

DOI:10.22144/ctujos.2026.119

## NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH KHÁNG OXY HÓA CỦA QUERCETIN VÀ CƠ CHẾ HÌNH THÀNH QUINONE THÔNG QUA QUÁ TRÌNH TRUNG HÒA GỐC TỰ DO HOO\*

Phan Hữu Nghĩa, Nguyễn Thị Hằng Nga và Phạm Vũ Nhật\*

Trường Khoa học Tự nhiên, Đại học Cần Thơ, Việt Nam

\*Tác giả liên hệ (Corresponding author): [nhat@ctu.edu.vn](mailto:nhat@ctu.edu.vn)

### Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 07/10/2025

Sửa bài (Revised): 04/11/2025

Duyệt đăng (Accepted): 30/04/2026

**Title:** Theoretical investigations on antioxidant activity of quercetin and the mechanism of quinone formation via HOO<sup>•</sup> radical neutralization

**Author(s):** Phan Huu Nghia, Nguyen Thi Hang Nga and Pham Vu Nhat\*

**Affiliation(s):** College of Natural Sciences, Can Tho University, Viet Nam

### TÓM TẮT

Hoạt tính kháng oxy hóa và cơ chế trung hòa gốc tự do HOO<sup>•</sup> của quercetin được nghiên cứu bằng lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) ở mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p). Các phân tích orbital biên, kết hợp với tính toán tham số nhiệt động và động học phân tử cho thấy quercetin thể hiện hoạt tính kháng oxy hóa mạnh trong cả môi trường phân cực lẫn môi trường kém phân cực. Quá trình hình thành quinone bền thông qua phản ứng trung hòa gốc tự do theo cơ chế chuyển nguyên tử hydrogen (HAT) diễn ra theo hai bước. Bước đầu tiên là hình thành gốc tự do quercetin trung gian. Ở bước này, môi trường pentyl ethanoate diễn ra thuận lợi về cả mật nhiệt động học lẫn động học hơn so với trong nước. Ngược lại, ở bước tách nguyên tử hydrogen lần thứ hai để tạo thành sản phẩm quinone, nước chiếm ưu thế hơn. So với cơ chế HAT, cơ chế chuyển điện tử đơn lẻ (SET) kém thuận lợi hơn về cả yếu tố nhiệt động học lẫn động học.

**Từ khóa:** DFT, HAT, kháng oxy hóa, quercetin, quinone, SET

### ABSTRACT

The antioxidant activity and HOO<sup>•</sup> radical scavenging mechanism of quercetin were investigated using Density Functional Theory (DFT) at the B3LYP/6-311++G(d,p) level. Frontier molecular orbital analyses, combined with calculations of molecular thermodynamic and kinetic parameters, indicate that quercetin exhibits strong antioxidant activity in both polar and non-polar environments. The formation of stable quinone through the hydrogen atom transfer (HAT) mechanism occurs in two steps. The first step involves the formation of an intermediate quercetin radical, which is more favorable both thermodynamically and kinetically in pentyl ethanoate compared to water. Conversely, the abstraction of the second hydrogen atom to form the quinone product is more favorable in water. Compared to the HAT mechanism, the single electron transfer (SET) mechanism is less favorable in terms of both thermodynamic and kinetic factors.

**Keywords:** Antioxidant, DFT, HAT, quercetin, quinone, SET

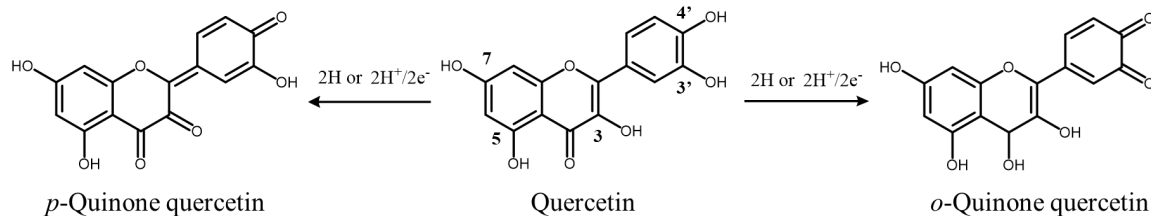
### 1. GIỚI THIỆU

Các tác nhân oxygen hoạt động ROS (reactive oxygen species) là sản phẩm phụ của các quá trình chuyển hóa hiếu khí trong ty thể, cũng như từ hoạt động của xanthine oxidase, peroxisome, các quá trình viêm, tái tưới máu sau thiếu máu, hoạt động thể chất và nhiều yếu tố khác (Gulcin, 2025; Juan et al., 2021). Chúng hoạt động như các phân tử truyền tín hiệu, đóng vai trò quan trọng trong điều hòa các chức năng sinh học và duy trì các quá trình sinh lý của cơ thể (Schieber & Chandel, 2014). Các ROS thường mang một hoặc nhiều điện tử độc thân (gốc tự do) nên chúng thể hiện hoạt tính hóa học mạnh mẽ có khả năng tấn công nhiều mục tiêu sinh học khác nhau (Juan et al., 2021; Sachdev et al., 2023). Khi được tạo ra quá mức hoặc tích lũy lâu dài, các ROS có thể gây stress oxy hóa (oxidative stress), dẫn đến tổn thương các phân tử sinh học như lipid, protein và DNA (Pooja et al., 2025). Những tổn thương này tích lũy theo thời gian, làm tăng nguy cơ mắc các bệnh mạn tính như ung thư, bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch và các bệnh thoái hóa thần kinh (Houldsworth, 2024; Jomova et al., 2023).

Một trong những gốc tự do quan trọng trong các quá trình chuyển hóa của cơ thể là các peroxy, trong đó hydroperoxyl (HOO•) được xem là dạng đơn giản nhất. Trong môi trường nước, HOO• có thể phân ly tách proton để tạo thành anion superoxide (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), với giá trị pK<sub>a</sub> được ghi nhận là 4,8 (Bielski et al., 1985). Ở pH sinh lý 7,4 thì chỉ 0,25% tồn tại ở dạng trung hòa HOO•, do đó dạng anion O<sub>2</sub><sup>•-</sup> tồn tại chính yếu trong dung dịch nước (C. M. C. Andrés et al., 2023). Tuy nhiên, khác với O<sub>2</sub><sup>•-</sup> mang điện tích âm, dạng trung hòa HOO• có khả năng thâm nhập dễ dàng hơn vào môi trường kỵ nước như màng phospholipid kép (Andrés et al., 2023; Möller et al., 2019). Chính vì vậy, hydroperoxyl thường thể hiện

hoạt tính mạnh hơn so với dạng deproton hóa của nó. Trong màng tế bào, HOO• có thể phản ứng với các hydrogen allylic của các chuỗi acid béo không bão hòa, từ đó khởi phát các phản ứng peroxy hóa lipid và gây tổn thương không hồi phục cho màng tế bào (Guo & Amorati, 2022).

Để hạn chế tác hại của các ROS, nhiều nghiên cứu đã tập trung vào việc tìm kiếm các chất kháng oxy hóa tiềm năng nhằm ngăn chặn hoặc làm chậm quá trình oxy hóa. Trong đó, rau quả – đặc biệt là các loại giàu polyphenol và vitamin, được xem là nguồn kháng oxy hóa hiệu quả (Pandey & Rizvi, 2009). Các chất kháng oxy hóa hoạt động chủ yếu thông qua việc trung hòa gốc tự do, làm gián đoạn chuỗi phản ứng oxy hóa và tạo thành các sản phẩm ít nguy hiểm hơn (Chandimali et al., 2025). Nhờ đó, chất kháng oxy hóa giữ vai trò quan trọng trong y học dự phòng, hỗ trợ bảo vệ tế bào, duy trì sức khỏe và góp phần ngăn ngừa sự tiến triển của nhiều bệnh lý liên quan đến stress oxy hóa (Lobo et al., 2010). Trong số các chất kháng oxy hóa tự nhiên, flavonoid đặc biệt thu hút sự quan tâm nhờ sự hiện diện phổ biến trong chế độ ăn uống (Li et al., 2024). Chúng thể hiện nhiều hoạt tính đáng chú ý như trung hòa gốc tự do, tạo chelate với ion kim loại và điều hòa tín hiệu của các con đường bảo vệ kháng oxy hóa (Panche et al., 2016). Một trong những flavonoid được quan tâm nhất là quercetin, có thể tìm thấy trong nhiều loại trái cây, rau củ và trà (Boots et al., 2008). Quercetin (Hình 1) có cấu trúc polyphenol đặc trưng với nhiều nhóm hydroxyl, cho phép chuyển nguyên tử hydrogen hoặc điện tử để trung hòa gốc tự do, tạo thành các sản phẩm quinone bền vững. Bên cạnh đó, quercetin còn có khả năng điều hòa các enzyme kháng oxy hóa nội sinh, tạo chelate với các ion kim loại chuyển tiếp, từ đó hạn chế các phản ứng tương tự Fenton hình thành các ROS gây hại (Boots et al., 2008; Xu et al., 2019).



Hình 1. Cấu trúc phân tử của quercetin và quinone quercetin

Bên cạnh các nghiên cứu thực nghiệm về hoạt tính kháng oxy hóa của quercetin, nhiều nghiên cứu lý thuyết cũng đã được thực hiện (Justino & Vieira, 2010; Zheng et al., 2017). Các nghiên cứu trên giúp chúng ta hiểu biết sâu hơn về cơ chế ở cấp độ phân

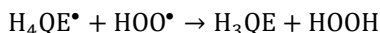
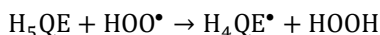
tử, qua đó củng cố và giải thích các quan sát thực nghiệm. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hoạt tính kháng oxy hóa của quercetin trong cả pha khí và một số dung môi có độ phân cực khác nhau. Ngoài ra, động học phản ứng hình thành các

quinone quercetin bền vững (Hình 1) cũng sẽ được nghiên cứu chi tiết. Thông qua đó, cơ chế trung hòa gốc tự do HOO• của quercetin theo các con đường khác nhau sẽ được làm sáng tỏ.

