

Ảnh hưởng của nhóm thế và vị trí nhóm thế lên hoạt tính chống oxy hóa theo cơ chế HAT của tetrahydroxy-xanthone

Influence of substituent and position of substitution on the antioxidant potential via HAT mechanism of Tetrahydroxy-xanthone

Phan Thị Thu Trang^{a,b*}, Nguyễn Thị Lê Anh^{b,c}, Đào Duy Quang^{b,c}
Phan Thị Thu Trang^{a,b*}, Nguyen Thi Le Anh^{b,c}, Dao Duy Quang^{b,c}

^aKhoa Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Cao, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cKhoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^bInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^cFaculty of Natural Sciences, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 03/03/2020, ngày phản biện xong: 09/05/2020, ngày chấp nhận đăng: 27/6/2020)

Tóm tắt

Khả năng chống oxy hóa của các dẫn xuất tetrahydroxy-xanthone có trong chiết xuất cây tai chua (*Garcinia cowa*) đã được khảo sát bằng phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Tất cả các tính toán được thực hiện ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p) trong pha khí. Năng lượng phân ly liên kết (BDE) đặc trưng cho cơ chế chống oxy hóa HAT (chuyển nguyên tử H) đã được tính toán. Sự ảnh hưởng của nhóm thế: -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -CF₃, -CN, -NO₂ và vị trí nhóm thế đến hoạt tính chống oxy hóa thông qua cơ chế HAT đã được khảo sát. Kết quả cho thấy dẫn xuất chứa các nhóm thế đẩy điện tử (đặc biệt là nhóm -NH₂) có giá trị BDE thấp hơn so với các nhóm thế hút điện tử. Tất cả các nhóm thế gắn tại vị trí R1 có ảnh hưởng tốt đến hoạt tính chống oxy hóa của hợp chất nghiên cứu khi làm giảm đáng kể giá trị BDE khoảng 10-17 kcal/mol.

Từ khóa: *Garcinia cowa*; tetrahydroxy-xanthone; chất chống oxy hóa; DFT; HAT.

Abstract

The antioxidant potential of tetrahydroxy-xanthone in the extracts *Garcinia cowa* was investigated by Density Functional Theory (DFT) study. All calculations were performed at the M05-2X/6-31+G(d,p) level of theory in the gas phase. The bond dissociation energies (BDE) characterizing the H atom transfer (HAT) mechanism were calculated. The influence of nature and position of a variety of substituents such as -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -CF₃, -CN, -NO₂ on antioxidant potential were investigated. The results showed that derivatives containing electron donor groups, i.e. the -NH₂ group, had lower BDE values than the electron withdrawing groups. **R1** substituents of all nature enhanced the antioxidant activity of the studied compounds by significantly reducing the BDE values.

Keywords: *Garcinia cowa*; tetrahydroxy-xanthone; antioxidant; DFT; HAT.

*Corresponding Author: Phan Thi Thu Trang; ^aFaculty of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam; Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam; Email: phanttrang47@gmail.com

1. Giới thiệu

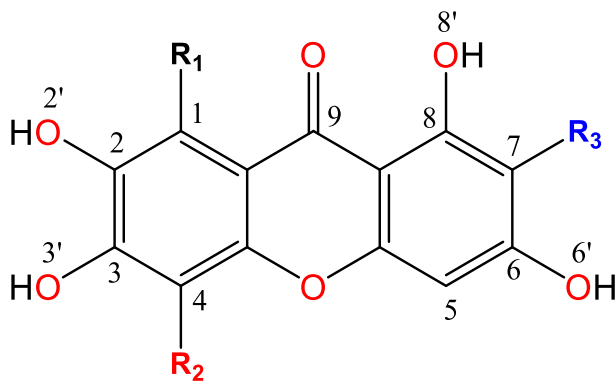
Mất cân bằng oxy hóa (*oxidative stress* - OS) được định nghĩa là sự mất cân bằng giữa các quá trình sinh hóa tạo ra các gốc tự do và sự loại bỏ chúng [1]. Mất cân bằng oxy hóa gây ra các rối loạn như rối loạn tim mạch [2], xơ vữa động mạch [3], bệnh Alzheimer [4] và ung thư [5], Vì OS liên quan đến các phản ứng giữa các gốc tự do và các phân tử sinh học như DNA, lipid và protein, nên việc nghiên cứu các hợp chất có khả năng quét gốc tự do trở thành một lĩnh vực quan trọng với mục đích ngăn chặn quá trình OS và phá hủy các phân tử sinh học.

