

NGHIÊN CỨU LÝ THUYẾT VỀ HOẠT TÍNH CHỐNG OXI HÓA CỦA CÁC HỢP CHẤT MANGOSTIN CHIẾT XUẤT TỪ VỎ MĂNG CỤT

Nguyễn Minh Thông⁽¹⁾, Đinh Tuấn⁽²⁾, Phạm Cẩm Nam⁽³⁾

(1), (3) Đại học Đà Nẵng, (2) Trung tâm Kỹ thuật Tiêu chuẩn Đo lường
Chất lượng thành phố Đà Nẵng

TÓM TẮT

Trong bài báo này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu lý thuyết hoạt tính chống oxy hóa các hợp chất mangostin chiết xuất từ vỏ quả măng cụt. Ba cơ chế chính của chất chống oxy hóa đã được nghiên cứu: cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT), cơ chế chuyển electron chuyển proton (SETPT) và cơ chế mất proton chuyển electron (SPLET). Các đại lượng: năng lượng đứt liên kết O-H (BDE), năng lượng ion hóa (IE), ái lực proton (PA) và năng lượng chuyển electron (ETE) là các thông số đặc trưng cho ba cơ chế trên cũng được tính trong pha khí và nước. Sự ảnh hưởng của dung môi nước đến enthalpy phản ứng cũng được tính toán bằng phương pháp IEF-PCM. Kết quả tính toán cho thấy cơ chế HAT là cơ chế thuận lợi cho việc giải thích hoạt tính chống oxy hóa của xanthone trong pha khí, còn cơ chế SPLET được ưu tiên về mặt nhiệt động trong pha nước.

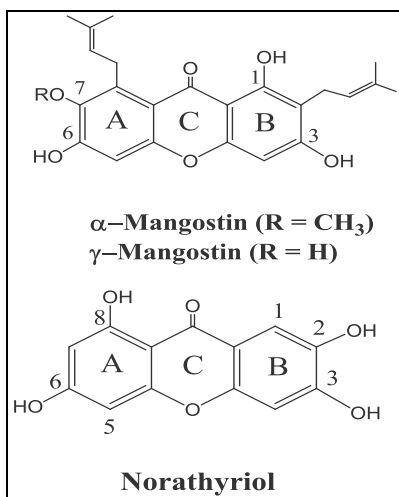
Từ khóa: măng cụt, năng lượng đứt liên kết O-H (BDE), năng lượng ion hóa (IE), ái lực proton (PA) và năng lượng chuyển electron (ETE)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Măng cụt có tên khoa học là *Garcinia mangostana* [1], được biết như một loại “nữ hoàng trái cây”. Măng cụt được trồng phổ biến ở Việt Nam và một số nước Đông Nam Á. Vỏ măng cụt có màu tím đậm hoặc màu đỏ, nhân có màu trắng vị ngọt nhẹ và có mùi thơm. Măng cụt không những là một loại trái cây có hương vị thơm ngon mà còn là một loại thực phẩm rất có lợi cho sức khỏe. Từ lâu, vỏ măng cụt đã được dùng để làm các vị thuốc để điều trị bệnh tiêu chảy, đau bụng, bệnh vàng da, chống viêm, ức chế dị ứng, kháng vi khuẩn, vi sinh vật, làm giãn phế quản trong điều trị hen suyễn [2]. Thành phần chính của vỏ măng cụt đã được xác định là các xanthones và dẫn xuất của xanthones.

