

CZU:66.094.3.097.8:681.5.037.7

## STUDIUL TEORETIC AL CAPACITĂȚII ANTIOXIDANTE A FLAVONOIDELOR CA SUBSTANȚE BIOLOGIC ACTIVE DIN PLANTE

ARSENE Ion<sup>1,2</sup>, PURCEL Zinaida<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Stat din Tiraspol, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Institutul de Chimie, Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat.** *Înrăutățirea stării ecologice conduce la creșterea riscului dezvoltării stresului oxidativ și acumularea radicalilor liberi care dau naștere la diferite stări patologice în organism. Radicalii liberi reprezentând specii reactive de oxigen și azot sunt generați de organismul uman prin diverse sisteme endogene, prin urmare un echilibru între radicalii liberi și antioxidanți este necesar pentru buna funcționare fiziologică. Flavonoidele sunt antioxidanți naturali ce se găsesc în produsele de origine vegetală, cum ar fi fructele și legumele, cu capacitatea de a sechestra radicalii liberi. Utilizând pachetul de programe moderne GAUSSIAN, s-a studiat mecanismul reacției de neutralizare a radicalilor liberi, care în cazul antioxidantului cercetat are loc în două etape cu energiile de activare respectiv de 1,38 kcal/mol și 20,33 kcal/mol.*

**Cuvinte cheie:** *modelare chimică, antioxidanți, quercetin, radicali liberi, stabilitate energetică.*

## THEORETICAL STUDY OF THE ANTIOXIDANT CAPACITY OF FLAVONOIDS AS BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES IN PLANTS

**Abstract.** *The worsening of the ecological state leads to an increase in the risk of developing oxidative stress and the accumulation of free radicals that give rise to various pathological conditions in the body. Free radicals representing reactive species of oxygen and nitrogen are generated by the human body through various endogenous systems, therefore a balance between free radicals and antioxidants is necessary for proper physiological functioning. Flavonoids are natural antioxidants found in plant products, such as fruits and vegetables, with the ability to sequester free radicals. Using the modern GAUSSIAN software package, the mechanism of the free radical neutralization reaction was studied, which in the case of the researched antioxidant takes place in two stages with activation energies of 1.38 kcal/mol and 20.33 kcal/mol, respectively.*

**Keywords:** *chemical modeling, antioxidants, quercetin, free radicals, energy stability.*

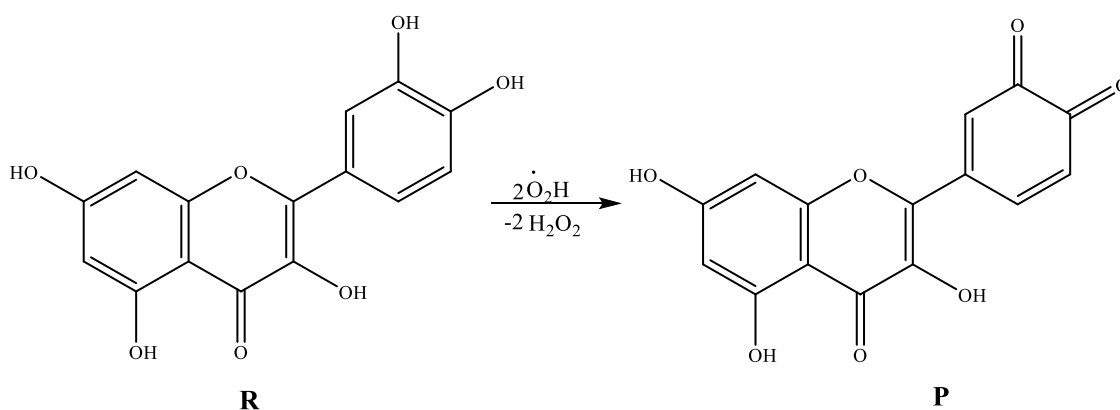
### Introducere

Tehnologiile moderne ce implică prepararea produselor cosmetice, medicinale, farmaceutice și biotehnologiile avansate reprezintă noi direcții, care sunt de importanță majoră în dezvoltarea societății și progresului tehnico-științific. Luând în considerare dinamica înaltă a dezvoltării mondiale a tehnologiilor cosmetice și medicinale se studiază teoria și practica preparării medicamentelor, remediilor cosmetice și evaluării biofarmaceutice a acestora luând în considerare procesul de transformare a substanțelor medicamentoase în alte forme cum ar fi: soluții, pulberi, comprimate, unguente, infuzii, decocturi, supozitoare; ce pot fi administrate în scop terapeutic.

