CZU: 544.163.2
https://doi.org/10.59295/PRTEP2023_05

5. STUDIUL CUANTO-CHIMIC AL RELAȚIEI STRUCTURA ELECTRONICĂ - ACȚIUNE ANTIOXIDANTĂ A UNOR COMPUȘII CHIMICI

Mihail GORBACIOV[1], Natalia GORINCIOI[1], Iolanta BĂLAN[1], Ion ARSENE[1,2]
[1]Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova
[2]Universitatea Pedagogică de Stat „Ion Creangă”

Rezumat. Relațiile dintre particularitățile structurii electronice și activitatea antioxidantă a unor compuși chimici sunt luate în considerare în baza calculelor DFT ale reacțiilor dintre unii antioxidanți fenolici naturali (galic, cafeic, p-cumaric și alți acizi), precum și radicalul stabili $ABTS^{+\bullet}$ în apă și etanol. O atenție deosebită este acordată proceselor de transfer primar de protoni între moleculele neutre ale antioxidanților și moleculele solvenților. De asemenea sunt luați în considerare factorii importanți cum ar fi formarea complecșilor cu transfer de sarcină (CTS) între formele anionice ale antioxidanților și radicalilor; efectele tautomerice și modificarea structurilor pre-reactante (intermediare) ale moleculelor antioxidante investigate și anionii acestora. De asemenea, sunt discutate relațiile cantitative dintre parametrii structurii electronice și activitatea antioxidantă a unor n-alcani cu catenă scurtă cu radicalii $OH\bullet$ și $NO_3\bullet$.

Cuvinte-cheie: activitate antioxidantă, acizi alimentari, $ABTS^{+\bullet}$, efect sinergic, QSAR, calcule DFT.

QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF THE ELECTRONIC STRUCTURE - ANTIOXIDANT ACTION RELATIONSHIP OF SOME CHEMICAL COMPOUNDS

***Summary**. The relationships between the peculiarities of the electronic structure and the antioxidant activity of some chemical compounds are considered based on DFT calculations of the reactions between some natural phenolic antioxidants (gallic, caffeic, p-coumaric and other acids), as well as the stable radical $ABTS^{+\bullet}$ in water and ethanol. Special attention is paid to primary proton transfer processes between neutral antioxidant molecules and solvent molecules. Important factors such as the formation of charge transfer complexes (CTS) between anionic forms of antioxidants and radicals are also considered; tautomeric effects and modification of the pre-reactive (intermediate) structures of the investigated antioxidant molecules and their anions. Quantitative relationships between electronic structure parameters and antioxidant activity of some short-chain n-alkanes with $OH^{\bullet}$ and $NO_3^{\bullet}$ radicals are also discussed.*

***Keywords:** antioxidant activity, food acids, $ABTS^{+\bullet}$, synergistic effect, QSAR, DFT calculations.*

1. INTRODUCERE

Practic, în majoritatea cazurilor, investigația experimentală a activității antioxidante a compușilor chimici stabilește doar valorile sale relative în seria substanțelor chimice studiate presupuse a fi antioxidanți. Cu toate acestea, datele obținute în acest fel nu ne permit să facem o prognoză adecvată în căutarea de noi antioxidanți. În același timp, este bine cunoscut faptul că multe proprietăți ale oricărui sistem molecular sunt determinate de particularitățile structurii sale electronice. Prin urmare, pentru a dezvălui un posibil mecanism al reacțiilor redox pentru sistemele oxidant-antioxidant, este recomandabil să se elaboreze un model teoretic care ar putea descrie corelația între valoarea capacității antioxidante și parametrii calculați ai structurii electronice, cum ar fi: sarcinile pe atomi (q_i), energiile orbitalilor moleculari (OM) de valență (Ei), distanțele interatomice din structura sa, electronegativitatea (χ), indicii Fukui, etc. Adesea, toți acești descriptori de reactivitate sunt calculați prin metoda DFT/B3LYP [1] care permite o descriere adecvată a proprietăților electronice ale stării fundamentale pentru diverși antioxidanți chimici organici și a altor molecule biologic-active [2-3]. Următoarea utilizare a analizei de regresie multiplă aplicată pentru a stabili relația SAR sau QSAR între activitatea antioxidantă și descriptorii de reactivitate duce doar la dezvăluirea unei noi dependențe de corelare. În acest sens, au fost luate în considerare o serie de lucrări publicate recent [2-6], care sunt dedicate stabilirii dependenței QSAR pe baza descriptorilor menționați mai sus.
Având în vedere toate rezultatele privind determinarea QSAR antioxidante în aceste lucrări, putem concluziona că, în ciuda caracteristicilor destul de bune ale corelațiilor găsite, acestea nu ne apropie cu nimic de înțelegerea mecanismelor moleculare ale acțiunii antioxidante corespunzătoare. În majoritatea cazurilor, conjecturile logice și motivele intuitive care i-au determinat pe anumiți autori să stabilească dependențele QSAR rămân aproape întotdeauna în afara materialului publicat. Mai jos, folosind exemplele unor lucrări ale autorilor acestui capitol, vom încerca să umplem parțial acest gol.

2. ACȚIUNEA ANTIOXIDANTĂ A UNOR COMPUȘI ORGANICI

Mulți compuși chimici naturali sunt antioxidanți eficienți. Acești compuși se pot întâlni în multe plante și alte produse naturale [7]. La rândul lor, acești compuși antioxidanți pot fi împărțiți în două clase: antioxidanți enzimatici și neenzimatici. Un grup important de antioxidanți neenzimatici este format din diferiți acizi alimentari carboxilici. În primul rând, include derivați ai acizilor hidroxicinamic și hidroxibenzoic. Derivații acestor acizi includ compuși bine cunoscuți precum acizi galic, cafeic, ferulic, vanilic și alți acizi. Acești acizi sunt capabili să transforme eficient radicalii liberi în derivații lor diamagnetici corespunzători [7-9].

Capacitatea de reacție, prin urmare, activitatea antioxidantă a acizilor fenolici este determinată prin reacția cu radicalul stabil DPPH• sau cu cation-radicalul $ABTS^{\bullet+}$ și depinde de mediul de reacție și de formele ionice ce se formează în acest mediu. Cu toate acestea, cel mai adesea, în orice caz concret (chiar dacă sunt cunoscute datele despre

interacțiunea antioxidanților și radicalilor liberi și natura solvenților) nu există cunoștințe despre mecanismele detaliate ale interacțiunilor lor sau despre posibilele tipuri ale acestor mecanisme, inclusiv transferul secvenţial de electroni cu pierdere de proton (SPLET), transferul atomului de hidrogen (HAT), transferul unui singur electron (SET) [10,11]. De obicei, se referă la compararea influențelor numărului și a pozițiilor reciproce ale grupărilor hidroxil legate de inelele benzenice ale antioxidanților fenolici asupra activității lor antioxidante relative [10], iar detaliile precise ale interacțiunilor intermoleculare care descriu etapele concrete ale reacțiilor studiate (de exemplu, redistribuțiile densităților de spin, sarcinilor etc., care însoțesc reacțiile studiate) nu sunt de obicei luate în considerare.

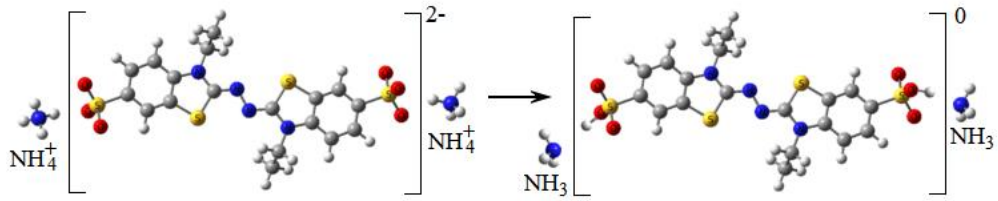
3. INTERACȚIUNEA DINTRE UNII ACIZI ALIMENTARI ȘI CATION-RADICALUL ABTS•+

În lucrări teoretice, folosind calcule DFT, s-a demonstrat că într-un mediu apos sau etanolic, acizii fenolici naturali selectați demonstrează mecanismul de transfer secvenţial de electroni cu pierdere de protoni (SPLET) al acţiunii lor antioxidante în reacțiile lor cu radicalul stabil DPPH• [12,13]. Este de remarcat faptul că datele privind detaliile posibilului mecanism de acțiune antioxidantă a compușilor fenolici care captează radicalul cationic stabil $ABTS^{\bullet+}$ sunt practic absente în sursele cunoscute din literatură. Evident, situația dată este legată în principal de diferite dificultăți experimentale care însoțesc testul $ABTS^{\bullet+}$ [14,15].

Astfel, ținând cont de toate motivele de mai sus, scopul prezentei lucrări constă în încercarea de a dezvălui cu ajutorul calculelor DFT/B3LYP mecanismul detaliat care descrie interacțiunea acizilor alimentari cu cationul radical $ABTS^{\bullet+}$ [8,9].

În primul rând, trebuie luat în considerație faptul că cation-radicalul acidului 2,2′-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonic) ($ABTS^{\bullet+}$) se formează prin reacția redox dintre sarea de diamoniu a acestui acid și persulfatul de potasiu [16,17]. De aceea, calculele noastre au fost începute cu sarea neutră de diamoniu a ABTS, care este prezentată în Figura 1(a), iar punctul final al optimizării geometriei este prezentat în Figura 1(b). Se poate observa cu ușurință că doi protoni aparținând în primul rând cationilor corespunzători NH_4^+ au trecut de la acești cationi la anionul $ABTS^{2-}$. Astfel, sistemul final este format din molecula neutră de ABTS și cele două molecule de amoniac. În plus, după oxidarea moleculei neutre de ABTS de către persulfatul de potasiu, se transformă în cation-radicalul $ABTS^{\bullet+}$. Pentru a verifica dacă protonii de mai sus intră și în structura cation-radicalului am optimizat sistemul $(NH_3)_2ABTS^{\bullet+}$. Calculele arată că acești doi protoni rămân în structura cation-radicalului $ABTS^{\bullet+}$ și nu se întorc la moleculele de NH_3.

