

Density Functional Theory and Experiment of Chemical Reactivity of Metformin

Wei Gu

Zhejiang Fangyuan Testing Group Co., Ltd., Hangzhou, Zhejiang, 310018, China

Abstract

Metformin, as a highly effective hypoglycemic drug, plays an important role in the treatment of type 2 diabetes. However, due to its poor fat solubility and gastrointestinal discomfort, the optimization and modification of its structure, especially the development of prodrug forms, have significant clinical value. In this study, density functional theory (DFT) was used to investigate the chemical properties of metformin, including the single point energy and quantum chemical reactivity index of its different tautomers. In addition, the transition states and reaction pathways between different isomers were discussed in depth. Based on these findings, the mechanism of interaction between metformin and electrophiles was preliminarily investigated and verified by chemical synthesis experiments. This provides a theoretical insight into metformin's unique properties in chemical reactions.

Keywords

metformin; triazine compounds; density functional theory

二甲双胍化学反应性的密度泛函理论及实验

顾蔚

浙江方圆检测集团股份有限公司, 中国·浙江 杭州 310018

摘 要

二甲双胍作为一种高效的降糖药物, 在 II 型糖尿病治疗中占据重要地位。然而, 由于其脂溶性不佳及可能引发的胃肠道不适等副作用, 对其结构进行优化和改造, 尤其是开发前药形式, 具有显著的临床价值。本研究采用密度泛函理论 (DFT) 对二甲双胍的化学性质进行了深入探究, 涵盖了其不同互变异构体的单点能和量子化学反应性指数。此外, 本研究深入探讨了不同异构体之间相互转换的过渡态及其反应途径。基于这些发现, 对二甲双胍与亲电试剂的相互作用机制进行了初步探究, 并通过化学合成实验进行了验证。这有助于从理论层面深入理解二甲双胍在化学反应中的独特性。

关键词

二甲双胍; 三嗪化合物; 密度泛函理论

1 引言

二甲双胍作为一种出色的降糖药物, 因其成本较低、副作用小, 自 1957 年上市以来, 一直作为治疗 II 型糖尿病的首选药物, 在控制血糖方面发挥着重要作用。近年来, 众多研究者对二甲双胍的降糖作用机制进行了深入研究。2001 年, Zhou 等学者首次发现二甲双胍能够激活肝细胞中的腺苷酸激活蛋白激酶 (AMPK), 并刺激其 α 亚单位的 172 位苏氨酸残基 (T172)。二甲双胍不仅有助于提升胰岛素敏感性 (IS) 和降低胰岛素抵抗 (IR), 从而促进周围组织对葡萄糖的吸收, 而且近期研究还发现它在抗癌、抗炎和抗氧化等领域展现出显著的药理效果。尽管如此, 二甲双胍的降糖效果显著, 但其较低的脂溶性及可能引发的胃肠道不

适、头晕和恶心等不良反应限制了其应用。因此, 对二甲双胍的结构进行优化和改造, 以增强其疗效并减少副作用, 具有重要的实际意义。本研究旨在探究二甲双胍的化学活性, 通过将其与氯乙酰氯、丙酰氯、环丙甲酰氯、氟乙酰氯、三氟乙酰氯等化合物反应, 成功合成了对应的三嗪衍生物。这一过程中, 二甲双胍展现出与其他含氮化合物不同的独特化学特性。为了深入理解二甲双胍反应活性的内在机制, 运用密度泛函理论 (DFT) 对二甲双胍的化学反应性进行了理论分析, 以期从量子化学角度揭示其反应活性的本质^[1]。

2 理论计算及分析

二甲双胍作为一种富含氮的化合物, 含有 5 个氮原子。其中, 至少有 3 个氮原子未完全被烷基化, 这些氮原子由于存在孤对电子, 表现出亲核活性。这种特性使得其化学反应过程复杂且独特。在遇到亲电试剂时, 反应可能发生在哪个氮原子上, 或者说哪个氮原子更易发生反应 (即区域选择性)。本研究旨在深入分析二甲双胍的化学反应特性, 通过

