

CONTRIBUCIÓN DIFERENCIAL DE LOS DISTINTOS CONFÓRMEROS DE ISÓMEROS Z DE $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -FENILFLAVANOS SUSTITUIDOS SEGÚN R = H, OH Y OCH₃ Y CORRIMIENTOS QUÍMICOS EN ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Erika Natalia Bentz^a, Rosana María Lobayan^{a,b*}

^aFacultad de Ingeniería, Universidad de la Cuenca del Plata, Lavalle 50, 3400 Corrientes, Argentina

^bDepartamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Avda. Libertad 5300, 3400 Corrientes, Argentina.

*Autor a quien dirigir la correspondencia: rlobayan@arnet.com.ar

Resumen

Antioxidantes naturales como las proantocianidinas simples y diméricas de tipo A, catequinas y taninos condensados incluyen la interesante estructura de un $(2 \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -4-fenilflavano. En la búsqueda de nuevos antioxidantes hemos seleccionado dicha estructura con el objeto de profundizar en el conocimiento de la base molecular del proceso de captación de radicales libres e interrupción de la cadena de propagación radicalaria en los procesos que llevan a la condición de estrés oxidativo. El interés de estos compuestos orgánicos radica en que una de sus aplicaciones más importantes es la de estabilizar suspensiones, lo cual es de utilidad en el campo de los alimentos fundamentalmente en la elaboración de jugos cítricos. Este trabajo se basa en resultados previos y presenta el cálculo de la contribución diferencial de los distintos conformeros a temperatura ambiente, de todas las barreras rotacionales a nivel ab-initio B3LYP/6-31G** y de los corrimientos químicos en los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) al mismo nivel; valores que son comparados con determinaciones experimentales. Nuestros resultados muestran el rol clave que juegan las interacciones hiperconjugativas en los efectos inducidos por sustitución en $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos.

Palabras claves: $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos; proantocianidinas; teoría del funcional de la densidad; corrimientos químicos de RMN

Introducción

La familia de los flavonoides, incluyendo flavanonas, dihidroflavonoles, flavones, flavonoles, isoflavonas y catequinas, han sido identificadas como la principal fuente de antioxidantes en frutas, vegetales y bebidas [1-3]. En la búsqueda de nuevos antioxidantes la estructura de los flavanos ha llamado nuestra atención ya que es una subestructura presente en muchos productos naturales, entre ellos catequinas, proantocianidinas simples y diméricas y taninos condensados.

A pesar de su diversidad estructural, estos compuestos así como los restantes miembros de la gran familia de flavonoides, comparten la característica química común de poseer uno o más grupos fenólicos que operan como donadores de hidrógeno o electrones para inhibir a las especies reactivas del oxígeno (ROS), entre ellas el oxígeno singlete, el radical superóxido, los radicales peróxidos y los radicales hidroxilos [4-8].

Los antioxidantes protegen a las células frente a los efectos nocivos de las ROS. Un desequilibrio entre los antioxidantes y la producción de ROS da lugar a la condición denominada estrés oxidativo, la

cual ha sido vinculada al cáncer, el envejecimiento, la arterosclerosis, la lesión isquémica, inflamación, tumores y enfermedades neurodegenerativas [8-10].

Los (2→O→1'')-4-fenilflavano constituyen una interesante estructura la cual está integrada en proantocianidinas tipo A y han sido sintetizados como moléculas simples y diméricas con varios sustituyentes en sus anillos aromáticos [4].

