



Original Article

The Mechanisms and Kinetics of Radical Scavenging Activity of Edaravone: A Computational Insight

Tran Thi Yen¹, Tran Duc Manh¹, Adam Mechler², Nguyen Hong Son³,
Huynh Thi Diem Uyen³, Huynh Ngoc Bich³, Vo Van Quan^{3,*}

¹The University of Danang - University of Science and Education, Da Nang, Vietnam

²La Trobe University, Victoria 3086, Australia

³The University of Danang - University of Technology and Education, Da Nang, Vietnam

Received 29 October 2021

Revised 08 April 2022; Accepted 11 April 2022

Abstract: Edaravone (**EDV**, 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) is a neuroprotective drug that has been used to treat acute stroke caused by cerebral thrombosis and embolism. Studies showed that **EDV** could be used to treat diseases related to oxidizing agents; however, the activity has not been fully studied yet. In this study, the free radical scavenging activity of **EDV** was investigated by thermodynamic and kinetic calculations. The results showed that **EDV** exhibited good HOO^\bullet radical scavenging activity in an aqueous medium at $\text{pH} = 7.40$ ($k_{\text{overall}}(\text{HOO}) = 8.58 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) through the electron transfer mechanism of the anion state. In contrast, this activity was insignificant in non-polar environments. **EDV** also exhibited excellent antiradical activity against HO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$, $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, $\text{O}_2^{\bullet-}$, NO_2 , $\text{SO}_4^{\bullet-}$, N_3^\bullet and DPPH radicals in the aqueous solution. Thus, it appears to suggest that **EDV** is a promising radical scavenger in polar environments.

Keywords: Edaravone, DFT study, antiradical activity, antioxidant, kinetics.

* Corresponding author.

E-mail address: vvquan@ute.udn.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5373>

Nghiên cứu cơ chế và động học quá trình bắt gốc tự do của Edaravone bằng phương pháp tính toán hóa học

Trần Thị Yến¹, Trần Đức Mạnh¹, Adam Mechler², Nguyễn Hồng Sơn³,
Huỳnh Thị Diễm Uyên³, Huỳnh Ngọc Bích³, Võ Văn Quân^{3,*}

¹Trường Đại học Sư phạm, Đại học Đà Nẵng, Việt Nam

²Trường Đại học La Trobe, Úc

³Trường Đại học Sư phạm Kỹ thuật, Đại học Đà Nẵng, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 10 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 08 tháng 4 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 11 tháng 4 năm 2022

Tóm tắt: Edaravone (**EDV**, 3-metyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one) được sử dụng như thuốc bảo vệ thần kinh dùng điều trị đột quỵ cấp tính do huyết khối não và tắc mạch. Nghiên cứu cho thấy **EDV** có khả năng chống lại các bệnh liên quan đến các tác nhân oxy hóa, tuy nhiên hoạt kháng oxy hóa của **EDV** chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ. Trong nghiên cứu này, khả năng bắt gốc tự do của **EDV** đã được đánh giá bằng các tính toán nhiệt động học và động học. Kết quả cho thấy **EDV** thể hiện khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet tốt trong môi trường nước ở pH = 7.40 ($k_{\text{overall}}(\text{HOO}) = 8,58 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) qua cơ chế chuyển electron của trạng thái anion, trong khi đó hoạt tính này thể hiện không đáng kể ở trong môi trường không phân cực. **EDV** cũng thể hiện khả năng bắt gốc tự do rất tốt ($k = 10^7 - 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) đối với HO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$, $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, $\text{O}_2^{\bullet-}$, NO_2 , $\text{SO}_4^{\bullet-}$, N_3^\bullet và DPPH trong môi trường phân cực. Các kết quả tính toán cho thấy **EDV** là chất bắt gốc tự do tiềm năng trong môi trường phân cực.

Từ khóa: Edaravone, DFT study, antiradical activity, antioxidant, kinetics.

1. Mở đầu

Edaravone (Hình 1) là một hợp chất được sử dụng để điều trị đột quỵ cấp tính do huyết khối não và tắc mạch [1]. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng **EDV** có khả năng chống lại các bệnh liên quan đến các tác nhân oxy hóa ROS (reactive oxygen species) như bảo vệ tổn thương tế bào não, chống xơ vữa động mạch, bảo vệ tổn thương võng mạc, ngăn chặn quá trình oxy hóa lipid và DNA hay ngăn chặn sự phát triển gốc tự do trong gan [2]. Hoạt tính chống oxy hóa của **EDV** và dẫn xuất đã được nghiên cứu cả về mặt thực nghiệm và lý thuyết. Nghiên cứu của Wang và cộng sự cho thấy **EDV** có khả năng bắt gốc tự do DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) và xảy ra theo