Các hợp chất polyphenol là những hợp chất phổ biến, tồn tại trong nhiều loại thực phẩm và thức uống như trái cây, rau củ, rượu, cà phê, trà,... [6]. Polyphenol có nhiều hoạt tính sinh học như bảo vệ tim mạch [7] và chống viêm [8], kháng khuẩn và kháng vi rút [9]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh việc sử dụng các hợp chất polyphenol có hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa và điều trị ung thư [10], các bệnh thoái hóa thần kinh [11], tổn thương da [12] và loãng xương [13]. Đặc biệt hơn cả, polyphenol là những hợp chất có tính chống oxy hóa tuyệt vời [14]. Hơn 7500 báo cáo khoa học liên quan đến polyphenol đã được công bố trong hai thập kỷ qua [15]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng hoạt tính chống oxy hóa của polyphenol diễn ra chủ yếu thông qua cơ chế chuyển nguyên tử H (Hydrogen Atom Transfer, HAT) từ các vị trí OH của phenol [16-19] và bằng cách chuyển một electron (Single Electron Transfer, SET) từ phenol sang gốc tự do [20-22]. Năng lượng phân ly liên kết O-H (BDE) và năng lượng ion hóa (IE) là hai thông số nhiệt động học đầu tiên được xem xét để đánh giá sơ bộ hoạt tính chống oxy hóa của các hợp chất này. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng quá trình chuyển electron có thể diễn ra từ

gốc anion superoxide ($O_2^{\bullet-}$) [23] hoặc gốc NO [24] sang những chất chống oxy hóa kiểu polyphenol.

Garcinia cowa (tai chua hay bứa cọng) là một loài cây mọc thuộc họ Bứa, cận chùng với măng cụt. Đây là một loại cây nhiệt đới cho quả ăn được, mọc hoang ở ven rừng tại Đông Nam Á. Ở Việt Nam, tai chua mọc ở Bắc Bộ và bắc Trung Bộ. Hoạt chất chính trong tai chua là xanthonen và các dẫn xuất của chúng, thuộc nhóm polyphenol. Quả và lá non của tai chua được sử dụng làm thực phẩm, trong khi đó rễ, vỏ cây và mù đã được sử dụng như một loại thuốc nam với tác dụng hạ sốt [25]. Các xanthonen có trong nhựa và vỏ cây tai chua đã được thử nghiệm hoạt động chống sốt rét và khả năng kháng khuẩn [26]. Ngoài ra, Xia và cộng sự đã phân lập ra các hợp chất xanthonen từ dịch chiết lá cây tai chua, kết quả cho thấy rằng các xanthonen này có các hoạt động chống ung thư nhắm vào chu kỳ tế bào [27].

Khả năng chống oxy hóa của 14 hợp chất xanthonen chiết xuất từ vỏ cây măng cụt đã được nghiên cứu bởi Thông và cộng sự bằng phương pháp ONIOM thông qua ba cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT – Hydrogen Atom Transfer), cơ chế chuyển lần lượt điện tử - proton (SET-PT – Sequential Electron Transfer – Proton Transfer), cơ chế chuyển lần lượt proton - điện tử (SPL-ET – Sequential Proton Loss – Electron Transfer). Các thông số nhiệt động học đặc trưng như BDE (O – H), IE, ái lực proton (PA) và năng lượng chuyển điện tử (ETE) được tính toán trong pha khí và nước. Kết quả chỉ ra HAT là cơ chế xảy ra thuận lợi nhất trong pha khí, trong khi cơ chế SPLET chiếm ưu thế hơn ở trong nước [28].



R1, R2, R3: H, F, Cl, CH₃, OCH₃, NH₂, CF₃, CN, NO₂

Hình 1. Cấu trúc tetrahydroxy-xanthone đặc trưng cho các hợp chất định danh được trong cây tai chua và vị trí các nhóm thế của nó (R1, R2, R3). Các nhóm thế khảo sát cũng được liệt kê.