Những hợp chất này có khả năng chống oxy hóa cao [2-4], hoạt tính kháng nấm [5], hoạt tính kháng khuẩn [6], hoạt tính chống xơ vữa động mạch [5] và hoạt tính chống sốt rét [7]. Trong số các hợp chất xanthones này, hợp chất có hoạt tính chống oxy hóa mạnh nhất là hợp chất mangostin (α -mangostin và γ -mangostin) được chứng minh bằng phương pháp thực nghiệm bởi Kinghorn và cộng sự [2]. Ngoài ra, cũng có một vài công trình nghiên cứu lý thuyết về hoạt tính chống oxy hóa của hợp chất mangostin [26]. Tuy nhiên chưa có một công trình nào nghiên cứu đầy đủ về khả năng dập tắt gốc tự do của hợp chất mangostin dựa trên ba cơ chế: i) Chuyển nguyên tử hydro (HAT); ii) chuyển electron chuyển proton (SETPT) và iii) mất proton

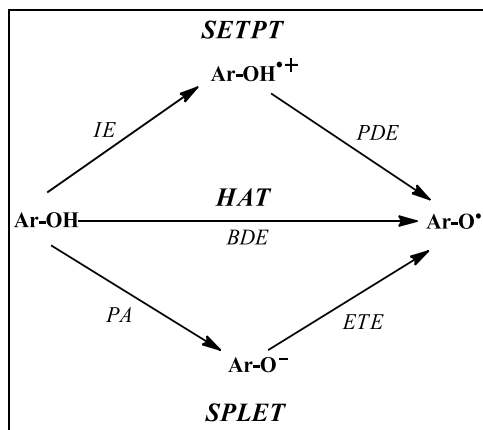
chuyển electron (SPLET). Vì vậy, mục đích của nghiên cứu này là xác định hoạt tính chống oxi hóa của hợp chất mangostin (Hình 1) trong pha khí và nước dựa và các đại lượng nhiệt động: Năng lượng đứt liên kết O-H (BDE), năng lượng ion hóa (IE), ái lực proton (PA) và năng lượng chuyển electron (ETE).



Hình 1: Cấu trúc của các hợp chất nghiên cứu.

2. CƠ SỞ LÝ THUYẾT VÀ PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

Có ba cơ chế phổ biến để giải thích khả năng dập tắt gốc tự do của các hợp chất chống oxi hóa được biểu diễn ở Hình 2 [8-11]:



Hình 2: Sơ đồ biểu diễn các cơ chế chống oxi hóa

Năng lượng cắt đứt liên kết (BDE), ái lực proton (PA), năng lượng ion hóa (IE), năng lượng chuyển electron (ETE) từ anion và năng lượng phân ly proton từ gốc cation được tính dựa trên sự khác nhau giữa nhiệt hình thành (ΔH_f^0) của sản phẩm tạo thành và chất phản ứng (hình 2). Trong đó, $\text{Ar-O}^{\bullet}$ và Ar-O^{-} là gốc tự do và anion của hợp chất chống oxi hóa ArOH . Các đại lượng này đặc trưng cho ba cơ chế dập tắt gốc tự do của chất chống oxi hóa. Cơ chế thứ nhất gọi là cơ chế chuyển hydro (HAT) được đặc trưng bằng đại lượng BDE; cơ chế thứ hai là cơ chế chuyển electron chuyển proton (SETPT) được đặc trưng bằng đại lượng IE và PDE; cơ chế thứ ba là cơ chế mất proton chuyển electron (SPLET) được biểu diễn bằng đại lượng PA và ETE.

Enthapy của chất nghiên cứu X, $H(X)$, ở nhiệt độ T được biểu diễn bằng công thức sau: $H(X) = E_0 + \text{ZPE} + H_{\text{trans}} + H_{\text{rot}} + H_{\text{vib}} + \text{RT}$. Trong đó: H_{trans} , H_{rot} , và H_{vib} lần lượt là các đại lượng enthanpy tịnh tiến, enthanpy quay và enthanpy dao động; E_0 là tổng năng lượng ở 0 K và ZPE là năng lượng dao động điểm không. Giá trị enthanpy của nguyên tử hydro trong pha khí được lấy với giá trị chính xác là -0.5 hartree. Các đại lượng BDE, IE, PDE, PA và ETE trong pha khí được xác định như sau:

$$\text{BDE}(\text{O-H}) = H(\text{ArO}^{\bullet}) + H(\text{H}^{\bullet}) - H(\text{ArOH}) \quad (1)$$

$$\text{IE} = H(\text{ArOH}^{\bullet+}) + H(\text{e}^{-}) - H(\text{ArOH}) \quad (2)$$

$$\text{PDE} = H(\text{ArO}^{\bullet}) + H(\text{H}^{+}) - H(\text{ArOH}^{\bullet+}) \quad (3)$$

$$\text{PA} = H(\text{ArO}^{-}) + H(\text{H}^{+}) - H(\text{ArOH}) \quad (4)$$

$$\text{ETE} = H(\text{ArOH}^{\bullet+}) + H(\text{e}^{-}) - H(\text{ArOH}) \quad (5)$$

Enthapy hydrat hóa của nguyên tử hydro ($\text{H}^{\bullet}$), proton (H^{+}) và electron (e^{-}) được tham khảo từ tài liệu [12-14]. Tất cả các đại lượng trong biểu thức từ (1) đến (5) được tính ở 298.15 K và áp suất 1.0 atm.

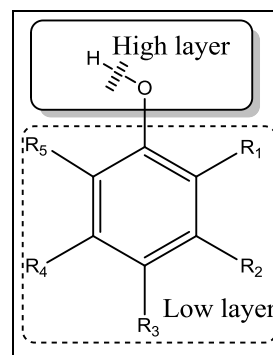
Việc tối ưu hóa cấu trúc và tính tần số dao động được thực hiện bằng phương pháp bán thực nghiệm PM6. Tần số dao

động ở mức PM6 được thêm hệ số hiệu chỉnh là 1.078 vào năng lượng dao động điểm không (ZPE). Các giá trị enthalpy ở mức cao được tính năng lượng điểm đơn dựa trên cấu trúc đã tối ưu tại PM6. Chúng tôi sử dụng phương pháp IEF-PCM để khảo sát sự ảnh hưởng của dung môi đến các đại lượng enthalpy [15,16]. Tất cả các tính toán được thực hiện trên phần mềm Gaussian 09 (version A.02) [17].

Trong các nghiên cứu trước chúng tôi đã chứng minh rằng phương pháp ONIOM 2 lớp [18-22] với lớp cao được xử lý bằng ROB3LYP/6-311++G(2df,2p) (tức là chỉ chứa một nguyên tử hydro và một nguyên tử oxi) dùng để dự đoán BDE(O-H) với độ chính xác cao có độ lệch khoảng 1-2 kcal/mol [23, 24]. Vì vậy, chúng tôi tiếp tục sử dụng phương pháp này với sơ đồ phân vùng như sau: (RO)B3LYP/6-311++G(2df,2p) cho lớp cao và phương pháp PM6 cho lớp thấp với mục đích tiếp tục làm sáng tỏ về mối quan hệ giữa đặc điểm cấu trúc và hoạt tính của các hợp chất mangostin chiết xuất từ vỏ măng cụt.

Một vài mô hình cho sự lựa chọn mức cao và mức thấp trong phương pháp ONIOM 2 lớp đã được nghiên cứu chi tiết trong nghiên cứu trước đây của chúng tôi [24]. Kế thừa kết quả nghiên cứu này, chúng tôi chọn mô hình ONIOM 2 lớp được mô tả như Hình 3 sẽ cho kết quả BDE(O-H) chính xác với độ lệch khoảng 1-2 kcal/mol. Với mô hình ONIOM này, mỗi phân tử được chia thành 2 lớp, các nguyên tử ở vị trí đứt liên kết được tính ở mức cao, còn các nguyên tử còn lại được gọi là lớp thứ 2 được tính ở mức thấp

hơn. Phương pháp (RO)B3LYP/6-311++G(2df,2p) được áp dụng tính cho các nguyên tử ở lớp cao, còn phương pháp PM6 được áp dụng tính cho lớp thấp.