Flavonoidele sunt un grup mare de polifenoli naturali care sunt biosintetizați în toate „plantele terestre” sau embriofitele, cum ar fi: fructe și legume, precum și în semințe, nuci, unele cereale, ceai și vin roșu și în unele alge verzi ancestrale de apă dulce (Charophyta). Dintre flavonoide, quercetina (Q) (3,5,7,3',4'-pentahidroxi-flavonă) este principalul reprezentant al subclasei de flavonoli [1]. S-a demonstrat că Q are o mare varietate de activități biologice și acțiuni farmacologice. Aceste proprietăți sunt atribuite în mare măsură capacității quercetinei de a diminua formarea speciilor reactive de oxigen, prin diferite mecanisme, cu efecte prooxidante în mediile intracelulare [2]. Multe studii au demonstrat efectele antioxidante ale quercetinei în sistemele lipidice în prezența unei game de pro-oxidanți [3-5]. În sistemele de lipide fără metale de tranziție, substanțele fenolice acționează ca antioxidanți prin virtutea capacității lor de a acționa ca donatori de hidrogen, conducând la formarea unor compuși de tipul H-R [6].

Radicalii liberi, care conțin un electron nepereche într-un orbital atomic, ca orice specie moleculară sunt capabili să existe independent, ceea ce reprezintă proprietăți comune care sunt împărtășite de majoritatea radicalilor [7].

Structura chimică a moleculei de Q determină proprietățile sale antioxidante pronunțate, datorită numărului mare de grupări hidroxil și orbitali  $\pi$  conjugați, poate acționa ca donor de electroni sau hidrogen, legând astfel  $\text{H}_2\text{O}_2$  și oxidând anionul superoxid (anion peroxid) [8].



**Fig. 1.** Schema generală a reacției radicalice

Ca obiect de studiu pentru acest caz s-a propus studiul cuanto-chimic al structurii geometrice și a energiei totale pentru reacția de neutralizare a radicalului liber  $\text{HO}_2\cdot$  sub influența quercetinei (Q). Prin urmare scopul acestei lucrări este de a demonstra efectele antioxidante ale quercetinei utilizând calcule teoretice și studiind structurile spațiale pentru toate speciile participante la reacție.