Lungimile legăturii O-H sunt egale cu 1,04 Å pentru molecula neutră a ABTS și 1,08 Å pentru radicalul său cationic. Astfel, în toate calculele următoare am folosit structura cation-radicalului $ABTS^{\bullet+}$ prezentată în Figura 1(b) (fără cele două molecule de NH_3).



(a) ***(b)***

Fig. 1. *Formarea cation-radicalului $ABTS^{\bullet+}$: sistemul inițial $[(NH_4^+)_2ABTS^{2-}](a)$; sistemul optimizat final neutru (b).*

Ultimul orbital molecular ocupat (HOMO) al cation-radicalului $ABTS^{\bullet+}$ conține un electron neîmperecheat și este prezentat în Figura 2. Se poate observa că, în primul rând, acest orbital molecular (OM) este un de tip π și, în al doilea rând, acoperă toți atomii părții planare din $ABTS^{\bullet+}$. Astfel, orice atom aparținând sistemului plan al $ABTS^{\bullet+}$ poate interacționa cu o moleculă antioxidantă. Acest fapt complică în esență identificarea atomilor specifici ai $ABTS^{\bullet+}$ responsabili de reactivitatea sa [8].

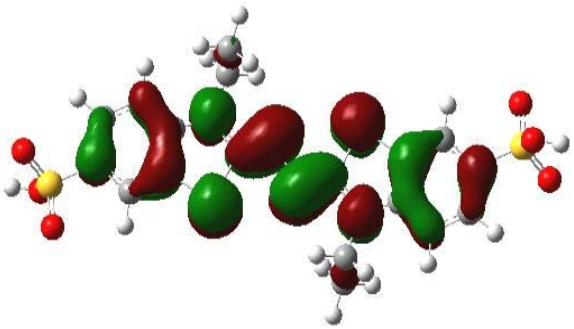
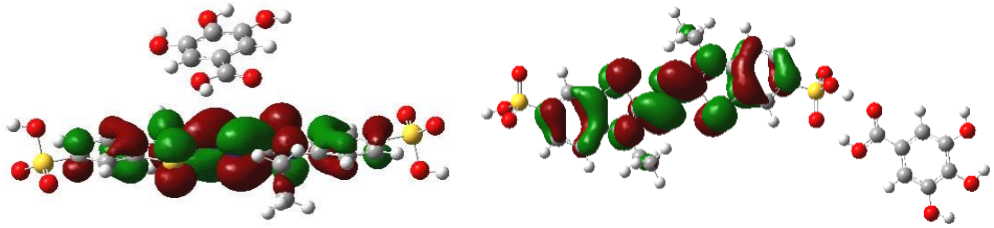


Fig. 2. *Distribuția spațială a densității electronice a electronului desperecheat în $ABTS^{\bullet+}$.*

Este clar că această definiție necesită un studiu teoretic adecvat al diferitelor tipuri de aranjare reciprocă a moleculei de $ABTS^{\bullet+}$ și a moleculei de antioxidant. Trebuie de remarcat aici că în lucrarea de față luăm în considerare ca antioxidanți acizii alimentari cunoscuți experimental precum acidul galic, cafeic, ferulic, vanilic și alți acizi care transformă $ABTS^{\bullet+}$ în derivatul său diamagnetic [8].

Deoarece rezultatele obținute pentru toți acizii de mai sus sunt similare, pentru simplitate vom lua în considerare mecanismul posibil al interacțiunii lor cu radicalul $ABTS^{\bullet+}$ folosind acidul galic (AG) ca exemplu. În Figura 3 sunt prezentate două tipuri diferite de interacțiune dintre $ABTS^{\bullet+}$ și o moleculă neutră de acid galic. Primul tip de interacțiune (Figura 3(a)) descrie cazul când molecula de acid galic este situată deasupra părții plane a $ABTS^{\bullet+}$. Interacțiunea celui de-al doilea tip (Figura 3(b)) implică una dintre grupările sulfonice ale moleculei $ABTS^{\bullet+}$.

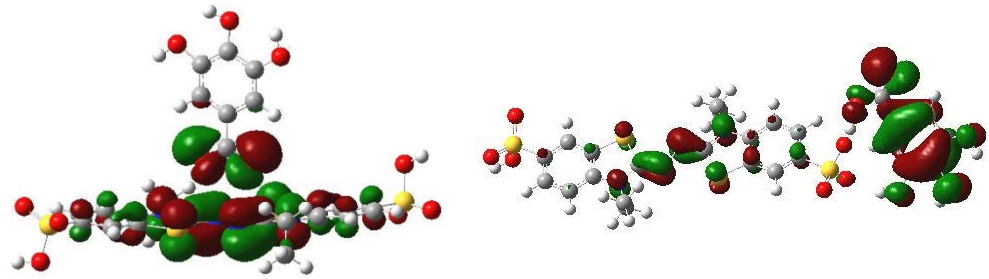


(a) ***(b)***

Fig. 3. *Distribuția densității electronice în sistemul [ABTS$^{\bullet+}$ - AG neutru] pentru două tipuri diferite de interacțiune: molecula AG este deasupra planului moleculei ABTS$^{\bullet+}$ (a) ; molecula AG este legată de o grupă sulfonică a ABTS$^{\bullet+}$ (b).*

Se observă că în ambele cazuri nu are loc un transfer al densității electronice de la molecula de acid galic la ABTS$^{\bullet+}$, iar OM corespunzător electronului neîmperecheat al ABTS$^{\bullet+}$ rămâne localizat pe atomii părții sale planare așa cum a fost în cazul radicalului liber ABTS$^{\bullet+}$ (Figura 2).

Deoarece studiul interacțiunii cation-radicalului ABTS$^{\bullet+}$ cu moleculele neutre ale acizilor alimentari nu a evidențiat apariția unei legături chimice între aceștia (nu s-au format orbitali moleculari de legătură responsabili de transferul de sarcină), am întreprins un studiu al interacţiunii ABTS$^{\bullet+}$ cu anionii acestor acizi. În Figura 4 este prezentat OM care descrie distribuția densității electronice a electronului neîmperecheat pentru sistemul ABTS$^{\bullet+}$ în prezența anionului acidului galic.



(a) ***(b)***

Fig. 4. *Distribuția densității electronice în sistemul [ABTS$^{\bullet+}$ și anionul AG] pentru două tipuri diferite de interacțiune: anionul este deasupra planului ABTS$^{\bullet+}$ (a); anionul este legat de una din grupările sulfonice ale ABTS$^{\bullet+}$ (b).*

Se poate observa că în primul caz (Figura 4(a)), când anionul acidului este situat deasupra planului moleculei de ABTS$^{\bullet+}$, există un transfer clar al densității electronice de la acest anion pe ABTS$^{\bullet+}$. Totuși, acest transfer nu este complet: o parte din densitatea electronică a electronului neîmperecheat rămâne pe ABTS$^{\bullet+}$. Calculele au arătat că sarcina reziduală pe anionul galic este egală cu -0,507 ē; în consecință, fragmentul structural al ABTS$^{\bullet+}$ are sarcina reziduală +0,507 ē.

A doua posibilitate de interacțiune a $ABTS^{\bullet+}$ cu anionul acidului galic se realizează prin formarea unei legături de hidrogen intermoleculare care leagă grupa OH a grupului SO_3H din $ABTS^{\bullet+}$ cu unul dintre atomii de oxigen ai grupei carboxil din anionul acidului galic (Figura 4(b)). Este evident că în acest caz transferul de sarcină care are loc de la anionul AG la $ABTS^{\bullet+}$ este aproape complet. În Figura 4(b) se arată că densitatea electronică de spin a sistemului [$ABTS^{\bullet+}$ - anionul AG], care înainte de interacțiune era în întregime localizată pe radicalul $ABTS^{\bullet+}$ (Figura 2), după ce interacțiunea este localizată pe fragmentul structural anionic al complexului. Sarcina reziduală a anionului galic în acest caz este -0,120 ē, în consecință, fragmentul structural $ABTS^{\bullet+}$ are o sarcină de +0,120 ē. Cu alte cuvinte, ca urmare a interacțiunii dintre cation-radicalul $ABTS^{\bullet+}$ și anionul acidului galic, se formează o moleculă ABTS neutră și un derivat radicalic al acidului galic.

Pentru sistemul prezentat în Figura 4(b), valorile densităților de spin calculate prin metoda DFT UB3LYP confirmă, de asemenea, transferul de sarcină de la anionul acidului galic la $ABTS^{\bullet+}$. Dacă în cazul radicalului liber $ABTS^{\bullet+}$ (Figura 3) valoarea totală a densității de spin pe cei patru atomi de azot și doi atomi de sulf (aparținând heterociclurilor) este 0,873, atunci pentru sistemul dat (Figura 3) valoarea totală a densității de spin pe cei șase heteroatomi menționați mai sus este de numai 0,218. În același timp, pentru acest sistem, densitatea de spin rezumată pe fragmentul său structural format din fostul anion galic este egală cu 0,782.

Aspectele orbitalilor moleculari asociate cu transferul de sarcină de la anionul galic la $ABTS^{\bullet+}$ pot fi înțelese în baza analizei OM ocupați din zona de valență activă a complexului [$ABTS^{\bullet+}$ - anionul AG]. S-a constatat că orbitalul de legătură HOMO-1 dublu ocupat al întregului complex (Figura 5), care s-a format datorită interacțiunii unui electron HOMO a anionului acidului galic cu electronul desperecheat al cation-radicalului $ABTS^{\bullet+}$ (prin atomul de oxigen al grupării sulfonice corespunzătoare a $ABTS^{\bullet+}$), asigură transferul densității electronice de la anion la radicalul $ABTS^{\bullet+}$.