Hình 3: Sơ đồ mô tả mô hình ONIOM 2 lớp

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Cơ chế chuyển nguyên tử hydro (HAT)

Cơ chế HAT được đặc trưng bởi giá trị BDE, nó cho biết khả năng cho một nguyên tử hydro để hình thành dạng gốc tự do của các hợp chất phenolic. BDE có nghĩa là năng lượng cắt đứt liên kết O–H, vì vậy thông số này mô tả độ ổn định của liên kết hydroxyl. Giá trị BDE càng thấp thì liên kết O–H càng dễ cắt đứt và quan trọng hơn là vai trò của nó trong phản ứng chống oxy hóa. Để giảm thời gian tính toán, chúng tôi sử dụng phương pháp PM6 tính toán sơ bộ BDE(O–H) ở mọi vị trí để tìm liên kết yếu nhất, kết quả tính toán được trình bày ở Bảng 1. Sau đó, liên kết yếu này được tiếp tục tính toán ở mức cao hơn bằng phương pháp ONIOM (ROB3LYP/ 6311++G (2df,2p): PM6) với mô hình phân lớp được mô tả trong Hình 3, kết quả tính toán trong pha khí và nước được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Năng lượng cắt đứt liên kết O-H sử dụng phương pháp PM6

Hợp chất	Vị trí cắt đứt liên kết ^a					
	6(ring A)	7(ring A)	8(ring A)	1 (ring B)	2 (ring B)	3 (ring B)
α -mangostin	70.0			89.2		82.3
γ -mangostin	70.3	72.9		89.1		82.5
Norathyriol	85.8		93.2		71.7	76.2

^a Cách đánh số được chỉ ra trong Hình 1

Bảng 2: Giá trị BDE(O–H) của các hợp chất mangostin chiết xuất từ vỏ măng cụt được tính toán bằng phương pháp ONIOM(ROB3LYP/6-311++G(2df,2p):PM6)

Hợp chất	Vị trí đứt liên kết O–H	BDE (O–H) kcal/mol		Δ BDE ^a
		Pha khí	Nước	
α -mangostin	6 (ring A)	82.8	85.7	2.9
γ -mangostin	6 (ring A)	82.3	85.9	3.6
Norathyriol	2 (ring B)	84.2	86.0 (86.6 ^b)	1.8 (2.4)

^a Δ BDE = Δ BDE_{nước} - Δ BDE_{khí}^b Tham khảo tài liệu [25]

Dựa trên kết quả các giá trị BDE trong Bảng 2, ta thấy khả năng cho nguyên tử hydro trong pha khí của các hợp chất được sắp xếp theo thứ tự sau: γ -mangostin > α -mangostin > Norathyriol. Trong các hợp chất nghiên cứu, giá trị BDE(O–H) thấp nhất được tìm thấy ở vòng A (ngoại trừ Norathyriol). Điều này chỉ ra rằng nguyên tử H của nhóm OH ở vị trí số 6 vòng A trong hợp chất γ -mangostin và α -mangostin thì cho dễ dàng hơn các nguyên tử H của nhóm OH khác, tức là ở vị trí 6-OH dễ xảy ra sự chuyển nguyên tử H cho gốc tự do. Vì vậy, OH ở vị trí số 6 trong vòng A đóng vai trò quan trọng trong cơ chế chống oxi hóa HAT của các hợp chất mangostin.

Từ kết quả tính toán trong Bảng 2 cho thấy sự ảnh hưởng của dung môi nước đến giá trị BDE là khá ít. Độ lệch lớn nhất giữa giá trị BDE trong nước và pha khí là 5.9 kcal/mol. Trật tự của giá trị BDE trong pha nước được sắp xếp như sau: α -mangostin < γ -mangostin < Norathyriol. Điều này chứng tỏ rằng hoạt tính chống oxi hóa của α -mangostin trong nước mạnh hơn γ -mangostin, kết quả này cũng phù hợp với thực nghiệm [2]