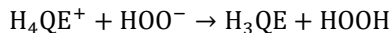
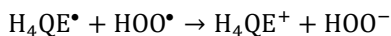
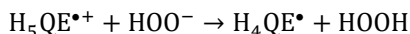
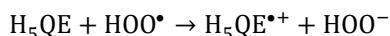
## 2. PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

Tất cả các tính toán cấu trúc tối ưu và tần số dao động được thực hiện bằng chương trình Gaussian 16 (Frisch et al., 2016). Cấu trúc được tối ưu hoàn toàn, không có sự ràng buộc đối xứng hoặc hình học nào, trong khuôn khổ lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) với phiếm hàm lai B3LYP. Phương pháp DFT được sử dụng do nhiều ưu điểm tự thân và hạn chế phụ thuộc vào các hệ nghiên cứu. Phiếm hàm B3LYP được lựa chọn trong nghiên cứu này do sự chính xác khi dự đoán cấu trúc phân tử, tính chất quang phổ và các tính chất nhiệt động học của các flavonoid (Saeidian et al., 2024; Tošović & Marković, 2017). Ảnh hưởng của dung môi cũng được xem xét trong nghiên cứu này, mô phỏng bằng mô hình dung môi dựa trên mật độ SMD (Solvation model based on density) (Skyner et al., 2015). Thông thường, đối với quá trình trung hòa gốc tự do, HAT và SET là hai cơ chế chính được đề xuất và chấp nhận rộng rãi (Apak et al., 2016; Rohman et al., 2023).

Cơ chế chuyển nguyên tử hydrogen (HAT) của quercetin (H<sub>5</sub>QE) cho HOO• có thể được tóm tắt như sau:



Trong khi đó, cơ chế chuyển điện tử đơn lẻ (SET) bao gồm các quá trình:



Các tham số nhiệt động cơ bản trong khảo sát hoạt tính kháng oxy hóa bao gồm năng lượng phân ly liên kết O-H (BDE) và năng lượng ion hóa (IE). Hai tham số này được tính toán thông qua các phương trình dưới đây nhằm đánh giá các cơ chế kháng oxy hóa tương ứng như HAT và SET:

$$BDE_1 = H(H_4QE\bullet) + H(H\bullet) - H(H_5QE); \quad (1)$$

$$BDE_2 = H(H_3QE) + H(H\bullet) - H(H_4QE\bullet); \quad (2)$$

$$IE_1 = H(H_5QE^{\bullet+}) + H(e^-) - H(H_5QE); \quad (3)$$

$$IE_2 = H(H_4QE^+) + H(e^-) - H(H_4QE\bullet); \quad (4)$$

Trong đó  $H$  là enthalpy của các cấu tử tại 298,15K và được ước tính qua phương trình sau:

$$H = E_0 + ZPE + H_{trans} + H_{rot} + H_{vib} + RT \quad (5)$$

với  $H_{trans}$ ,  $H_{rot}$  và  $H_{vib}$  lần lượt là năng lượng tịnh tiến, quay và dao động;  $E_0$  là năng lượng điện tử tại 0K và ZPE là năng lượng dao động điểm không. Các giá trị enthalpy của nguyên tử hydrogen (H) và điện tử ( $e^-$ ) trong cả pha khí và nước được lấy từ các dữ liệu thực nghiệm (Bảng 1) (Bartmess, 1994; Parker, 1992; Rimarčík et al., 2010; Wright et al., 2001). Trong dung môi pentyl ethanoate, các giá trị trên được ước tính bằng cách gắn hydrogen và điện tử vào phân tử PEA để hình thành các cấu tử tương ứng là HPEA• và PEA<sup>-</sup>, như đề nghị trong các nghiên cứu trước đây (Marković et al., 2013; Truong et al., 2022).

**Bảng 1. Giá trị enthalpy của hydrogen và điện tử trong pha khí, nước và pentyl ethanoate (PEA)**

Cấu tử	Enthalpy (kcal/mol)		
	Pha khí	Nước	PEA
H	-312,27	-313,23	-313,46
$e^-$	0,75	-24,35	-15,23

Bên cạnh các giá trị nhiệt động học, một công cụ hữu ích khác trực quan hơn để đánh giá tiềm lực kháng oxy hóa của một chất là phân tích mật độ spin của một gốc tự do hình thành sau khi cho hydrogen hoặc điện tử. Mật độ spin giúp xác định độ ổn định của gốc tự do dựa trên sự phân tán điện tử độc thân trên toàn bộ khung cấu trúc, điện tử càng được giải tỏa thì gốc tự do càng bền và chất có hoạt tính kháng oxy mạnh (Trouillas et al., 2006; Zhang et al., 2022).

Năng lượng Gibbs của các phản ứng được tính toán bằng cách sử dụng phương trình sau:

$$\Delta G_r^0 = \sum (\varepsilon + G_{corr})_{sp} - \sum (\varepsilon + G_{corr})_{tc} \quad (6)$$

Trong đó  $(\varepsilon + G_{corr})$  là năng lượng điện tử hiệu chỉnh năng lượng tự do Gibbs.

Hằng số tốc độ phản ứng ( $k$ ) được tính toán trong môi trường nước và pentyl ethanoate bằng cách sử dụng lý thuyết trạng thái chuyển tiếp (TST) của Eyring thông qua chương trình Eyringpy (Dzib et al., 2019; Eyring, 1935; Truhlar et al., 1983):

$$k = \sigma \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta_r G^\ddagger}{RT}} \quad (7)$$

Trong đó  $\sigma$  là hệ số suy biến của phản ứng,  $\kappa$  là hệ số xuyên hầm lượng tử được tính toán theo phương pháp của Eckart (Eckart, 1930),  $k_B$  là hằng

số Boltzmann,  $h$  là hằng số Planck,  $R$  là hằng số khí,  $T$  là nhiệt độ,  $\Delta_r G^\ddagger$  là năng lượng hoạt hóa Gibbs.

Đối với phản ứng chuyển đơn điện tử (SET),  $\Delta_r G^\ddagger$  được tính toán bằng cách sử dụng lý thuyết của Marcus (Marcus, 1993):

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G_{SET}^0}{\lambda} \right)^2 \quad (8)$$

Trong đó  $\lambda$  là năng lượng tái tổ hợp và  $\Delta G_{SET}^0$  là năng lượng tự do Gibbs phản ứng. Giá trị năng lượng tái tổ hợp được định nghĩa là chênh lệch năng lượng phi đoạn nhiệt giữa tác chất và sản phẩm theo phương trình (9).

$$\lambda = \Delta E_{SET} - \Delta G_{SET}^0 \quad (9)$$

Trên thực tế, hằng số tốc độ thu được từ thuyết TST trong một số trường hợp có thể đồng nhất hoặc vượt qua giới hạn khuếch tán, lúc này động học của phản ứng được quyết định bởi quá trình khuếch tán (Galano & Alvarez-Idaboy, 2013). Nhằm xác định chính xác giá trị thực nghiệm, hằng số tốc độ biểu kiến được tính toán bằng cách sử dụng lý thuyết của Collins – Kimball thông qua phương trình (10) (Collins & Kimball, 1949).

$$k_{app} = \frac{k_D k}{k_D + k} \quad (10)$$

Trong đó  $k$  là hằng số tốc độ nhiệt động TST và  $k_D$  là hằng số tốc độ trạng thái dừng Smoluchowski, mô tả phản ứng kiểm soát khuếch tán lưỡng phân tử không thuận nghịch, được tính toán bởi phương trình:

$$k_D = 4\pi R_{AB} D_{AB} N_A \quad (11)$$

với  $R_{AB}$  là khoảng cách phản ứng,  $N_A$  là hằng số Avogadro và  $D_{AB}$  được ước tính từ  $D_A$  and  $D_B$  theo Truhlar. Giá trị của  $D_A$  và  $D_B$  được xác định bằng cách sử dụng phương trình Stokes – Einstein (12) (Einstein, 1905; Stokes, 2009).

$$D_{A/B} = \frac{k_B T}{6\pi\eta a_{A/B}} \quad (12)$$

Trong đó  $k_B$  là hằng số Boltzmann,  $T$  là nhiệt độ,  $\eta$  là độ nhớt của dung môi,  $a$  là bán kính của chất tan.