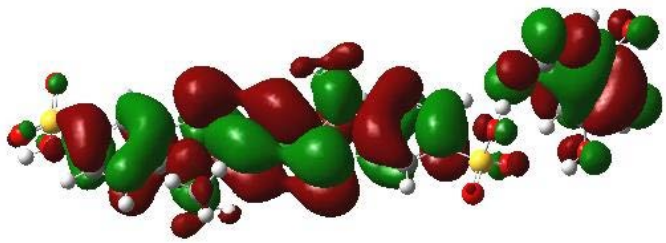


Fig. 5. *Orbitalul HOMO-1 al complexului [$ABTS^{\bullet+}$ - anionul AG] format prin transferul unui electron de la HOMO dublu ocupat al anionului galic la HOMO unic ocupat al $ABTS^{\bullet+}$.*

Aceeași natură a OM a complecșilor [$ABTS^{\bullet+}$ și anion acid], formați prin intermediul transferului de sarcină monoelectronică între orbitalii HOMO ai anionilor studiați și $ABTS^{\bullet+}$, au fost găsiți pentru toți acizii alimentari studiați. Ca și în cazul acidului galic

menționat mai sus, toate aceste complexe conțin legături de hidrogen intramoleculare între fragmentele lor anionice și una dintre grupările sulfonice ale $ABTS^{\bullet+}$. În acest sens, pare foarte importantă identificarea unei posibile corelații care ar putea avea loc între proprietățile legăturilor de hidrogen formate și valorile experimentale ale activității antioxidante a acizilor alimentari studiați în interacțiunile acestora cu $ABTS^{\bullet+}$. O astfel de corelație a fost dezvăluită folosind analiza de regresie multiplă. Tabelul 1 conține valorile experimentale ale IC_{50} [18] pentru un număr de acizi alimentari (IC_{50} reprezintă concentrațiile acizilor alimentari care duc la decolorarea cu 50% a culorii soluției standard $ABTS^{\bullet+}$) alături de cele determinate prin calculele DFT și valorile R_{O-H} ale legăturilor de hidrogen intermoleculare dn cadrul sistemelor [$ABTS^{\bullet+}$ - anion]. Aici atomul de hidrogen H aparține grupării sulfonice a $ABTS^{\bullet+}$, iar atomul de oxigen O este unul dintre atomii de oxigen ai grupei carboxil a anionului.

Tabelul 1

Valorile experimentale a IC_{50} [18] și distanțele R_{O-H} calculate pentru acizii alimentari studiați.

Acidul	***IC_{50} (mmol/mL)***	***R_{O-H} (Å)***
p-Coumaric	8,21	1,667
Galic	8,85	1,664
Ferulic	9,47	1,633
Siringic	13,97	1,595
Cafeic	18,04	1,593
Vanilic	132,10	1,589
Cinamic	342,46	1,579

Comparând valorile IC_{50} și R_{O-H} din Tabelul 1, se poate observa că există o corelație între aceste două seturi de date și anume cei mai activi acizi (para-cumaric, galic și ferulic) sunt caracterizați de cele mai mari valori ale R_{O-H}. În general, valori mai mari ale R_{O-H} corespund activității antioxidante ridicate a acizilor, adică valorilor mai mici ale IC_{50}. Deoarece anionii din sistemele [$ABTS^{\bullet+}$ - anion] sunt de fapt transformați în derivați radicalici neutri ai anionilor acizilor studiați, creșterea valorii R_{O-H} înseamnă o capacitate mai mare a sistemului [$ABTS^{\bullet+}$ - anion] să se descompună. Această descompunere duce la formarea moleculei diamagnetice incolore de ABTS și a radicalului corespunzător nou format din anionul în cauză. Ulterior, acești radicali, ale căror sarcini sunt practic zero, se pot dimeriza ușor.

De asemenea, trebuie remarcat faptul că valoarea R_{O-H} descrie nu doar tăria legăturii de hidrogen, ci și distanța spațială dintre cele două părți ale complecșilor cu transfer de sarcină studiate, și anume, între radicalul $ABTS^{\bullet+}$ și fragmentele structurale corespunzătoare ale anionilor acizilor alimentari. Evident, valorile distanțelor spațiale indicate în acești complecși pot depinde de redistribuirea densității electronice ce apare după transferul de sarcină de la anionii studiați la radicalul $ABTS^{\bullet+}$. Astfel, s-a sugerat că valorile IC_{50} se pot

corela și cu sarcinile reziduale de pe fragmentele structurale ale acestor complecși (care anterior aparțineau anionilor corespunzători), precum și cu valorile densității electronice transferate. Aceste valori, calculate prin metoda DFT, ale sarcinilor date sunt prezentate în a treia coloană a Tabelului 2. Se poate observa că nu există o corelație între aceste valori și valorile IC_{50} corespunzătoare [8].

Tabelul 2

Sarcini reziduale pe fragmentele anionilor și transferuri de sarcină de la anionii acizilor alimentari studiați la $ABTS^{\bullet+}$ în faza gazoasă și în etanol

Acidul	***IC_{50} (mmol/mL)***	***Sarcini reziduale* / T*ransferul de sarcină* (ē)**	
		în faza gazoasă	***în etanol***
p-Coumaric	8,21	0,020 / 0,980	0,047 / 1,047
Galic	8,85	0,023 / 0,977	0,038 / 1,038
Ferulic	9,47	0,022 / 0,978	-0,073 / 0,927
Siringic	13,97	0,017 / 0,983	-0,078 / 0,922
Cafeic	18,04	0,021 / 0,979	-0,103 / 0,897
Vanilic	132,10	0,020 / 0,980	-0,113 / 0,887
Cinamic	342,46	0,017 / 0,983	-0,128 / 0,872

Cu toate acestea, deoarece distribuția sarcinii în complecșii studiați poate fi influențată și de solvent [13], toate calculele DFT au fost efectuate din nou ținând cont de solventul utilizat: etanol [18]. Valorile recalculate în acest fel ale sarcinilor reziduale și transferurilor de sarcină corespunzătoare de la anioni la $ABTS^{\bullet+}$ sunt date în a patra coloană a Tabelului 2. Se observă că acum există o corelație clară între acești parametri electronici calculați și valorile IC_{50}. În același timp, nu a fost găsită nicio corelație între valorile IC50 și parametrii energetici care descriu formarea acestor complecși cu transfer de sarcină din părțile lor constitutive.

Astfel, în baza calculelor computaționale DFT de mai sus, se poate concluziona că mecanismul de interacțiune a acizilor alimentari studiați cu $ABTS^{\bullet+}$ poate fi numit „cvasi-SPLET”. Prefixul „cvasi” este folosit aici, deoarece transferul primar de protoni are loc de la molecule neutre ale acestor acizi la molecule de solvent (etanol și apă [18]). În continuare, anionii nou formați ai acizilor donează electronii săi radicalilor $ABTS^{\bullet+}$. Anterior, [19], o situație similară a fost găsită și pentru reacția acidului dihidroxifumaric cu radicalul stabil $DPPH^{\bullet}$. Rezultatele acestei lucrări sunt în acord cu datele lucrărilor teoretice anterioare dedicate studiului activității antioxidante a tiaflavanelor pe baza reacției lor cu cation-radicalul $ABTS^{\bullet+}$ [20]. Conform datelor publicate anterior, calculele DFT B3LYP efectuate în medii polare indică faptul că mecanismul SPLET este mai preferabil pentru reacția dată. Mai mult, pentru radicalii tiaflavan formați în timpul acestei reacții, distribuția densității atomice de spin (și, în consecință, a sarcinilor atomice) se

modifică semnificativ atunci când se trece de la calculele în faza gazoasă la calculele care țin cont de solvenți (apă sau benzen). Rezultatele acestei lucrări [20] sunt, de asemenea, în concordanță cu datele prezentate în Tabelul 2 al prezentului studiu.

În baza rezultatelor expuse se pot trage următoarele concluzii:

1) Interacțiunea moleculelor neutre ale acizilor alimentari studiați cu cation-radicalul $ABTS^{\bullet+}$ nu duce la transfer de sarcină de la aceste molecule la $ABTS^{\bullet+}$. Totuși, în cazul în care anionii acestor acizi interacționează cu una dintre cele două grupări sulfonice ale $ABTS^{\bullet+}$ (formând legăturile de hidrogen corespunzătoare), există practic un transfer aproape complet al sarcinii electronice de la acești anioni la $ABTS^{\bullet+}$.

2) Pe baza anumitor parametri geometrici ai legăturilor de hidrogen (lungimea legăturii O-H) s-a relevat corelația clară între aceste lungimi și valorile experimentale ale activității antioxidante a acizilor alimentari studiați.

3) Calculele DFT, luând în considerare solventul (etanol), au evidențiat o a doua corelație clară între activitatea antioxidantă studiată și sarcinile reziduale însumate pe fragmentele structurale rezultate din anionii acizilor alimentari studiați după formarea complecşilor cu transfer de sarcină cu $ABTS^{\bullet+}$, precum şi cu valorile densității electronice transferate. Corelațiile găsite pot servi drept instrumente de evaluare a activității antioxidante (în testul $ABTS^{\bullet+}$) a noilor acizi alimentari care diferă de cei studiați.

4) S-a dovedit că anume transferul unui electron de la HOMO al anionilor acizilor alimentari studiati la HOMO $ABTS^{\bullet+}$ (însoțit de formarea orbitalilor moleculari HOMO-1 dublu ocupați ai complecșilor) este responsabil de formarea complecșilor între anionii indicaţi şi $ABTS^{\bullet+}$.