3.2. Cơ chế chuyển electron - chuyển proton (SETPT)

3.2.1. Năng lượng ion hóa

Cơ chế SETPT được quyết định bởi bước đầu tiên của cơ chế này đó là khả năng chuyển electron (năng lượng ion hóa -

IE). Giá trị IE càng thấp thì càng dễ dàng cho electron và hoạt tính chống oxi hóa càng cao. Trong mục này, chúng tôi dùng phương pháp PM6 để tính giá trị IE. Độ chính xác của phương pháp này đã được nghiên cứu trong công trình trước của chúng tôi [24]. Giá trị IE của các hợp chất nghiên cứu được tính trong pha khí và pha nước, kết quả được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3: Năng lượng ion hóa (vertical) của các hợp chất nghiên cứu được tính bằng phương pháp PM6

Hợp chất	IE (kcal/mol)		Δ IE ^a	IE ^b (kcal/mol)
	Pha khí	Nước		
α -mangostin	191.64	136.46	-55.18	139.26
γ -mangostin	188.41	127.55	-60.86	136.68
Norathyriol	201.32	132.49	-68.83	-

^a Δ IE = Δ IE_{nước} - Δ IE_{khí}^b Giá trị IE (vertical) được tính trong pha nước tham khảo tài liệu [26]

Từ kết quả tính toán trong Bảng 3 cho phép chúng ta kết luận về thứ tự của giá trị IE trong pha khí như sau: γ -mangostin < α -mangostin < Norathyriol, trong khi đó giá trị IE trong pha nước thì có trật tự khác: γ -mangostin < Norathyriol < α -mangostin. Với sự tăng độ phân cực của dung môi, giá trị IE của các hợp chất nghiên cứu có một sự giảm đáng kể. Điều này chỉ ra rằng các gốc cation khá nhạy cảm với độ phân cực của dung môi và sự tạo thành gốc cation có nhiều thuận lợi hơn trong pha nước còn sự hình thành sản phẩm trung hòa không ưu tiên trong pha nước. Vì vậy, dung môi nước

thúc đẩy quá trình cho electron nhưng làm giảm khả năng nhận electron của các hợp chất mangostin chiết xuất từ vỏ măng cụt.

3.2.2. Năng lượng phân ly proton

Trong bước thứ hai của cơ chế SETPT được mô tả bằng sự phân ly proton trong liên kết O-H (PDE). Kết quả tính toán được trình bày ở bảng 4. Trong hợp chất α -mangostin và γ -mangostin thì PDE ở vị trí số 6 của vòng A có giá trị thấp hơn các vị trí khác, giá trị tính được lần lượt là 233.33 và 227.47 kcal/mol. Tương tự, trong hợp chất Norathyriol, giá trị PDE ở vị trí số 2 của vòng B có giá trị thấp nhất là 212.43 kcal/mol. Các giá trị PDE trong pha nước thì thấp hơn rất nhiều so với các giá trị tương ứng được tính trong pha khí bởi vì năng lượng solvat hóa của proton cao. Điều này chỉ ra rằng sự phân ly proton trong nước thì được ưu tiên hơn trong pha khí.

3.3. Cơ chế mất proton chuyển electron (SPLET)

3.3.1. Ái lực proton

Trong bước đầu tiên của cơ chế SPLET, sự phân cắt dị ly nhóm hydroxyl của hợp chất phenolic sẽ tạo thành anion phenolat và giải phóng một proton. Quá trình mất proton là bước quan trọng của cơ chế này được đặc trưng bằng giá trị PA. Các giá trị PA được tổng hợp trong Bảng 4.

