

**STUDIUL TEORETIC AL ACTIVITĂȚII ANTIRADICALICE A 3,4,4'-TRIHIDROXI-
TRANS-STILBEN ⁹**

**THEORETICAL STUDY OF THE ANTI-RADICAL ACTIVITY OF 3,4,4'-
TRIHYDROXY-TRANS-STILBENE**

ARSENE Ion, dr., conf. univ.

Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă” din Chișinău,

Institutul de Chimie, Chișinău

ORCID:0000-0003-3102-3507

arsene.ion@upsc.md

PURCEL Viorica, studentă

Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă” din Chișinău,

ORCID: 0000-0002-2785-6277

purcel.viorica@upsc.md

CZU: 577.33

DOI: 10.46727/c.29-30-09-2023.p383-389

Abstract. In this paper, the antioxidant capacity of the polyphenol 3,4,4'-trihydroxy-trans-stilbene (3,4,4'-TSH) was theoretically determined, using the GAUSSIAN 09 software package, applying the DFT method with the hybrid exchange-correlation functional B3LYP and the standard 6-31G basic sets. The mechanism of neutralization of the free radical DPPH• (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) with 3,4,4'-TSH, through the direct transfer of hydrogen in the gas phase, was described. The complete neutralization process takes place in 3 consecutive stages and from a thermodynamic point of view the reaction is exothermic.

Keywords: DFT calculations, antioxidants, stilbenes, free radicals, DPPH, energy stability, transition state.

Introducere

Dezvoltarea recentă și tendința biologiei și medicinei de a studia efectul radicalilor liberi a oferit o multitudine de dovezi, că stresul oxidativ rezultă din speciile reactive de oxigen (ROS), care produc leziuni biomacromoleculare și boli umane [1, 2]. Autooxidarea organică inițiată de radicali liberi și moleculele de oxigen molecular pot avea atât aspecte pozitive, cât și negative.

⁹ Studiul a fost realizat cu sprijinul financiar al proiectelor 20.80009.5007.27 și 20.80009.5007.28 (Agenția Națională de Cercetare și Dezvoltare a Republicii Moldova).

Polifenolii naturali (stilbene, flavonoide, flavone, flavonoli etc.) au proprietăți antioxidante și misiunea primordială a acestora fiind „lupta” înotriva radicalilor liberi prin neutralizarea lor. Stilbenoizi, o familie de polifenoli cunoscuți pentru complexitatea structurii lor și pentru diversitatea activităților lor biologice, au loc cu o distribuție limitată, dar eterogenă în regnul vegetal. Cea mai proeminentă familie de plante care conține stilbene, Vitaceae, reprezentată de faimosul vin produs din vița de vie *Vitis vinifera* L., este una dintre cele mai bogate surse de stilbene cunoscute în prezent [3]. Structura stilbenului se bazează pe coloana vertebrală C6–C2–C6' (Figura 1), definită de două inele aromatice legate printr-o punte de etilenă.

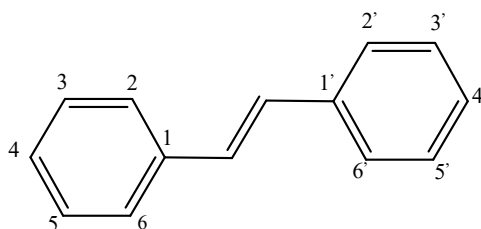


Figura 1. Structura de bază a stilbenului

Modificarea structurală a produselor naturale este un mod eficient de a-și crește activitatea și de a reduce efectele secundare. În această lucrare se va evalua teoretic efectul antioxidant al 3,4,4'-TSH, care este un analog al resveratolului (3,5,4'-trans-stilben) obținut prin metoda de sinteza descrisă în literatura de specialitate [4, 5, 6]. Pentru a studia activitatea antioxidantă ai compușilor descriși mai sus se folosește metoda radicalului DPPH• (2,2-difenil-1-picridilhidrazil), datorită avantajelor sale, acesta este utilizat pe scară largă în studiile transferului atomului de hidrogen, în special din fenoli (ArOH), fiind disponibil comercial, stabil la aer și puternic colorat, permițând monitorizarea cursului reacției [7]. Studii DFT referitor la modelarea unor mecanisme de reacții implicând radicalii liberi cu neutralizarea lor au fost efectuate în lucrarea [8], unde autorii descriu mecanismul prin implicarea reagentului Fenton în reacția de descompunere a peroxidului de hidrogen.