Khi thu được tất cả hằng số tốc độ khả dĩ trong phản ứng trung hòa gốc tự do, hằng số tốc độ tổng quát  $k_{tot}$  được tính toán thông qua phương trình (13) (Galano & Alvarez-Idaboy, 2013).

$$k_{tot} = \sum k^{f-HAT} + \sum k^{SET} \quad (13)$$

Cuối cùng, các tham số lượng tử như thế hóa học ( $\mu$ ), độ cứng toàn phần ( $\eta$ ) và chỉ số thân điện tử ( $\omega$ ) được tính toán dựa trên năng lượng ion hóa và ái lực điện tử theo cách tiếp cận của Pearson và Parr theo các phương trình (14) – (16) (Chermette, 1999; Obot et al., 2015; Parr et al., 1999).

$$\mu = -\frac{1}{2} (IE + EA) \quad (14)$$

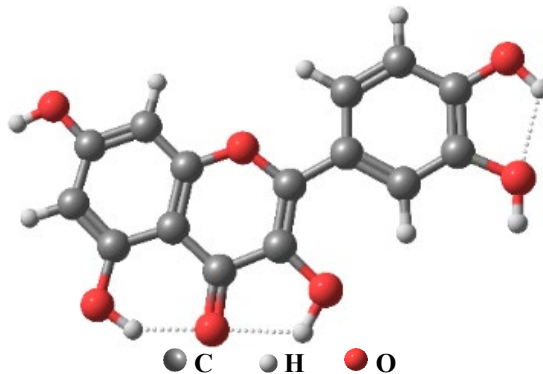
$$\eta = \frac{1}{2} (IE - EA) \quad (15)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (16)$$

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Đặc tính điện tử và quang phổ

Mỗi hệ hóa học có thể tồn tại dưới nhiều dạng hình học khác nhau trong không gian, do đó, việc xác định cấu trúc tối ưu là cơ sở để tính toán năng lượng và đánh giá các thông số cần khảo sát trong từng trường hợp cụ thể. Bên cạnh đó, việc tính toán tần số dao động điều hòa là cần thiết nhằm xác định độ bền của cấu trúc, với điều kiện tất cả các tần số dao động phải dương. Trong nghiên cứu này, hình học tối ưu của quercetin (Hình 2) được khảo sát ở mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p).



Hình 2. Cấu trúc tối ưu của quercetin trong pha khí tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)

Hoạt tính kháng oxy hóa của các hợp chất polyphenol như quercetin gắn liền với khả năng cho điện tử hoặc chuyển nguyên tử hydrogen để trung hòa các gốc tự do. Các chỉ số lượng tử như thế hóa học  $\mu$ , độ cứng toàn phần  $\eta$  và chỉ số thân điện tử  $\omega$  là những đại lượng then chốt phản ánh xu hướng nhường hoặc nhận điện tử của một hệ hóa học. Những hệ có mức năng lượng HOMO cao, thế hóa học  $\mu$  ít âm, độ cứng toàn phần  $\eta$  thấp và chỉ số thân điện tử  $\omega$  nhỏ thường dễ nhường điện tử hơn, do đó có hoạt tính kháng oxy hóa mạnh hơn. Các mức

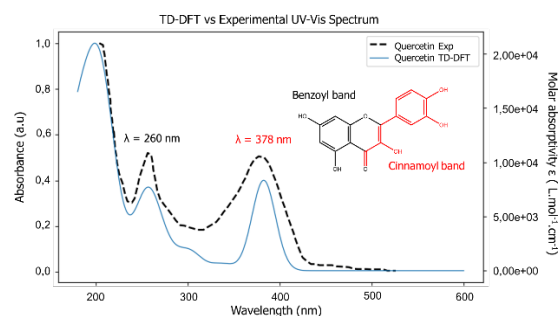
năng lượng HOMO và LUMO của quercetin được tính trong pha khí, nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p) và được minh họa trên Hình 3.

Các giá trị năng lượng HOMO, LUMO, năng lượng vùng cấm  $E_g$ , thế hóa học  $\mu$ , độ cứng toàn phần  $\eta$  và chỉ số thân điện tử  $\omega$  của quercetin được tính với phiếm hàm B3LYP và bộ hàm cơ sở 6-311++G(d,p) được liệt kê trong Bảng 2.

**Bảng 2. Các chỉ số lượng tử của quercetin trong pha khí, nước và pentyl ethanoate (PEA) tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

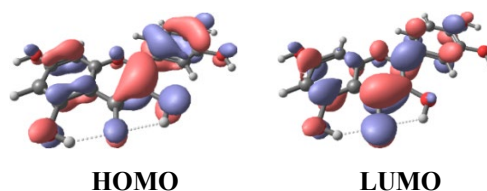
Pha	Chỉ số lượng tử (eV)					
	HOMO	LUMO	$E_g$	$\mu$	$\eta$	$\omega$
Pha khí	-5,97	-2,31	3,66	-4,14	1,83	4,68
Nước	-5,89	-2,21	3,68	-4,05	1,84	4,46
PEA	-5,87	-2,22	3,64	-4,05	1,84	4,46

Theo kết quả trong Bảng 2, giữa pha khí, nước và pentyl ethanoate, các chỉ số lượng tử gần như tương đồng, cho thấy sự ảnh hưởng của dung môi là không đáng kể. Quercetin tự do trong nước có mức năng lượng HOMO là -5,89 eV và thế hóa học  $\mu$  là -4,05 eV, thể hiện xu hướng nhường điện tử tương đối tốt khi so sánh với các hợp chất phenolic khác, có giá trị  $\mu$  âm hơn nằm trong khoảng từ -6,62 đến -6,75 eV (Farrokhnia, 2020). Với  $\eta = 1,84$  eV, quercetin có độ cứng điện tử thấp so với các polyphenol khác như catechin ( $\eta = 2,03$  eV) và resveratrol ( $\eta = 2,85$  eV) (Murakami et al., 2015). Như vậy, quercetin có đám mây điện tử dễ bị phân cực hơn, giúp tăng cường khả năng cho điện tử, phù hợp cho vai trò chất kháng oxy hóa.



**Hình 4. Phổ UV-Vis TD-DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)) và thực nghiệm của quercetin (Das et al., 2020)**

Phổ hấp thụ UV-Vis của quercetin, được mô tả trên Hình 4, cho thấy hai dải hấp thụ đặc trưng, tương ứng với các chuyển dịch điện tử  $\pi-\pi^*$  trong hệ liên hợp. Phổ thực nghiệm (đường đứt nét màu đen) thể hiện một cực đại hấp thụ mạnh tại bước



**Hình 3. Orbital biên phân tử của quercetin tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

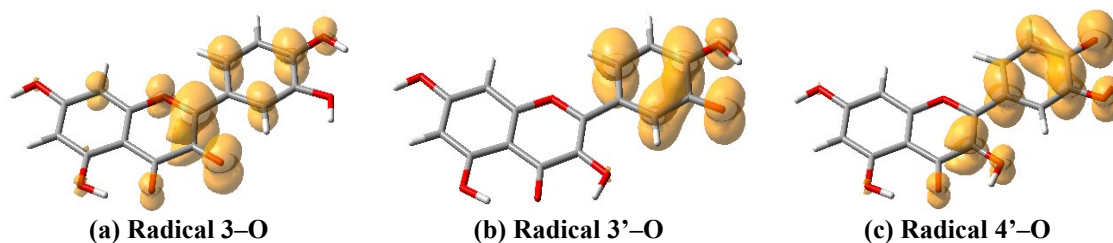
sóng 260 nm và một dải rộng thứ hai ở khoảng 378 nm (Das et al., 2020). Hai dải này lần lượt tương ứng với hệ benzoyl (vòng A, 260 nm) và hệ cinnamoyl (vòng B, 378 nm), đặc trưng trong cấu trúc của các hợp chất flavonoid.

Phổ hấp thụ tính toán bằng TD-DFT (đường liền màu xanh) mô phỏng tốt xu hướng của phổ thực nghiệm, với hai vùng chuyển tiếp chính trùng khớp về bước sóng, dù có dịch chuyển đỏ nhẹ. Ngoài ra, dải hấp thụ 400–430 nm cho thấy quercetin có khả năng hấp thụ ánh sáng khả kiến, gợi mở tiềm năng ứng dụng trong bảo vệ ánh sáng và kháng oxy hóa cảm ứng quang. Sự tương đồng giữa phổ thực nghiệm và tính toán cho thấy TD-DFT là công cụ hiệu quả trong dự đoán tính chất quang học của polyphenol, đồng thời giúp cung cấp thông tin định tính về đặc trưng cấu trúc điện tử.

### 3.2. Cơ chế kháng oxy hóa

#### 3.2.1. Cơ chế chuyển nguyên tử hydrogen HAT

Đối với các hợp chất polyphenol, các giá trị BDE tại tất cả các nhóm -OH khác nhau cần được khảo sát. Khi đó, nhóm -OH nào có giá trị enthalpy phân ly liên kết (BDE) nhỏ nhất được xem là có khả năng cho nguyên tử hydrogen dễ dàng nhất trong hợp chất đang khảo sát. Giá trị năng lượng phân ly liên kết O-H thứ nhất ( $BDE_1$ ) của quercetin được so sánh với hai chất đối chứng (acid ascorbic và trolox). Đây là các chất kháng oxy hóa được ứng dụng rộng rãi trong nghiên cứu và lâm sàng do có khả năng trung hòa gốc tự do mạnh mẽ (Boulebd, 2020). Các tính toán được thực hiện trong pha khí, nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p), và được trình bày trong Bảng 3.



Hình 5. Mật độ spin của các gốc tự do quercetin bền

Về mặt cấu trúc, quercetin có 5 nhóm –OH có khả năng tách nguyên tử hydrogen. Trong pha khí, giá trị BDE<sub>1</sub> của liên kết 4'–OH (75,54 kcal/mol) và 3'–OH (78,22 kcal/mol) thấp hơn so với các liên kết O–H tại vị trí 3–OH, 5–OH và 7–OH (dao động từ 82,1 đến 96,9 kcal/mol). So với chất đối chứng, BDE<sub>1</sub> của 4'–OH và 3'–OH gần tương đương với acid ascorbic và trolox (80,09 và 74,36 kcal/mol), trong khi BDE của 3–OH, 5–OH và 7–OH cao hơn. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước, tại vị trí 4'–OH và 3'–OH khi tách nguyên tử hydrogen tạo thành các gốc bền hơn (Zheng et al., 2017). Phân tích mật độ spin (Hình 5) cho thấy điện tử độc thân của các gốc tự do quercetin không chỉ tập trung trên nguyên tử oxygen bị tách H, mà phân bố trên cả hệ thom, chủ yếu trên vòng B và C của khung cấu trúc.