3.1. ACȚIUNEA DE CAPTARE A RADICALILOR LIBERI A UNOR N-ALCANI CU CATENĂ SCURTĂ

Un alt exemplu de stabilire a dependenței QSAR a activității antioxidante folosind modele cuanto-chimice adecvate poate servi lucrarea [21], care este dedicată dezvăluirii naturii OM care determină ambele mărimi: tensiunea superficială **σ** a n-alcanilor cu catenă scurtă în punctele lor normale de fierbere și viteza reacției lor cu radicalii hidroxil în faza gazoasă (în atmosferă) la 298 °K. În această lucrare s-a luat în considerare faptul că multe proprietăți fizico-chimice ale compușilor chimici sunt definite de caracteristicile anumitor orbitali moleculari ocupați specifici (OMS). Spre exemplu, acești OMS pot determina astfel de mărimi fizice ale compușilor chimici lichizi precum tensiunea superficială [22,23], solubilitatea în apă [24], etc. Este important de remarcat aici, că OMS ocupate menționate mai sus nu sunt neapărat cele mai înalte OM ocupate (HOMO) ale compușilor studiați. Deci, în aceste lucrări s-a arătat că OM ocupați care sunt responsabili de proprietățile fizico-chimice studiate pot fi HOMO-1, HOMO-2, etc. S-a arătat în [21] că atomii de hidrogen ai n-alcanilor cu catenă scurtă intră în componența OMS cu valori mari

ale coeficienților orbitalilor atomici (OA) de obicei cu același semn „+” sau „-” și anume aceste OMS contribuie esențial la atracția dispersată existentă între moleculele acestor n-alcani. Mai mult, pe baza conceptului OMS de mai sus de și folosind valorile numerice ale energiilor lor orbitale E_{orb} a fost posibilă descrierea cantitativă a tensiunii superficiale a n-alcanilor cu lanț scurt în punctele lor normale de fierbere [9, 21] .

Forma spațială a acestor OMS pentru unii n-alcani cu lanț scurt este prezentată în Figura 6. Este ușor de observat că pentru oricare dintre n-alcanii investigați, orbitalii atomici 1*s* ai tuturor atomilor de hidrogen ce intră în LCAO al OMS sale au într-adevăr același semn.

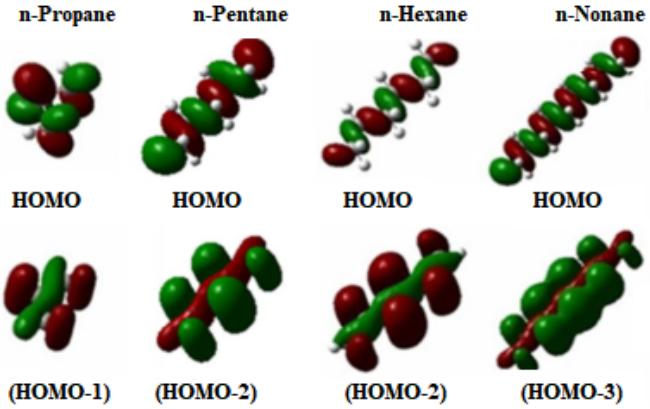


Fig. 6. *Reprezentarea HOMO (rândul superior) și a OMS (rândul inferior) pentru unii dintre n-alcanii studiați*

Lucrarea [21] tratează stabilirea relației QSAR antiradicalice pe baza studiului DFT al constantelor de viteză ***K*** ale reacției n-alcanilor cu catenă scurtă considerați mai sus cu radicalii hidroxil în faza gazoasă la temperatura T= (297 ±2) °K. Trebuie remarcat aici că, întrucât n-alcanii studiați sunt capabili să transforme radicalii hidroxil în molecule de apă, aceștia pot fi considerați antioxidanți; iar constantele de viteză menționate mai sus pot servi ca măsură a activității lor antioxidante. Ecuația reacțiilor lor (1) cu radicalii hidroxil are următoarea formă comună:

$$R_1–CH_2–R_2 + HO\bullet = R_1–C\bullet H–R_2 + H_2O \qquad (1)$$

Aici R_1 și R_2 sunt substituenți alchil liniari sau un atom de hidrogen împreună cu un substituent metil în cazul etanului. Pentru a găsi dependența QSAR dorită, am folosit un model fizico-chimic care a inclus următoarele prevederi teoretice. În primul rând, am considerat că constantele de viteză K a reacției studiate pot fi descrise prin intermediul ecuației Eyring din teoria stării de tranziție (vezi [25]). Apoi, folosind ipoteza că modificările de entropie și de volum care însoțesc reacțiile (1) nu depind de radicalii R_1 și R_2, s-a putut scrie ecuația pentru k în următoarea formă logaritmică:

$$\log K = C + D\Delta E, \qquad (2)$$

unde C și D sunt niște coeficienți constanți pentru fiecare dintre n-alcanii studiați, ΔE este energia de activare care însoțește fiecare dintre reacțiile (1) și depinde de natura n-alcanului studiat. Mai mult, deoarece calculele noastre DFT au arătat că valorile absolute ale sarcinilor pe atomii de hidrogen ai n-alcanilor sunt aproape de zero, atunci reacțiile (1) aparțin tipului de reacții controlate de orbitali. Folosind pentru estimarea lui ΔE expresia dată de Klopman în lucrarea sa [26], Ecuația (2) poate fi prezentată (vezi [21]) în următoarea formă finală:

$$\log_{10}K = C + Z/(E_i - E_{orb}). \quad (3)$$

Aici E_i este energia OM al radicalului hidroxil pe care se află electronul său desperecheat, E_{orb} este energia OMS pentru fiecare alcan investigat, mărimeaea Z este constantă pentru toți n-alcanii studiați [21] .

Analiza regresiei multiple permite determinarea parametrilor din Ecuația (3). Valorile numerice corespunzătoare ale lui C, Z și E_i sunt egale respectiv cu 8,1254 kJ/mol, 496,25 kJ/mol și 1003,13 kJ/mol [21]. Valorile lui $-\log_{10}K$ calculate prin intermediul Ecuației (3) și folosind valorile de mai sus ale lui C, Z și E_i sunt prezentate în ultima coloană a Tabelului 3.

Tabelul 3

Valorile $-\log_{10}K$ calculate din Ecuația (3).

	Alcanul	***$K_{exp.} \times 10^{12}$ (cm^3/mol·s)***	***E_{orb} (kJ/mol)***	***$-\log_{10}K_{exp}$***	***$-\log_{10}K_{calc}$***
1	Etan	0,222	893,58	12,65	12,66
2	Propan	1,12	873,56	11,95	11,95
3	Butan	2,10	863,34	11,68	11,68
4	Pentan	5,30	845,16	11,28	11,27
5	Hexan	5,91	841,27	11,22	11,19
6	Heptan	7,26	837,02	11,14	11,11
7	Octan	8,24	835,47	11,08	11,09
8	Nonan	9,36	833,73	11,03	11,05
9	Decan	9,90	833,00	11,00	11,04

Ecuația (3) reprezintă dependența QSAR dorită, care descrie activitatea antioxidantă a n-alcanilor cu catenă scurtă în reacția lor cu radicalii hidroxil. Mai jos, în Figura 7, este prezentată formarea OM de legătură a trei centre C-H-O între OMS al n-pentanului și electronul desperecheat al radicalului hidroxil.

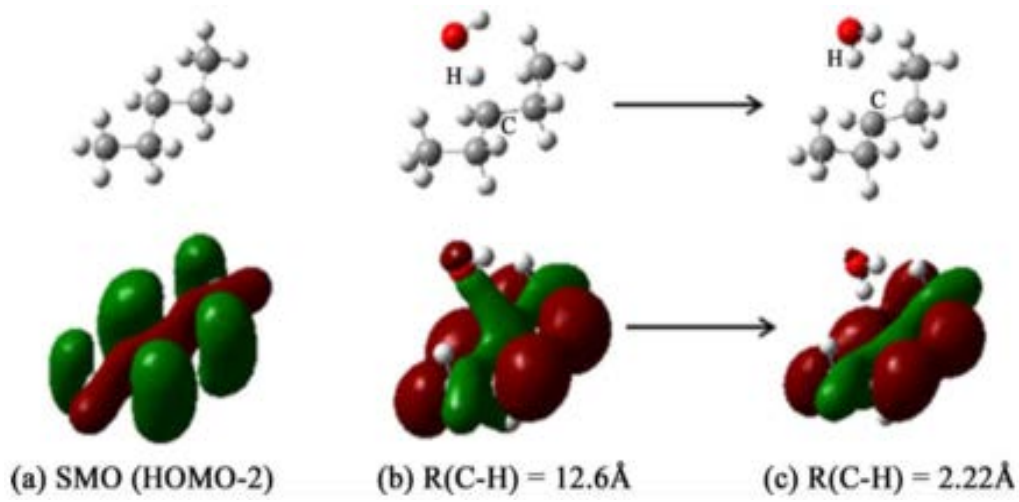


Fig. 7. *Formarea OM de legătură a trei centre C-H-O între OMS al n-pentanului și electronul desperecheat al radicalului hidroxil.*

Astfel, orbitalii moleculari specifici (OMS) ocupați ai n-alcanilor cu lanț scurt studiați joacă un rol decisiv în determinarea diferitelor proprietăți ale acestora, cum ar fi tensiunea superficială σ în apropierea punctelor lor normale de fierbere și constantele lor de viteză de reacție k cu radicalii hidroxil la (297 ± 2) °K.