Scopul acestei lucrări constă în elaborarea mecanismului de reacție de neutralizarea a radicalului liber DPPH sub acțiunea antioxidantului 3,4,4'-TSH cu studiul profilului energetic.

Metode și programe aplicate

Geometria reactanților, stărilor de tranziție și a produșilor de reacție a fost complet optimizată folosind metoda DFT la nivelul teoriei B3LYP/6-31G [9] cu pachetul de programe GAUSSIAN 09 [10]. S-a confirmat că fiecare stare de tranziție are un singur mod imaginar cu

frecvență vibrațională. Optimizarea completă a geometriei moleculare și a energiei a fost efectuate în fază gazoasă, fără restricții de simetrie.

Rezultate și discuții

Pentru așa tip de reacție radicalică, aparent simplă pot apărea până la cel puțin trei mecanisme diferite, neexclusive: transferul direct al atomului de hidrogen, transferul de electroni cuplați cu protoni și transferul secvențial de electroni cu pierdere de protoni. Echilibrul dintre aceste mecanisme depinde atât de mediu de reacție, cât și de reactanți. Transferul atomului de hidrogen de la antioxidant la radicalii liberi DPPH[•] se pot realiza prin diferite mecanisme [11]. Din punct de vedere al acțiunii antioxidante, rezultatul diferitelor mecanisme este același cu formarea radicalilor fenoxid (Figura 2).

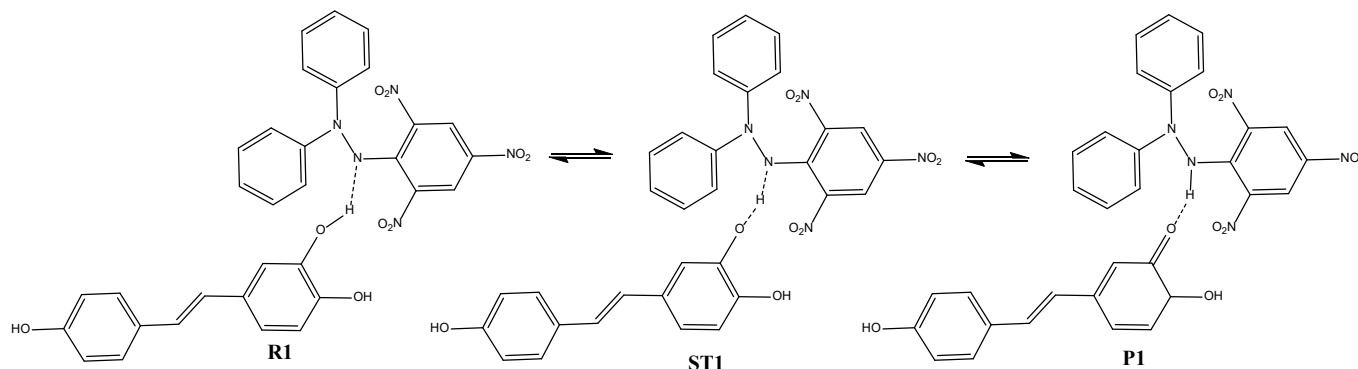


Figura 2. Mecanismul etapei I a reacției de interacțiune a 3,4,4'-TSH cu radicalul liber DPPH[•]

Prima etapă se inițiază cu participarea hidrogenului grupării hidroxil din poziția 3 a compusului 3,4,4'-trihidroxi-trans-stilbenului și a azotului cu electroni liberi de la radicalul DPPH[•]. Gruparea hidroxil din poziția 3 se comportă ca donor de proton pentru azotul cu electroni liberi al radicalului DPPH[•]. În cazul de față radicalul acceptând protonul se transformă într-un compus neutru **DPPH-H**, devenind inofensiv. Produsul (**P1**) obținut la prima etapă este un compus radicalic (*radical fenoxid*) cu stabilitate mică, care inițiază a doua etapă a reacției.