So sánh các giá trị PA tính trong pha khí và pha nước, có thể kết luận rằng dung môi nước đã ảnh hưởng rất lớn đến giá trị PA bởi vì năng lượng solvat hóa của proton cao. Sự khác nhau giữa các giá trị PA trong pha khí và pha nước nằm trong khoảng từ -302.07 đến -378.23 kcal/mol. Điều này có nghĩa là quá trình phân ly proton trong pha nước rất thuận lợi. Trong pha khí, các giá trị PA cao hơn rất nhiều so với các giá trị BDE và IE. Tuy nhiên, các giá trị PA trong pha nước thì lại thấp hơn đáng kể so với các giá trị BDE và IE. Vì vậy, kết quả nghiên cứu cho thấy trong pha nước cơ chế SPLET được ưu tiên hơn về mặt nhiệt động học.

3.3.2. Năng lượng chuyển electron

Trong cả pha khí và pha nước giá trị ETE luôn luôn thấp hơn giá trị IE. Điều này có nghĩa là quá trình chuyển electron từ dạng anion là được ưu tiên hơn nhiều so với dạng trung tính, nó phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác [27-29]. Từ các giá trị ΔETE trong Bảng 4 cho thấy rằng dung môi nước có tác dụng làm gia tăng các giá trị ETE của anion phenolat, tức là trong dung môi nước quá trình chuyển electron không được thuận lợi. Độ lệch trung bình của các giá trị ETE trong pha khí và pha nước khoảng 28.28 kcal/mol.

Bảng 4: Các giá trị PA, ETE và PDE của các hợp chất nghiên cứu được tính bằng phương pháp B3LYP/6-31+G(d,p)//PM6 trong pha khí và pha nước

Hợp chất	PA (kcal/mol)		ΔPA^a	ETE (kcal/mol)		ΔETE^b	PDE (kcal/mol)		ΔPDE^c
	Pha khí	nước		Pha khí	Nước		Pha khí	Nước	
α-mangostin									
6 (ring A)	325.98	23.61	-302.37	70.78	85.96	15.18	232.09	0.96	-231.13
1 (ring B)	347.55	36.91	-310.64	64.57	80.64	16.07	247.44	8.94	-238.5
3 (ring B)	330.64	26.66	-303.98	76.02	90.13	14.11	241.99	8.18	-233.81
γ-mangostin									
6 (ring A)	320.79	17.20	-303.59	73.75	87.93	14.18	227.47	-41.69	-269.16

7 (ring A)	339.34	29.45	-309.89	56.54	72.78	16.24	228.82	-44.59	-273.41
3 (ring B)	331.34	24.13	-307.21	75.46	90.23	14.77	239.74	-32.46	-272.20
1 (ring B)	348.40	34.66	-313.74	63.62	80.06	16.44	244.96	-32.10	-277.06
Norathyriol									
2 (ring B)	327.56	25.49	-302.07	65.08	79.88	14.80	212.43	-10.46	-222.89
3 (ring B)	331.15	25.63	-305.52	71.99	87.08	15.09	222.93	-3.12	-226.05
6 (ring A)	403.04	25.69	-377.35	0.75	90.85	90.10	223.59	0.71	-222.88
8 (ring A)	413.97	35.74	-378.23	0.75	84.84	84.09	234.52	4.74	-229.78

^a ΔPA = PA_{nước} – PA_{khí}

^b ΔETE = ETE_{nước} – ETE_{khí}

^c ΔPDE = PDE_{nước} – PDE_{khí}

4. KẾT LUẬN

– Trong ba cơ chế, cơ chế HAT thuận lợi về mặt nhiệt động trong pha khí còn cơ chế SPLET thì thuận lợi trong pha nước.

– Sự khác nhau giữa enthanpy trong pha khí và pha nước là đặc trưng của phản ứng liên quan đến điện tích.

– Hoạt tính chống oxi hóa của các hợp chất mangostin chiết xuất từ vỏ măng cụt có khả năng ứng dụng trong lĩnh vực thực phẩm và dược phẩm.