**Bảng 3. Enthalpy phân ly liên kết O–H thứ nhất (BDE<sub>1</sub>, kcal/mol) của quercetin và hai chất đối chứng (acid ascorbic (AA) và trolox) trong pha khí, nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

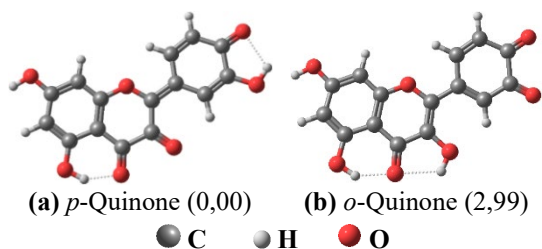
Vị trí	BDE <sub>1</sub> (kcal/mol)		
	Pha khí	Nước	PEA
3–OH	82,08	76,54	78,43
5–OH	96,89	87,54	91,49
7–OH	88,69	86,23	86,37
3'–OH	78,22	78,65	76,37
4'–OH	75,54	75,88	74,35
AA	80,09	56,60	77,36
Trolox	74,36	72,26	72,07

Ngoài pha khí, các cấu trúc cũng được khảo sát trong môi trường nước và pentyl ethanoate nhằm đánh giá sự ảnh hưởng của dung môi đến khả năng chuyển nguyên tử H. Kết quả tính toán trong nước và pentyl ethanoate cho thấy giá trị BDE<sub>1</sub> giảm không đáng kể. Lý do được đưa ra là các cấu tử trong phản ứng tách nguyên tử hydrogen đều là gốc tự do không mang điện tích, do đó sự hiện diện của các dung môi như nước và pentyl ethanoate không thật sự làm bền đáng kể các cấu tử trên để làm giảm giá trị BDE<sub>1</sub>.

Tiếp đến, năng lượng phân ly đồng ly liên kết O–H (BDE<sub>2</sub>) của các gốc tự do bền được khảo sát, bao gồm Radical 3–O, 3'–O và 4'–O. Kết quả tính toán được trình bày trong Bảng 4. Đối với Radical 3–O, quá trình tách nguyên tử hydrogen thứ hai tại vị trí 4'–OH có giá trị BDE<sub>2</sub> tương ứng là 66,53 kcal/mol, thấp hơn đáng kể so với lần tách thứ nhất (BDE<sub>1</sub> = 82,08 kcal/mol). Điều này cho thấy rằng sự tách nguyên tử hydrogen thứ hai là thuận lợi hơn do hình thành dạng quinone bền vững (Hình 6). Trong trường hợp Radical 3'–O, vị trí tách hydrogen ưu thế cũng là 4'–OH với BDE<sub>2</sub> là 73,59 kcal/mol, thấp hơn so với BDE<sub>1</sub> là 78,22 kcal/mol. Đối với Radical 4'–O, nguyên tử hydrogen thứ hai có thể tách tại cả hai vị trí 3–OH và 3'–OH với BDE<sub>2</sub> lần lượt là 73,07 và 76,26 kcal/mol. Ngoài ra, sự ảnh hưởng của dung môi cũng được xem xét ở giai đoạn tách thứ hai này, trong các dung môi như nước và pentyl ethanoate độ bền của các quinone quercetin tạo thành tăng lên, kéo theo sự giảm giá trị BDE<sub>2</sub> trong đa số trường hợp.

**Bảng 4. Enthalpy phân ly liên kết O–H (BDE<sub>2</sub>, kcal/mol) của các gốc tự do quercetin trong pha khí, nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

Cấu tử	Vị trí	BDE <sub>2</sub> (kcal/mol)		
		Pha khí	Nước	PEA
Radical 3–O	5–OH	101,82	85,58	93,82
	7–OH	90,77	106,35	84,84
	3'–OH	83,28	81,55	80,54
Radical 3'–O	4'–OH	66,53	68,57	65,48
	3–OH	87,15	79,44	82,61
	5–OH	110,26	97,89	105,00
Radical 4'–O	7–OH	101,27	94,35	97,90
	4'–OH	73,59	69,44	70,24
	3–OH	73,07	69,23	69,56
Radical 4'–O	5–OH	101,48	91,01	96,23
	7–OH	92,25	87,35	88,89
	3'–OH	76,26	72,22	72,26

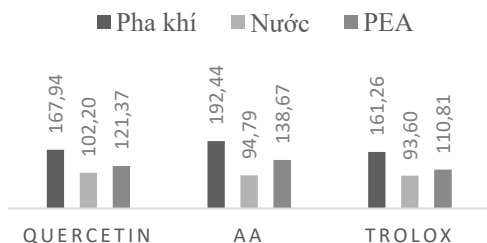


**Hình 6. Cấu trúc của hai sản phẩm quinone bền nhất của quercetin**

(Ghi chú: Giá trị trong ngoặc đơn là năng lượng tương đối (kcal/mol))

3.2.2. Cơ chế chuyển điện tử SET

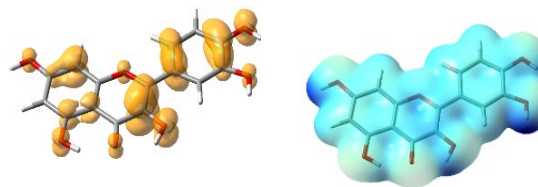
Trong nghiên cứu cơ chế SET, năng lượng ion hóa (IE) là yếu tố quan trọng, quyết định khả năng kháng oxy hóa của hợp chất. Giá trị IE càng nhỏ, hợp chất càng dễ dàng bị ion hóa. Kết quả tính toán năng lượng ion hóa thứ nhất (IE<sub>1</sub>) của quercetin và hai chất đối chứng (acid ascorbic và trolox) tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p) được trình bày trong Hình 7.



**Hình 7. Năng lượng ion hóa (IE<sub>1</sub>, kcal/mol) của quercetin, acid ascorbic và trolox trong pha khí, nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

Trong pha khí, quercetin có năng lượng ion hóa cao hơn trolox 6,68 kcal/mol nhưng thấp hơn acid ascorbic khoảng 24,5 kcal/mol. Trong nước, giá trị IE<sub>1</sub> giảm đáng kể, cho thấy ảnh hưởng mạnh của nước đến khả năng nhường điện tử. Điều này được giải thích bởi sự solvate hóa trong dung môi phân cực như nước, giúp ổn định các cấu tử như điện tử và cation gốc tự do, từ đó thúc đẩy quá trình cho điện tử. Đối với dung môi pentyl ethanoate thì giá trị IE<sub>1</sub> giảm không giảm mạnh, bởi vì pentyl ethanoate là dung môi kém phân cực hơn, do đó sẽ không solvate tốt các phân tử mang điện, dẫn đến năng lượng ion hóa trong PEA có giá trị cao hơn trong nước. Phân tích mật độ spin ở Hình 8 cho thấy điện tử độc thân của cation gốc tự do được phân bố trên toàn cấu trúc. Hình dáng của orbital chứa điện tử này giống với orbital bị chiếm với mức năng lượng cao nhất

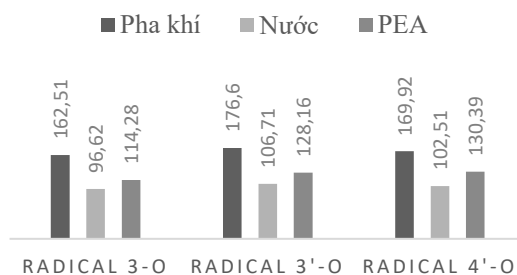
(HOMO) của quercetin. Trong khi đó, thể tích điện phân tử cho thấy điện tích dương tập trung chủ yếu trên các nguyên tử hydrogen của các nhóm như 3-OH, 7-OH và 3'-OH, cho thấy đây là vị trí tách proton thuận lợi để hình thành gốc tự do trung gian.



(a) Mật độ spin (b) Thể tích điện phân tử

**Hình 8. Mật độ spin và thể tích điện phân tử của cation gốc tự do quercetin**

Thế ion hóa của các gốc tự do quercetin bền được tính toán và trình bày trong Hình 9. Nhìn chung, các giá trị IE<sub>2</sub> của chúng thay đổi không đáng kể so với quercetin. Radical 3-O có năng lượng ion hóa giảm, trong khi đó Radical 3'-O và 4'-O có năng lượng ion hóa tăng lên. Điều này có thể được giải thích bởi sự phụ thuộc của năng lượng ion hóa vào độ bền của cation được tạo thành. Với Radical 3-O, cation hình thành có điện tích dương được phân tán tốt hơn trên khung cấu trúc. Sự phân tán này đã làm giảm năng lượng ion hóa. Ngược lại, tại các vị trí 3'-O và 4'-O, cation có sự phân tán điện tích kém hơn, dẫn đến tăng năng lượng ion hóa.