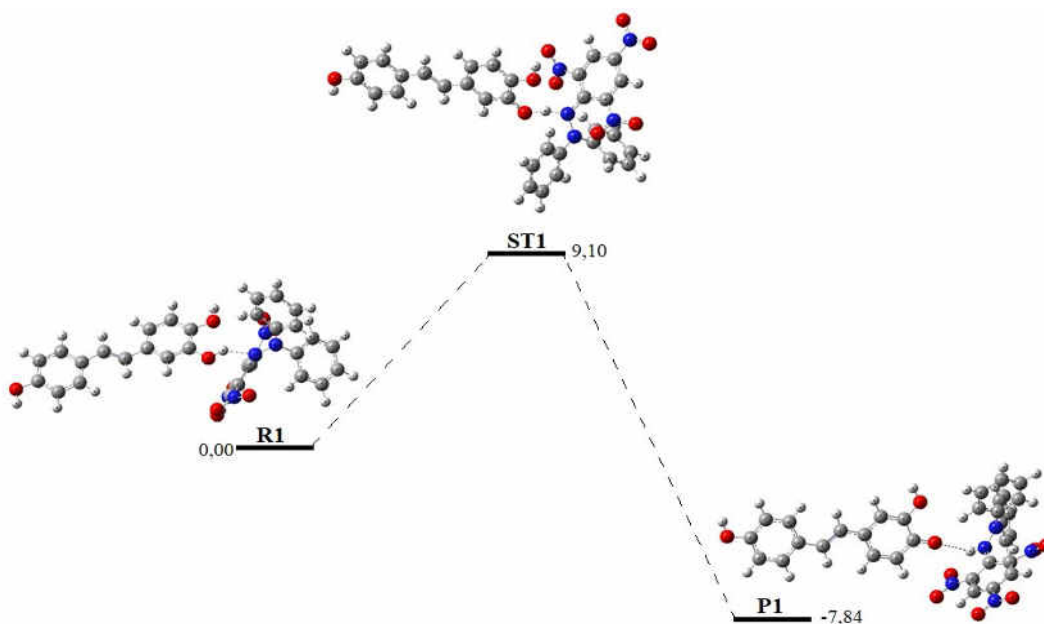


Figura 3. Profilul energetic în kcal/mol al reacției la etapa I

În Figura 3 este prezentat profilul energetic al etapei I, identificându-se starea de tranziție (TS1) cu o frecvență vibrațională de $-1551,30 \text{ cm}^{-1}$ și o energie de activare de $9,10 \text{ kcal/mol}$. La această etapă starea de tranziție este caracterizată de transferul de proton de la antioxidant la radicalul liber. Reacția este una exotermă, cu o energie de stabilizare de $-7,84 \text{ kcal/mol}$, ceea ce ne demonstrează că transferul protonului cu efect antioxidant este unul cu degajare de energie.

La etapa a II-a radicalul generat în prima reacție interacționează cu radicalul DPPH', presupunând transferul protonului la gruparea funcțională $-\text{NO}_2$, cu obținerea în calitate de produși de reacție a două molecule neutre (Figura 4).

