Phe→$Mg^{2+}$and Phe→Mg^{2+}←H_2O in the aqueous phase

2.1　隐性水溶剂效应下Phe→Mg^{2+}与·OH的反应

有机分子与自由基反应分为提H、加成和电子转移3个过程。

2.1.1　提H过程

根据Phe→Mg^{2+}的HOMO轨道电子云分布,氨基H的活性最差,本文不予讨论,仅讨论·OH提其他H的过程。·OH提H过程见图2和图S1(见支持信息)。·OH攻击H7、H8和H23形成的反应物复合物经过渡态到产物复合物的历程,提H5的完整历程及其他提H历程见图S1,反应的势能面见图3。正文仅对·OH提H5、H7、H8(能垒均较低)和·OH提H23(能垒最高)的过程进行讨论。

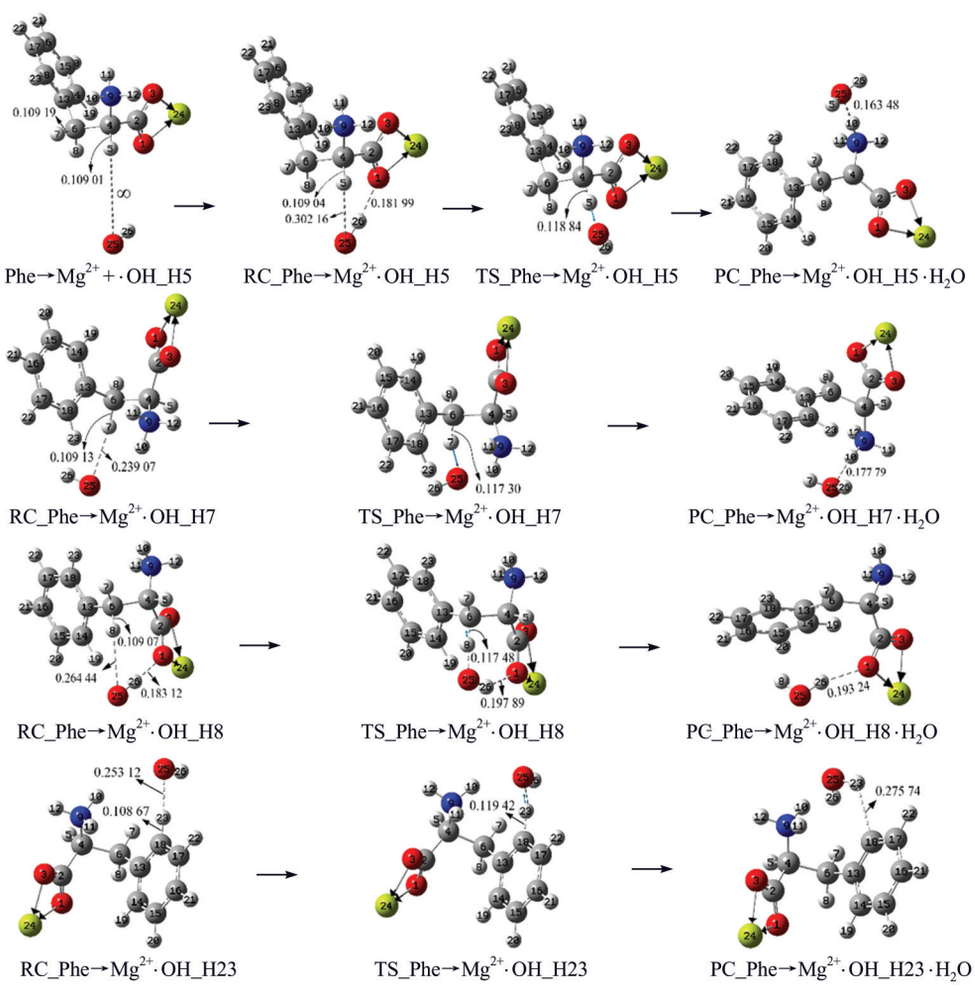


图2　隐性水溶剂效应下·OH与Phe→Mg^{2+}的提H反应(键长单位:nm)

Fig. 2　Hydrogen abstraction reaction of ·OH and Phe→Mg^{2+} under implicit water solvent effect (Bond length unit: nm)

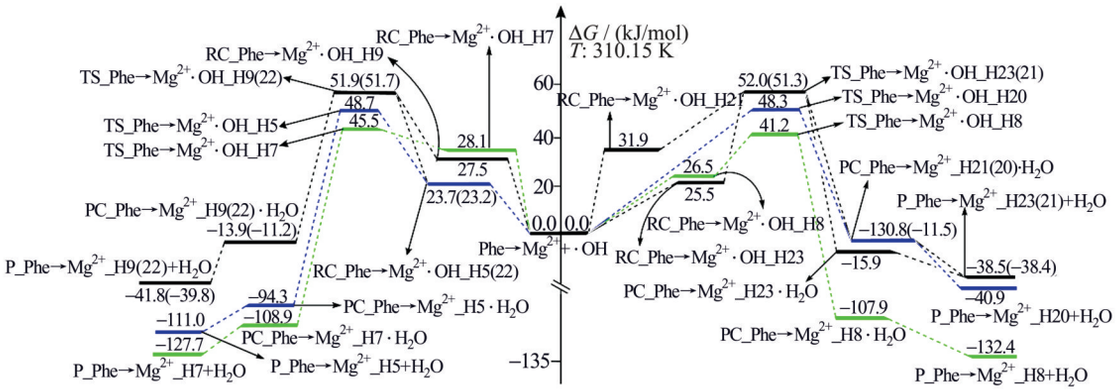


图3 隐性水溶剂效应下·OH与Phe→Mg^{2+}提H反应的势能面

Fig. 3 Potential energy surface for hydrogen abstraction reaction of ·OH and Phe→Mg^{2+} under implicit water solvent effect

2.1.1.1 ·OH提H5

首先,·OH从无穷远处攻击H5,当O25与H5之间的距离从无穷远变为0.302 16 nm,其键临界点处的电子密度(ρ_{BCP})是0.007 58 a.u.,拉普拉斯值($\nabla^2\rho$)0.020 20 a.u.时,·OH与Phe→Mg^{2+}产生范德华作用,形成RC_Phe→Mg^{2+}·OH_H5。此过程C4—H5键长从0.109 01 nm拉伸至0.109 04 nm,体系自由能增加23.7 kJ/mol。然后,RC_Phe→Mg^{2+}·OH_H5的C4—H5键长拉伸至0.118 84 nm,ρ_{BCP}从Phe→Mg^{2+}的0.284 55降至0.212 75 a.u.,$\nabla^2\rho$始终为负,C4—H5共价作用变弱,形成TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H5过渡态。体系自由能增至48.7 kJ/mol,即TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H5产生的自由能垒为48.7 kJ/mol。接着,越过过渡态,H5继续向O25迁移,与O25H26结合成H_2O,O25与H10的ρ_{BCP}为0.053 69 a.u.、$\nabla^2\rho$为0.137 2 a.u.时,H_2O和H10氢键作用,得到PC_Phe→Mg^{2+}_H5·H_2O,其自由能为−94.3 kJ/mol,此时·OH提H过程完成。此反应为热力学和动力学允许过程(反应过程自由能降低,且能垒小于化学反应温和进行的能垒83.6 kJ/mol[6]),下文相似处不再赘述。最后,PC_Phe→Mg^{2+}_H5·H_2O解离为产物P_Phe→Mg^{2+}_H5和H_2O,体系自由能继续下降至−111.0 kJ/mol。