Al día de hoy aún no se conoce la existencia de datos cristalográficos de la proantocianidinas tipo A y los estudios teóricos de sus propiedades electrónicas, estructurales y energéticas son escasos. Con anterioridad hemos reportado el estudio del espacio conformacional de 4-fenilflavanos sin sustituir y sustituido y de las interacciones enlazantes intramoleculares relacionadas con la estabilidad y reactividad de dichos compuestos [11-13]. La estereoquímica de estas moléculas también ha sido estudiada por nosotros. La principal subestructura de estos compuestos es un biciclo [3.1.3], el cual consta de dos anillos de seis miembros, C y E, constituyendo un benzo- γ -pirano unidos por un puente CH₂-3 donde los carbonos C-2 y C-4 son los átomos cabeza del puente (Fig. 1a). Este puente es un estereocentro que da origen a los isómeros *E* (*anti*)/*Z* (*syn*). La energía del isómero *E* es más alta que la de los isómeros *Z* debido a la repulsión estérica y la alta tensión que se genera en los anillos C y D [11]. Los isómeros *Z* tienen a los sustituyentes fenilo y H-4 dirigidos hacia el mismo lado del plano de la molécula.

El presente trabajo presenta una profundización del estudio del espacio conformacional de dichos (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavanos y se enfoca en el efecto de la sustitución sobre la distribución electrónica de los mismos.

Se calculan además parámetros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) los cuales se comparan con valores experimentales reportados con anterioridad [14]. También se analiza el efecto de los sustituyentes sobre estas determinaciones. Resultados previos nos permiten racionalizar las tendencias experimentales mediante interacciones hiperconjugativas.

Materiales y Métodos

Los conformeros de mínima energía fueron estudiados mediante la teoría del funcional de la densidad (DFT, Density Functional Theory) tal como se implementa en el paquete de programas Gaussian 03 [15] usando el funcional híbrido de tres parámetros de Becke combinado con el funcional de correlación de Lee-Yang-Parr [16, 17]. El conjunto base 6-31G ** se utilizó para todos los átomos en los procedimientos de optimización de las estructuras.

Las frecuencias armónicas vibracionales fueron calculadas al mismo nivel de teoría (B3LYP/6-31G **) para caracterizar a las estructuras como mínimos o puntos de ensilladura, y para evaluar la corrección de la energía en el punto cero (zero-point energy, ZPE) que fueron incluidas en los valores de energías relativas refinadas a nivel de teoría B3LYP/6-311++G**.

El tensor de apantallamiento magnético nuclear isotrópico de ¹³C de los conformeros de mínima energía fue calculado usando el método GIAO (Gauge Including Atomic Orbital) implementado en el paquete de programas G03 al nivel de teoría B3LYP/6-31G **. Las constantes de apantallamiento nuclear fueron expresadas como corrimientos químicos utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia.

Resultados y Discusión

Del estudio del espacio conformacional del (4 α →6'', 2 α →O→1'')-fenilflavano no sustituido (R=H) surgieron dos conformeros de menor energía, Z1 y Z2 (Fig. 1).

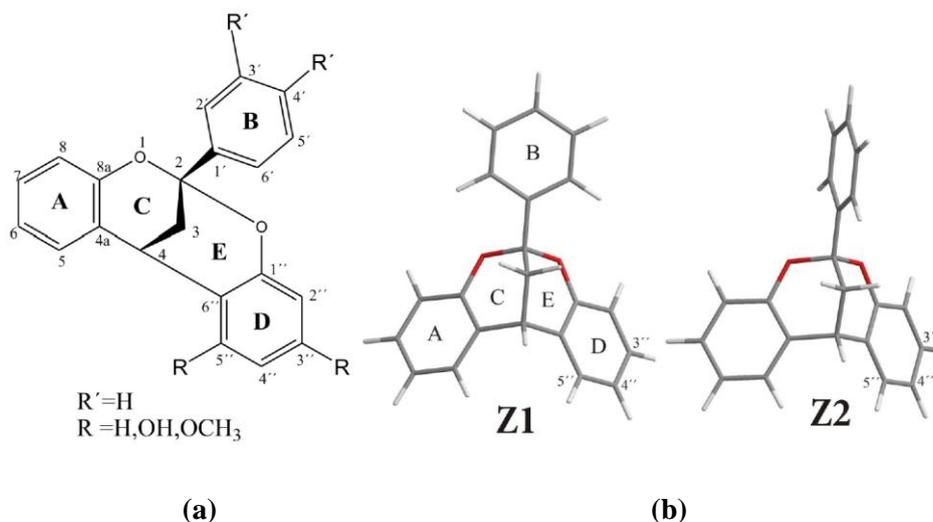


Figura 1. Estructuras de $(4\alpha\rightarrow 6'', 2\alpha\rightarrow O\rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R = H, OH, OCH_3$, (a). Geometría de los conformeros Z de $(4\alpha\rightarrow 6'', 2\alpha\rightarrow O\rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R' = R = H$ obtenidos al nivel de teoría B3LYP/6-31G**, (b).