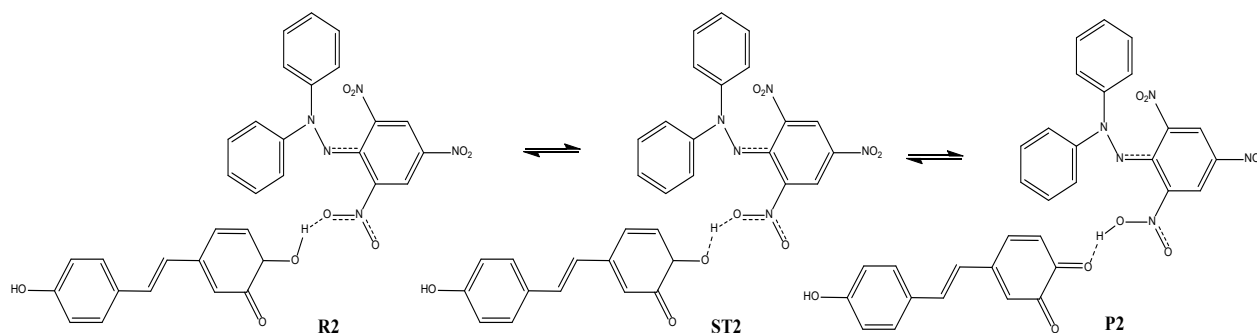


Figura 4. Mecanismul reacției de interacțiune a 3,4,4'-trihidroxi-trans-stilben cu radicalul liber DPPH' pentru etapa II

În esență mecanismul acestei etape este preponderent asemănător ce cel descris anterior (etapa I), unde gruparea hidroxil aflată în poziția 4 are tendința de a ceda intermolecular protonul grupării -NO_2 , ce servește drept punte de transfer al protonului către azotul central al radicalului DPPH'.

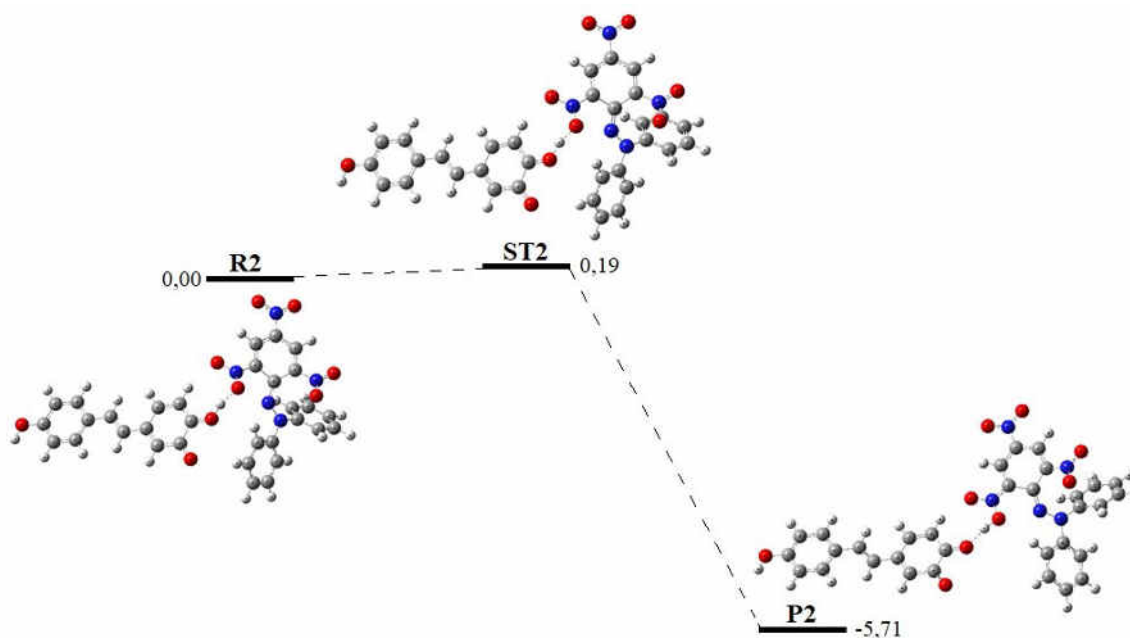


Figura 5. Profilul energetic al reacției la etapa II în kcal/mol

Pentru studiul profilului energetic au fost optimizați toate speciile participante la reacție cu determinarea energiei punctului zero. De asemenea pentru starea de tranziție (ST2) s-a calculat frecvența vibrațiilor armonice ce corespunde mișcării hidrogenului de la grupa hidroxilică la gruparea NO_2 cu valoarea numerică de $-425,45 \text{ cm}^{-1}$ și energia de activare de $0,19 \text{ kcal/mol}$. Comparativ cu etapa I energia de activare este mai joasă deoarece reactanții sunt specii radicalice care sunt extrem de reactive.