自然布居分析(NPA)电荷计算表明,·OH提H5过程是H原子迁移。本文中·OH提H过程均为H原子(或称为H自由基)迁移,下文相似处不再赘述。

2.1.1.2 ·OH提H7

首先,·OH从无穷远处攻击H7,当O25与H7之间的距离从无穷远变为0.239 07 nm时,形成RC_Phe→Mg^{2+}·OH_H7。此过程C6—H7键长从0.109 19 nm缩短至0.109 13 nm,体系自由能增加28.1 kJ/mol。然后C6—H7键长拉伸至0.117 30 nm,C6—H7共价键强度降低,形成TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H7,体系自由能增至45.5 kJ/mol,即产生的能垒为45.5 kJ/mol。接着,H7越过TS,继续向O25迁移与O25H26结合成H_2O,H_2O和H10氢键作用,得到PC_Phe→Mg^{2+}_H7·H_2O,其自由能为−108.9 kJ/mol。最后,PC_Phe→Mg^{2+}_H7·H_2O解离成产物P_Phe→Mg^{2+}_H7和H_2O,体系自由能降至−127.7 kJ/mol。

2.1.1.3 ·OH提H8

首先,·OH从无穷远处攻击H8,当O25与H8之间的距离从无穷远变为0.264 44 nm,H26与O1之间的距离从无穷远变为0.183 12 nm时,形成RC_Phe→Mg^{2+}·OH_H8。此过程C6—H8键长从0.109 09 nm变为0.109 07 nm,体系自由能增加26.5 kJ/mol。然后C6—H8键长拉伸至0.117 48 nm,H26与O1之间的距离增至0.197 89 nm时,形成TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H8,TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H8产生的能垒为41.2 kJ/mol。接着,H8越过TS,继续向O25迁移,与O25H26结合成H_2O,H_2O和O1氢键作用,得到PC_Phe→Mg^{2+}_H8·H_2O,其自由能为−107.9 kJ/mol。最后,PC_Phe→Mg^{2+}_H8·H_2O解离成产物P_Phe→Mg^{2+}_H8和H_2O,体系自由能降至−132.4 kJ/mol。

2.1.1.4 ·OH提H23

首先,·OH从无穷远处攻击H23,当O25与H23之间的距离从无穷远变为0.253 12 nm时,形成RC_Phe→Mg^{2+}·OH_H23。此过程C18—H23键长从0.108 59 nm拉伸至0.108 67 nm,体系自由能增加25.5 kJ/mol。然后C18—H23键长拉伸至0.119 42 nm,形成TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H23,TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H23产生的能垒为52.0 kJ/mol。接着,H23越过TS,继续向O25迁移,与O25H26结合成H_2O,得到PC_Phe→Mg^{2+}_H23·

H_2O,其自由能为－15.9 kJ/mol。最后,PC_Phe→Mg^{2+}_H23·H_2O解离成产物P_Phe→Mg^{2+}_H23和H_2O,体系自由能降至－38.5 kJ/mol。

从图3可以看出,·OH提H反应均为热力学和动力学允许过程。其中,·OH提H反应中提H8反应能垒最低,提H23反应能垒最高。主要原因是,TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H8存在共面性较好的六元环(ρ_{RCP}为0.009 19 a.u.,$\nabla^2\rho$为0.039 30 a.u.),稳定性好;而TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H23不成环,且Phe→Mg^{2+}+OH_H23到TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H23过程的C18—H23键拉伸较多。

为从本质上说明H8和H23分别为最佳和最劣活性位点,绘制了·OH提H8和H23过渡态的电子自旋密度分布,见图4。可以看出,TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H8与TS_Phe→Mg^{2+}·OH_H23相比,分子中不成对电子的离域效应显著,前者几乎离域在整个分子(仅羧基上离域的单电子数较少),而后者仅离域在苯环和自由基上。

2.1.2　加成过程

·OH与不饱和C加成过程见图5,反应的势能面见图6。正文仅给出·OH与C2、C14、C15的

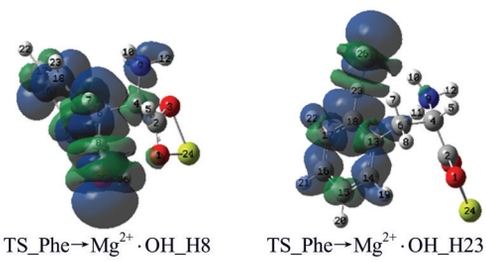


图4　·OH提H8和H23过渡态的电子自旋密度分布

Fig. 4　Electron spin density distribution of transition states for ·OH hydrogen abstraction from H8 and H23

加成反应历程,其他加成反应的历程见图S2(支持信息)。

2.1.2.1　·OH与C2加成

首先,·OH在无穷远处攻击C2,当O25与C2距离为0.277 15 nm时,O25与C2的ρ_{BCP}是0.012 99 a.u.,$\nabla^2\rho$是0.051 60 a.u.,Phe→Mg^{2+}产生范德华作用,形成RC_Phe→Mg^{2+}·OH_C2,体系自由能为23.3 kJ/mol。然后,·OH继续攻击C2,当O25与C2距离为0.176 18 nm时,O25与C2的ρ_{BCP}是0.113 82 a.u.,$\nabla^2\rho$是0.115 40 a.u.,·OH与Phe→Mg^{2+}范德华作用增强,形成TS_Phe→Mg^{2+}·