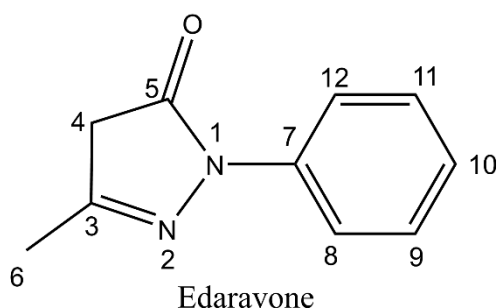
cơ chế chuyển nguyên tử hydro (FHT-formal hydrogen transfer) [3]. Trong khi đó nhiều nghiên cứu khác cho thấy rằng **EDV** và dẫn xuất có khả năng bắt gốc tự do qua cơ chế chuyển điện tích (SET-single electron transfer) của trạng thái anion [2, 4, 5]. Mặc dù đã có nhiều nghiên cứu về khả năng bắt gốc tự do của **EDV** và dẫn xuất [2,4,5], nhưng việc đánh giá chi tiết về cơ chế và động học của quá trình bắt gốc tự do HOO^\bullet trong pha khí và cả môi trường mô phỏng của cơ thể (nước và pentyl ethanoate) lại chưa được đề cập một cách đầy đủ và chi tiết. Đặc biệt quá trình bắt gốc tự do của **EDV** đối với các gốc tự do/phân tử tiêu biểu như HO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$, $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, NO , NO_2 , $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{SO}_4^{\bullet-}$ và N_3^\bullet và DPPH hầu như chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện đánh giá khả năng bắt gốc tự do của **EDV** bằng phương pháp tính toán lượng tử. Kết quả nghiên cứu sẽ cung cấp

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: vvquan@ute.udn.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5373>

các thông tin cần thiết về khả năng kháng oxy hóa của EDV trong pha khí cũng như trong cơ thể người.



Hình 1. Cấu trúc phân tử edaravone (EDV).

2. Thực nghiệm

Ở nghiên cứu này, các thông số nhiệt động (năng lượng phân li liên kết (BDE), năng lượng proton hóa (PA), ái lực electron (IE), năng lượng tự do Gibbs (ΔG^0)) và động học (năng lượng hoạt hóa (ΔG^\ddagger), hằng số tốc độ (k)) được tính toán bằng phương pháp M06-2X/6-311++G(d,p) [6,7]. Phương pháp M06-2X/6-311++G(d,p) được đánh giá là một trong những phương pháp tin cậy để tính toán các thông số nhiệt động và động học của quá trình bắt gốc tự do, đặc biệt trong dung môi như nước hoặc pentyl ethanoate [6-9]. Các tính toán động học được dựa trên mô hình QM-ORSA (the quantum mechanics based test for overall free radical scavenging activity) kết hợp với mô hình SMD đối với sự ảnh hưởng của dung môi [10]. Mô hình QM-ORSA được sử dụng rộng rãi để đánh giá động học của quá trình bắt gốc tự do (HOO^\bullet) với sai số thấp so với kết quả thực nghiệm (tỷ lệ $k_{\text{calc}}/k_{\text{exp}} = 1-2,9$) [8, 10, 11].

Động học của phản ứng bắt gốc tự do được tính toán dựa trên thuyết trạng thái chuyển tiếp (TST) ở 298.15 K, 1M theo phương trình 1 [8, 12-15].

$$k = \sigma \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-(\Delta G^\ddagger)/RT} \quad (1)$$

Trong đó

σ : hằng số đối xứng của phản ứng,

κ : hằng số hiệu chỉnh theo Eckart,

k_B : hằng số Boltzmann,

h : hằng số Planck,

ΔG^\ddagger : năng lượng hoạt hóa của phản ứng.

Lý thuyết Marcus được dùng để tính năng lượng hoạt hóa cho các phản ứng theo cơ chế chuyển 1 electron (SET) theo công thức 2 và 3.

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

$$\lambda \approx \Delta E_{\text{SET}} - \Delta G_{\text{SET}}^0 \quad (3)$$

Trong đó ΔG_{SET}^0 là năng lượng Gibbs của phản ứng, ΔE_{SET} là sự chênh lệch năng lượng giữa tính toán đầy đủ và trạng thái dừng của chất tham gia và sản phẩm phản ứng. Trong nghiên cứu này, lý thuyết gần đúng Collins-Kimball được áp dụng để tính hằng số tốc độ k_{app} cho hệ phản ứng 2 phân tử của các phản ứng có hằng số tốc độ gần bằng hằng số khuếch tán (k_D) theo các phương trình 4 và 5.

$$k_{\text{app}} = \frac{k_{\text{TST}} k_D}{k_{\text{TST}} + k_D} \quad (4)$$

$$k_D = 4\pi R_{AB} D_{AB} N_A \quad (5)$$

Trong đó: k_{TST} là hằng số tốc độ tính theo lý thuyết TST, R_{AB} là khoảng cách hai tâm phản ứng, N_A là hằng số Avogadro, D_{AB} là hệ số khuếch tán của 2 chất A và B ($D_{AB} = D_A + D_B$), D_A và D_B được tính theo công thức Stokes-Einstein (6).

$$D_{A \text{ or } B} = \frac{k_B T}{6\pi\eta a_{A \text{ or } B}} \quad (6)$$

η là độ nhớt của dung môi ($\eta(\text{H}_2\text{O}) = 8,91 \times 10^{-4} \text{ Pa s}$, $\eta(\text{pentyl ethanoate}) = 8,62 \times 10^{-4} \text{ Pa s}$) and a là bán kính chất tan. Chi tiết của phương pháp được trình bày trong tài liệu [15]. Các tính toán được thực hiện với chương trình Gaussian 16 [16].