El ángulo diedro C-3—C-2—C-1'—C-6' (orientación del anillo B) resultó de alrededor de 88° para un conjunto de estructuras a las que llamamos de tipo Z1 y de alrededor de 0° para un conjunto al que denominamos de tipo Z2 [11, 12].

Para los $(4\alpha\rightarrow 6'', 2\alpha\rightarrow O\rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos encontramos ocho conformeros para $R=OH$ y cuatro conformeros para $R = OCH_3$. Los subíndices "T" y "C" indican las configuraciones *anti* (*trans*) y *syn* (*cis*) de los enlaces H—O-3'' y H—O-5'' con respecto a los enlaces C-3''—C-4'' y C-5''—C-4'' respectivamente. Los valores promedios de los diedros H—O-3''—C-3''—C-4'' y H—O-5''—C-5''—C-4'' fueron aproximadamente de 180° (*anti*) o cercanos a 0° (*syn*). Los conformeros "CT" resultaron $0.63 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($1.25 \text{ kcal mol}^{-1}$) más estables que los "CC" para $R = OH$ ($R = OCH_3$) [12]. Encontramos que los conformeros Z1 fueron en promedio $1.88 \text{ kcal mol}^{-1}$ más estables que los tipo Z2.

En este trabajo presentamos el cálculo de las barreras rotacionales y las poblaciones relativas calculadas mediante un procedimiento de barrido totalmente relajado (Fig. 2).

Nuestros resultados indican que la rotación libre alrededor del enlace C-2—C-1' necesaria para los reordenamientos Z1-Z2 requieren alrededor de 2 kcal mol^{-1} . Este bajo valor de barrera sugiere la coexistencia de estas dos clases de conformeros. Sin embargo, la diferencia de energía entre los conformeros Z1 y Z2 conduce a poblaciones relativas del 0,1 al 3,0 % para los conformeros Z2 a 298 K. Para $R = OH$, 3,08%, 0,79%, 0,08% y 0,08% en Z2_{CT}, Z2_{CC}, Z2_{TC} y Z2_{TT}, respectivamente (72,58%, 19,03%, 2,23% y 2,12% para Z1_{CT}, Z1_{CC}, Z1_{TC} y Z1_{TT}, respectivamente). Para $R = OCH_3$, 3,10% y 0,68% en Z2_{CT} y Z2_{CC}, respectivamente (79,23% y 16,99%, para Z1_{CT}, Z1_{CC}, respectivamente).

Yendo de 0.0° a 360.0° con el ángulo diedro C-3—C-2—C-1'—C-6' (τ), en ambas especies [$(4\alpha\rightarrow 6'', 2\alpha\rightarrow O\rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R = OH$ y $R = OCH_3$] se encontraron dos estados de transición (TS), TS1 y TS2; para $R = OH$, a $-696829,47$ y $-696829,60 \text{ kcal mol}^{-1}$, caracterizados por ángulos de torsión de $149,5^\circ$ y $207,6^\circ$, respectivamente; para $R = OCH_3$, a $-746122,10$ y $-746122,19 \text{ kcal mol}^{-1}$, caracterizados por ángulos de torsión de $150,3^\circ$ y $208,5^\circ$, respectivamente. Estos resultados condujeron al hallazgo del conformero Z2_{CT} para $R = OCH_3$ el cual no había sido previamente detectado mediante una exploración del espacio conformacional utilizando Dinámica Molecular [12].