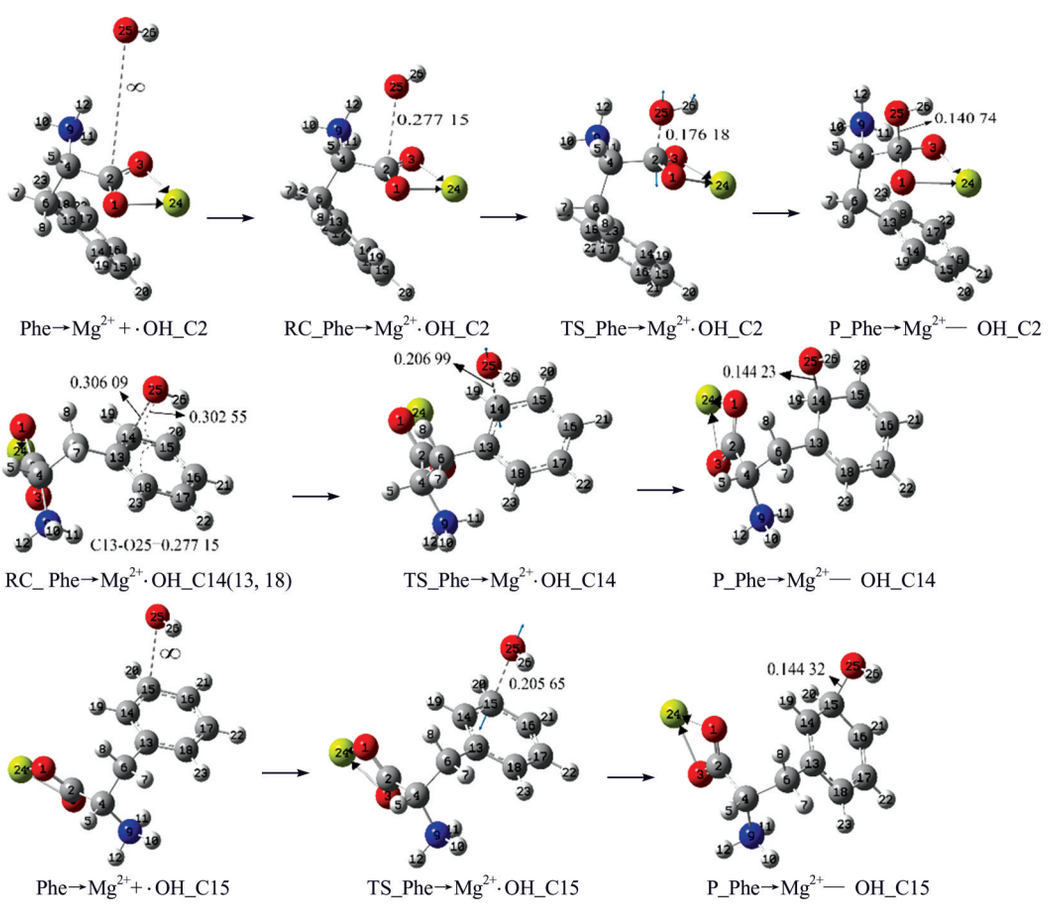


图5　隐性水溶剂效应下Phe→Mg^{2+}与·OH的加成反应(键长单位:nm)

Fig. 5　Addition reaction of Phe→$Mg^{2+}$with OH under water implicit solvent effect (Bond length unit: nm)

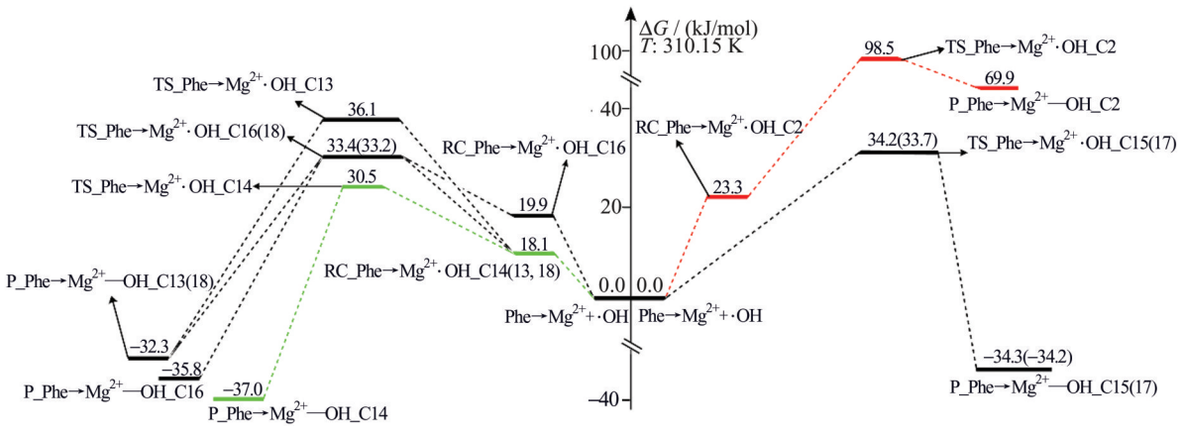


图 6 隐性水溶剂效应下 Phe→Mg^{2+}与·OH加成反应的势能面

Fig. 6 Potential energy surface of the addition reaction between Phe→$Mg^{2+}$and ·OH under implicit water solvent effect

OH_C2过渡态,体系自由能变为98.5 kJ/mol,即从Phe→Mg^{2+}+OH越过TS-OH_C2需跨越98.5 kJ/mol的能垒。接着·OH继续攻击C2,当O25与C2距离为0.140 74 nm时,ρ_{BCP}和$\nabla^2\rho$均为正,O25—C2共价键作用,得到P_Phe→Mg^{2+}—OH_C2,体系的自由能变为69.9 kJ/mol,该加成反应为热力学不允许过程。TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C2产生的能垒(98.5 kJ/mol)高于温和反应能垒83.6 kJ/mol[6],该反应为动力学不允许过程。

2.1.2.2 ·OH与C14加成

首先,·OH在无穷远处攻击C14,当O25与C14、C13和C18距离分别为0.306 09、0.271 75和0.302 55 nm时,形成与C14、C13和C18加成共用的RC_Phe→Mg^{2+}·OH_C14(13, 18),自由能为18.1 kJ/mol。然后,·OH继续攻击C14,当O25与C14距离为0.206 99 nm时,形成TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C14过渡态,体系自由能变为30.5 kJ/mol,即从Phe→Mg^{2+}+OH越过TS-OH_C14需跨越30.5 kJ/mol的能垒。接着·OH继续攻击C14,当O25与C14距离为0.144 23 nm时,O25—C14共价键作用,得到P_Phe→Mg^{2+}—OH_C14,体系的自由能变为−37.0 kJ/mol。该加成反应为热力学、动力学均允许过程。

2.1.2.3 ·OH与C15加成

首先,·OH在无穷远处攻击C15,未形成RC,当O25与C15距离为0.205 65 nm时,直接形成TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C15(直接加成反应),产生的能垒为34.2 kJ/mol。然后·OH继续攻击C15,当O25与C15距离为0.144 32 nm时,O25—C15形成共价键,得到P_Phe→Mg^{2+}—OH_C15,体系自由能变为−34.3 kJ/mol。该加成反应为热力学、动力学均允许过程。