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet trong pha khí

3.1.1. Nghiên cứu nhiệt động học

Các nghiên cứu trước đây cho thấy hoạt động chống oxy hóa có thể diễn ra theo một trong ba cơ chế chính thức bao gồm: chuyển nguyên tử hydro (FHT), cho proton sau đó chuyển electron (SPLET) và chuyển electron

sau đó chuyển proton (SETPT) [17]. Theo quan điểm nhiệt động lực học, các cơ chế này được đặc trưng bởi các giá trị nhiệt động lần lượt theo thứ tự là BDE, PA và IE [9, 17]. Nghiên cứu cho thấy rằng việc đánh giá khả năng bắt gốc tự do sơ bộ bằng các đại lượng nhiệt động và động học trong pha khí, sau đó các phản ứng chính sẽ được tính toán động học trong các dung môi có thể tiết kiệm thời gian tính toán nhưng vẫn thu được kết quả chính xác [18-20]. Vì vậy, trong bước đầu của quá trình đánh giá hoạt tính bắt gốc tự do của **EDV**, các thông số nhiệt động BDE, PA và IE trong pha khí được tính toán và được trình bày ở Bảng 1. Kết quả tính toán cho thấy, giá trị BDE và PA tính toán thấp nhất được quan sát tại liên kết C4–H tương ứng là 78,5 và 391,1 kcal/mol. Kết quả tính toán này phù hợp với các công bố trước đây về BDE(C4–H) của **EDV** (BDE(C4–H) = 77,9 [3] và 79,9 kcal/mol) [21]. Liên kết C6–H có BDE = 86,1 kcal/mol, trong khi đó giá trị này ở các liên kết C–H của nhân thơm cao hơn rất nhiều (BDE = 110,7–111,9 kcal/mol) so với liên kết C4–H. Như vậy, kết quả tính toán cho thấy rằng, hoạt tính chống oxy hóa của **EDV** trong pha khí sẽ xảy ra theo cơ chế FHT và được quyết định bởi liên kết C4–H. Ngược lại, hoạt tính bắt gốc tự do của **EDV** theo SETPT hoặc SPLET sẽ khó khăn do giá trị IE và PA cao hơn nhiều (IE = 181,0 kcal/mol, PA = 391,1–398,7 kcal/mol) so với giá trị BDE(C4–H).

Bảng 1. Giá trị BDE, PA và IE của **EDV** trong pha khí

| Vị trí | BDE | PA | IE |
|--------|-------|-------|-------|
| C4–H | 78,5 | 391,1 | 181,0 |
| C6–H | 86,1 | 398,7 | |
| C8–H | 111,9 | | |
| C9–H | 110,7 | | |
| C10–H | 111,6 | | |
| C11–H | 110,8 | | |
| C12–H | 111,2 | | |

Các nghiên cứu trước đây cho thấy, cơ chế cộng gốc tự do vào nối đôi (RAF) có đóng góp nhất định vào quá trình bắt gốc tự do của các hợp chất hữu cơ [22], vì vậy, năng lượng tự do Gibbs (ΔG°) cho phản ứng của **EDV** + HOO^\bullet theo các cơ chế: FHT, SP (sequential proton - giai đoạn quyết định của cơ chế SPLET), SET (single electron transfer - giai đoạn quyết định của cơ chế SETPT) và RAF trong pha khí được nghiên cứu, kết quả được liệt kê ở Bảng 2.

Bảng 2. Giá trị ΔG° (kcal/mol) của phản ứng **EDV** + HOO^\bullet theo các cơ chế FHT, SA, SET và RAF trong pha khí

| Vị trí | FHT | SP | SET | RAF |
|--------|------|-------|-------|------|
| N2 | | | 158,1 | 36,5 |
| C3 | | | | -0,9 |
| C4 | -7,1 | 238,5 | | |
| C5 | | | | 2,7 |
| C6 | 0,8 | 246,5 | | |
| C7 | | | | 20,9 |
| C8 | 26,2 | | | 17,1 |
| C9 | 24,8 | | | 19,4 |
| C10 | 25,6 | | | 16,4 |
| C11 | 25,0 | | | 19,3 |
| C12 | 25,5 | | | 14,7 |

Kết quả tính toán cho thấy rằng các phản ứng xảy ra thuận lợi về mặt nhiệt động ($\Delta G^\circ < 0$) quan sát thấy ở vị trí C4–H ($\Delta G^\circ = -7,1$ kcal/mol), C6–H ($\Delta G^\circ = 0,8$ kcal/mol) theo cơ chế FHT và ở C3 ($\Delta G^\circ = -0,9$ kcal/mol) theo cơ chế RAF. Các phản ứng ở các vị trí còn lại đều không thuận lợi về mặt nhiệt động ($\Delta G^\circ > 0$). Vì vậy, động học của phản ứng bắt gốc tự do HOO^\bullet chỉ được tính toán trên các phản ứng của các liên kết C4–H và C6–H theo cơ chế FHT và ở vị trí C3 theo cơ chế RAF.