THEORETICAL INVESTIGATION ON ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MANGOSTIN COMPOUNDS EXTRACTED FROM THE PERICARP OF GARCINIA MANGOSTANA

Nguyen Minh Thong⁽¹⁾, Dinh Tuan⁽²⁾, Pham Cam Nam⁽³⁾

(1), (3) The University of Danang, (2) Quality Assurance and Testing Center of Da Nang City

ABSTRACT

In this report, a theoretical study on antioxidant propertiers of mangostin compounds extracted from the pericarp of G. Mangostana. Three main reaction mechanisms are investigated: hydrogen atom transfer (HAT), sequential electron transfer proton transfer (SETPT) and sequential proton loss electron transfer (SPLET). The O-H bond dissociation enthalpy (BDE), ionization energy (IE), proton affinity (PA) and electron transfer energy (ETE) parameters have been computed in gas phase and water. Water contribution to the enthalpies was computed employing integral equation formalism IEF-PCM method. The results of the calculations show that HAT would be the most favourable mechanism for explaining antioxidant activity of xanthenes in gas phase, whereas the SPLET mechanism is preferred from the thermodynamics point of view in water.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] J.F. Morton, *Fruits of Warm Climates*, ed. Dowling, C. F., Jr. (Creative Resources Systems, Miami), (1987).
- [2] A.D. Kinghorn, H.A. Jung, B.N. Su, W.J. Keller, R.G. Mehta, *Antioxidant xanthenes from the pericarp of Garcinia mangostana (Mangosteen)*, J. Agric. Food Chem., **54** (6), 2077–282 (2006).

- [3] S. Okonogi, C. Duangrat, S. Anuchpreeda, S. Tachakittirungrod, S. Chowwanapoonpohn, *Comparison of antioxidant capacities and cytotoxicities of certain fruit peels*, Food Chem., **103** (3), 839–846 (2007).
- [4] S. Tachakittirungrod, S. Okonogi, S. Chowwanapoonpohn, *Study on antioxidant activity of certain plants in Thailand: Mechanism of antioxidant action of guava leaf extract*, Food Chem., **103** (2), 381–388 (2007).
- [5] G. Gopalakrishnan, B. Banumathi, G. Suresh, *Evaluation of the antifungal activity of natural xanthones from Garcinia mangostana and their synthetic derivatives*, J. Nat. Prod. **60**(5), 519–524 (1997).
- [6] J.J. Fang, G. Ye, W. L. Chen, W. M. Zhao, *Antibacterial phenolic components from Eriocaulon buergerianum*, Phytochemistry, **69**(5), 1279–1286 (2008).
- [7] A.E. Hay, J.J. Hélesbeux, O. Duval, M. Labaïed, P. Grellier, P. Richomme, *Antimalarial xanthones from Calophyllum caledonicum and Garcinia vieillardii*, Life Sciences, **75**(25), 3077–3085 (2004).
- [8] M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano, *The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants*, Food Chem., **125**(2), 288–306 (2011).
- [9] J.S. Wright, E.R. Johnson, 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., **123**(6), 1173–1183 (2001).
- [10] K. Senthilkumar, R. Kumaresan, *A DFT study on the structural, electronic properties and radical scavenging mechanisms of calycosin, glycitein, pratensein and prunetin*, Comput. Theoret. Chem. **985**, 14–22 (2012).
- [11] N. Nenadis, M.Z. Tsimidou, *Contribution of DFT computed molecular descriptors in the study of radical scavenging activity trend of natural hydroxybenzaldehydes and corresponding acids*, Food Res. Int., **48**(2), 538–543 (2012).
- [12] J. Rimarčík, V. Lukeš, E. Klein, M. Ilčin, *Study of the solvent effect on the enthalpies of homolytic and heterolytic N–H bond cleavage in p-phenylenediamine and tetracyano-p-phenylenediamine*, Journal of Molecular Structure: Theochem, **952**(1–3), 25–30 (2010).
- [13] M.M. Bizarro, B.J. Costa Cabral, R.M.B. Dos Santos, J.A. Martinho Simões, *Substituent effects on the O–H bond dissociation enthalpies in phenolic compounds: agreements and controversies*, Pure Appl. Chem., **71**(7), 1249–1256 (1999).
- [14] W.D. Parker, *Homolytic bond (H-A) dissociation free energies in solution. Applications of the standard potential of the (H⁺/H₂bul.) couple*, J. Am. Chem. Soc., **114**(19), 7458–7462 (1992).
- [15] E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics*, J. Chem. Phys., **107**(8), 3032–3041 (1997).
- [16] E. Cancès, B. Mennucci, *New applications of integral equations methods for solvation continuum models: ionic solutions and liquid crystals*, J. Math. Chem., **23**(3–4), 309–326 (1998).
- [17] M.J. Frisch et al., *Gaussian 09, Revision A.2*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- [18] S. Dapprich, I. Komaromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch, *A new ONIOM implementation in Gaussian98. Part I. The calculation of energies, gradients, vibrational frequencies and electric field derivatives*, J. Mol. Struct. (Theochem), **461–462**, 1–21 (1999).