从图6可以看出,·OH与不饱和C(羧基C2除外)的加成反应为热力学和动力学均允许的过程。其中,与C14的加成反应能垒最低,与C13的加成反应能垒略高(36.1 kJ/mol),也是快速反应过程。TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C2较其他加成反应过渡态的能垒高,原因是Phe→Mg^{2+}到TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C2较到其他过渡态的二面角C4—C2—O1—O3形变严重(从−179.8°变为149.9°)。为从本质上说明·OH与C2的加成反应为热力学、动力学均不允许的过程,与C14的加成反应为热力学允许过程,且反应能垒最低,绘制了·OH与C2和C14加成过渡态及加和产物的电子自旋密度分布。如图7所示,TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C2较TS_Phe→Mg^{2+}·OH_C14不成对电子的离域范围小得多,前者仅分布在羧基团,后者几乎离域在除羧基团和氨基外的

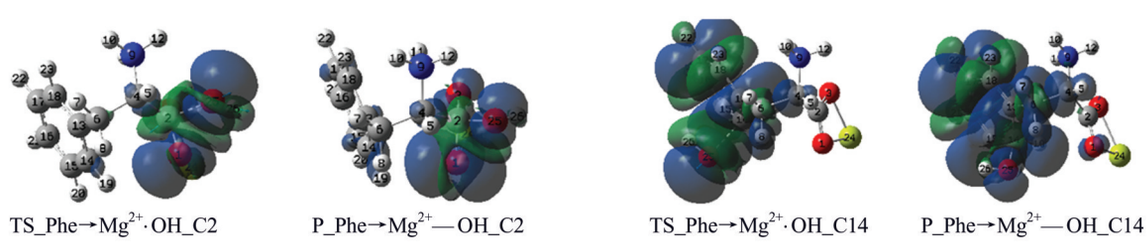


图 7 ·OH与C2和C14加成的过渡态及加和产物的电子自旋密度分布

Fig. 7 Electron spin density distribution of transition states and addition products for ·OH addition to C2 and C14

所有原子上；P_Phe→Mg^{2+}—OH_C2较P_Phe→Mg^{2+}—OH_C14不成对电子的离域范围更小，前者仅离域在羧基基团上，后者几乎离域在除氨基团外的所有原子上。

2.1.3　电子转移过程

单电子从Phe→Mg^{2+}向·OH转移过程见图S3（见支持信息），转移的电子主要来自苯环上的C原子。反应过程的自由能变和自由能垒分别是119.1、249.0 kJ/mol，该反应为热力学、动力学均不允许过程，Phe→Mg^{2+}不能通过电子转移过程清除·OH，相关数据见表S1（见支持信息）。

综合上述分析可知：隐性水溶剂效应下Phe→Mg^{2+}可通过提H和加成反应清除·OH，H8和C14分别为提H和加成反应的最佳活性位点。

2.2　显性水溶剂效应下Phe→Mg^{2+}与·OH的反应

水液相下水分子以单个H_2O及水簇$(H_2O)_n$（n为大于1的整数）的形式存在，本文仅考虑单个H_2O的作用。H_2O可与Mg^{2+}产生配位作用，同时与·OH产生氢键作用，本文给出了1个H_2O与Mg^{2+}配位的Phe→Mg^{2+}←H_2O与OH·H_2O的提H、加成和电子转移反应历程。

2.2.1　Phe→Mg^{2+}←H_2O与OH·H_2O的提H反应

考虑到氨基H活性最差，本文仅对OH·H_2O提H5、H7（见图8）以及H8的优势反应、提H23的最劣势反应（见图S4）进行讨论，讨论内容见支持信息，反应的势能面见图9。

2.2.1.1　OH·H_2O提H5

首先，H_2O和OH·H_2O从无穷远处分别攻击Mg24和H5。当O25与H5、H28与O1、O30与

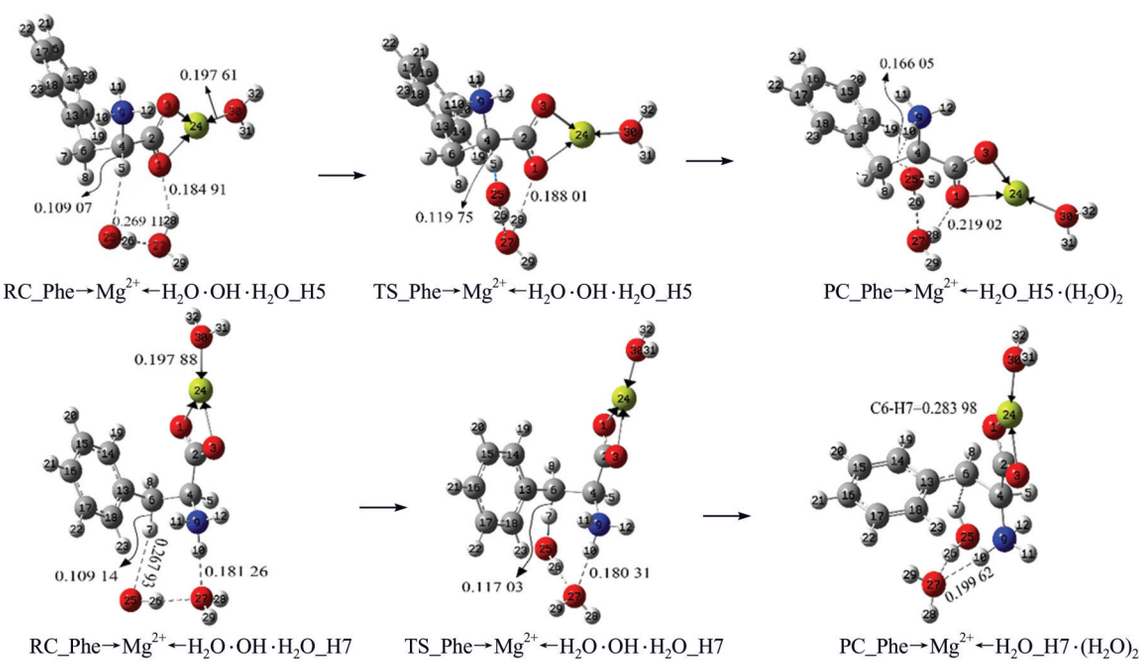


图8　显性水溶剂效应下OH·H_2O与Phe→Mg^{2+}←H_2O提H反应（键长单位：nm）

Fig. 8　Hydrogen abstraction reaction of ·OH·H_2O and Phe→Mg^{2+}←H_2O under explicit water solvent effect (Bond length unit: nm)