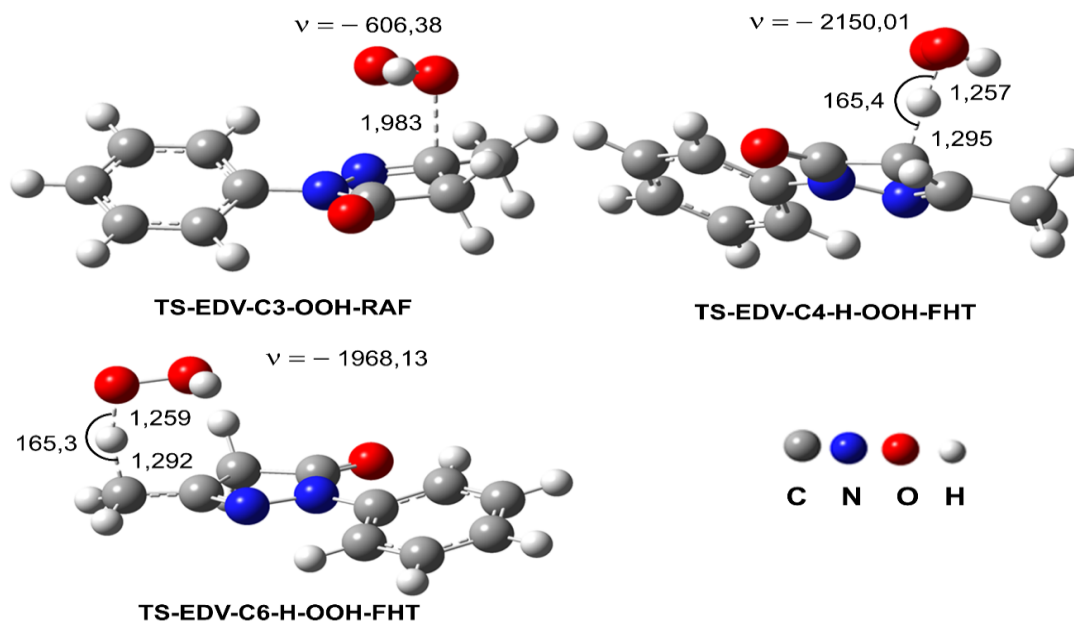
3.1.2. Nghiên cứu động học

Nghiên cứu động học của hoạt tính bắt gốc tự do HOO^\bullet của **EDV** trong pha khí được thực hiện theo mô hình QM-ORSA) [8,10,14], và kết quả về động học được trình bày trong Bảng 3, cấu trúc của trạng thái chuyển tiếp được trình bày ở Hình 2.

Từ Bảng 3 cho thấy, **EDV** có khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet rất thấp trong pha khí với hằng số tốc độ toàn phần $k_{\text{overall}} = 26,7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Trong đó, phản ứng cộng vào liên kết C3 đóng góp 47,3% vào k_{overall} , phản ứng theo cơ chế FHT ở C4 và C6 đóng góp lần lượt là 31,5% và 21,2%. Chi tiết ở Bảng 3 còn cho thấy, hệ số hiệu chỉnh (κ) đóng góp vai trò quyết định trong hằng số tốc độ quá trình bắt gốc tự do HOO^\bullet của **EDV** theo cơ chế FHT ($\kappa = 9279,2$ và $767,6$ cho vị trí C4 và C6), trong khi đó giá trị này theo cơ chế RAF là rất nhỏ ($\kappa = 1,5$). So sánh với các chất oxy hóa thiên nhiên tiêu biểu như Trolox [23], khả năng bắt gốc tự do của **EDV** trong pha khí là thấp hơn nhiều so với Trolox.

Bảng 3. Giá trị ΔH (kcal/mol), ΔG^\ddagger (kcal/mol), hệ số hiệu chỉnh (κ), hằng số tốc độ (k_{Eck} , $\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) và tỉ lệ đóng góp (Γ , %) của phản ứng **EDV** + HOO^\bullet theo các cơ chế ưu tiên trong pha khí

| Cơ chế | Vị trí | ΔH | ΔG^\ddagger | κ | k_{Eck} | Γ^* |
|---|--------|------------|---------------------|----------|------------------|------------|
| FHT | C4 | 12,6 | 21,6 | 9279,2 | 8,4 | 31,5 |
| | C6 | 10,9 | 20,4 | 767,6 | 5,7 | 21,2 |
| RAF | C3 | 5,5 | 16,2 | 1,5 | 12,6 | 47,3 |
| k_{overall} | | | | | 26,7 | |
| *: $\Gamma = k_{\text{Eck}} \cdot 100 / k_{\text{overall}}$ | | | | | | |



Hình 2. Cấu trúc tối ưu của trạng thái chuyển tiếp (TS) theo cơ chế FHT và RAF của phản ứng **EDV** + HOO^\bullet .