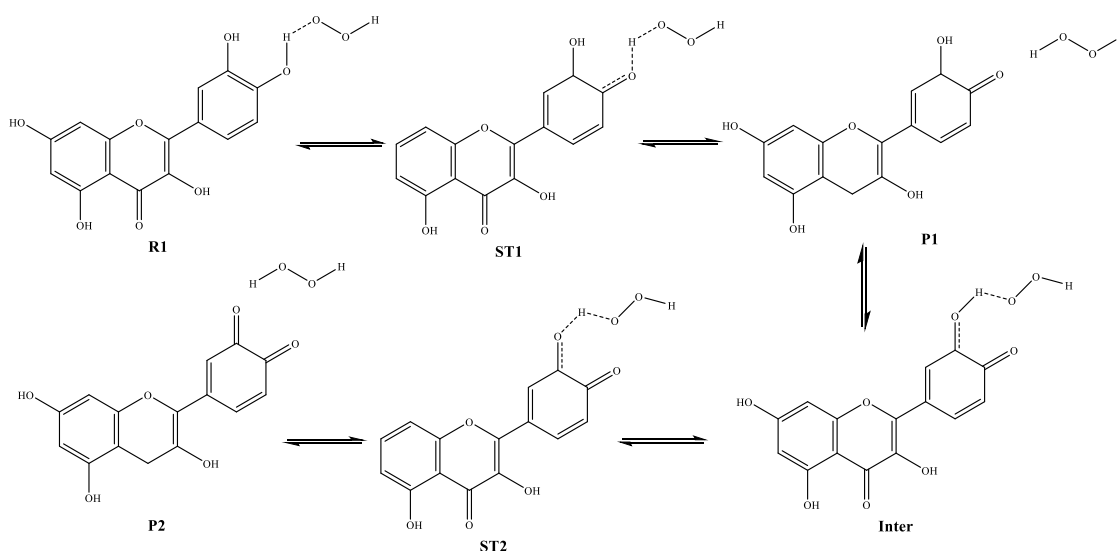
## Metode și programe aplicate

Rezultatele obținute la modelarea structurilor geometrice a speciilor studiate și a mecanismului de reacție s-au realizat aplicând calcule cuanto-chimice DFT și setul de bază standard 6-31G [9]. Calculele au fost realizate folosind setul de programe moderne GAUSSIAN 09 [10].

## Rezultate și discuții

Inițial s-a optimizat structurile geometrice pentru toate speciile participante în reacția de neutralizare, calculându-se energiile de activare pentru stările de tranziție, utilizând calcule cuanto-chimice DFT și baza funcțională B3LYP.

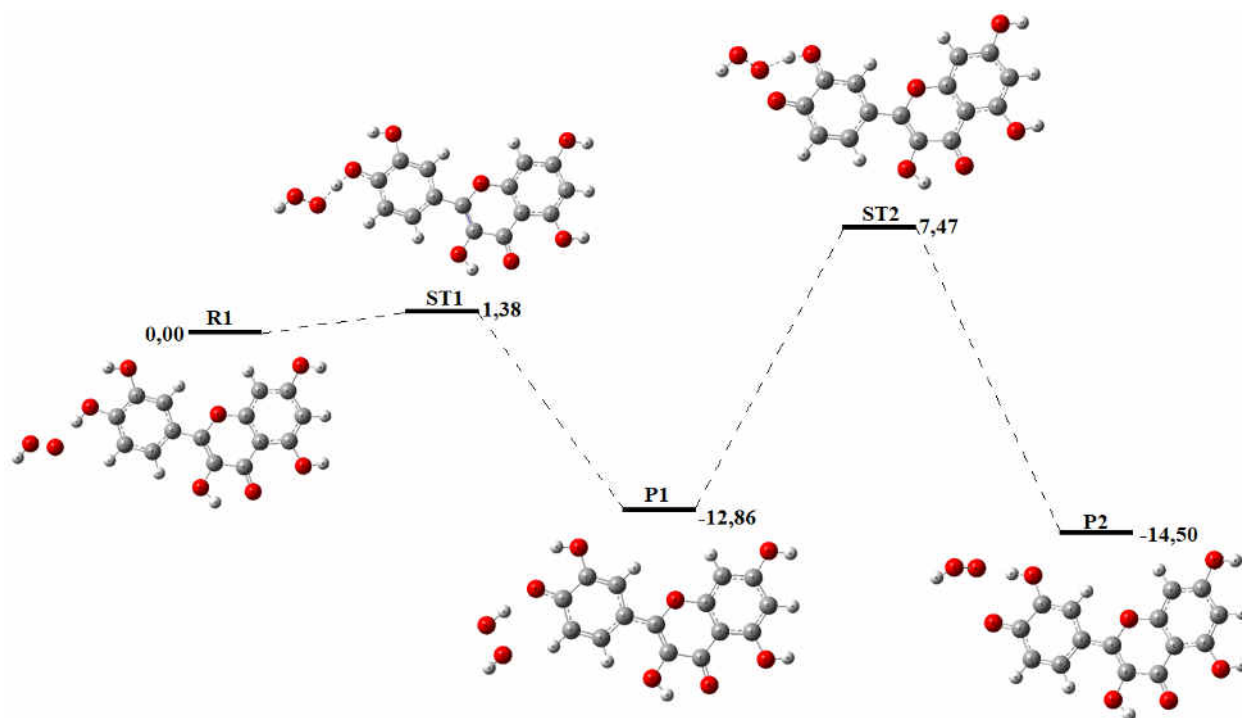
Datorită faptului că quercetina are în structura sa două grupe hidroxilice vecine pe inelul benzenic și poate inhiba doi radicali liberi  $\text{HO}_2^{\bullet}$ , mecanismul de reacție se divizează în două etape:



**Fig. 2.** Mecanismul general al reacției

**Etapa I.** La această etapă are loc interacțiunea quercetinei (**R1**) și a radicalului hidroperoxil  $\text{HO}_2^{\bullet}$ , cu obținerea unui compus radicalic intermediar (**Inter**) relativ stabil din punct de vedere energetic și eliminarea unei molecule de peroxid de hidrogen, conform schemei din Figura 2.