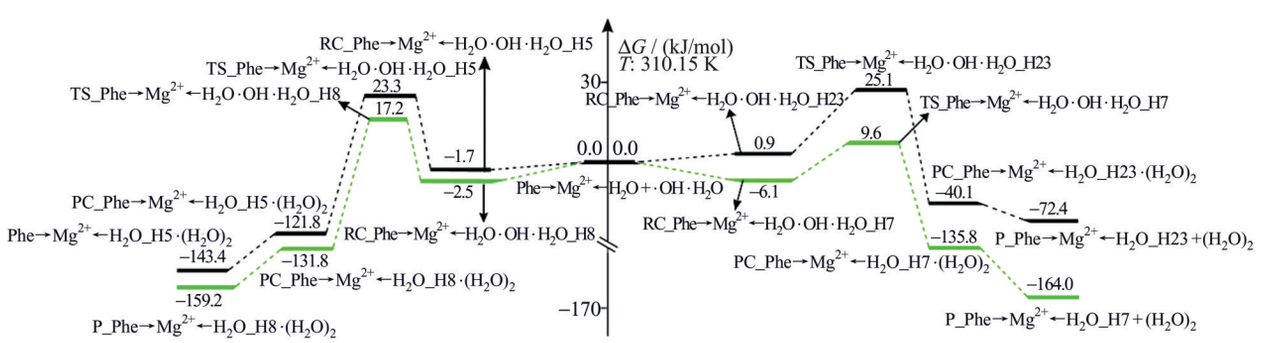


图9　显性水溶剂效应下OH·H_2O与Phe→Mg^{2+}←H_2O提H反应的势能面

Fig. 9　Potential energy surface of the hydrogen abstraction reaction between OH·H_2O and Phe→Mg^{2+}←H_2O under explicit water solvent effect

Mg24之间的距离从无穷远分别变为0.269 11、0.184 91、0.197 61 nm时,形成RC_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H5。此过程C4—H5键长从0.109 01 nm拉伸至0.109 07 nm,体系自由能降至−1.7 kJ/mol(此过程为放热反应,但热量较少,被水溶液迅速吸收,不会为后续反应利用)。然后C4—H5键拉伸至0.119 75 nm,C4—H5共价作用降低,形成TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H5,体系自由能增至23.3 kJ/mol,TS产生的能垒为25.0 kJ/mol。接着,越过TS,H5继续向O25迁移,与OH·H_2O结合生成$(H_2O)_2$,得到PC_Phe→Mg^{2+}←H_2O_H5·$(H_2O)_2$,其自由能为−121.8 kJ/mol。最后,PC_Phe→Mg^{2+}←H_2O_H5·$(H_2O)_2$解离,生成产物P_Phe→Mg^{2+}_H5和$(H_2O)_2$,体系自由能降至−143.4 kJ/mol。

2.2.1.2 OH·H_2O提H7

首先,H_2O和OH·H_2O从无穷远处分别攻击Mg24和H7。当O25与H7、O27与H10、O30与Mg24之间的距离分别从无穷远变为0.267 93、0.181 26、0.197 88 nm时,形成RC_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H7。这一过程,C6—H7的键长从0.109 19 nm降至0.109 14 nm,体系自由能降为−6.1 kJ/mol。然后C6—H7拉伸至0.117 03 nm,形成TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H7,体系自由能增至9.6 kJ/mol,产生的能垒为15.7 kJ/mol。接着,越过TS,H7继续向O25迁移,与OH·H_2O结合生成$(H_2O)_2$,得到PC_Phe→Mg^{2+}←H_2O_H7·$(H_2O)_2$,其自由能为−135.8 kJ/mol。最后,PC_Phe→Mg^{2+}←H_2O_H7·$(H_2O)_2$解离成产物P_Phe→Mg^{2+}_H7和$(H_2O)_2$,体系自由能降至−164.0 kJ/mol。

结合图3和图9可知,H_2O的氢键及配位作用对提H反应活性位点的排序基本没有影响,OH·H_2O提H7最具优势,提H23处于劣势;H_2O的氢键及配位作用使·OH提H能垒显著降低,提H5、H7、H8和H23的能垒分别降低48.7%、65.5%、52.2%和51.7%,主要原因是OH·H_2O提H的过渡态均形成了环(由图8可以看出)。H_2O对·OH提H7反应具有最好的催化作用,主要原因是OH·H_2O提H7时TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H7形成了共面性较好的七元环。

为从本质上说明H7和H23分别为最优和最劣活性位点,绘制了TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H7和TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H23的电子自旋密度分布图。从图10可以看出,TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H7较TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_H23不成对电子的离域效应更为显著,前者几乎离域在除Mg^{2+}←H_2O和氨基外的整个分子,而后者仅离域在苯环和自由基上。

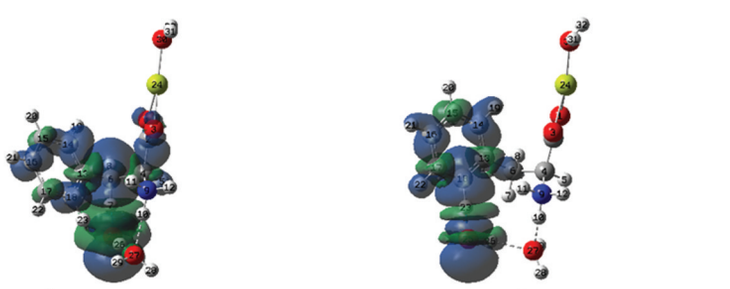


图10 OH·H_2O提H7和H23过渡态的电子自旋密度分布

Fig. 10 Electron spin density distribution of transition states for OH·H_2O hydrogen abstraction from H7 and H23

2.2.2 Phe→Mg^{2+}←H_2O与OH·H_2O的加成反应

为节省篇幅,仅讨论OH·H_2O与C2的最劣势加成反应以及OH·H_2O与C14的优势加成反应。

图11给出OH·H_2O与Phe→Mg^{2+}←H_2O中C2、C14的加成反应历程,OH·H_2O与C18的加成反应历程(图S5)及相关讨论见支持信息,反应的势能面见图12。

2.2.2.1 OH·H_2O与C2加成

首先,OH·H_2O和H_2O在无穷远处攻击C2和Mg^{2+},当O25与C2距离为0.176 14 nm、O27与Mg24距离为0.202 49 nm、O30与Mg24距离为0.199 60 nm时,直接形成TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C2,产生的能垒为22.2 kJ/mol。接着,·OH继续攻击C2,当O25与C2距离为0.141 09 nm时,O25—C2产生共价作用,得到P_Phe→Mg^{2+}←H_2O—OH·H_2O_C2,体系的自由能变为−8.1 kJ/mol。该反应从·OH与C2加成的热力学和动力学均不允许过程转变为热力学和动力学均允许过程,说明H_2O的氢键及配位作用对·OH与C2加成反应起到了很好的催化作用。