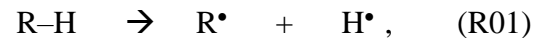
Mục đích của nghiên cứu này là khảo sát cấu trúc điện tử của tetrahydroxy-xanthone và các dẫn xuất của nó (**Hình 1**) bằng lý thuyết phiếm hàm mật độ DFT ở mức lý thuyết M05-2X/6-311+G(d,p). Cấu trúc khung được trình bày ở **Hình 1** đặc trưng cho các dẫn xuất xanthenes được định danh gần đây trong chiết xuất của cây tai chua (*Garcinia cowa*). Sự ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau như -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -NH₂, -CF₃, -CN, -NO₂ ở ba vị trí khác nhau trên các vòng của xanthone lên năng lượng phân ly liên kết (BDE) cũng sẽ được khảo sát. Kết quả thu được có thể cho phép suy đoán mối liên hệ giữa cấu trúc và hoạt tính chống oxy hóa (thông qua cơ chế chuyển nguyên tử H - HAT) cũng như cho phép thiết kế cấu trúc mới dựa trên khung chất xanthone có nguồn gốc thiên nhiên.

2. Phương pháp nghiên cứu

Phần mềm Gaussian 09 đã được sử dụng cho các tính toán trong nghiên cứu này. Phương pháp lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p) được áp dụng để tối ưu hóa cấu trúc hình học và tính toán năng lượng trong pha khí.

Các hợp chất thiên nhiên thể hiện khả năng quét gốc tự do thông qua nhiều cơ chế chống oxy hóa phổ biến như cơ chế HAT, SET-PT và SPL-ET.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung khảo sát cơ chế HAT (phản ứng R01).



Phản ứng trên có thể được đặc trưng bằng tính chất nhiệt động nội tại tương ứng là năng lượng phân ly liên kết BDE. Thông số này được tính ở nhiệt độ 298,15 K và áp suất 1 atm như phương trình sau:

$$BDE = H(R^{\bullet}) + H(H^{\bullet}) - H(R-H), \quad (Eq.01)$$

Trong đó H là enthalpy tổng của các hợp chất được nghiên cứu ở nhiệt độ 298,15K và thường được ước tính từ biểu thức sau:

$$H = E_0 + ZPE + H_{trans} + H_{rot} + H_{vib} + RT, \quad (Eq.02)$$

H_{trans} , H_{rot} và H_{vib} lần lượt là năng lượng của các chuyển động tịnh tiến, quay và rung động. E_0 là tổng năng lượng ở 0 °K và ZPE là năng lượng dao động điểm 0.

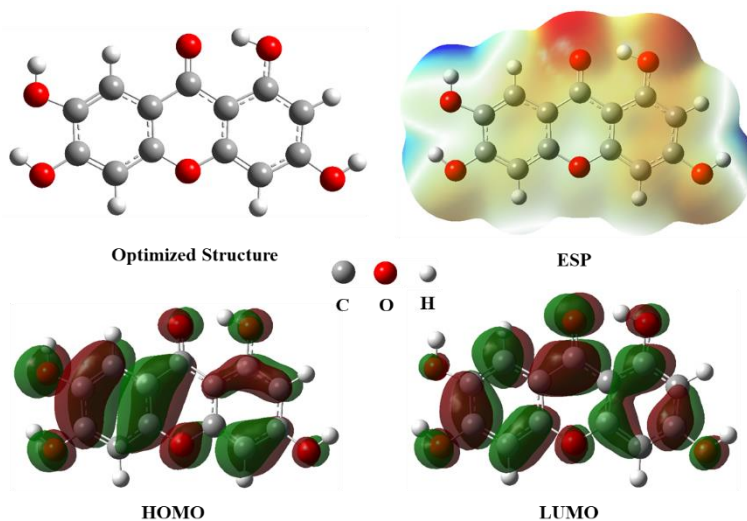
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc tối ưu và tính chất điện tử

Hình 2 biểu diễn cấu trúc của khung hợp chất 2,3,6,8-tetrahydroxyxanthone được tối ưu hóa, sự phân bố HOMO (*highest occupied molecular orbital*), LUMO (*lowest occupied molecular orbital*) và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện ESP ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p) trong pha khí. Có thể thấy bộ khung tetrahydroxy-xanthone có 3 vòng thơm, các liên kết π (C=C) tồn tại xen kẽ với các liên kết σ (C-C) đã tạo hệ electron liên hợp trong khung. Sự phân bố các quỹ đạo biên bao gồm các orbital phân tử bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất (HOMOs) và các orbital phân tử không bị chiếm chỗ có năng lượng thấp nhất (LUMOs) cho phép dự đoán vị trí cục bộ trên cấu trúc

phân tử có xu hướng cho hoặc nhận điện tử trong các phản ứng với gốc tự do. HOMO, LUMO được tập trung tại các vòng thơm của phân tử và một số nhóm hydroxy, các quá trình dịch chuyển điện tử sẽ diễn ra tại các vòng. Bên cạnh đó, hình 2 còn hiển thị giản đồ bề mặt thế

năng tĩnh điện (ESP) của hợp chất nghiên cứu. Kết quả cho thấy vùng tĩnh điện âm nhất được tìm thấy tại các vị trí O8' và O9' (vùng màu đỏ), ngược lại các vùng tĩnh điện dương nhất tìm thấy trên các nhóm hydroxyl O2'H, O3H và O6'H.