- [19] M. Svensson, S. Humbel, R.D.J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma, *ONIOM: A Multilayered Integrated MO + MM Method for Geometry Optimizations and Single Point Energy Predictions. A Test for Diels–Alder Reactions and Pt(P(t-Bu)₃)₂ + H₂ Oxidative Addition*, J. Phys. Chem., **100**(50), 19357-19363(1996).
- [20] S. Humbel, S. Sieber, K. Morokuma, *The IMOMO method: Integration of different levels of molecular orbital approximations for geometry optimization of large systems: Test for n-butane conformation and S_N2 reaction: RCl+Cl⁻*, J. Chem. Phys., **105**(5), 1959-1967 (1996).
- [21] T. Matsubara, F. Maseras, N. Koga, K. Morokuma, *Application of the New “Integrated MO + MM” (IMOMM) Method to the Organometallic Reaction Pt(PR₃)₂ + H₂ (R = H, Me, t-Bu, and Ph)*, J. Phys. Chem., **100**(7), 2573-2580 (1996).
- [22] F. Maseras, K. Morokuma, *IMOMM: A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states*, J. Comput. Chem., **16**(9), 1170-1179 (1995).
- [23] P.C. Nam, A.K. Chandra, M.T. Nguyen, *Performance of an integrated approach for prediction of bond dissociation enthalpies of phenols extracted from ginger and tea*, Chem. Phys. Lett., **555**, 44-50 (2013).
- [24] N.M. Thong, T. Duong, P.T. Linh, P.C. Nam, *Theoretical investigation on the bond dissociation enthalpies of phenolic compounds extracted from Artocarpus altilis using ONIOM(ROB3LYP/6-311++G(2df,2p):PM6) method*, Chem. Phys. Lett., **613**, 139-145 (2014).
- [25] C. Hou, *Theoretical study of antioxidative ability and antioxidative mechanism of norathyriol in solution*, Comput. Theor. Chem., **1028**, 87-91 (2014).
- [26] A. Martínez, E. Hernández-Marin, A. Galano, *Xanthones as antioxidants: a theoretical study on the thermodynamics and kinetics of the single electron transfer mechanism*, Food Funct., **3**(4), 442-450 (2012).
- [27] M. Li, W. Liu, C. Peng, Q. Ren, W. Lu, W. Deng, *A DFT study on reaction of eupatilin with hydroxyl radical in solution*, Int. J. Quantum Chem., **113** (7), 966-974 (2013).
- [28] A. Pérez-González, A. Galano, *On the •OH and •OOH scavenging activity of 3-methyl-1-pyridin-2-yl-5-pyrazolone: Comparisons with its parent compound, edaravone*, Int. J. Quantum Chem., **112** (21), 3441-3448 (2012).
- [29] A. Pérez-González, A. Galano, *OH Radical Scavenging Activity of Edaravone: Mechanism and Kinetics*, J. Phys. Chem. B, **115**(5), 1306-1314 (2011).