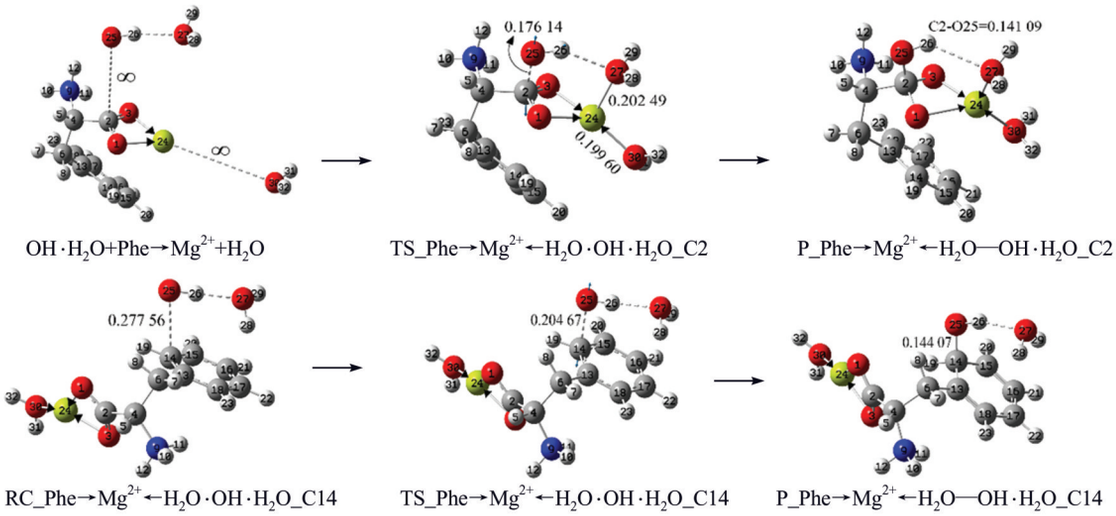


图11　OH·H_2O与Phe→Mg^{2+}←H_2O加成反应过程(键长单位:nm)

Fig. 11　Addition reaction of OH·H_2O and Phe→Mg^{2+}←H_2O(Bond length unit:nm)

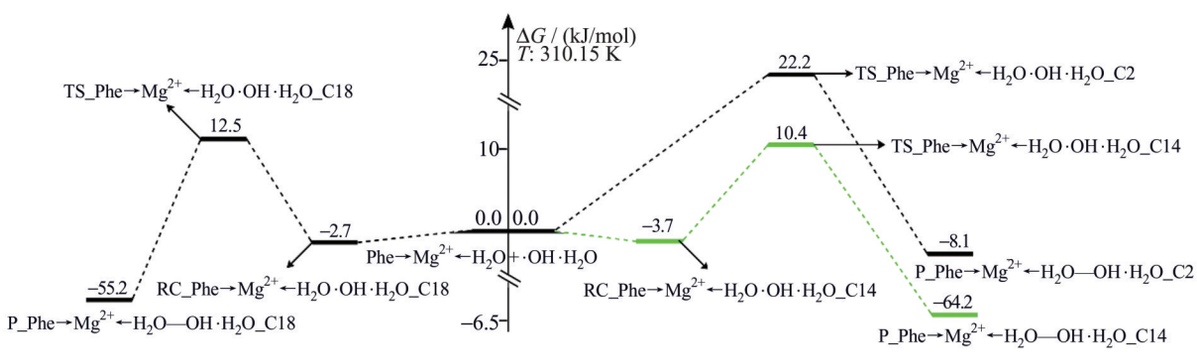


图12　OH·H_2O与Phe→Mg^{2+}←H_2O加成反应的势能面

Fig. 12　Potential energy surface of the addition reaction between OH·H_2O and Phe→Mg^{2+}←H_2O

2.2.2.2　OH·H_2O与C14加成

首先,OH·H_2O和H_2O在无穷远处攻击C14和Mg^{2+},当O25与C14距离为0.277 56 nm、O27与Mg24配位键作用时,形成RC_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C14,自由能为－3.7 kJ/mol。然后,OH·H_2O继续攻击C14,当O25与C14距离为0.204 67 nm时,形成TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C14过渡态,其自由能为10.4 kJ/mol,该过渡态产生的能垒为14.1 kJ/mol。接着,OH·H_2O继续攻击C14,当O25与C14距离为0.144 07 nm时,得到P_Phe→Mg^{2+}←H_2O—OH·H_2O_C14,体系的自由能变为－64.2 kJ/mol,该反应为热力学允许过程。

结合图6和图12可知,H_2O的氢键及配位作用对加成反应活性位点的排序没有影响,OH·H_2O与C14加成最具优势,与C2加成处于劣势,H_2O的氢键及配位作用使·OH加成能垒显著降低;对比·OH与C2、C14、C18的加成,OH·H_2O与C2、C14、C18加成的能垒分别降低77.5%、53.8%和54.2%。H_2O对·OH加成反应有较好的催化作用,主要原因是OH·H_2O加成时过渡态成环(见图11)。

为从本质上说明OH·H_2O与C14加成最具优势,OH·H_2O与C2加成处于劣势,且P_Phe→Mg^{2+}←H_2O—OH·H_2O_C2也具有较好的稳定性,绘制了TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C2、P_Phe→Mg^{2+}←H_2O—OH·H_2O_C2和TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C14的电子自旋密度分布图。从图13可以看出,TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C14较TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C2的不成对电子离域程度高出很多,前者在苯环、亚甲基和OH·H_2O上能够很好地离域,而后者在苯环和亚甲基上几乎没有不成对电子。P_Phe→Mg^{2+}←H_2O—OH·H_2O_C2的不成对电子除了在羧基镁和α-碳上分布,在苯环和亚甲基上也有分布,使P_Phe→Mg^{2+}←H_2O—OH·H_2O_C2与TS_Phe→Mg^{2+}←H_2O·OH·H_2O_C2相比,也具有较好的稳定性。

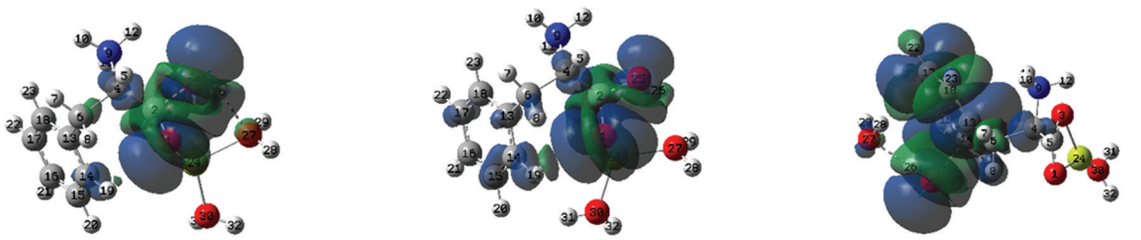


图 13 OH·H_2O 与 C2 和 C14 主要驻点的电子自旋密度分布

Fig. 13 Electron spin density distribution at major sites C2 and C14 for OH·H_2O

2.2.3 Phe→Mg^{2+}←H_2O 与 OH·H_2O 电子转移

单电子从 Phe→Mg^{2+}←H_2O 向 OH·H_2O 转移过程见图 S6(见支持信息),转移的电子主要来自苯环上的 C 原子。反应的自由能变和自由能垒分别是 91.1、117.6 kJ/mol,反应为热力学、动力学均不允许过程,即 H_2O 作用下 Phe→Mg^{2+} 不能通过电子转移过程清除·OH,相关数据见表 S2(见支持信息)。