**Hình 9. Năng lượng ion hóa (IE<sub>2</sub>, kcal/mol) của các gốc tự do quercetin trong phase khí, nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

3.3. Nhiệt động học và động học của quá trình trung hòa gốc tự do

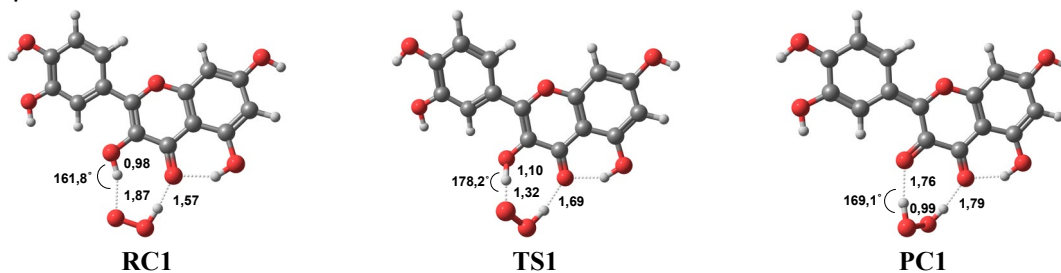
Các tham số nhiệt động và hoạt tính hóa học giúp đánh giá nhanh chóng một lượng lớn các hợp chất kháng oxy hóa tiềm năng, giúp chúng ta có cái nhìn tổng quan về cơ chế khác nhau. Tuy nhiên, để có nhiều thông tin hơn, đặc biệt là sự cạnh tranh giữa các cơ chế kháng oxy hóa, các tính toán động học cần được thực hiện. Bên cạnh đó, một trong những

yêu cầu cho một chất kháng oxy hóa tốt là có tốc độ bắt giữ gốc tự do nhanh, ngăn cản gốc tự do phá hủy các phân tử sinh học. Nhằm đánh giá động học của phản ứng bắt gốc tự do  $\text{HOO}^\bullet$  của quercetin, các tham số động học được tính toán tại 298,15K trong nước và pentyl ethanoate sử dụng lý thuyết trạng thái chuyển tiếp (TST) và chuyển điện tử của Marcus.

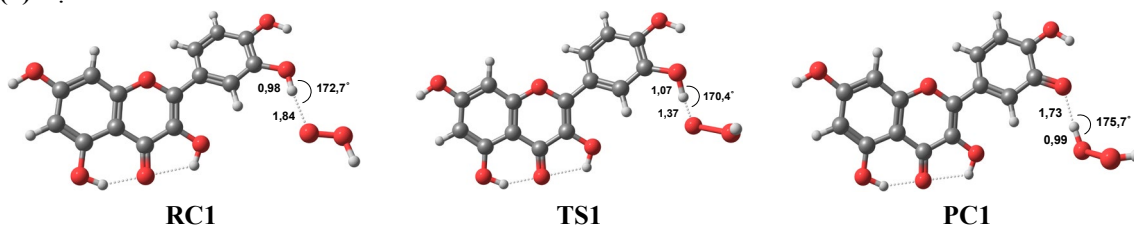
Một cách tổng quát, phản ứng giữa quercetin với hydroperoxyl theo cơ chế chuyển nguyên tử hydrogen HAT trải qua ba bước cơ bản:

- (1) Hình thành trạng thái phức hợp tác chất RC;
- (2) Chuyển nguyên tử hydrogen từ quercetin sang  $\text{HOO}^\bullet$  thông qua trạng thái chuyển tiếp TS;
- (3) Hình thành trạng thái phức hợp của sản phẩm PC.

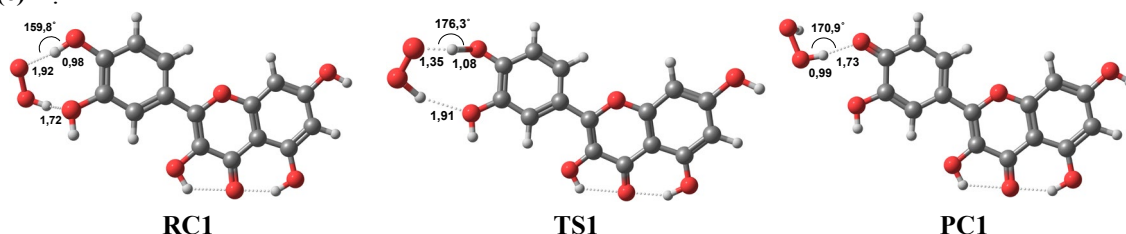
(a) Vị trí 3-O-H



(b) Vị trí 3'-O-H



(c) Vị trí 4'-O-H



**Hình 10.** Các cấu trúc tối ưu của phức hợp tác chất RC1, trạng thái chuyển tiếp TS1 và phức hợp sản phẩm PC1 của phản ứng HAT giữa quercetin với  $\text{HOO}^\bullet$  tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)

(Ghi chú: Đơn vị khoảng cách là Angstrom Å)

Cấu trúc tối ưu của trạng thái chuyển tiếp TS theo cơ chế HAT giữa quercetin và  $\text{HOO}^\bullet$  được minh họa trên Hình 10. Tất cả các phản ứng HAT đều trải qua hai trạng thái trung gian bao gồm phức hợp tác chất (RC) và phức hợp sản phẩm (PC), với một trạng thái chuyển tiếp (TS) trước khi tạo thành hai sản phẩm riêng biệt. Quá trình chuyển nguyên tử hydrogen bắt đầu với sự tác kích của  $\text{HOO}^\bullet$  vào vị trí cho hydrogen khả dĩ của quercetin, hình thành liên kết hydrogen giữa quercetin với  $\text{HOO}^\bullet$  (RC). Độ dài liên kết hydrogen trong phức hợp tác chất RC dao động từ 1,84 đến 1,92 Å. Bên cạnh đó, nguyên

tử hydrogen của  $\text{HOO}^\bullet$  có thể hình thành thêm liên kết hydrogen thứ hai với quercetin, như ở các cấu trúc RC – 3-OH và RC – 4'-OH, góp phần làm bền vững hệ phức hợp tác chất. Tiếp theo, phản ứng tiến đến trạng thái chuyển tiếp (TS), khi đó liên kết O-H của quercetin kéo dài, dao động trong khoảng 1,07 đến 1,10 Å (so với độ dài trung bình 0,98 Å của liên kết O-H), trong khi liên kết hydrogen  $\text{H}\cdots\text{OOH}$  ngắn lại, dao động từ 1,26 đến 1,37 Å. Góc liên kết  $\text{O}(\text{OOH})\text{-H-O}(\text{H}_5\text{QE})$  trong trạng thái chuyển tiếp TS gần như thẳng hàng, dao động từ 170,4 đến 178,2°. Đặc biệt, tất cả trạng thái chuyển tiếp đều có

một tần số dao động âm, xác nhận tính chất của TS. Quá trình chuyển nguyên tử hydrogen sang nguyên tử oxygen của HOO• dẫn đến sự hình thành cầu tử mới hydrogen peroxide, nhưng vẫn tồn tại ở dạng phức hợp sản phẩm (PC). Sau đó, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> và sản phẩm trung gian gốc tự do quercetin tách ra thành các sản phẩm riêng biệt

Kết quả ở Bảng 5 cho thấy, trong môi trường nước, cơ chế HAT xảy ra với năng lượng hoạt hóa

**Bảng 5. Enthalpy phản ứng ( $\Delta_r H^0$ , kcal/mol), năng lượng Gibbs phản ứng ( $\Delta_r G^0$ , kcal/mol), năng lượng Gibbs hoạt hóa ( $\Delta_r G^\ddagger$ , kcal/mol), năng lượng tái tổ hợp ( $\lambda$ , kcal/mol), hằng số tốc độ nhiệt ( $k_T$ , M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>), hằng số tốc độ khuếch tán ( $k_D$ , M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>), hằng số tốc độ biểu kiến ( $k_{app}$ , M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) và tỷ lệ phản ứng ( $\Gamma$ , %) tại 298,15K cho các cơ chế HAT và SET của quercetin với gốc tự do HOO• trong nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

Vị trí	$\Delta_r H^0$	$\Delta_r G^0$	$\Delta_r G^\ddagger$	$\lambda$	$k_T$	$k_D$	$k_{app}$	$\Gamma$
<b>HAT</b> Môi trường nước								
3-OH	-8,61	-9,88	12,87	-	$5,50 \times 10^5$	$8,54 \times 10^9$	$5,50 \times 10^5$	76,92
3'-OH	-6,49	-6,77	14,96	-	$1,00 \times 10^5$	$8,54 \times 10^9$	$1,00 \times 10^5$	13,99
4'-OH	-9,27	-9,87	14,98	-	$6,50 \times 10^4$	$8,54 \times 10^9$	$6,50 \times 10^4$	9,09
<b>SET</b>	20,89	20,56	20,76	16,8	$3,73 \times 10^{-3}$	$8,54 \times 10^9$	$3,73 \times 10^{-3}$	0,00
<b>HAT</b> Pentyl ethanoate								
3-OH	-4,20	-6,95	11,58	-	$5,21 \times 10^6$	$9,13 \times 10^9$	$2,10 \times 10^6$	64,60
3'-OH	-6,26	-6,26	12,31	-	$1,10 \times 10^6$	$9,13 \times 10^9$	$1,10 \times 10^6$	33,83
4'-OH	-8,28	-10,44	14,82	-	$5,10 \times 10^4$	$9,13 \times 10^9$	$5,10 \times 10^4$	1,57
<b>SET</b>	63,04	61,53	96,97	15,2	$5,05 \times 10^{-59}$	$9,13 \times 10^9$	$5,05 \times 10^{-59}$	0,00