【作者简介】顾蔚 (1989-), 男, 中国浙江临海人, 本科, 工程师, 从事化工技术与应用研究。

量子化学方法对其进行了详尽的计算分析。这包括对二甲双胍不同互变异构体的单点能进行评估、计算互变反应的过渡态和反应路径、计算量子化学反应性指数,以及推导其与亲电试剂反应的机理。此外,通过化学合成实验验证了理论预测的化学反应过程,有助于从理论层面深刻理解二甲双胍的化学行为。在 Gauss View 5.0 软件中构建分子模型,并利用 Gaussian09 程序进行量子化学分析。该计算在配备 3.3GHz 主频和 8GB 内存的 64 位 Windows 系统个人电脑上完成。通过 DFT/b3lyp/6-311++g(2d,2p)/NBO 方法进行结构优化和单点能计算,分析了中性分子及其电子得失状态下的基态能量,并计算了自然键轨道(NBO)的电荷分布。据此,得出了表征分子反应活性的净亲电指数 $\Delta\omega\pm$ 。采用 DFT/b3lyp/6-31+g(d,p) 方法对反应过渡态及反应途径进行计算分析^[2]。

2.1 二甲双胍几种异构体的能量计算及互变反应过渡态研究

在研究二甲双胍的五种潜在构型时,通过 GaussView5.0 软件构建了相应的分子模型。随后,运用 Gaussian09 软件对这些模型进行了结构优化和振动频率分析。然而,在多次尝试优化并调整计算条件后,结果显示仅有四种构型得以稳定存在,而构型 3b 在所有尝试中均未出现,始终以构型 3a 的形式呈现。

优化结果显示,二甲双胍的各个异构体的 N 和 C 原子几乎处于同一平面,这表明它们形成了共轭结构。通过单点能的计算,得到了相应的单点能数据。

在结构 1 中,a 型与 b 型结构相比,a 型能量更低,因此 a 型结构更为普遍。而结构 3b 型不存在,因此 3a 型结构成为主要形式。这可能是因为 3a 型结构中的 19H 原子与分子内相邻的 14N 原子易于形成分子内氢键,从而形成较为稳定的六元环状共振结构。因此,本研究主要关注结构(1a)、结构(2)和结构(3a)这三种构型,分别用 struct1、struct2 和 struct3 来表示这些异构体。

本研究对三种分子结构的相互转换路径进行了过渡态动力学分析。利用 Gaussian09 软件和 QST3 方法,成功识别了从结构 1 至结构 2 的过渡态 TS1,以及从结构 2 至结构 3 的过渡态 TS2。

struct2 和 struct3 的能量低于 struct1,且 struct2 与 struct3 之间的能量差异较小。此外,还得到了三个异构体和两个过渡态之间的能量差(即能垒)。基于这些过渡态的研究,进行了内禀反应坐标(IRC)路径的计算,并绘制了包含电子总能量和内禀反应坐标的反应路径能量变化图。

在 struct1 向 struct2 的转换过程中,需克服 128.68kJ/mol 的能量障碍;而 struct2 变回 struct1 则需跨越 -198.90kJ/mol 的能量阈值。这表明 struct1 与 struct2 之间的相互转化涉及较大的能量需求。相对而言,struct2 向 struct3 的转换只需 7.66kJ/mol 的自由能。二甲双胍在从 struct3 转变为 struct2 的过程中,所需的自由能变化仅为 12.14kJ/mol。这表明 struct2 和 struct3 之间可以相互转化,且在二甲双胍中两者

大致以平衡状态共存。此外,鉴于 struct2 和 struct3 的自由能显著低于 struct1,这表明在相同分子中,自由能越低,其稳定性越高。据此推断,二甲双胍在常态下主要以 struct2 或 struct3 的形式稳定存在。

2.2 二甲双胍量子化学反应性指数计算与分析

本研究旨在分析二甲双胍分子的化学活性,通过计算三种不同结构的量子化学活性指标来探讨。具体采用净亲电性指数 $\Delta\omega k\pm$ 进行评估,其计算公式为: $\Delta\omega k\pm = \omega(fk+ - fk-)$,其中 ω 代表亲电性指标, $fk+$ 表示 k 原子的简化亲核福井函数, $fk-$ 则代表 k 原子的简化亲电福井函数。

可以观察到 struct1 中 15N 的亲核力最为显著; struct2 中 11N 的亲核力最为突出; struct3 中 14N 的亲核力最为强烈。这表明在二甲双胍的结构中,具有较强亲核性的并非 -NH₂ 基团中的 N 原子,而是位于 =NH 基团中的 N 原子。在所给化合物中, struct2 的 11 号氮原子的 11N 净亲电指数 $\Delta\omega 11\pm N$ 为 -0.02203,其值为负,表明该原子具有较强的亲核性,且其绝对值最大,暗示其亲核能力最为显著;紧随其后的是 struct3 的 14 号氮原子,其净亲电指数为 -0.01694。这表明在亲核反应中, struct2 的 11 号氮原子起主导作用,其次是 struct3 的 14 号氮原子。由于碳原子和氮原子处于同一平面,分子内部的伯胺氮原子能够进一步攻击羰基,从而实现分子内席夫碱反应的完成。