综合上述讨论可知,显性水溶剂效应下 Phe→Mg^{2+} 可通过提 H 和加成过程清除·OH,所有提 H 和加成反应的能垒都有较大幅度降低,H7 和 C14 分别为提 H 和加成反应的最佳活性位点。

3 结 语

本文在 MN15/SMD/6-311++G(3df, 2pd)//M06-2X/SMD/6-311+G(d,p)双理论水平,对生命体内 310.15 K 水环境下 Phe→Mg^{2+} 清除·OH 反应机制进行研究,得到如下结果:1)隐性水溶剂效应下的·OH 提 H 反应均为热力学允许过程,·OH 与 C 加成反应(除羧基 C 外)均为热力学允许过程,H8 和 C14 分别为提 H 和加成反应的最佳活性位点;电子转移为热力学、动力学不允许过程;2)显性水溶剂效应下,·OH 提 H 反应均为热力学允许过程,能垒降至 15.7~25.1 kJ/mol;·OH 与 C 的加成反应均为热力学允许过程,H7 和 C14 分别为提 H 和加成反应的最佳活性位点;电子转移仍为热力学、动力学不允许过程。本文研究表明,水液相下 Phe→Mg^{2+} 与·OH 的提 H 和加成反应可快速进行,Phe→Mg^{2+} 可作为理想的羟基自由基清除剂。

参考文献:

[1] PÉREZ-GONZÁLEZ A, REBOLLAR-ZEPEDA A M, LEÓN-CARMONA J R, *et al*. Reactivity indexes and O-H bond dissociation energies of a large series of polyphenols: Implications for their free radical scavenging activity [J]. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 2012, **56**(3): 241-249. DOI:10.29356/jmcs.v56i3.285

[2] 阿吉姑·阿布都热西提, 买尔旦·马合木提, 马合木提·乌斯满, 等. 维生素 C 清除自由基能力 3 种检测方法的比较[J]. 新疆医科大学学报, 2008, **31**(5): 578-579.
ABUDUREXITI A, MAHMUT M, WUSIMAN M, *et al*. A study to compare three detection methods of scavenging free radical effects of vitamin C [J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2008, **31**(5): 578-579(Ch).

[3] 赵静, 李玉琴, 王芳乔, 等. 6 种黄酮类化合物清除超氧阴离子自由基能力及其构效关系[J]. 中国医药导报, 2014, **11**(29): 7-10.
ZHAO J, LI Y Q, WANG F Q, *et al*. Study of 6 flavonoids compounds for the scavenging superoxide anion free radical ability and the structure-activity relationships [J]. *China Medical Herald*, 2014, **11**(29): 7-10(Ch).

[4] DE ZWART L L, MEERMAN J H N, COMMANDEUR J N M, *et al*. Biomarkers of free radical damage: Applications in experimental animals and in humans [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, **26**(1/2): 202-226. DOI:10.1016/S0891-5849(98)00196-8.

[5] 王颢霖, 杨应, 张雪娇, 等. 生理环境下羟基脯氨酸清除羟基自由基的反应机制[J]. 武汉大学学报(理学版), 2024, **70**(5): 603-612. DOI:10.14188/j.1671-8836.2024.0080.
WANG H L, YANG Y, ZHANG X J, *et al*. Mechanism of hydroxyproline eliminating hydroxyl radical in physiological environment [J]. *Journal of Wuhan University* (*Natural Science Edition*), 2024, **70**(5): 603-612. DOI:10.14188/j.1671-8836.2024.0080(Ch).

[6] GORB L, LESZCZYNSKI J. Intramolecular proton transfer in mono- and dihydrated tautomers of guanine: An ab initio post Hartree-Fock study [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, **120**(20): 5024-5032. DOI:10.1021/ja972017w.

[7] 王佐成, 张雪娇, 孙鸣, 等. 生理环境下 α-丙氨酸消除羟自由基反应的理论研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2026, **50**(1): 92-101. DOI:10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2026.01.11.
WANG Z C, ZHANG X J, SUN M, *et al*. The theoretical study of hydroxyl-radical scavenging by α-alanine under

physiological conditions[J]. *Journal of Jiangxi Normal University* (*Natural Science Edition*), 2026, **50**(1): 92-101. DOI:10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2026.01.11(Ch).

[8] 王佐成, 闫红彦, 赵红迪, 等. 生理环境下缬氨酸消除羟自由基反应的密度泛函理论研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2026, **50**(2): 147-156. DOI:10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2026.02.05.
WANG Z C, YAN H Y, ZHAO H D, *et al*. The density functional theory study on the elimination of hydroxyl radical catalyzed by val under physiological conditions[J]. *Journal of Jiangxi Normal University* (*Natural Science Edition*), 2026, **50**(2): 147-156. DOI:10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2026.02.05(Ch).

[9] 苏旭发, 杨应, 杨清荟, 等. 水溶液环境下维生素C与羟基自由基反应的DFT研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2024, **48**(2): 147-157. DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2024.02.05.
SU X F, YANG Y, YANG Q H, *et al*. The DFT study on the reaction of vitamin C with hydroxyl radical in aqueous solution[J]. *Journal of Jiangxi Normal University* (*Natural Science Edition*), 2024, **48**(2): 147-157. DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2024.02.05(Ch).

[10] 王佐成, 赵宇, 杨静, 等. 水液相下沙利度胺与羟基自由基反应的密度泛函理论研究[J]. 江西师范大学学报(自然科学版), 2025, **49**(1): 58-72. DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2025.01.08.
WANG Z C, ZHAO Y, YANG J, *et al*. The density functional theory study of reaction between thalidomide and hydroxyl radicals in aqueous liquid phase[J]. *Journal of Jiangxi Normal University* (*Natural Science Edition*), 2025, **49**(1): 58-72. DOI: 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2025.01.08(Ch).

[11] 王佐成, 赵宇, 闫红彦, 等. 生理环境下没食子酸甲酯消除羟基自由基的理论研究[J]. 武汉大学学报(理学版), 2025, **71**(6): 881-891. DOI: 10.14188/j.1671-8836.2025.0154.
WANG Z C, ZHAO Y, YAN H Y, *et al*. Theoretical study on the scavenging of hydroxyl radical by methyl gallate under physiological conditions[J]. *Journal of Wuhan University* (*Natural Science Edition*), 2025, **71**(6): 881-891. DOI: 10.14188/j.1671-8836.2025.0154(Ch).