Reacția se finalizează atunci când atomul de hidrogen este transferat intramolecular de la oxigenul grupei -NO_2 la azotul central al radicalului DPPH' (Figura 6).

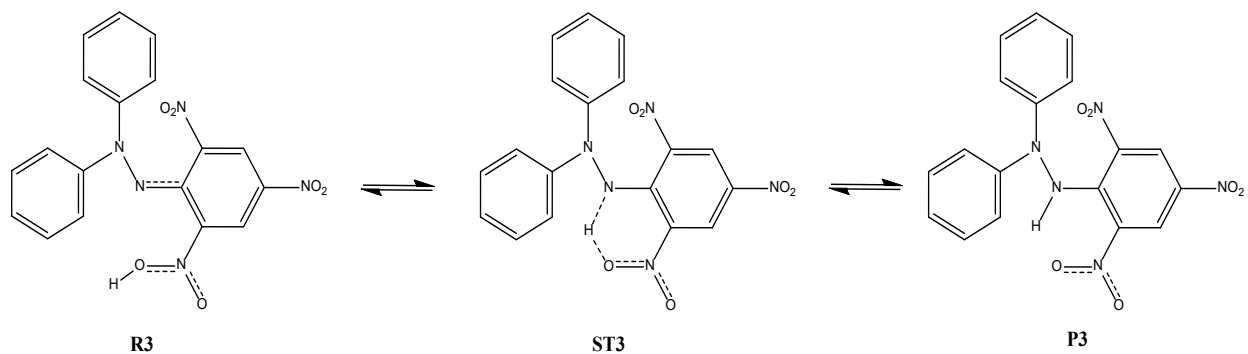


Figura 6. Mecanismul final de transfer intramolecular al protonului de la gruparea NO₂ la azotul cu electroni liberi al radicalului DPPH*

Obținerea unei molecule neutre **DPPH-H** marchează întreruperea lanțului radicalic și finalizarea procesului de neutralizare completă a radicalului liber. Analizând profilul energetic indentificat la etapa a III-a reprezentat în Figura 7, putem conchide că energia de stabilizare radicalului liber este de -21,07 kcal/mol.

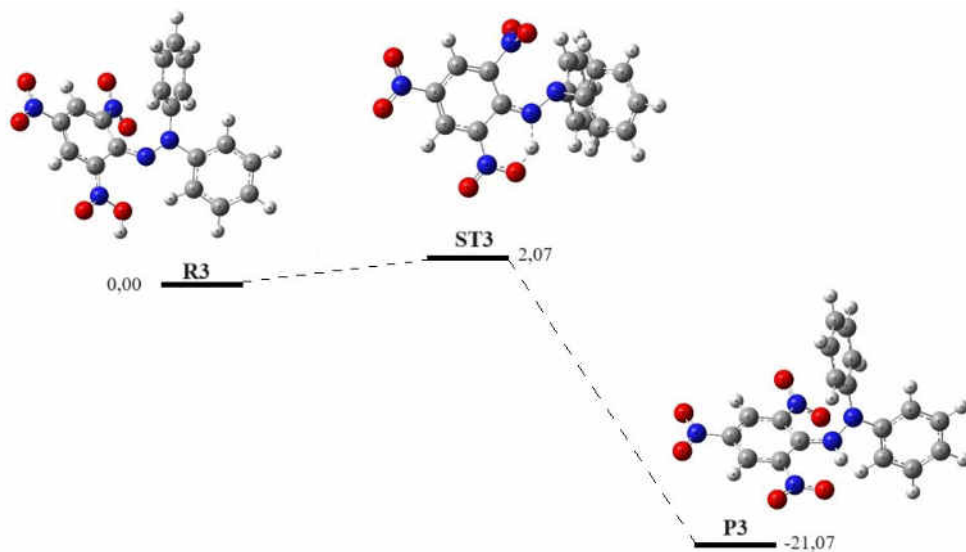


Figura 7. Profilul energetic al reacției la etapa III în kcal/mol

Energia de activare pentru această etapă este de 2,07 kcal/mol. Prin calcule vibraționale pentru această etapă s-a confirmat prezența unei stări de tranziție cu prezența unei frecvențe imaginare în valoarea de -401,44 cm⁻¹.