3 化学合成实验

3.1 二甲双胍与酯反应

3.1.1 2-氨基-4-(N,N-二甲氨基)-6-氯甲基-1,3,5-三嗪的合成

使用配备磁力搅拌装置的 250mL 三口烧瓶,加入 6.45g (相当于 0.05 摩尔)的二甲双胍、0.06mol 的氯乙酸乙酯,并添加适量的甲醇作为溶剂。将混合物置于北京祥鹤公司生产的 XH-300UL 多功能微波超声波紫外光催化合成设备中,调整微波功率至 400W,设定反应温度为 68℃,进行回流反应。通过薄层色谱(TLC)监测反应进程,直至反应完全。通过旋蒸去除溶剂,采用甲醇进行重结晶处理,最终获得了一致性良好的白色晶体,其产率达到了约 90%。该晶体的熔点范围为 191.7℃~192.5℃。在液相色谱-质谱联用(ESI-MS)分析中,其分子量为 188.1。在核磁共振氢谱(¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆)中,观察到 $\Delta\omega 11\pm N$ 的化学位移为 -0.02203,负值表明该原子具有最强的亲核性;紧随其后的是 struct3 中的 14N 原子,其净亲电指数为 -0.01694。这表明亲核反应主要涉及 struct2 中的 11N 原子,其次是 struct3 中的 14N 原子。

3.1.2 2-氨基-4-(N,N-二甲氨基)-6-氟甲基-1,3,5-三嗪的合成

采用 0.05mol 二甲双胍与 0.06mol 氟乙酸乙酯作为反应物,按照 3.1.1 节所述实验步骤进行,成功制备出一种白色晶体,其产率大约为 92%。该晶体的熔点范围为

221.4℃~222.0℃。通过液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)分析,其分子量为172.1;核磁共振氢谱(¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆溶剂)显示化学位移 δ 为3.05(单峰, 6H), 5.09~4.97(双峰, J=48Hz, 2H), 6.94(单峰, 2H)。

3.1.3 2-氨基-4-(N,N-二甲氨基)-6-三氟甲基-1,3,5-三嗪的合成

采用0.05mol二甲双胍与0.06mol三氟乙酸乙酯作为起始材料,按照既定方法进行反应,最终获得了一致性良好的白色晶体,其收率大约为85%。该晶体的熔点范围在172.3℃~173.0℃之间。通过液相色谱-质谱联用技术(LC-MS,电喷雾电离模式)分析,其分子量为208.1。核磁共振氢谱(¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆溶剂)显示,化学位移在3.08~3.09ppm处有一个二重峰(J=4Hz,对应6个氢原子),在7.49~7.39ppm处有一个二重峰(J=4Hz,对应2个氢原子)。

3.1.4 2-氨基-4-(N,N-二甲氨基)-6-甲基-1,3,5-三嗪的合成

采用0.05mol二甲双胍与0.06mol乙酸乙酯作为反应物,按照既定方法进行实验,最终获得了一款白色固态产物,其产率大约为82%。该产物的熔点范围在215.1℃~216.0℃之间。通过液相色谱-质谱联用技术(LC-MS,电喷雾电离模式)检测,其分子量为154.2。核磁共振氢谱(¹H NMR, 400 MHz, DMSO-d₆溶剂)数据显示,化学位移分别为2.10(单峰, 3个氢原子), 3.03(单峰, 6个氢原子), 6.65(单峰, 2个氢原子)。

3.1.5 2-3,5-三嗪的合成

采用0.05mol二甲双胍与0.06mol环丙基乙酸乙酯为起始原料,通过类似前述实验步骤,成功制备出一种白色固体产物,其收率约为80%。该产物的熔点范围在175.2℃~176.0℃,经液相色谱-质谱联用(LC-MS)分析,其分子量为180.2。核磁共振氢谱(¹H NMR, 400MHz, DMSO-d₆溶剂)显示,化学位移在0.83至0.82ppm(t, J=4Hz, 2H), 0.94至0.84ppm(m, 2H), 1.70~1.65ppm(m, 1H), 3.01~2.92ppm(d, J=36Hz)。