Mai mult, conceptul OMS poate fi folosit cu succes pentru stabilirea relației QSAR ce descrie activitatea antioxidantă a n-alcanilor cu catenă scurtă în reacțiile lor cu alți radicali decât radicalul hidroxil. Astfel, QSAR a fost stabilit între constantele de viteză k ale reacției n-alcanilor C3-C9 cu lanț scurt cu radicalul NO_3• din atmosfera Pământului [27]. Aici este de remarcat faptul că, radicalul azotat NO_3• este unul dintre principalii oxidanți nocturni din atmosferă, reacțiile dintre NO_3• și hidrocarburi influențează esențial calitatea aerului și clima. Cu toate acestea, în multe cazuri există o înțelegere incompletă a mecanismelor reacțiilor dintre NO_3• și substanțele organice volatile. Analiza datelor DFT B3LYP a arătat că următoarea ecuație este valabilă pentru descrierea adecvată a mărimii $-\log_{10}K$:

$$-\log_{10}K = A + B/(E_{NO3\cdot} - E_{orb}). \quad (4)$$

Ecuația (4) este similară cu Ecuația (3), cu toate acestea, valorile numerice ale constantelor A, B și $E_{NO3\cdot}$ egale cu 17,5404 kJ/mol, 50,9904 kJ/mol și, respectiv cu 807,38 kJ/mol diferă de constantele Ecuației (3). Ecuația (4) arată că OMS ocupați ai n-alcanilor studiați cu aceleași energii E_{orb} joacă rolul predominant în reacțiile lor cu radicalul NO_3•. Tabelul 4 demonstrează calculul mărimilor $-\log_{10}K$ ale n-alcanilor dați din Ecuația (4). Valorile experimentale ale $-\log_{10}K$ au fost preluate din [28].

Tabelul 4

Valorile -log$_{10}$K calculate din Ecuația (4).

	Alcanul	***E_{orb} (kJ/mol)***	***-log$_{10}K_{calc}$***	***-log$_{10}K_{exp}$***
1	Propane	873,56	16,77	16,77
2	n-Butane	863,4	16,54	16,63
3	n-Pentane	845,16	16,06	16,19
4	n-Hexane	841,27	15,96	16,04
5	n-Heptane	837,02	15,82	15,82
6	n-Octane	835,47	15,72	15,73
7	n-Nonan	833,73	15,64	16,61

Figura 8 de mai jos demonstrează formarea OM de legătură cu trei centre C-H-O între n-pentan și radicalul NO_3•.

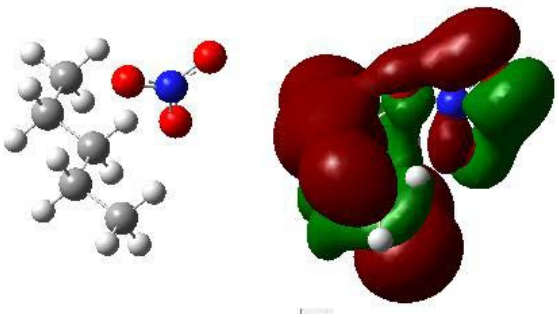


Fig. 8. *Formarea OM de legătură cu trei centre C-H-O între n-pentan și radicalul NO3•.*

Altă lucrare [29] legată de conceptul de OMS considerat mai sus este dedicată studiului constantelor de viteză K ale reacției de nitrare electrofilă între unii n-alcani cu catenă scurtă și cationul de nitroniu NO_2^+. Reacția dată are loc în soluția de acizi azotic și sulfuric concentrați la 293°K. După cum s-a arătat în [29] aceieași OMS ale n-alcanilor care sunt responsabili pentru extracția atomilor de hidrogen în cazul reacțiilor n-alcanilor cu radicalii hidroxil [21] şi radicalii NO_3• [27], sunt, de asemenea, responsabili de transferul anionului hidrură în reacția n-alcanilor cu cationii de nitroniu. Transferul anionului de hidrură H^- corespunzător, ai cărui electroni părăsesc aceleași OMS ale n-alcanilor studiați, are loc prin două legături cu trei centre: NO_2^+-H-C, care sunt prezentate în Figura 9 pentru cazul n-pentanului (n-C_5H_{12}).

Ecuația, găsită în [29] și care descrie constantele de viteză K, are următoarea formă numerică:

$$-\log_{10}K = 5{,}5360 + 664{,}59 * (702{,}88 + E_{orb})^{-1}. \quad (5)$$

În Ecuația (5) E_{orb} sunt energiile DFT (în kJ/mol) ale OMS considerate mai sus și care pot fi luate din [21]; valoarea numerică 702,88 kJ/mol este energia calculată prin metoda DFT a OM virtual al NO_2^+ prezentat în Figura 9. La rândul lor, coeficienții numerici 5,5360 și 664,59 au fost definiți prin intermediul analizei de regresie multiplă [29].

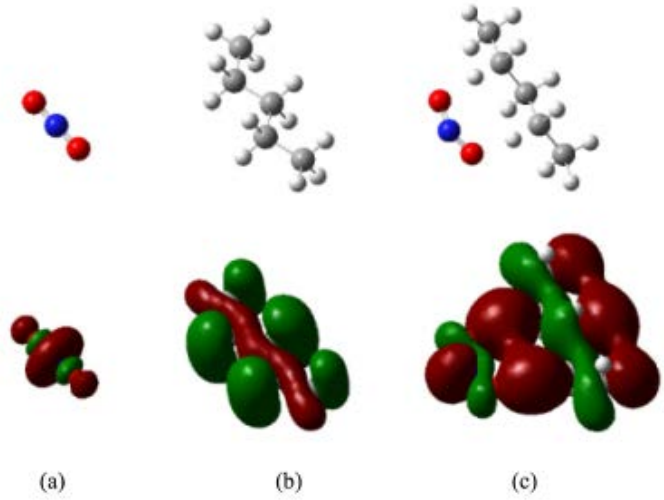


Fig. 9. *Interacțiunea OM neocupat al NO_2^+ (a) cu OMS ocupat al n-C_5H_{12} (b) formând OM de legătură a complexului [n-C_5H_{12} − NO_2^+] (c)*

Tabelul 5 conține valorile experimentale ale K și $-\log_{10}K$ [30], valorile $-\log_{10}K$ calculate prin intermediul Ecuației (5) și valorile E_{orb} ale n-alcanilor studiați calculate mai devreme și preluate din [21].

Tabelul 5.

The calculation of -$\log_{10}K$ by means of Eq. (6). The data necessary to obtain Equation (6) and the subsequent calculation of -$\log_{10}K$

	Alkane	***K_{exp} (kJ/mol*s)***	***E_{orb} (kJ/mol)***	***-$\log_{10}K$***	
				Exp.	***Calc.***
1	Propan	0,0196	873,56	1,71	1,64
2	n-Butan	0,052	863,34	1,28	1,39
3	n-Pentan	0,12	845,16	0,92	0,87
4	n-Hexan	0,18	841,27	0,74	0,73
5	n-Heptan	0,23	837,02	0,64	0,58
6	n-Octan	0,35	835,47	0,45	0,52

Astfel, în baza tuturor rezultatelor teoretice luate în considerare, se poate concluziona că pentru n-alcanii cu catenă scurtă, orbitalii moleculari specifici ocupați (OMS) sunt responsabili pentru diferitele tipuri de activități antioxidante ale acestora.

4. ACȚIUNEA ANTIOXIDANTĂ SINERGICĂ A DIFERITELOR PERECHI DE COMPUȘI CHIMICI CU CATION-RADICALUL STABIL $ABTS^{+\cdot}$

Identificarea mecanismelor interacțiunii sinergice între diferite perechi de antioxidanți este dificilă atât din cauza complexității sistemelor antioxidante în sine, cât și de prezența diferitelor aspecte asociate cu apariția unui număr de reacții simultane și combinate în fază lichidă (vezi [31,32] şi referinţele de aici). În acest sens, practic nu există date care să ne permită să identificăm principalele etape care descriu efectele sinergice în sistemele multicomponente. Prin urmare, studiile teoretice a detaliilor particulare ale redistribuirii densității electronilor între reactanții reacțiilor antiradicalice studiate sunt de o valoare deosebită. Spre exemplu, astfel de investigații teoretice au fost efectuate pentru determinarea acțiunii antioxidante a diferiților acizi organici asupra radicalilor liberi DPPH• [33] și $ABTS^{+\bullet}$ [34].)

4.1. SINERGISMUL PERECHII „ACID FENOLIC ȘI GLUTATION” ÎN REACȚIE CU $ABTS^{+\cdot}$

În primul rând, trebuie remarcat faptul că interacțiunea diferitelor amestecuri binare de tip ”glutation + acid fenolic” în reacția lor comună cu cation-radicalul $ABTS^{+\bullet}$ a fost studiată experimental în 2020 [35]. S-a demonstrat că numai amestecul binar de acid cafeic și glutation, care, de asemenea, este cunoscut ca un antioxidant natural puternic, demonstrează un efect sinergic semnificativ în reacția cu $ABTS^{+\bullet}$. Astfel, scopul studiului nostru constă în încercarea de a explica teoretic fenomenul experimental de mai sus.

Structura formei reduse și active a glutationului, denumită de obicei GSH, este prezentată în Figura 10 și arată că glutationul (gamma-L-glutamil-L-cisteinil-glicină) este tripeptida sintetizată din acid glutamic, cisteină și glicină.

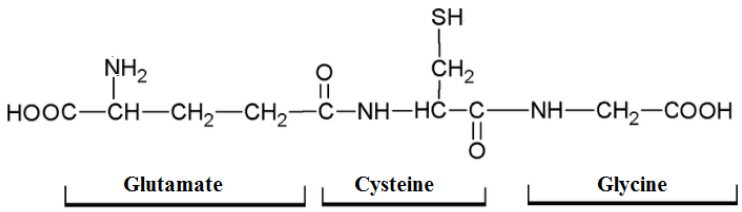
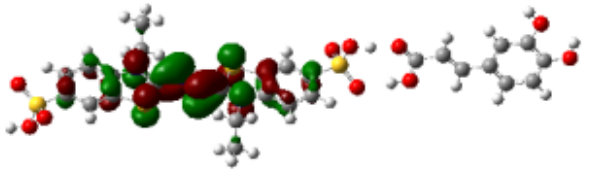


Fig. 10*. Formula structurală a formei reduse (GSH) a glutationului.*

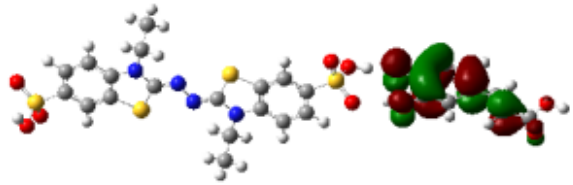
Calculele cuanto-chimice efectuate (prin metoda DFT/B3LYP folosind setul 6-31G(d)) au arătat că cea mai stabilă formă anionică a acidului cafeic (AC) din etanol apare prin eliminarea protonilor grupei para-hidroxil a acidului (4-OH). Principalele rezultate ale

studiului DFT al mecanismului efectului antioxidant sinergetic dintre glutation și acidul cafeic în reacția lor comună cu radicalul $ABTS^{+\bullet}$ sunt prezentate în figurile de mai jos.