3.2. Khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet trong môi trường mô phỏng cơ thể

3.2.1. Sự phân li acid - base

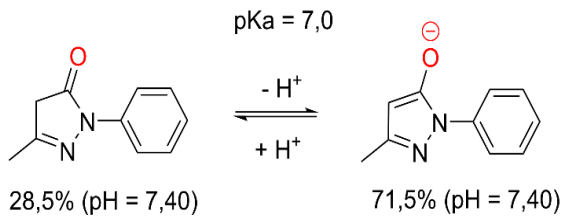
Các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng sự phân li proton của các liên kết OH đóng một vai trò quan trọng trong hoạt động bắt gốc tự do HOO^\bullet của các hợp chất phenolic trong dung dịch nước [6, 8]. Do đó, trong nghiên cứu này, các dạng tồn tại của **EDV** trong nước ở pH =

7,40 (môi trường trong cơ thể người) cần được xác định. Một số nghiên cứu đã xác định, **EDV** có $\text{pK}_a = 7,0$ và có thể tồn tại 2 dạng anion (**EDV-ANION**, 71,5%) và trung hòa (**EDV**, 28,5%, hình 3) trong môi trường nước ở pH = 7,40 [2, 24]. Vì vậy, hai dạng này được sử dụng để tính toán động học trong môi trường nước của **EDV**, trong khi đó trạng thái trung hòa sẽ được sử dụng trong nghiên cứu quá trình bắt gốc tự do trong môi trường lipid (pentyl ethanoate).

Bảng 4. Giá trị ΔG° (kcal/mol) của phản ứng **EDV-ANION** + HOO^\bullet theo các cơ chế FHT, SET và RAF trong dung môi nước

| Vị trí | FHT | SET | RAF |
|-----------------------|------|------|------|
| N2 | – | –0,8 | – |
| C3 | – | | * |
| C4 | 28,9 | | * |
| C5 | – | | * |
| C6 | 2,9 | | 12,9 |
| C7 | – | | 23,5 |
| C8 | 22,8 | | 17,3 |
| C9 | 22,8 | | 20,5 |
| C10 | 43,5 | | 17,1 |
| C11 | 23,1 | | 20,4 |
| C12 | 20,8 | | 17,3 |
| *: Không tạo sản phẩm | | | |

Để đánh giá quá trình bắt gốc tự do HOO^\bullet của trạng thái **EDV-ANION**, năng lượng tự do Gibbs của phản ứng **EDV-ANION** + HOO^\bullet theo các cơ chế FHT, SET và RAF trong dung môi nước được tính toán, kết quả được liệt kê ở bảng 4. Từ bảng 4 cho thấy, **EDV-ANION** chỉ phản ứng với HOO^\bullet qua cơ chế SET ($\Delta G^\circ = -0,8$ kcal/mol), các phản ứng theo các cơ chế khác đều không xảy ra vì không thuận lợi về mặt nhiệt động ($\Delta G^\circ > 0$).



Hình 3. Cân bằng phân ly axit của **EDV** ở pH = 7,40.

3.2.2. Nghiên cứu động học

Từ kết quả tính toán ở pha khí cho thấy khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet của **EDV** theo các cơ chế FHT và RAF là rất thấp, trong khi đó trạng thái **EDV-ANION** chỉ phản ứng với HOO^\bullet theo cơ chế SET. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cho thấy rằng, trạng thái anion đóng vai trò quyết

định quá trình bắt gốc tự do HOO^\bullet trong môi trường nước ở pH = 7,40 [2]. Vì vậy, ở nghiên cứu này động học của phản ứng trong pentyl ethanoate (môi trường lipid) và trong nước ở pH = 7,40 (môi trường phân cực) được tính theo công thức 7 và 8. Kết quả tính toán được liệt kê ở Bảng 5.

Trong môi trường lipid:

$$k_{\text{overall}} = \Sigma k_{\text{app}}(\text{FHT}(\text{C-H})\text{-neutral}) + k_{\text{app}}(\text{RAF}(\text{C3})\text{-neutral}) \quad (7)$$

Trong môi trường nước:

$$k_{\text{overall}} = k_f(\text{SET-anion}) \quad (8)$$

Từ Bảng 5 cho thấy, **EDV** thể hiện khả năng bắt gốc tự do tốt nhất ở môi trường phân cực ($\Delta G^\ddagger = 6,4$ kcal/mol, $k_f = k_{\text{overall}} = 8,58 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) và được quyết định bởi cơ chế SET. Kết quả này phù hợp với một số kết quả đã tính toán cho các dẫn xuất của **EDV** [2, 4]. Trong khi đó, ở dung môi không phân cực như pentyl ethanoate, **EDV** thể hiện khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet rất yếu ($k_{\text{overall}} = 7,50 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$). So sánh với các chất kháng oxy hóa tiêu biểu cho thấy, khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet của **EDV** trong nước nhanh hơn khoảng 660 lần so với Trolox ($k_{\text{overall}} = 1,30 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [23], và khá tương đồng với các chất chống oxy hóa tự nhiên nổi tiếng khác như là axit ascorbic ($k_{\text{overall}} = 9,97 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [10], và resveratrol ($k_{\text{overall}} = 5,62 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [25]. Từ kết quả tính toán có thể dự đoán rằng **EDV** là chất có khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet rất tốt trong môi trường phân cực.