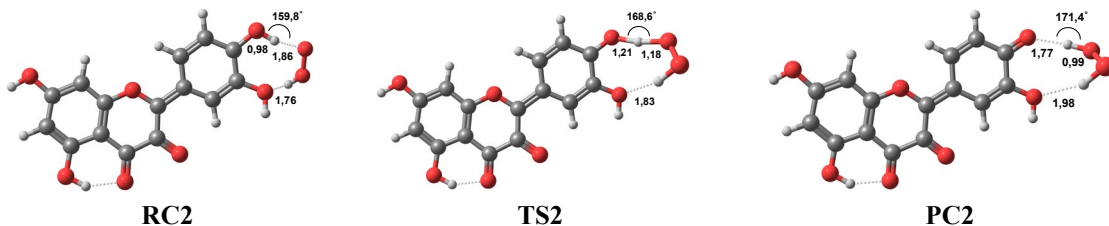
Trong môi trường kém phân cực như pentyl ethanoate, mặc dù giá trị năng lượng hoạt hóa  $\Delta_r G^\ddagger$  và năng lượng tự do Gibbs phản ứng không có chênh lệch đáng kể so với trong môi trường nước, nhưng về mặt động học, hằng số tốc độ biểu kiến  $k_{app}$  lại có giá trị lớn hơn trong nước, dao động trong khoảng từ  $5,10 \times 10^4$  đến  $2,10 \times 10^6$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>. Điều này chỉ ra rằng trong môi trường kém phân cực như pentyl ethanoate, sự chuyển nguyên tử hydrogen xảy ra dễ dàng hơn và có tốc độ cao hơn so với trong nước. Đối với cơ chế chuyển đơn điện tử SET, giá trị năng lượng Gibbs phản ứng ( $\Delta_r G^0$ ) và năng lượng hoạt hóa ( $\Delta_r G^\ddagger$ ) của bước chuyển điện tử đều dương, lần lượt là 20,56 và 20,76 kcal/mol. Điều này cho thấy việc tách một điện tử từ một phân tử trung hòa như quercetin khó khăn hơn so với từ anion, dẫn đến hằng số tốc độ biểu kiến  $k_{app}$  rất thấp, chỉ đạt  $3,73 \times 10^{-3}$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> ( $\Gamma$  0,00%). Như vậy, cơ chế SET không thuận lợi trong môi trường nước cả về mặt nhiệt động lực học lẫn động học. Trong dung môi PEA, giá trị năng lượng Gibbs phản ứng tăng lên 61,53 kcal/mol và năng lượng hoạt hóa  $\Delta_r G^\ddagger$  cũng tăng lên 96,97 kcal/mol. Điều này chỉ ra rằng sự chuyển điện tử để hình thành gốc tự do cation là rất không thuận lợi trong môi trường kém phân cực.

( $\Delta_r G^\ddagger$ ) dao động từ 12,87 đến 14,98 kcal/mol. Hằng số tốc độ biểu kiến ( $k_{app}$ ) của phản ứng HAT dao động từ  $6,50 \times 10^4$  đến  $5,50 \times 10^5$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>, tương ứng tại hai vị trí 4'-OH và 3-OH. Các phản ứng đều tự diễn với năng lượng tự do Gibbs phản ứng ( $\Delta_r G^0$ ) âm và đều nhỏ hơn -6 kcal/mol. Do đó, cơ chế HAT tại các vị trí 3-OH, 3'-OH và 4'-OH là thuận lợi cả về nhiệt động học lẫn động học, trong đó vị trí 3-OH chiếm ưu thế ( $\Gamma$  76,92%).

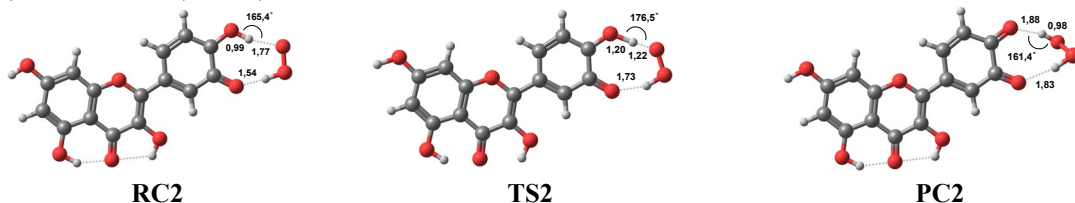
Trong PEA, gốc tự do cation không được ổn định vì điện tích dương không được solvate hóa tốt. Sự vắng mặt của quá trình solvate hóa trong PEA là nguyên nhân khiến trạng thái chuyển tiếp hình thành gốc tự do cation cần phải cung cấp năng lượng rất lớn, dẫn đến năng lượng hoạt hóa cao và hằng số tốc độ biểu kiến  $k_{app}$  rất thấp chỉ đạt  $5,05 \times 10^{-59}$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>.

Tiếp theo, các tham số nhiệt động học và động học của quá trình trung hòa hydroperoxyl lần thứ hai của quercetin được khảo sát và trình bày trong Bảng 6. Về mặt nhiệt động học, quá trình chuyển nguyên tử hydrogen thứ hai có năng lượng Gibbs phản ứng âm hơn lần thứ nhất, cho thấy việc hình thành các sản phẩm quinone từ gốc tự do trung gian là thuận lợi và tự diễn biến. Trong khi đó, về mặt động học, các trạng thái chuyển tiếp của quá trình chuyển nguyên tử hydrogen lần thứ hai lại yêu cầu cung cấp mức năng lượng cao hơn để đạt được trạng thái này, năng lượng Gibbs hoạt hóa dao động từ 19,38 đến 20,12 kcal/mol. Hệ quả là hằng số tốc độ  $k_{app}$  thấp hơn bước phản ứng thứ nhất, thay đổi từ  $1,10 \times 10^{-2}$  đến  $3,83 \times 10^{-2}$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>. Điều này thể hiện một nghịch lý giữa khía cạnh nhiệt động học và động học, ở bước thứ hai này có năng lượng phản ứng âm nhưng tốc độ thấp do rào cản động học cao.

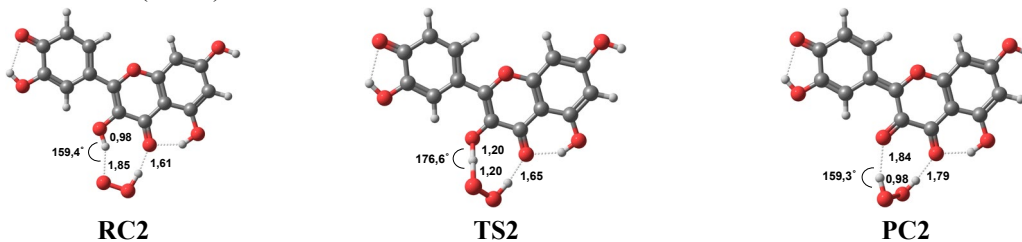
(a) Radical 3-O (4'-OH)



(b) Radical 3'-O (4'-OH)



(c) Radical 4'-O (3-OH)



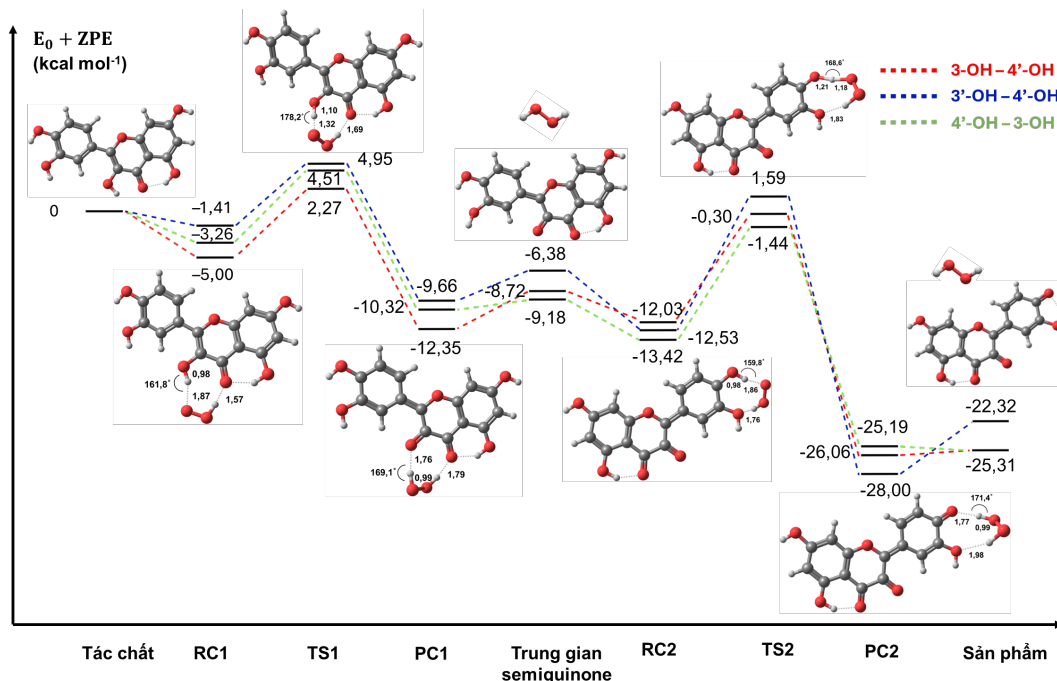
Hình 11. Cấu trúc tối ưu trạng của phức hợp tác chất RC2, trạng thái chuyển tiếp TS2 và phức hợp sản phẩm PC2 của phản ứng HAT giữa các radical quercetin với HOO<sup>•</sup> tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)

(Ghi chú: Đơn vị khoảng cách là Angstrom Å)