Figura 11 demonstrează distribuția densității electronice a electronilor desperecheați în cei două sisteme complexe ale acidului cafeic și anionul său cu cation-radicalul $ABTS^{+\bullet}$.



[$ABTS^{+\bullet}$ & caffeic acid]

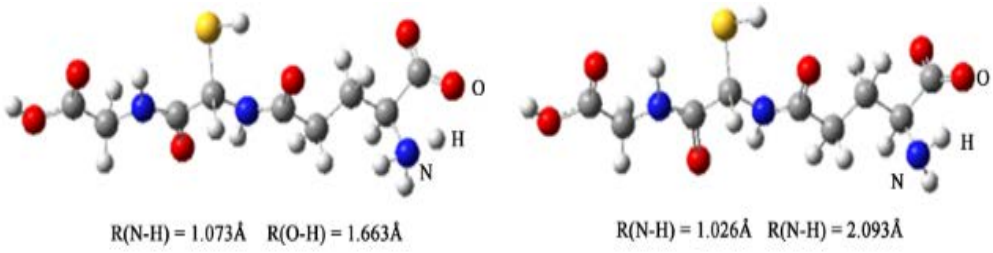


[$ABTS^{+\bullet}$ & caffeic acid anion]

Fig. 11. *Distribuțiile densității de spin în complecșii [$ABTS^{+\bullet}$ – AC neutru] (în partea de sus) și [$ABTS^{+\bullet}$ – anionul AC] (în partea de jos).*

Primul complex [$ABTS^{+\bullet}$ și acidul cafeic] din partea de sus a Figurii 11 se formează datorită interacțiunii dintre o grupă sulfonică a $ABTS^{+\bullet}$ și gruparea carboxil a unei molecule neutre de acid cafeic; cel de-al doilea complex [$ABTS^{+\bullet}$ și anionul acidului cafeic], este generat de interacțiunea $ABTS^{+\bullet}$ cu cel mai stabil anion al acidului cafeic apărut prin deprotonarea grupării para-hidroxil a acestui acid. Se poate observa că cation-radicalul $ABTS^{+\bullet}$ este transformat în derivatul său diamagnetic doar în al doilea caz datorită transferului densității electronice de la anion la $ABTS^{+\bullet}$. Cu toate acestea, trebuie menționat că în mediul etanolic, ca și în cel apos, este disociată doar o parte nesemnificativă de molecule de acid cafeic. Astfel, cea mai mare parte a cationi-radicalilor $ABTS^{+\bullet}$ reacţionează cu moleculele nedisociate de acid cafeic şi, prin urmare, rămân neschimbați, adică paramagnetici (vezi partea de sus a Figurii 11).

Figura 12 prezintă structurile geometrice optimizate DFT ale glutationului și anionului său: a) molecula neutră de glutation există în forma zwitter-ionică ce conține grupele $–NH_3^+$ și $–COO^–$; b) în structura anionică a glutationului, grupa $–NH_3^+$ este transformată în grupa amino $–NH_2$ corespunzătoare, ce formează legătura de hidrogen intramoleculară cu grupa sa carboxil $–COO^–$.



(a) ***(b)***

Fig. 12. *Structurile geometriei optimizate ale moleculei de glutation neutre (a) şi anionul său (b).*

Calcule DFT ulterioare arată că anionul glutation poate interacționa cu complexul [$ABTS^{+\bullet}$ – AC] generând noul complex [$ABTS^{+\bullet}$ – AC – anionul de glutation] a cărui distribuție electronică este prezentată în Figura 13.

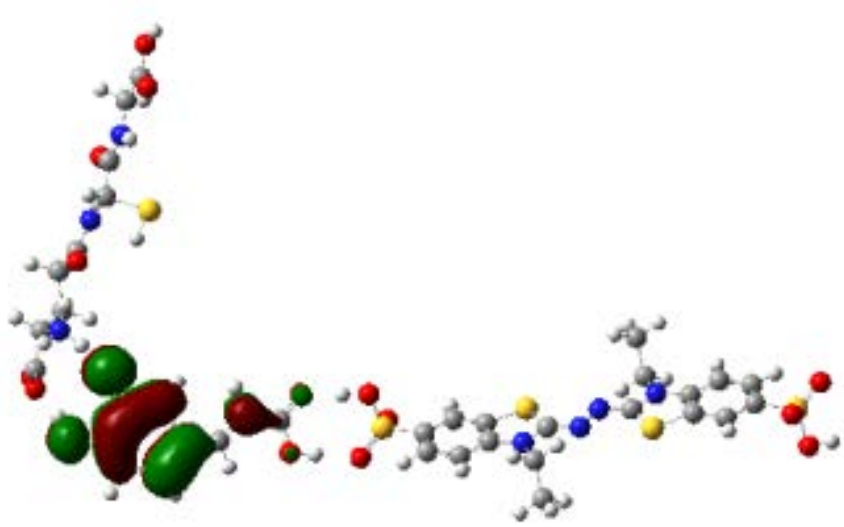


Fig. 13. *Distribuția densității electronului desperecheat în complexul comun [*$ABTS^{+\bullet}$ *– AC – anion glutation].*

Astfel, toate rezultatele de mai sus fac posibilă înțelegerea influenței glutationului asupra complexului inactiv [$ABTS^{+\bullet}$ – AC].

La rândul său, acidul cafeic îmbunătățește activitatea antioxidantă a glutationului care interacționează cu $ABTS^{+\bullet}$. Deci, Figura 14 arată că interacțiunea unei molecule neutre de glutation cu cation-radicalul $ABTS^{+\bullet}$ nu duce la nici un transfer de densitate electronică de la glutation la $ABTS^{+\bullet}$ și nu-l transformă pe acesta din urmă în derivatul său diamagnetic.

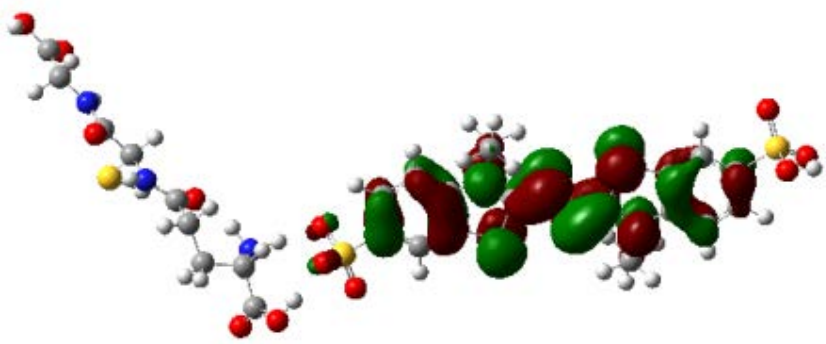


Fig. 14. *Distribuția densității electronice în complexul [ABTS$^{+\bullet}$ – glutation].*

Reeșind din calculele DFT, moleula neutră de acid cafeic este capabilă să facă relocarea densității electronice în complexul [ABTS$^{+\bullet}$ – anionul de glutation], formând complexul comun [ABTS$^{+\bullet}$ – anionul glutation – AC] (Figura 15).

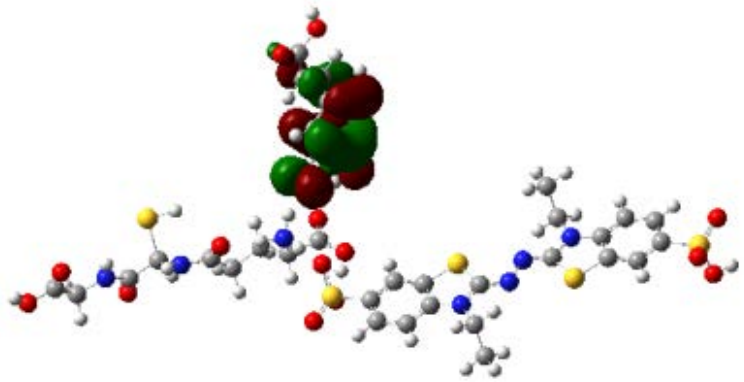


Fig. 15. *Localizarea densității electronice în complexul comun [ABTS$^{+\bullet}$ – anionul glutation – AC].*

Practic același complex se formează în cazul în care anionul acidului cafeic reacționează cu complexul [ABTS$^{+\bullet}$ – glutation] formând complexul [ABTS$^{+\bullet}$ – glutation – anionul AC], a cărui structură coincide cu cea prezentată în Figura 15. Astfel, rezultatele calculelor DFT efectuate arată că acidul cafeic, atât în forma sa neutră cât și în cea anionică, îmbunătățește activitatea antioxidantă a glutationului, transformând cation-radicalul ABTS$^{+\bullet}$ prin complexele [ABTS$^{+\bullet}$ – glutation] și [ABTS$^{+\bullet}$ – anionul glutation] în derivatul său diamagnetic. Aceste rezultate teoretice sunt în deplin acord cu datele experimentale prezentate în lucrarea [35].