3.2 二甲双胍与酰氯反应

3.2.1 2-氨基-4-(N,N-二甲氨基)-6-氯甲基-1,3,5-三嗪的合成

使用配备磁力搅拌器和温度传感器的250mL三口烧瓶,投入6.45g(相当于0.05mol)的二甲双胍和0.05mol的三乙胺,并加入适量的二氯甲烷作为溶剂。将烧瓶置于北京祥鹄生产的XH-2008D智能温控低温超声波催化合成萃取仪中。随后,将0.05mol的氯乙酰氯通过滴液漏斗缓慢加入反应混合物中,整个过程在-10℃的低温条件下进行。完成滴定后,在常温下进行反应,通过薄层色谱(TLC)跟踪反应进程直至完成。随后,加入冰水进行水解处理,并使用二氯甲烷进行3~4次提取。接着,用饱和的NaCl溶液洗涤两次。之后,用无水硫酸钠干燥过夜。干燥后,将二氯甲烷溶液旋蒸至干,再通过甲苯进行重结晶,最终获得白色晶体,产率大约在

30%~35%之间。该晶体的熔点为191.7℃~192.5℃。通过液相色谱-质谱联用(LC-MS)分析,其分子量为188.1;核磁共振氢谱(¹H NMR, 400MHz, DMSO-d₆溶剂)显示化学位移 δ 为3.12~3.13(二重峰, J=36Hz, 6H), 5.34(单峰, 2H), 7.29(单峰, 2H)。

3.2.2 2-氨基-4-(N,N-二甲氨基)-6-环丙基-1,3,5-三嗪的合成

采用环丙酰氯替换氯乙酰氯进行反应,其余步骤保持不变。所得产率大约在30%~35%之间,其熔点范围为215.1℃~216.0℃。通过液相色谱-质谱联用(ES)检测,其分子离子峰m/z值为180.2。核磁共振氢谱(400MHz, DMSO-d₆溶剂)显示,化学位移 δ 值为0.92~0.90(多重峰, 2H), 0.93~0.94(多重峰, 2H), 1.71~1.65(多重峰, 1H), 3.01(单峰, 6H), 6.57(单峰, 2H)。

4 结论

二甲双胍作为一种含氮化合物,其分子中存在多个未完全烷基化的氮原子。结构分析表明,二甲双胍的互变异构体中,氮和碳原子几乎处于同一平面,这表明其形成了共轭结构。氮原子上的孤对电子参与了 π 电子的共轭作用,导致电子在特定能量水平下发生迁移。这种迁移使得氮原子上的氢原子向邻近的氮原子转移,包括H[1,3]和H[1,5] σ 的迁移,从而形成了多种共振结构。研究发现,将struct1结构转化为struct2结构所需的自由能显著高于struct2向struct3转变的能量。此外,struct2和struct3的单点能均低于struct1,因此二甲双胍在常态下多以struct2和struct3的形式存在。根据量子化学反应性指数的评估,二甲双胍中的仲胺基团相较于伯胺基团展现出更强的亲核性^[3]。因此,在亲核反应中,主要发生在仲胺基团上,如struct2的11N或struct3的14N。特别是struct2中的11N表现出最高的亲核活性。这一发现与传统的化学理论中,仲胺、伯胺、叔胺的N电子云密度对亲核性影响的大小顺序相吻合。二甲双胍在与酯或酰氯反应时,生成的中间产物是相同的。由于空间限制,这个中间体容易受到分子内另一个氮原子的亲核攻击,倾向于形成六元环结构。随后,通过脱去一分子水,它转变为一个稳定的六元环共轭结构。因此,这个中间体在化学性质上非常不稳定。实验发现,二甲双胍在与酯或酰氯反应时,均未生成中间体,而是直接生成了环状产物,即取代三嗪衍生物^[4]。

参考文献

- [1] 付梦蕾,曲有乐,王刚,等.二甲双胍化学反应性的密度泛函理论及实验研究[J].化学通报,2022,85(10):1255-1260.
- [2] 杨芹,唐琼,朱凤姝,等.不同粘度羟丙甲纤维素对盐酸二甲双胍体外溶出度影响研究[J].化工管理,2020(18):195-196.
- [3] 付梦蕾.二甲双胍衍生物的化学合成及降糖活性研究[D].舟山:浙江海洋大学,2019.
- [4] 刘艳丽,朱江.化学方法快速鉴别二甲双胍肠溶胶囊[J].中国保健营养,2012,22(22):5323.