3.3. Khả năng bắt các gốc tự do thông thường của **EDV** trong môi trường nước

Kết quả nghiên cứu động học đối với quá trình bắt gốc tự do HOO^\bullet cho thấy, cơ chế SET của anion **EDV-ANION** đóng vai trò quyết định quá trình này trong môi trường phân cực. Vì vậy, ở phần này hoạt tính bắt gốc tự do của **EDV** với các gốc tự do thông thường như HO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$, $\text{CH}_3\text{OO}^\bullet$, NO , NO_2 , $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{O}_4^{\bullet-}$, N_3^\bullet và DPPH trong môi trường nước ở pH = 7,40 qua cơ chế SET cũng được nghiên cứu. Kết quả được liệt kê ở Bảng 6. Kết quả tính toán cho thấy (Bảng 6), **EDV** thể hiện khả năng bắt gốc tự do rất tốt đối với các gốc HO^\bullet , $\text{CH}_3\text{O}^\bullet$,

CH₃OO•, NO₂, SO₄^{•-}, N₃[•] và DPPH với hằng số tốc độ $k_f = 10^7 - 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, trong khi đó hợp chất này hầu như không có khả năng phản ứng với O₂^{•-} và NO khi ở trạng thái anion. Tuy nhiên, khi nghiên cứu về khả năng bắt gốc tự do O₂^{•-} của gốc tự do **EDV-O6•** (sản phẩm sinh ra trong quá trình phản ứng của **EDV-ANION**)

trong môi trường nước cho thấy, quá trình này có thể xảy ra với tốc độ phản ứng rất nhanh $k_{app} = 7,80 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Như vậy, có thể khẳng định rằng, **EDV** thể hiện khả năng bắt gốc tự do rất tốt đối với HO•, CH₃O•, CH₃OO•, O₂^{•-}, NO₂, SO₄^{•-}, N₃[•] và DPPH trong môi trường phân cực.

Bảng 5. Giá trị năng lượng tự do Gibbs hoạt hóa (ΔG^\ddagger , kcal/mol), κ , hệ số λ (kcal/mol), hằng số tốc độ (k_{app} , k_f , and $k_{overall} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), phần trăm Γ (%) đối với phản ứng HOO• + **EDV** trong dung môi nước và pentyl ethanoate

| Cơ chế | Pentyl ethanoate | | | | | Nước | | | | |
|---------------|---------------------|----------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------|--------------------|-------|--------------------|--|
| | ΔG^\ddagger | κ | k_{app} | Γ | ΔG^\ddagger | λ | k_{app} | f^* | k_f^{**} | |
| SET | | | | | 6,4 | 17,4 | $1,20 \times 10^8$ | 0,715 | $8,58 \times 10^7$ | |
| HAT | C4 | 25,2 | 15354,2 | $3,20 \times 10^{-2}$ | 42,7 | | | | | |
| | C6 | 24,0 | 1102,6 | $1,80 \times 10^{-2}$ | 24,0 | | | | | |
| RAF | C3 | 19,9 | 1,5 | $2,50 \times 10^{-2}$ | 33,3 | | | | | |
| $k_{overall}$ | | | $7,50 \times 10^{-2}$ | | | | | | $8,58 \times 10^7$ | |

*: $f = \%A/100$; **: $k_f = f.k_{app}$

Bảng 6. Giá trị ΔG^\ddagger (kcal / mol), λ (kcal/mol), hằng số tốc độ (k_{app} , k_f , $\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), đối với phản ứng của **EDV-ANION** với một số gốc tự do tiêu biểu theo cơ chế SET trong dung môi nước ở pH = 7,40

| Gốc tự do | ΔG^\ddagger | λ | k_D | k_{app} | k_f^* |
|-------------------------------|---------------------|-----------|--------------------|------------------------|------------------------|
| HO• | 7,6 | 5,4 | $8,10 \times 10^9$ | $1,60 \times 10^7$ | $1,14 \times 10^7$ |
| CH ₃ O• | 1,0 | 6,5 | $7,80 \times 10^9$ | $7,70 \times 10^9$ | $5,51 \times 10^9$ |
| HOO• | 6,4 | 17,4 | $7,90 \times 10^9$ | $1,20 \times 10^8$ | $8,58 \times 10^7$ |
| CH ₃ OO• | 7,5 | 16,7 | $7,70 \times 10^9$ | $2,10 \times 10^7$ | $1,50 \times 10^7$ |
| NO | 86,5 | 16,3 | $7,90 \times 10^9$ | $2,60 \times 10^{-51}$ | $1,86 \times 10^{-51}$ |
| NO ₂ | 1,4 | 29,8 | $7,80 \times 10^9$ | $7,70 \times 10^9$ | $5,51 \times 10^9$ |
| O ₂ ^{•-} | 49,0 | 19,2 | $7,80 \times 10^9$ | $7,90 \times 10^{-24}$ | $5,65 \times 10^{-24}$ |
| SO ₄ ^{•-} | 5,3 | 19,6 | $7,60 \times 10^9$ | $7,40 \times 10^8$ | $5,29 \times 10^8$ |
| N ₃ [•] | 7,4 | 4,5 | $7,70 \times 10^9$ | $2,30 \times 10^7$ | $1,64 \times 10^7$ |
| DPPH | 4,4 | 20,8 | $7,50 \times 10^9$ | $2,60 \times 10^9$ | $1,86 \times 10^9$ |