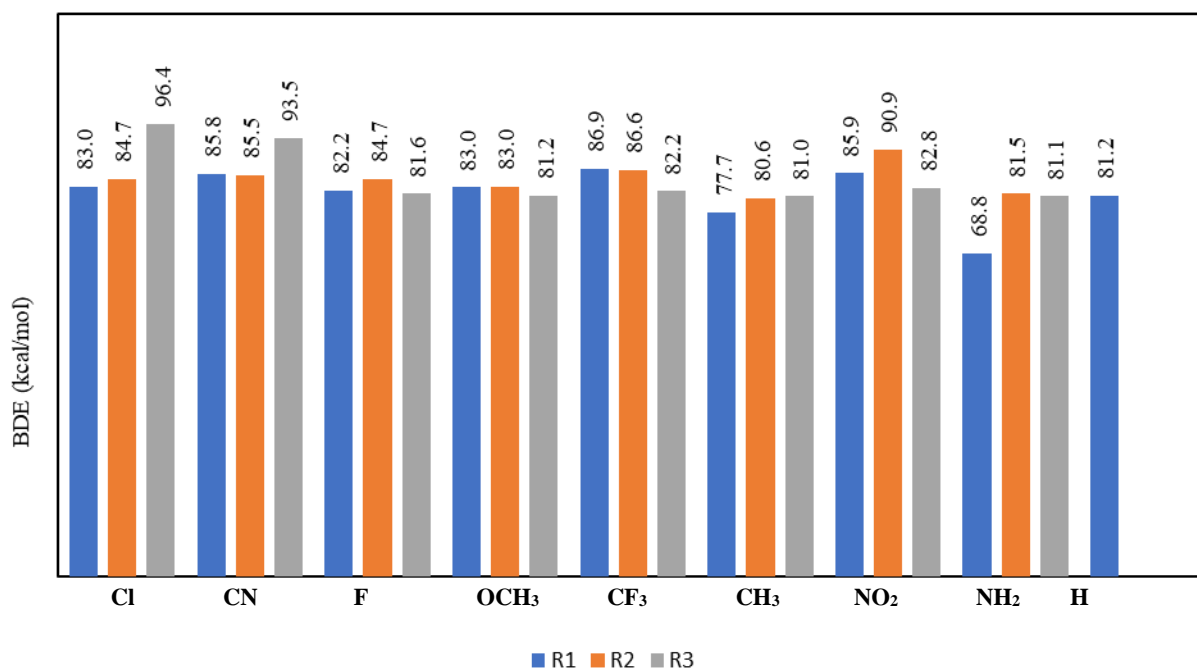
Hình 2. Cấu trúc tối ưu hóa, sự phân bố orbital HOMO – LUMO, giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (ESP) của hợp chất 2,3,6,8-tetrahydroxanthone ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p).

3.2. Ảnh hưởng của các nhóm thế đến khả năng phân ly liên kết

Năng lượng phân ly liên kết (BDE) là một trong những thông số nhiệt động chính để đánh giá sơ bộ khả năng chống oxy hóa của hợp chất nghiên cứu thông qua cơ chế chuyển nguyên tử H (HAT). Khi một liên kết R–H có giá trị BDE càng thấp, liên kết đó càng dễ bị cắt đứt, khả năng chống oxy hóa theo cơ chế HAT của hợp chất đó càng cao. Sự ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau như –F, –Cl, –CH₃, –OCH₃, –NH₂, –CF₃, –CN, –NO₂ ở ba vị trí R1, R2, và R3 trên các vòng thơm lên năng lượng phân ly liên kết (BDE) được thể hiện ở **Hình 3**. Kết quả cho thấy trong pha khí ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p), tất cả các nhóm thế khảo sát đa số đều có khả năng nhường nguyên tử H mạnh nhất tại vị trí R1 (BDE tại R1 nằm trong

khoảng từ 68,8 đến 85,9 kcal/mol, so với tại vị trí R2, R3 lần lượt nằm trong khoảng 80,6 – 90,0 kcal/mol và 81,1 – 96,4 kcal/mol).