Bảng 6. Enthalpy phản ứng ( $\Delta_r H^0$ , kcal/mol), năng lượng Gibbs phản ứng ( $\Delta_r G^0$ , kcal/mol), năng lượng Gibbs hoạt hóa ( $\Delta_r G^\ddagger$ , kcal/mol), năng lượng tái tổ hợp ( $\lambda$ , kcal/mol), hằng số tốc độ nhiệt ( $k_T$ , M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>), hằng số tốc độ khuếch tán ( $k_D$ , M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) và hằng số tốc độ biểu kiến ( $k_{app}$ , M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) tại 298,15K cho các cơ chế HAT và SET của các gốc tự do quercetin với gốc tự do HOO<sup>•</sup> trong nước và pentyl ethanoate tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)

Cấu tử (Vị trí)	$\Delta_r H^0$	$\Delta_r G^0$	$\Delta_r G^\ddagger$	$\lambda$	$k_T$	$k_D$	$k_{app}$
<b>HAT</b> Môi trường nước							
Radical 3-O (4'-OH)	-16,57	-16,19	20,12	-	$1,10 \times 10^{-2}$	$8,60 \times 10^9$	$1,10 \times 10^{-2}$
Radical 3'-O (4'-OH)	-15,70	-16,05	22,01	-	$4,58 \times 10^{-4}$	$8,49 \times 10^9$	$4,58 \times 10^{-4}$
Radical 4'-O (3-OH)	-15,91	-16,19	19,38	-	$3,83 \times 10^{-2}$	$8,36 \times 10^9$	$3,83 \times 10^{-2}$
<b>SET</b>							
Radical 3-O	15,31	17,72	18,97	29,9	$7,74 \times 10^{-2}$	$8,60 \times 10^9$	$7,74 \times 10^{-2}$
Radical 3'-O	25,40	25,72	25,76	27,9	$8,13 \times 10^{-7}$	$8,49 \times 10^9$	$8,13 \times 10^{-7}$
Radical 4'-O	21,20	22,11	22,27	26,2	$2,93 \times 10^{-4}$	$8,36 \times 10^9$	$2,93 \times 10^{-4}$
<b>HAT</b> Pentyl ethanoate							
Radical 3-O (4'-OH)	-17,15	-16,85	19,68	-	$2,34 \times 10^{-2}$	$8,92 \times 10^9$	$2,34 \times 10^{-2}$
Radical 3'-O (4'-OH)	-12,39	-14,43	15,28	-	$3,88 \times 10^1$	$8,83 \times 10^9$	$3,88 \times 10^1$
Radical 4'-O (3-OH)	-13,07	-13,36	13,90	-	$4,02 \times 10^2$	$8,66 \times 10^9$	$4,02 \times 10^2$
<b>SET</b>							

Cấu tử (Vị trí)	$\Delta_r H^0$	$\Delta_r G^0$	$\Delta_r G^\ddagger$	$\lambda$	$k_T$	$k_D$	$k_{app}$
Radical 3-O	55,95	59,20	67,33	28,7	$2,71 \times 10^{-37}$	$8,60 \times 10^9$	$2,71 \times 10^{-37}$
Radical 3'-O	69,33	68,74	85,02	26,9	$2,91 \times 10^{-50}$	$8,49 \times 10^9$	$2,91 \times 10^{-50}$
Radical 4'-O	62,61	65,20	77,95	27,7	$4,44 \times 10^{-45}$	$8,36 \times 10^9$	$4,44 \times 10^{-45}$



**Hình 12. Bề mặt thế năng (PES) của phản ứng trung hòa gốc tự do HOO• bởi quercetin tại mức lý thuyết B3LYP/6-311++G(d,p)**

(Ghi chú: Các cấu trúc theo con đường 3-OH, 4'-OH được minh họa trên hình)

Quan sát trên có thể được lý giải dựa trên lý thuyết Marcus mở rộng cho các phản ứng chuyển ghép cặp proton – điện tử (Hammes-Schiffer & Stuchebrukhov, 2010). Trong bước trung hòa hydroperoxyl thứ hai, quá trình chuyển nguyên tử hydrogen (HAT) không còn thuần túy là sự tách hydrogen, mà có xu hướng diễn ra đồng thời cả sự chuyển proton và chuyển điện tử. Theo lý thuyết Marcus, năng lượng hoạt hóa không chỉ phụ thuộc vào độ thuận lợi nhiệt động mà còn bị chi phối mạnh bởi năng lượng tái tổ hợp. Khi phản ứng trở nên quá tỏa nhiệt, hệ có thể rơi vào vùng nghịch đảo Marcus, khi đó năng lượng hoạt hóa lại tăng thay vì giảm (Grampp, 1993). Đối với cơ chế chuyển đơn điện tử SET ở lần trung hòa gốc tự do thứ hai, kết quả được ghi nhận tương tự như ở lần thứ nhất. Năng lượng Gibbs phản ứng và năng lượng Gibbs hoạt hóa trong môi trường nước đều dương, cho thấy phản ứng đều bất lợi về mặt nhiệt động học lẫn động học. Khi chuyển sang dung môi kém phân cực như PEA, thì

hai đại lượng trên trở nên dương hơn do quá trình solvate hóa các cấu tử giảm.

Tiến trình phản ứng trung hòa gốc tự do HOO• của quercetin được mô tả trong Hình 12. Đầu tiên, khi HOO• tác kích vào nhóm -OH của quercetin, chúng hình thành phức hệ tác chất nhờ các liên kết hydrogen liên phân tử, làm cho năng lượng của hệ giảm xuống. Từ trạng thái này, năng lượng hệ bắt đầu tăng dần và đạt tới trạng thái chuyển tiếp (TS), tại đó nguyên tử hydrogen dao động giữa hai nguyên tử oxygen của nhóm phenolic -OH và gốc HOO•. Sau khi vượt qua hàng rào năng lượng này, hệ đi xuống vùng năng lượng thấp hơn, hình thành phức hợp sản phẩm. Trong phức hợp này, phân tử hydrogen peroxide vẫn còn liên kết với gốc tự do quercetin trung gian bằng liên kết hydrogen. Cuối cùng, khi hai phân tử tách ra làm năng lượng của hệ tăng nhẹ do mất tương tác liên kết hydrogen. Ở lần phản ứng với gốc tự do HOO• thứ hai, quá trình diễn ra theo con đường tương tự như lần đầu tiên, từ hình thành phức hợp tác chất, sau đó là trạng thái chuyển

tiếp, tiếp đến là phức hợp sản phẩm và cuối cùng là sản phẩm riêng biệt. Tuy nhiên, so với lần thứ nhất, quá trình chuyển nguyên tử hydrogen lần thứ hai diễn ra khó khăn hơn, cần năng lượng hoạt hóa cao hơn. Mặc dù vậy, về mặt nhiệt động học, phản ứng thứ hai lại thuận lợi hơn vì sản phẩm cuối cùng có độ bền cao hơn. Trong những con đường phản ứng được khảo sát, quá trình tách H ở nhóm 3-OH trước nhóm 4'-OH (3-OH, 4'-OH) được đánh giá là thuận lợi nhất.

#### 4. KẾT LUẬN

Lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) ở mức B3LYP/6-311++G(d,p) được sử dụng trong nghiên cứu đã làm sáng tỏ hoạt tính kháng oxy hóa vượt trội của quercetin trong cả môi trường phân cực và kém phân cực. Các phân tích orbital phân tử biên, cũng như đánh giá các tham số nhiệt động và động học cho thấy cơ chế chuyển nguyên tử hydrogen (HAT) đóng vai trò chủ đạo trong quá trình trung hòa gốc

tự do, hình thành các sản phẩm kháng oxy hóa quinone bên qua hai bước. Ở bước đầu tiên, có 3 vị trí nhóm -OH cho hydrogen thuận lợi là 3-OH, 3'-OH và 4'-OH để hình thành các gốc tự do trung gian. Bước tiếp theo, các gốc tự do trung gian này tiếp tục tách hydrogen lần thứ hai tại các vị trí 3-OH hoặc 4'-OH để tạo thành hai sản phẩm chính là *para*-quinone và *ortho*-quinone. Ngược lại, cơ chế chuyển điện tử đơn lẻ (SET) cho thấy kém hiệu quả hơn so với cơ chế HAT với năng lượng Gibbs phản ứng khá dương và hằng số tốc độ  $k_{app}$  rất thấp. Những kết quả này cung cấp cơ sở lý thuyết quan trọng để hiểu rõ hơn về cơ chế kháng oxy hóa của quercetin, đồng thời gợi mở tìm năng ứng dụng trong phát triển các chất kháng oxy hiệu quả.

#### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Cần Thơ, mã số: TSV2025-35.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Andrés Juan, C., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). Superoxide Anion Chemistry-Its Role at the Core of the Innate Immunity. *Int J Mol Sci*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/ijms24031841>
- Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Andrés Juan, C., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2023). Superoxide Anion Chemistry—Its Role at the Core of the Innate Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 1841. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/1841>
- Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapanoğlu, E. (2016). Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based Assays. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(5), 997-1027. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04739>
- Bartmess, J. (1994). Thermodynamics of the Electron and the Proton. *The Journal of Physical Chemistry*, 98. <https://doi.org/10.1021/j100076a029>
- Bielski, B. H. J., Cabelli, D. E., Arudi, R. L., & Ross, A. B. (1985). Reactivity of HO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub><sup>-</sup> Radicals in Aqueous Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 14(4), 1041-1100. <https://doi.org/10.1063/1.555739>
- Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol*, 585(2-3), 325-337. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.03.008>
- Boulebd, H. (2020). Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1201, 127210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127210>
- Collins, F. C., & Kimball, G. E. (1949). Diffusion-controlled reaction rates. *Journal of Colloid Science*, 4(4), 425-437. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0095-8522\(49\)90023-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0095-8522(49)90023-9)
- Chandimali, N., Bak, S. G., Park, E. H., Lim, H.-J., Won, Y.-S., Kim, E.-K., Park, S.-I., & Lee, S. J. (2025). Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discovery*, 11(1), 19. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02278-8>
- Chermette, H. (1999). Chemical reactivity indexes in density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, 20(1), 129-154. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A)
- Das, K., Khan, A., Gowthami, V., Sharma, V., & Yahya, S. (2020). Mitigation of dermal auto immune disease through combined action of natural constituents: An advantageous over allopathic medicines. *Annals of Phytomedicine: An International Journal*, 9. <https://doi.org/10.21276/ap.2020.9.1.21>
- Dzib, E., Cabellos, J. L., Ortíz-Chi, F., Pan, S., Galano, A., & Merino, G. (2019). Eyringpy: A program for computing rate constants in the gas

- phase and in solution. *International Journal of Quantum Chemistry*, 119(2), e25686. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/qua.25686>
- Eckart, C. (1930). The Penetration of a Potential Barrier by Electrons. *Physical Review*, 35(11), 1303-1309. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.35.1303>
- Einstein, A. (1905). Zur Elektrodynamik bewegter Körper. *Annalen der Physik*, 322(10), 891-921. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/andp.19053221004>
- Eyring, H. (1935). The Activated Complex in Chemical Reactions. *The Journal of Chemical Physics*, 3(2), 107-115. <https://doi.org/10.1063/1.1749604>
- Farrokhnia, M. (2020). Density Functional Theory Studies on the Antioxidant Mechanism and Electronic Properties of Some Bioactive Marine Meroterpenoids: Sargahydroquionic Acid and Sargachromanol. *ACS Omega*, 5(32), 20382-20390. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02354>
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G.,... & Fox, D. J. (2016). *Gaussian 16 Rev. C.01*. In
- Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: Application to the assessment of primary antioxidant activity. *Journal of Computational Chemistry*, 34(28), 2430-2445. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcc.23409>
- Grampp, G. (1993). The Marcus Inverted Region from Theory to Experiment. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 32(5), 691-693. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.199306911>
- Gulcin, İ. (2025). Antioxidants: a comprehensive review. *Archives of Toxicology*, 99(5), 1893-1997. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-03997-2>
- Guo, Y., & Amorati, R. (2022). The Underrecognized Role of the Hydroperoxyl (HOO•) Radical in Chain Propagation of Lipids and its Implication in Antioxidant Activity. In C. Bravo-Diaz (Ed.), *Lipid Oxidation in Food and Biological Systems: A Physical Chemistry Perspective* (pp. 115-132). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-87222-9\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-87222-9_5)
- Hammes-Schiffer, S., & Stuchebrukhov, A. A. (2010). Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions. *Chemical Reviews*, 110(12), 6939-6960. <https://doi.org/10.1021/cr1001436>
- Houldsworth, A. (2024). Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants. *Brain Communications*, 6(1), fcad356. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad356>
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499-2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- Juan, C. A., Pérez de la Lastra, J. M., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2021). The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4642. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4642>
- Justino, G. C., & Vieira, A. J. S. C. (2010). Antioxidant mechanisms of Quercetin and Myricetin in the gas phase and in solution – a comparison and validation of semi-empirical methods. *Journal of Molecular Modeling*, 16(5), 863-876. <https://doi.org/10.1007/s00894-009-0583-1>
- Li, H., Zeng, Y., Zi, J., Hu, Y., Ma, G., Wang, X., Shan, S., Cheng, G., & Xiong, J. (2024). Dietary Flavonoids Consumption and Health: An Umbrella Review. *Mol Nutr Food Res*, 68(12), e2300727. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300727>
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*, 4(8), 118-126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Marcus, R. A. (1993). Electron transfer reactions in chemistry. Theory and experiment. *Reviews of Modern Physics*, 65(3), 599-610. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.599>
- Marković, Z., Milenković, D., Đorović Jovanović, J., & Svetlana, J. (2013). Solvation enthalpies of the proton and electron in polar and non-polar solvents. *Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics*, 7, 1-9.
- Möller, M. N., Cuevasanta, E., Orrico, F., Lopez, A. C., Thomson, L., & Denicola, A. (2019). Diffusion and Transport of Reactive Species Across Cell Membranes. In A. Trostchansky & H. Rubbo (Eds.), *Bioactive Lipids in Health and Disease* (pp. 3-19). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11488-6_1)
- Murakami, Y., Kawata, A., Ito, S., Katayama, T., & Fujisawa, S. (2015). Radical-scavenging and Anti-inflammatory Activity of Quercetin and Related Compounds and Their Combinations

- Against RAW264.7 Cells Stimulated with *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae. Relationships between Anti-inflammatory Activity and Quantum Chemical Parameters. *In Vivo*, 29(6), 701-710.
- Obot, I. B., Macdonald, D. D., & Gasem, Z. M. (2015). Density functional theory (DFT) as a powerful tool for designing new organic corrosion inhibitors. Part 1: An overview. *Corrosion Science*, 99, 1-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.corsci.2015.01.037>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev*, 2(5), 270-278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>
- Parker, V. D. (1992). Homolytic bond (H-A) dissociation free energies in solution. Applications of the standard potential of the (H<sup>+</sup>/H<sub>2</sub>) couple. *Journal of the American Chemical Society*, 114(19), 7458-7462. <https://doi.org/10.1021/ja00045a018>
- Parr, R. G., Szentpály, L. v., & Liu, S. (1999). Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>
- Pooja, G., Shweta, S., & Patel, P. (2025). Oxidative stress and free radicals in disease pathogenesis: a review. *Discover Medicine*, 2(1), 104. <https://doi.org/10.1007/s44337-025-00303-y>
- Rimarčík, J., Lukeš, V., Klein, E., & Ilčin, M. (2010). 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), 25-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.theochem.2010.04.002>
- Rohman, R., Nath, R., & Kar, R. (2023). Revisiting the hydrogen atom transfer reactions through a simple and accurate theoretical model: Role of hydrogen bond energy in polyphenolic antioxidants. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1223, 114097. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comptc.2023.114097>
- Sachdev, S., Ansari, S. A., & Ansari, M. I. (2023). Reactive Oxygen Species (ROS): An Introduction. In S. Sachdev, S. A. Ansari, & M. I. Ansari (Eds.), *Reactive Oxygen Species in Plants: The Right Balance* (pp. 1-22). Springer Nature Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-19-9884-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-19-9884-3_1)
- Saeidian, H., Bakhtiari, A., Mirjafary, Z., & Larijani, K. (2024). DFT investigation of physicochemical and antioxidant properties of fluorinated flavones. *Structural Chemistry*, 35(4), 1199-1213. <https://doi.org/10.1007/s11224-023-02258-1>
- Schieber, M., & Chandel, Navdeep S. (2014). ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. *Current Biology*, 24(10), R453-R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- Skyner, R. E., McDonagh, J. L., Groom, C. R., van Mourik, T., & Mitchell, J. B. O. (2015). A review of methods for the calculation of solution free energies and the modelling of systems in solution [10.1039/C5CP00288E]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17(9), 6174-6191. <https://doi.org/10.1039/C5CP00288E>
- Stokes, G. G. (2009). *Mathematical and Physical Papers* (Vol. 5). Cambridge University Press. <https://doi.org/DOI:10.1017/CBO9780511702297> (1905)
- Tošović, J., & Marković, S. (2017). Reproduction and interpretation of the UV-vis spectra of some flavonoids. *Chemical Papers*, 71(3), 543-552. <https://doi.org/10.1007/s11696-016-0002-x>
- Trouillas, P., Marsal, P., Siri, D., Lazzaroni, R., & Duroux, J.-L. (2006). A DFT study of the reactivity of OH groups in quercetin and taxifolin antioxidants: The specificity of the 3-OH site. *Food Chemistry*, 97(4), 679-688. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.05.042>
- Truhlar, D. G., Hase, W. L., & Hynes, J. T. (1983). Current status of transition-state theory. *The Journal of Physical Chemistry*, 87(15), 2664-2682. <https://doi.org/10.1021/j100238a003>
- Truong, D. H., Ngo, T. C., Nhung, N. T. A., Quang, D. T., Nguyen, T. L. A., Khiri, D., Taamalli, S., Louis, F., El Bakali, A., & Dao, D. Q. (2022). New insights into the competition between antioxidant activities and pro-oxidant risks of rosmarinic acid [10.1039/D1RA07599C]. *RSC Advances*, 12(3), 1499-1514. <https://doi.org/10.1039/D1RA07599C>
- Wright, J. S., Johnson, E. R., & DiLabio, G. A. (2001). Predicting the Activity of Phenolic Antioxidants: Theoretical Method, Analysis of Substituent Effects, and Application to Major Families of Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 123(6), 1173-1183. <https://doi.org/10.1021/ja002455u>
- Xu, D., Hu, M. J., Wang, Y. Q., & Cui, Y. L. (2019). Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*, 24(6). <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>

Zhang, N., Wu, Y., Qiao, M., Yuan, W., Li, X., Wang, X., Sheng, J., & Zi, C. (2022). Structure-antioxidant activity relationships of dendrocandins analogues determined using density functional theory. *Struct Chem*, 33(3), 795-805.  
<https://doi.org/10.1007/s11224-022-01895-2>

Zheng, Y.-Z., Deng, G., Liang, Q., Chen, D.-F., Guo, R., & Lai, R.-C. (2017). Antioxidant Activity of Quercetin and Its Glucosides from Propolis: A Theoretical Study. *Scientific Reports*, 7(1), 7543.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-08024-8>