* $k_f = f.k_{app}$; $f = 0,715$

4. Kết luận

Khả năng bắt gốc hydroperoxyl của edaravone đã được khảo sát bằng cách sử dụng các tính toán lượng tử. Các kết quả thu được cho thấy **EDV** thể hiện hoạt động bắt gốc tự do

HOO• tuyệt vời với $k_{overall} = 8,58 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ trong nước ở pH = 7,40 thông qua cơ chế SET của trạng thái anion. Tuy nhiên, hợp chất này hầu như không thể hiện khả năng bắt gốc HOO• trong môi trường lipid ($k_{overall} = 7,50 \times 10^{-2}$

$M^{-1} s^{-1}$). Kết quả tính toán còn cho thấy **EDV** thể hiện khả năng bắt gốc tự do rất tốt ($k = 10^7 - 10^9 M^{-1} s^{-1}$) đối với HO^\bullet , CH_3O^\bullet , CH_3OO^\bullet , $O_2^{\bullet-}$, NO_2 , $SO_4^{\bullet-}$, N_3^\bullet và DPPH trong môi trường phân cực. So với các chất kháng oxy hóa điển hình như Trolox, khả năng bắt gốc tự do HOO^\bullet của **EDV** trong môi trường nước nhanh hơn của Trolox khoảng 660 lần và khả năng này của **EDV** cũng tương đương với axit ascorbic và resveratrol. Vì vậy, **EDV** được dự đoán là một chất kháng oxy hóa tốt trong môi trường phân cực của cơ thể.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này do Bộ Giáo dục và Đào tạo tài trợ trong đề tài mã số B2021-DNA-16.

Tài liệu tham khảo

- [1] T. Watanabe, M. Tahara, S. Todo, The Novel Antioxidant Edaravone: from Bench to Bedside, *Cardiovasc. Ther.*, Vol. 26, No. 2, 2008, pp. 101-114, <https://doi.org/10.1111/j.15273466.2008.00041.x>.
- [2] A. P. González, A. Galano, OH Radical Scavenging Activity of Edaravone: Mechanism and Kinetics, *J. Phys. Chem. B*, Vol. 115, No. 5, 2011, pp. 1306-1314, <https://doi.org/10.1021/jp110400t>.
- [3] L. F. Wang, H. Y. Zhang, A Theoretical Investigation on DPPH Radical-Scavenging Mechanism of Edaravone, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, Vol. 13, No. 21, 2003, pp. 3789-3792, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2003.07.016>.
- [4] A. P. González, A. Galano, On the Hydroperoxyl Radical Scavenging Activity of two Edaravone Derivatives: Mechanism and Kinetics, *J. Phys. Org. Chem.*, Vol. 26, No. 3, 2013, pp. 261-268, <https://doi.org/10.1002/poc.3082>.
- [5] A. P. González, A. Galano, On the Outstanding Antioxidant Capacity of Edaravone Derivatives through Single Electron Transfer Reactions, *J. Phys. Chem. B*, Vol. 116, No. 3, 2012, pp. 1180-1188, <https://doi.org/10.1021/jp209930y>.
- [6] A. Galano, J. R. A. Idaboy, Kinetics of Radical-Molecule Reactions in Aqueous Solution: A Benchmark Study of the Performance of Density Functional Methods, *J. Comput. Chem.*, Vol. 35, No. 28, 2014, pp. 2019-2026, <https://doi.org/10.1002/jcc.23715>.
- [7] Y. Zhao, D. G. Truhlar, How Well Can New-Generation Density Functionals Describe the Energetics of Bond-Dissociation Reactions Producing Radicals?, *J. Phys. Chem. A*, Vol. 112, No. 6, 2008, pp. 1095-1099, <https://doi.org/10.1021/jp7109127>.
- [8] E. Dzib, J. L. Cabellos, F. O. Chi, S. Pan, A. Galano, G. Merino, Eyringpy: A Program for Computing Rate Constants in the Gas Phase and in Solution, *Int. J. Quantum Chem.*, Vol. 119, No. 2, 2019, pp. e25686, <https://doi.org/10.1002/qua.25686>.
- [9] A. Galano, J. R. A. Idaboy, Computational Strategies for Predicting Free Radical Scavengers' Protection against Oxidative Stress: Where are we and What might Follow?, *Int. J. Quantum Chem.*, Vol. 119, No. 2, 2019, pp. e25665, <https://doi.org/10.1002/qua.25665>.
- [10] A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy, A Computational Methodology for Accurate Predictions of Rate Constants in Solution: Application to the Assessment of Primary Antioxidant Activity, *J. Comput. Chem.*, Vol. 34, No. 28, 2013, pp. 2430-2445, <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>.
- [11] Q. V. Vo, M. Van Bay, P. C. Nam, A. Mechler, Hydroxyl Radical Scavenging of Indole-3-Carbinol: A Mechanistic and Kinetic Study, *ACS Omega*, Vol. 4, No. 21, 2019, pp. 19375-19381, <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02782>.
- [12] H. Eyring, The Activated Complex in Chemical Reactions, *J. Chem. Phys.*, Vol. 3, No. 2, 1935, pp. 107-115, <https://doi.org/10.1063/1.1749604>.
- [13] D. G. Truhlar, W. L. Hase, J. T. Hynes, Current Status of Transition-State Theory, *J. Phys. Chem.*, Vol. 87, No. 15, 1983, pp. 2664-2682, <https://doi.org/10.1021/jp953748q>.
- [14] E. Dzib, J. L. Cabellos, F. Ortiz-Chi, S. Pan, A. Galano, G. Merino, Eyringpy 1.0.2, Cinvestav, Mérida, Yucatán, 2018.
- [15] H. Boulebd, A. Mechler, N. T. Hoa, Q. V. Vo, Thermodynamic and Kinetic Studies of the Antiradical Activity of 5-Hydroxymethylfurfural: Computational Insights, *New J. Chem.*, Vol. 44, No. 1, 2020, pp. 9863-9869, <https://doi.org/10.1039/D0NJ01567A>.
- [16] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, G. Z. J. Bloino, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota,