Mặt khác, các nhóm thế đẩy điện tử có xu hướng làm giảm BDE của các hợp chất nghiên cứu. Ví dụ, dẫn xuất chứa nhóm thế –NH₂ có giá trị BDE thấp nhất lần lượt là 68,8 81,5, 81,1 kcal/mol tương ứng tại các vị trí thế R1, R2, R3. So sánh với giá trị BDE của các hợp chất chống oxy hóa phổ biến khác như phenol (87,2 kcal/mol) [29], α -terpinene (74,4 kcal/mol) [30] tính ở cùng mức lý thuyết, dẫn xuất amino xanthone có thể được coi là chất chống oxy hóa tiềm năng. Ngược lại, dẫn chất gắn các nhóm thế hút điện tử mạnh như –F, –Cl, –CN, –CF₃, –NO₂, –OCF₃ làm giảm khả năng chống oxy hóa với giá trị BDE cao hơn so với các nhóm thế đẩy điện tử từ 10,3 đến 17,1 kcal/mol.



Hình 3. Giá trị năng lượng phân ly liên kết (BDE) của hợp chất nghiên cứu được tính toán ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p) trong pha khí.

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, thông số nhiệt động BDE đặc trưng cho khả năng chống oxy hóa theo cơ chế HAT được tính toán bằng phương pháp DFT ở mức lý thuyết M05-2X/6-31+G(d,p) trong pha khí. Ảnh hưởng của các nhóm thế khác nhau lên giá trị BDE cũng đã được khảo sát bằng cách thay các nhóm F, Cl, CH₃, OCH₃, NH₂, CF₃, CN, NO₂. Kết quả cho thấy trong tất cả các nhóm thế được khảo sát, nhóm -NH₂ cho giá trị BDE thấp nhất (68,8, 81,5, 81,1 kcal/mol) ở cả ba vị trí R1, R2, R3. Ngoài ra, dẫn xuất chứa các nhóm thế đẩy điện tử có giá trị BDE thấp hơn nhiều so với dẫn xuất chứa các nhóm hút điện tử từ 10,3 đến 17,1 kcal/mol. Từ những kết quả thu được, nghiên cứu có thể cung cấp thêm một số thông tin cơ bản về khả năng chống oxy hóa của các hợp chất hữu cơ cấu trúc tetrahydroxanthone trong cây tai chua, đây là cơ sở để tác giả tiếp tục khảo sát những vấn đề tiếp theo bao gồm các cơ chế chống oxy hóa như chuyển lần

lượt điện tử, proton - SET-PT (*Single Electron Transfer - Proton Transfer*), chuyển lần lượt proton, điện tử - SPL-ET (*Sequential Proton-Loss Electron-Transfer*). Kết quả này đồng thời cũng đề xuất chú trọng đến dẫn chất amino khi chiết xuất, hoặc thiết kế, tổng hợp các hợp chất có hoạt tính chống oxy hóa dựa trên tetrahydroxanthone.

Tài liệu tham khảo

- [1] Sayre, L.M., G. Perry, and M.A. Smith, *Oxidative stress and neurotoxicity*. Chem Res Toxicol, 2008. **21**(1): p. 172-88.
- [2] Stephens, N.G., et al., *Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS)*. Lancet, 1996. **347**(9004): p. 781-6.
- [3] Steinberg, D., *Antioxidants and atherosclerosis. A current assessment*. Circulation, 1991. **84**(3): p. 1420-5.
- [4] Butterfield, D.A., *beta-Amyloid-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease*. Chem Res Toxicol, 1997. **10**(5): p. 495-506.
- [5] Omenn, G.S., et al., *Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease*. N Engl J Med, 1996. **334**(18): p. 1150-5.