Concluzii

Utilizarea preparatelor biologic active, în cazul reacțiilor de neutralizare a radicalilor liberi, elaborate pe baza plantelor, este un subiectul actual de care se preocupă mai multe domenii ca

medicina, chimia, biologia etc. Acest studiu cuantito-chimic cu implicarea antioxidantului natural, 3,4,4'-TSH, ne permite elaborarea unor mecanisme teoretice a proceselor chimice ce au loc în natură și lupta împotriva radicalilor liberi. Ca mecanism general în această reacție participă doi radicali liberi DPPH și o moleculă de antioxidant, implicând 3 etape de reacție. Pentru fiecare etapă s-a studiat profilul energetic, cu calcularea energiei de activare (9,10; 0,19 și 2,07 kcal/mol). Efectul caloric al întregului mecanism de reacție este unul exoterm.

BIBLIOGRAFIE

1. HALLIWELL B, GUTTERIDGE J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th ed. USA: Oxford University Press; 2007
2. WENQING CAI; LIANGWEI ZHANG; YANLIN SONG; BAOXIN ZHANG; XUEMEI CUI; GUANMING HU; JIANGUO FANG (2011). 3,4,4'-Trihydroxy-trans-stilbene, an analogue of resveratrol, is a potent antioxidant and cytotoxic agent. *Free Radical Research*, 45(11-12), 1379–1387. doi:10.3109/10715762.2011.629199
3. CÉLINE RIVIÈRE; PAWLUS, ALISON D.; JEAN-MICHEL MÉRILLON (2012). Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. *Natural Product Reports*, 29(11), 1317– doi:10.1039/C2NP20049J
4. WENQING CAI; LIANGWEI ZHANG; YANLIN SONG; BAOXIN ZHANG; XUEMEI CUI; GUANMING HU; JIANGUO FANG (2011). 3,4,4'-Trihydroxy-trans-stilbene, an analogue of resveratrol, is a potent antioxidant and cytotoxic agent. *Free Radical Research*, 45(11-12), 1379–1387. doi:10.3109/10715762.2011.629199
5. JG FANG, M LU, ZH CHEN, HH ZHU, Y LI, L YANG, et al. Antioxidant effects of resveratrol and its analogues against the free-radical-induced peroxidation of linoleic acid in micelles. *Chemistry* 2002;8(18):4191 – 4198
6. SS KANG, M CUENDET, DC ENDRINGER, VL CROY, JM PEZZUTO, MA LIPTON. Synthesis and biological evaluation of a library of resveratrol analogues as inhibitors of COX-1, COX-2 and NF-kappaB. *Bioorg Med Chem* 2009;17(3): 1044 – 1054
7. FOTI, C. MARIO; DAQUINO, CARMELO (2006). Kinetic and thermodynamic parameters for the equilibrium reactions of phenols with the dpph radical. *Chemical Communications*, (30), 3252–. doi:10.1039/b606322e
8. ARSENE ION, GORINCHIOY NATALIA. DFT study of the entire reaction cycle of H2O2 decomposition and O2 generation catalyzed by Fenton reagent. 2019, 14 (1), p. 88-97
DOI: <http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2018.543>
9. A. BECKE, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. In: *J. Chem. Phys.* 1993, 98, pp. 5648-5652 doi: 10.1063/1.464913
10. P. STEPHENS, et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* 1994, 98, pp. 11623-11627. doi: 10.1021/j100096a001
11. Litwinienko, Grzegorz; Ingold, K. U. (2007). Solvent Effects on the Rates and Mechanisms of Reaction of Phenols with Free Radicals. , 40(3), 222–230. doi:10.1021/ar0682029