[12] 杨静, 刘军, 闫红彦, 等. 生理环境下没食子酸乙酯与羟基自由基的反应机理[J]. 浙江大学学报(理学版), 2026, **53**(4): 490-499.DOI:10.3785/1008-9497.25138.
YANG J, LIU J, YAN H Y, *et al*. Reaction mechanism of ethyl gallate and hydroxyl radicals under physiological conditions[J]. *Journal of Zhejiang University* (*Science Edition*), 2026, **53**(4): 490-499. DOI: 10.3785/1008-9497.25138(Ch).

[13] 杨静, 张雪娇, 孙冠军, 等. 生理环境下双α-丙氨酸螯合钾清除羟自由基的反应机理[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 2025, **64**(6): 53-61. DOI:10.13471/j.cnki.acta.snus.ZR20250093.
YANG J, ZHANG X J, SUN G J, *et al*. Reaction mechanism of potassium chelated by two α-alanine molecules for scavenging hydroxyl radicals under physiological conditions[J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2025, **64**(6): 53-61. DOI: 10.13471/j.cnki.acta.snus.ZR20250093(Ch).

[14] 姜春旭, 吕东月, 杨静, 等. 生理环境下双丙氨酸二价铜消除羟自由基的反应机制[J]. 复旦学报(自然科学版), 2025, **64**(4): 437-447. DOI: 10.15943/j.cnki.fdxb-jns.20250718.003.
JIANG C X, LÜ D Y, YANG J, *et al*. Reaction mechanism of hydroxyl radical elimination by bis-alanine divalent copper in physiological environment[J]. *Journal of Fudan University* (*Natural Science*), 2025, **64**(4): 437-447. DOI:10.15943/j.cnki.fdxb-jns.20250718.003(Ch).

[15] 王月囡, 张雪娇, 杨应, 等. 生理环境下双α-丙氨酸螯合钙消除羟自由基的反应机制[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2025, **58**(4): 108-119.
WANG Y N, ZHANG X J, YANG Y, *et al*. Reaction mechanism of hydroxyl radical elimination by bis-α-alanine chelated calcium under physiological conditions[J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Nankaiensis*, 2025, **58**(4): 108-119(Ch).

[16] 姜春旭, 王佐成, 赵红迪, 等. 水液相下2α-Ala→Mg^{2+}清除·OH反应的密度泛函理论[J]. 吉林大学学报(理学版), 2025, **63**(6): 1784-1794. DOI:10.13413/j.cnki.jdxblxb.2025046.
JIANG C X, WANG Z C, ZHAO H D, *et al*. Density functional theory of 2α-Ala→Mg^{2+} Scavenging ·OH reaction in aqueous phase[J]. *Journal of Jilin University* (*Science Edition*), 2025, **63**(6): 1784-1794. DOI:10.13413/j.cnki.jdxblxb.2025046(Ch).

[17] TER BRAAKE A D, TINNEMANS P T, SHANAHAN C M, *et al*. Magnesium prevents vascular calcification *in vitro* by inhibition of hydroxyapatite crystal formation[J]. *Scientific Reports*, 2018, **8**: 2069. DOI: 10.1038/s41598-018-20241-3.

[18] 王萍, 陈南. 镁与心脑血管疾病关系及防治作用[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2006, **14**(8): 677-678.
WANG P, CHEN N. Relationship between magnesium and cardiovascular and cerebrovascular diseases and its preventive and therapeutic effects[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2006, **14**(8): 677-678(Ch).

[19] 李相伍, 文永植. 镁在呼吸系统疾病治疗中的应用[J].

国外医学(医学地理分册), 2011, **32**(4): 299-300.
LI X W, WEN Y Z. Application of magnesium in the treatment of respiratory diseases [J]. *Foreign Medical Sciences* (*Section of Medgeography*), 2011, **32**(4): 299-300 (Ch).

[20] GUERON G, ANSELMINO N, CHIARELLA P, *et al*. Game-changing restraint of Ros-damaged phenylalanine, upon tumor metastasis[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, **9**: 140. DOI:10.1038/s41419-017-0147-8.

[21] LI X, CHEETHAM A K, JIANG J W. CO_2 cycloaddition with propylene oxide to form propylene carbonate on a copper metal-organic framework: A density functional theory study [J]. *Molecular Catalysis*, 2019, **463**: 37-44. DOI:10.1016/j.mcat.2018.11.015.

[22] LI X, JIANG J W. Methanol-to-olefin conversion in ABC-6 zeolite cavities: Unravelling the role of cavity shape and size from density functional theory calculations [J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2018, **20**(21): 14322-14330. DOI:10.1039/C8CP00572A.

[23] WANG Y, VERMA P, ZHANG L J, *et al*. M06-SX screened-exchange density functional for chemistry and solid-state physics[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, **117**(5): 2294-2301. DOI:10.1073/pnas.1913699117.

[24] 陈静思, 刘芳, 吴怡, 等. 生理环境下二价钙缬氨酸配合物(Val·Ca^{2+})对映异构的DFT研究[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 2025, **64**(2): 76-85. DOI:10.13471/j.cnki.acta.snus.ZR20240170.
CHEN J S, LIU F, WU Y, *et al*. DFT study on enantiomerism of calcium diatomic valine complexes(Val·Ca^{2+})in physiological environment[J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2025, **64**(2): 76-85. DOI: 10.13471/j.cnki.acta.snus.ZR20240170 (Ch).

[25] 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.

[26] HRATCHIAN H P, SCHLEGEL H B. Using hessian updating to increase the efficiency of a hessian based predictor-corrector reaction path following method[J]. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2005, **1**(1): 61-69. DOI:10.1021/ct0499783.

[27] 牛鹤丽, 徐岩, 杨应, 等. 水液相下两性组氨酸分子对映异构的密度泛函理论[J]. 中山大学学报(自然科学版)(中英文), 2024, **63**(2): 168-180. DOI: 10.13471/j.cnki.acta.snus.2023C008.
NIU H L, XU Y, YANG Y, *et al*. DFT study on the enantiotropy of amphoteric His molecule in water-liquid phase environment[J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2024, **63**(2): 168-180. DOI: 10.13471/j.cnki.acta.snus.2023C008(Ch).

[28] YU H S, HE X, LI S L, *et al*. MN15: A Kohn-Sham global-hybrid exchange-correlation density functional with broad accuracy for multi-reference and single-reference systems and noncovalent interactions[J]. *Chemical Science*, 2016, **7**(8): 5032-5051. DOI:10.1039/c6sc00705h.

[29] MARENICH A V, CRAMER C J, TRUHLAR D G. 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.

[30] MARCUS R A. Transfer reactions in chemistry. Theory and experiment[J]. *Pure and Applied Chemistry*, 1997, **69**(1): 13-30. DOI:10.1351/pac199769010013.

[31] MARCUS R A. Electron transfer reactions in chemistry theory and experiment [J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 1997, **438**(1/2): 251-259. DOI: 10.1016/S0022-0728(97)00091-0.

□