- [6] Perron, N.R. and J.L. Brumaghim, *A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding*. Cell Biochem Biophys, 2009. **53**(2): p. 75-100.
- [7] Manach, C., A. Mazur, and A. Scalbert, *Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases*. Curr Opin Lipidol, 2005. **16**(1): p. 77-84.
- [8] Jiang, F. and G.J. Dusting, *Natural phenolic compounds as cardiovascular therapeutics: potential role of their antiinflammatory effects*. Curr Vasc Pharmacol, 2003. **1**(2): p. 135-56.
- [9] Wu, Z., et al., *Chemical Composition and Antioxidant Properties of Essential Oils from Peppermint, Native Spearmint and Scotch Spearmint*. Molecules (Basel, Switzerland), 2019. **24**(15): p. 2825.
- [10] Stavric, B., *Antimutagens and anticarcinogens in foods*. Food Chem Toxicol, 1994. **32**(1): p. 79-90.
- [11] Hamaguchi, T., et al., *Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway*. Am J Pathol, 2009. **175**(6): p. 2557-65.
- [12] Hsu, S., *Green tea and the skin*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(6): p. 1049-59.
- [13] Cornwell, T., W. Cohick, and I. Raskin, *Dietary phytoestrogens and health*. Phytochemistry, 2004. **65**(8): p. 995-1016.
- [14] Fernandez-Pancho, M.S., et al., *Antioxidant Activity of Phenolic Compounds: From In Vitro Results to In Vivo Evidence*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2008. **48**(7): p. 649-671.
- [15] Pérez-González, A., et al., *Reactivity Indexes and O-H Bond Dissociation Energies of a Large Series of Polyphenols: Implications for their Free Radical Scavenging Activity*. Journal of the Mexican Chemical Society, 2012. **56**: p. 241.
- [16] Bowry, V.W. and K.U. Ingold, *The Unexpected Role of Vitamin E (α -Tocopherol) in the Peroxidation of Human Low-Density Lipoprotein*. Accounts of Chemical Research, 1999. **32**(1): p. 27-34.
- [17] Wright, J.S., E.R. Johnson, and G.A. DiLabio, *Predicting the activity of phenolic antioxidants: theoretical method, analysis of substituent effects, and application to major families of antioxidants*. J Am Chem Soc, 2001. **123**(6): p. 1173-83.
- [18] Snelgrove, D.W., et al., *Kinetic Solvent Effects on Hydrogen-Atom Abstractions: Reliable, Quantitative Predictions via a Single Empirical Equation I*. Journal of the American Chemical Society, 2001. **123**(3): p. 469-477.
- [19] Foti, M.C., L.R.C. Barclay, and K.U. Ingold, *The Role of Hydrogen Bonding on the H-Atom-Donating Abilities of Catechols and Naphthalene Diols and on a Previously Overlooked Aspect of Their Infrared Spectra*. Journal of the American Chemical Society, 2002. **124**(43): p. 12881-12888.
- [20] Jimenez, A., et al., *Reducing activity of polyphenols with stable radicals of the TTM series. Electron transfer versus H-abstraction reactions in flavan-3-ols*. Org Lett, 2004. **6**(24): p. 4583-6.
- [21] Neshchadin, D., et al., *Probing the Antioxidant Activity of Polyphenols by CIDNP: From Model Compounds to Green Tea and Red Wine*. Chemistry – A European Journal, 2010. **16**(23): p. 7008-7016.
- [22] Torres, J.L., et al., *Tris(2,4,6-trichloro-3,5-dinitrophenyl)methyl radical: a new stable coloured magnetic species as a chemosensor for natural polyphenols*. Chemical Communications, 2003(1): p. 74-75.
- [23] Galano, A., R. Vargas, and A. Martinez, *Carotenoids can act as antioxidants by oxidizing the superoxide radical anion*. Phys Chem Chem Phys, 2010. **12**(1): p. 193-200.
- [24] Sueishi, Y., et al., *Nitric oxide (NO) scavenging capacity of natural antioxidants*. Food Chemistry - FOOD CHEM, 2011. **129**: p. 866-870.
- [25] Sriyatep, T., et al., *Bioactive prenylated xanthenes from the young fruits and flowers of Garcinia cowa*. J Nat Prod, 2015. **78**(2): p. 265-71.
- [26] Mahabusarakam, W., P. Chairerk, and W.C. Taylor, *Xanthenes from Garcinia cowa Roxb. latex*. Phytochemistry, 2005. **66**(10): p. 1148-1153.
- [27] Xia, Z., et al., *Xanthenes from the Leaves of Garcinia cowa Induce Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and Autophagy in Cancer Cells*. Molecules (Basel, Switzerland), 2015. **20**(6): p. 11387-11399.
- [28] Thong, N.M., et al., *Antioxidant properties of xanthenes extracted from the pericarp of Garcinia mangostana (Mangosteen): A theoretical study*. Chemical Physics Letters, 2015. **625**: p. 30-35.
- [29] Galano, A., et al., *Food Antioxidants: Chemical Insights at the Molecular Level*. Annual review of food science and technology, 2016. **7**: p. 335-352.
- [30] Ngo, C., et al., *A DFT analysis on the radical scavenging activity of oxygenated terpenoids present in the extract of the buds of Cleistocalyx operculatus*. RSC Advances, 2017. **7**: p. 39686-39698.