- R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. P. Jr., F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 16, Revision B.01*. 2016, Gaussian, Inc., Wallingford CT: Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [17] K. U. Ingold, D. A. Pratt, *Advances in Radical-Trapping Antioxidant Chemistry in the 21st Century: A Kinetics and Mechanisms Perspective*, *Chem. Rev.*, Vol. 114, No. 18, 2014, pp. 9022-9046, <https://doi.org/10.1021/cr500226n>.
- [18] H. Boulebd, D. M. Pereira, I. A. Khodja, N. T. Hoa, A. Mechler, Q. V. Vo, *Assessment of the Free Radical Scavenging Potential of Cannabidiol under Physiological Conditions: Theoretical and Experimental Investigations*, *J. Mol. Liq.*, Vol. 346, 2022, pp. 118277, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118277>.
- [19] Q. V. Vo, M. Van Bay, P. C. Nam, A. Mechler, *Is Indolinonic Hydroxylamine a Promising Artificial Antioxidant?*, *J. Phys. Chem. B*, Vol. 123, No. 37, 2019, pp. 7777-7784, <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b05160>.
- [20] H. Zhou, X. Li, Y. Shang, K. Chen, *Radical Scavenging Activity of Puerarin: A Theoretical Study*, *Antioxidants*, Vol. 8, No. 12, 2019, pp. 590, <https://doi.org/10.3390/antiox8120590>.
- [21] M. J. Li, L. Liu, Y. Fu, Q. X. Guo, *Accurate Bond Dissociation Enthalpies of Popular Antioxidants Predicted by the Oniom-G3b3 Method*, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, Vol. 815, No. 1-3, 2007, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2007.03.012>.
- [22] C. Iuga, J. R. A. Idaboy, A. V. Bunge, *Ros Initiated Oxidation of Dopamine under Oxidative Stress Conditions in Aqueous and Lipidic Environments*, *J. Phys. Chem. B*, Vol. 115, No. 42, 2011, pp. 12234-12246, <https://doi.org/10.1021/jp206347u>.
- [23] Q. V. Vo, N. M. Thong, T. Le Huyen, P. C. Nam, N. M. Tam, N.T. Hoa, A. Mechler, *A Thermodynamic and Kinetic Study of the Antioxidant Activity of Natural Hydroanthraquinones*, *RSC Adv.*, Vol. 10, No. 34, 2020, pp. 20089-20097, <https://doi.org/10.1039/D0RA04013D>.
- [24] K. Chegaev, C. Cena, M. Giorgis, B. Rolando, P. Tosco, M. Bertinaria, R. Fruttero, P.-A. Carrupt, and A. Gasco, *Edaravone Derivatives Containing No-Donor Functions*, *J. Med. Chem.*, Vol. 52, No. 2, 2009, pp. 574-578, <https://doi.org/10.1021/jm8007008>.
- [25] C. Iuga, J. R. I. A. Idaboy, N. Russo, *Antioxidant Activity of Trans-Resveratrol toward Hydroxyl and Hydroperoxyl Radicals: A Quantum Chemical and Computational Kinetics Study*, *J. Org. Chem.*, Vol. 77, No. 8, 2012, pp. 3868-3877, <https://doi.org/10.1021/jo3002134>.