Astfel, studiile noastre teoretice demonstrează că în reacția comună a acidului cafeic și glutationului cu cation-radicalul ABTS$^{+\bullet}$ are loc intensificarea reciprocă a activităților antiradicalice a ambilor antioxidanti, adică între ele are loc un efect sinergic. Acest efect se realizează numai datorită prezenței grupărilor hidroxil 3-OH și 4-OH în structura acidului

cafeic și formării anionului acidului cafeic datorită deprotonării grupării para-hidroxil (4-OH). Prezentul studiu oferă o perspectivă asupra altor acizi fenolici dietetici, a căror structură nu conține astfel de grupări hidroxil, nu prezintă un efect sinergic cu glutationul.

4.2. SINERGISMUL PERECHII „ACIZI FENOLICI ȘI FLAVONOIDE" ÎN REACȚIE CU ABTS$^{+\cdot}$

Alături de acizii fenolici, flavonoidele sunt antioxidanți naturali puternici, care se găsesc în multe produse vegetale sau extracte obținute din acestea. Foarte des, atunci când sunt prezente împreună, acizii fenolici și flavonoidele demonstrează un efect sinergic antioxidant semnificativ în cadrul reacțiilor lor comune cu anumiți radicali liberi [32].

Pentru a studia principalele etape ale mecanismului molecular al efectului sinergic al acizilor fenolici alimentari și al flavonoidelor, s-a întreprins un studiu cuanto-chimic folosind metoda DFT/B3LYP a reacțiilor cu cation-radicalul liber ABTS$^{+\bullet}$ al următoarelor perechii de „acid fenolic + flavonoidă": „acid protocatecuic + quercetină" și „acid gentisic + epicatechină". Principalele rezultate ale studiului DFT/B3LYP asupra posibilității unui efect sinergic în timpul reacției comune a acidului gentisic (AG) și epicatechinei (Ec) cu ABTS$^{+\bullet}$ sunt prezentate în Figurile 16-19 de mai jos.

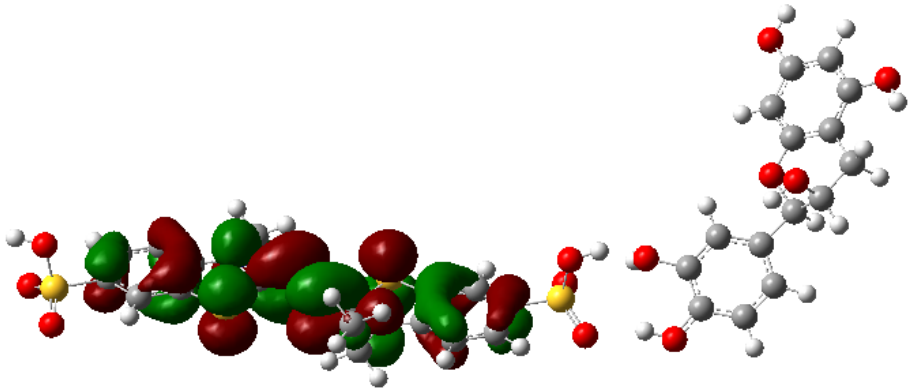


Fig. 16. *Distribuția densității electronice a electronului desperecheat în complexul [ABTS$^{+\bullet}$ - Ec neutră].*

Figura 16 arată că în timpul formării unui complex comun al cation-radicalului ABTS$^{+\cdot}$ cu o moleculă neutră a epicatechinei (flavonoidă), densitatea electronică a electronului desperecheat al cation-radicalului ABTS$^{+\bullet}$ rămâne încă pe fragmentul său structural. Adică, nu există nicio „stingere" a radicalului liber studiat. Cu toate acestea, la interacțiunea ulterioară a complexului prezentat în Figura 16 cu anionul acidului gentisic (vezi Figura 17), densitatea electronică a electronului desperecheat este absentă pe fragmentul structural al cation-radicalului și este complet concentrată pe fragmentul structural al anionul acidului gentisic. Astfel, acidul gentisic (sub forma sa anionică) sporește proprietățile antioxidante ale moleculelor neutre de epicatechină.

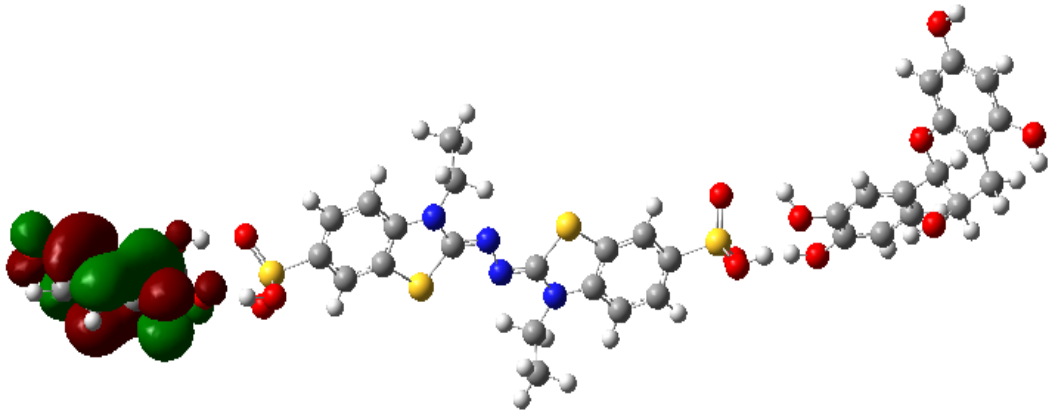


Fig. 17. *Distribuția densității electronice a electronului desperecheat în complexul [ABTS$^{+\bullet}$ - Ec neutră - anionul AG].*

Mai mult, Figura 18, de mai jos, demonstrează că atunci când o moleculă neutră de acid gentisic interacționează cu cation-radicalul ABTS$^{+\bullet}$, densitatea electronică a electronului desperecheat este redistribuită în complexul rezultat; deci, nu există nici un efect de „stingere” completă a radicalului liber ABTS$^{+\bullet}$.

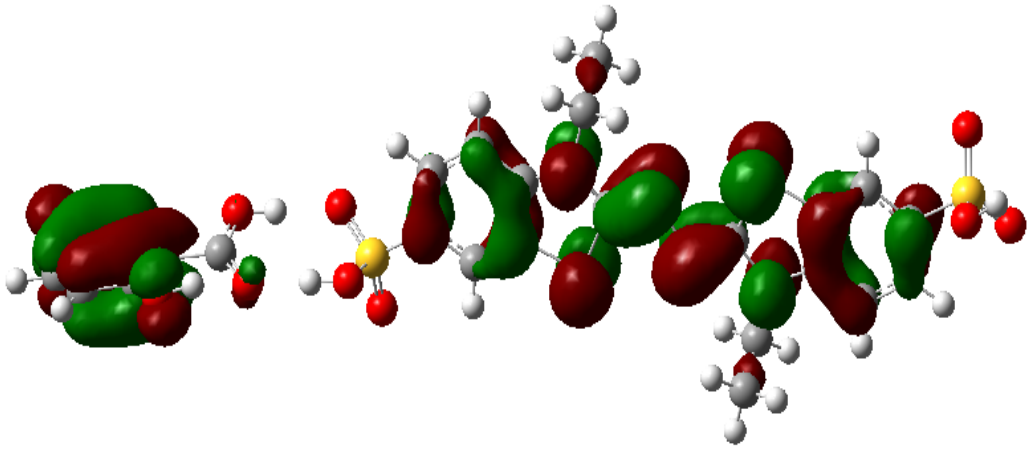


Fig. 18. *Distribuția densității electronice a electronului desperecheat în complexul [ABTS$^{+\bullet}$ - AG neutru].*

Cu toate acestea, dacă complexul descris în Figura 18 interacționează cu anionul de epicatechină (vezi Figura 19), densitatea electronică a electronului desperecheat este complet concentrată pe fragmentul structural de epicatechină (Ec). Adică, epicatechina sub forma anionului său sporește proprietățile antioxidante ale moleculelor neutre de acid gentisic.

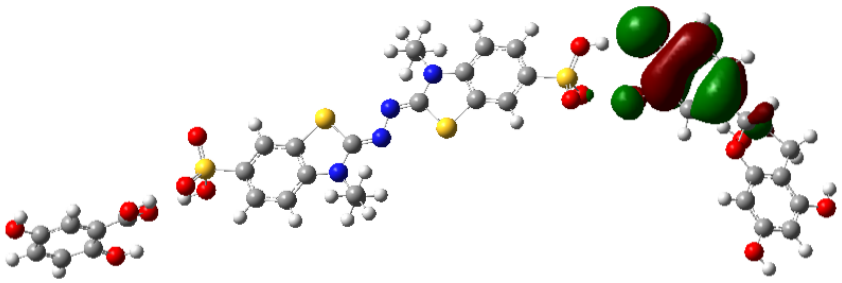


Fig. 19. *Distribuția densității electronice a electronului desperecheat în complexul [ABTS$^{+\bullet}$ - AG neutru - anionul Ec].*

Astfel, rezumând rezultatele prezentate mai sus, putem concluziona că atunci când acidul gentisic și epicatechina reacționează împreună cu cation-radicalul liber ABTS$^{+\bullet}$, va avea loc efectul sinergic antioxidant general al acestora.

CONCLUZII

Analizând tot materialul prezentat mai sus, putem trage următoarele concluzii principale.

1. Contribuția efectului solventului în calculele cuanto-chimice joacă un rol decisiv în stabilirea relațiilor dorite între structura electronică și activitatea antioxidantă în seria de compuși studiați.

2. Pentru acizii organici studiați, așa-numitul mecanism SPLET al acțiunii lor antioxidante sa dovedit a fi cel mai preferat.

3. Parametrii structurii electronice a antioxidanților calculați prin metoda metoda DFT B3LYP pot fi utilizați pentru a stabili cu succes SAR sau QSAR în diferite serii de substanțe antioxidante.

4. Aplicarea ulterioară a metodei analizei regresiei multiple la matrice de date complete, incluzând atât date experimentale privind activitatea antioxidantă a compuşilor studiaţi, cât şi parametrii electronici moleculari ai acestora (consideraţi fie direct, fie sub formă de descriptori moleculari derivaţi), permite pentru a stabili corelaţii care descriu cantitativ activitatea antioxidantă studiată.