S-au optimizat structurile geometrice a tuturor moleculelor participante la reacție și s-au calculat energiile totale a lor. Această etapă este însoțită de o stare de tranziție cu o energie de activare de 1,38 kcal/mol și frecvența imaginară -1210,36i. De asemenea putem spune că această etapă este una exotermă cu energia de 12,86 kcal/mol (Figura 3).



**Fig. 3.** Profilul energetic general al reacției în kcal/mol

**Etapa II.** Are loc interacțiunea compusului radicalic (**P1**) obținut la prima etapă cu o altă moleculă de  $\text{HO}_2^\bullet$ , în rezultat obținându-se un compus final (**P2**) neutru și stabil din punct de vedere energetic, cu eliminarea unei molecule neutre de peroxid de hidrogen.

De asemenea la această etapă de întrerupere a lanțului radicalic s-a calculat teoretic energia de activare a reacției, având o energie de 20,33 kcal/mol. Se poate considera că starea de tranziție este complexul activat al reacției datorită prezenței unei frecvențe imaginare, confirmate prin calcule computaționale, având valoarea de -181,28i. Din punct de vedere al efectului caloric această etapă de asemenea este una exotermă cu valoarea energiei degajate de 1,64 kcal/mol.

## Concluzii

Analizând rezultatele obținute, putem spune că reacția generală de anihilare a radicalilor liberi sub influența quercetinei, are loc după mecanismul lanț-radicalic cu transferul a doi atomi de hidrogen pe radicalii liberi  $\text{HO}_2^\bullet$ . Acest mecanism decurge în două etape și fiecare etapă este însoțită cu o stare de tranziție cu energia de activare egală respectiv cu 1,38 kcal/mol și 20,33 kcal/mol. Studiind din punct de vedere termodinamic această reacție este una exotermă cu un câștig de energie de 14,50 kcal/mol.

**Studiul a fost realizat cu suportul financiar al proiectelor 20.80009.5007.27 și 20.80009.5007.28 (Agenția Națională de Cercetare și Dezvoltare din Republica Moldova).**

## **Bibliografie**

1. NENIȚESCU COSTIN D. Chimie organică, Vol. II, ediția a VI-a, București: Editura Didactică și pedagogică, 1968.
2. ALEJANDRO VÁSQUEZ-ESPINAL, OSVALDO YAÑEZ, EDISON OSORIO, CARLOS ARECHE, et al. Theoretical Study of the Antioxidant Activity of Quercetin Oxidation Products, *Frontiers in Chemistry*, 2019, 7, 10.
3. CHEN Z.Y., CHAN P.T. HO K.Y., FUNG K.P., WANG J., Antioxidant activity of natural flavonoids is governed by number and location of their aromatic hydroxyl groups, *Chemistry and Physics of Lipids*, 1996, 79, 175-173.
4. WHALLEY DE C. V., RANKIN S. M., HOULT J. R., JESSUP W., LEAKE D. S. Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages, *Biochem Pharmacol*, 1990, 39, 1743-1750.
5. HUGO F., LEAL P., FERNANDEZ P. J., LOPES T. M., VICTOR H. C., CORDEIRO N. M. et al. Toward the prediction of the activity of antioxidants: Experimental and theoretical study of the gas-phase acidities of flavonoids, *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2004, 848-861.
6. BROWN J. E., KHODR H., HIDER R. C. and RICE-EVANS C. A. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu<sup>2+</sup> ions: implications for their antioxidant properties, *Biochem J.*, 1998, 1173–1178.
7. CHEESEMAN K.H., SLATER T.F. An introduction to free radicals chemistry, *Br Med Bull*, 1993, 49, 481–493.
8. METODIEWA D., JAISWAL A. K., CENAS N., DICKANCAITE E., and SEGURA-AGUILAR J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product, *Free Radical Biology and Medicine*, 1999, 26,107–116.
9. BECKE, A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648-5652.
10. STEPHENS, P. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, 11623-11627.