5. Ecuațiile de corelație astfel obținute, în ciuda semnificației lor statistice destul de ridicate, nu ne permit să tragem nicio concluzie cu privire la mecanismele moleculare ale acțiunii antioxidante a compușilor studiați.

6. Numai relațiile SAR sau QSAR stabilite pe baza unor modele fizico-chimice preliminare care descriu posibile interacțiuni controlate de sarcină sau orbitală ale moleculelor antioxidante cu oxidanții studiați fac posibilă înțelegerea principalelor detalii ale mecanismelor reacției antioxidante studiate. .

NOTA DE APRECIERE

Această lucrare a fost realizată în cadrul proiectului național de cercetare **Nr. 20.80009.5007.27** „Mecanisme fizico-chimice ale proceselor redox cu transfer de electroni implicate în sistemele vitale, tehnologice și de mediu”.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. STEPHENS, P.D. Ab Initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.*, 1994, 98, 11623–11627.
2. SPIEGEL, M. Current Trends in Computational Quantum Chemistry Studies on Antioxidant Radical Scavenging Activity. *J. Chem. Inf. Model.*, 2022, 62, 2639−2658.
3. VILLAVERDE, J.J. QSAR/QSPR models based on quantum chemistry for risk assessment of pesticides according to current European legislation, SAR and QSAR. *Environmental Research*, 2020, 31(1), 49-72.
4. MULIADI, M.B. Density Functional Theory for QSAR Antioxidant Compound Myristicin Derivatives. *Indo.J.Chem.Res.*,2021, 9, 49-56.
5. PRATIM, K. Chemical Reactivity Theory. A Density Functional View. *CRC Press*, 2009, 179-190.
6. DJERADI, H.R. Antioxidant activity of flavonoids: a QSAR modeling using Fukui indices descriptors. *J. Mol. Model.*, 2014, 20, 1-9.
7. KIOKIAS, S.; PROESTOS, C.; OREOPOULOU, V. Phenolic acids of plant origin—A review on their antioxidant activity in vitro (O/W Emulsion Systems) along with their in vivo health biochemical properties. *Foods*, 2020, 9(4), 534, 1−22. DOI: 10.3390/foods9040534.
8. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; BALAN, I. Some particularities of the reaction between antioxidant phenolic acids and the free radical $ABTS^{+\bullet}$: a comparative DFT study for the gas phase and ethanol. *Chemistry Journal of Moldova*, 2022, 17(1), 24-30. DOI: 10.19261/cjm.2021.919.
9. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; BALAN, I.; ARSENE, I.; Relationships Electronic Structure-Antioxidant Action for Chemical Compounds: A Quantum Chemical Study. Gheorghe Duca, Ashok Vaseashta (Eds.) Handbook of Research on Fundamental and Biomedical Aspects of Redox Processes. IGI Global, USA, 2023, Ch.6, 143-158. DOI: 10.4018/978-1-6684-7198-2.ch006.
10. ZEB, A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *Journal of Food Biochemistry*, 2020, 44(9), e13394, 1−22. DOI: 10.1111/jfbc.13394 .

11. GIACOMELLI, C.; da SILVA, M.F.; SANCHES, G.N.; SPINELLI, A. Antioxidant activity of phenolic and related compounds: a density functional theory study on the O–H bond dissociation enthalpy. *Redox Report*, 2004, 9(5), 263−269. DOI: 10.1179/135100004225006038.

12. CHEN, Y.; XIAO, H.; ZHENG, J.; LIANG, G. Structure thermodynamics-antioxidant activity relationships of selected natural phenolic acids and derivatives: An experimental and theoretical evaluation. *PLOS ONE,* 2015, 10(3), e0121276, 1−20. DOI: 10.1371/journal.pone.0121276.

13. CHEN, Y.; YANG, J.; MA, L.; LI, J.; SHAHZAD, N.; KIM, C.K. Structure - antioxidant activity relationships of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Scientific Reports*, 2020, 10(1), 2611, 1−9. DOI: 10.1038/s41598-020-59451-z.

14. DAWIDOWICZ, A.L; OLSZOWY, M. The importance of solvent type in estimating antioxidant properties of phenolic compounds by ABTS assay. *European Food Research and Technology,* 2013, 236, 1099−1105. DOI: 10.1007/s00217-013-1982-1.

15. PITULICE, L.; PASTOR, I.; VILASECA, E.; MADURGA, S.; ISVORAN, A.; CASCANTE, M.; MAS, F. Influence of macromolecular crowding on the oxidation of ABTS by hydrogen peroxide catalyzed by HRP. *Journal of Biocatalysis & Biotransformation,* 2013, 2(1), 1000107, 1−21. DOI: 10.4172/2324-9099.1000107.

16. ILYASOV, I.R.; BELOBORODOV, V.L.; SELIVANOVA, I.A.; TEREKHOV, R.P. ABTS/PP decolorization assay of antioxidant capacity reaction pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(3), 1131, 1−27. DOI: 10.3390/ijms21031131.

17. HENRIQUEZ, C.; ALIAGA, C.; LISSI, E. Formation and decay of the ABTS derived radical cation: A comparison of different preparation procedures. *International Journal of Chemical Kinetics,* 2002, 34(12), 659−665. DOI: 10.1002/kin.10094.

18. SINGH, D.P.; VERMA, S.; PRABHA, R. Investigations on antioxidant potential of phenolic acids and flavonoids: the common phytochemical ingredients in plants. *Journal of Plant Biochemistry & Physiology*, 2018, 6(3), 1000219, 1−5. DOI: 10.4172/2329-9029.1000219.

19. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; ARSENE, I. Antioxidant properties of dihydroxyfumaric acid and its dimethyl ether: a comparative DFT study of their reactions with the stable radical DPPH•. *Chemistry Journal of Moldova*, 2015, 10(1), 89−94. DOI: 10.19261/cjm.2015.10(1).13.

20. HANNACHI, D.; EL HOUDA AMRANE, N.; MERZOUD, L.; CHERMETTE, H. Exploring the antioxidant activity of thiaflavan compounds: a quantum chemical study. *New Journal of Chemistry,* 2021, 45(30), 13451−13462. DOI: 10.1039/D1NJ01996A.

21. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; ARSENE, I. Key Role of Some Specific Occupied Molecular Orbitals of Short Chain n-Alkanes in Their Surface Tension and Reaction Rate Constants with Hydroxyl Radicals: DFT Study. *International Journal of Organic Chemistry*, 2021, 11(1), 1-13. DOI: 10.4236/ijoc.2021.111001.

22. GORBACHEV, M.; BUDEI, O.; ARSENE, I,; GORINCHOY, N. Surface Tension of Liquids with π-Conjugated Planar Molecules: DFT Calculation. *Journal of Molecular Liquids*, 2014, 190, 50-53. DOI: 10.1016/j.molliq.2013.10.017.

23. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; ARSENE, I. Surface Tension of Near-Boiling Liquids with Intramolecular πσ*-Hyperconjugation: DFT Calculations. *Journal of Molecular Liquids*, 2017, 237, 108-112. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.04.069.

24. RAUF, S.A.M.; ARVIDSSON, P.I.; ALBERICIO, F.; GOVENDER, T.; MAGUIRE, G.E.M.; KRUGER, H.G.; HONARPARVAR, B. The Effect of n-Methylation of Amino Acids (Ac-X-OMe) on Solubility and Conformation: a DFT Study. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2015, 13, 9993-10006.

25. EYRING, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 1935, 3(2), 107-115.

26. KLOPMAN, G. Chemical Reactivity and the Concept of Charge- and Frontier-Controlled Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 1968, 90, 223-234.

27. GORBACHEV, M.G. Molecular Orbital Nature of the Atmospheric Reactions between the NO3• Radical and C3 – C10 n-Alkanes: DFT Study. *1*, p. 44. The 7th International Conference: "Ecological and Environmental Chemistry-2022".

28. ATKINSON, R. Gas-Phase Tropospheric Chemistry of Volatile Organic Compounds: 1. Alkanes and Alkenes. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 1997, 26(2), 215-290.

29. GORBACHEV, M. Gorincioi. Molecular orbital nature of solubility of shot chain n-alkanes in water and their reaction rate constants with nitronium cations: a DFT study. *International Journal of Organic Chemistry* , 2022, 12, 92-101.

30. RUDAKOV, E.V. Reactivity of C3-C8 alkanes with nitronium ions in sulfuric acid. *Theoretical and Experimental Chemistry* , 2011, 47, 244.

31. SONAM K, S.; GULERIA, S. Synergistic Antioxidant Activity of Natural Products. In: *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics*, 2017, 2(8), article 1086, 1-6.

32. OLSZOWY-TOMCZYK, M. Synergistic, antagonistic and additive antioxidant effects in the binary mixtures. In: *Phytochemistry Reviews*, 2020, 19(1), 63-103. DOI: 10.1007/s11101-019-09658-4.

33. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; ARSENE, I. Antioxidant properties of dihydroxyfumaric acid and its dimethyl ether: a comparative DFT study of their reactions with the stable radical DPPH*. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2015, 10(1), 89-94.

34. GORBACHEV, M.; GORINCHOY, N.; BALAN, I. Some particularities of the reaction between antioxidant phenolic acids and the free radical $ABTS^{+*}$: a comparative DFT study for the gas phase and ethanol. *Chemistry Journal of Moldova*, 2022, 17(1), 24-30. DOI: 10.19261/cjm.2021.919.

35. RAN, L.; CHI, Y.; HUANG, Y.; HE, Q.; REN, Y. Synergistic antioxidant effect of glutathione and edible phenolic acids and improvement of the activity protection by co-encapsulation into chitosan-coated liposomes. In: *LWT – Food Science and Technology*, 2020, 127,(109409) , 1-8. DOI: 10.1016/j.lwt.2020.109409.