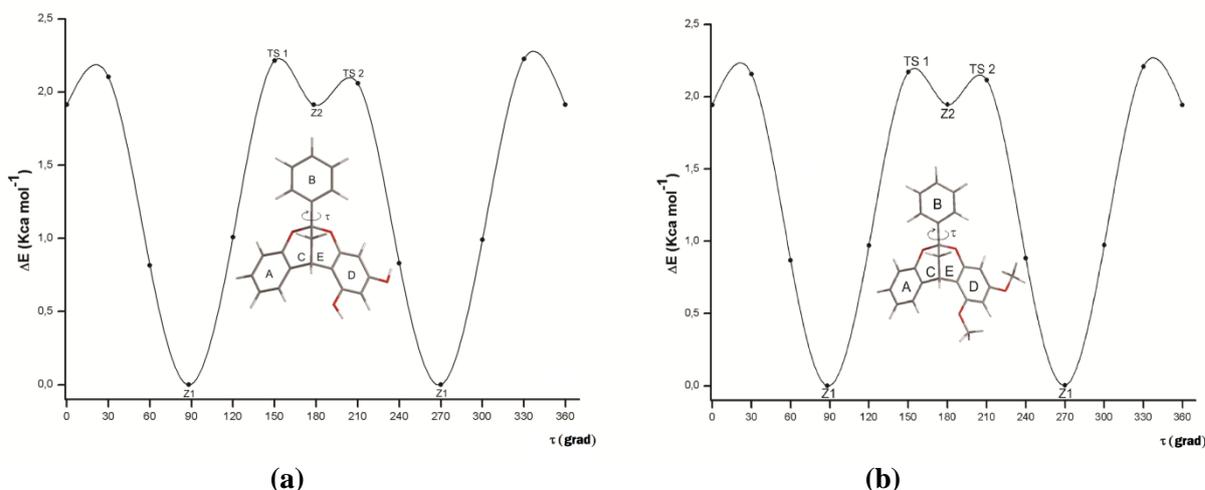


Figura 2: Barrido relajado correspondiente a la rotación alrededor del enlace C-2—C-1' involucrado en el reordenamiento Z1-Z2 de los $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R' = H$, $R = OH$ (a) and $R' = H$, $R = OCH_3$ (b) obtenidos al nivel de teoría B3LYP/6-31G**.

La rotación libre alrededor de los enlaces C-3''—O-3'' and C-5''—O-5'' involucrada en los reordenamientos CT-CC-TC-TT requirió alrededor de 3 kcal mol⁻¹, lo cual a 298 K también es una muy pequeña cantidad de energía.

Yendo de 180.0° a 540.0° con el ángulo diedro H-3''—O-3''—C-3''—C-4'' (τ_1), el cual relaciona a los conformeros CT y CC, se encontraron dos estados de transición. Para $R = OH$ uno de ellos a -696827,94 kcal mol⁻¹ y el otro a -696827,71 kcal mol⁻¹, caracterizados por ángulos diedros (τ_1) de 271,2° (TS1) y 449,0° (TS2). Para $R = OCH_3$ uno de ellos a -746121,25 kcal mol⁻¹ y el otro a -746121,06 kcal mol⁻¹, caracterizados por ángulos τ_1 de 274,9° (TS1) y 444,2° (TS2).

Yendo desde 0.0° a 360.0° con el ángulo diedro H-5''—O-5''—C-5''—C-4'' (τ_2), que relaciona a los conformeros CC y TC, se encontraron dos estados de transición. Uno de ellos a -696827,50 y el otro a -696828,26 kcal mol⁻¹, caracterizados por ángulos τ_2 de 96,3° (TS1) y 267,2° (TS2).

Yendo de 0.0° a 360.0° con el ángulo torsional H-3''—O-3''—C-3''—C-4'' (τ_1), que relaciona a los conformeros TC y TT, se encontraron dos estados de transición, uno de ellos a -696825,99 y el otro a -696825,78 kcal mol⁻¹, caracterizados por ángulos torsionales de 91,7° (TS1) y 268,7° (TS2).

Yendo de 180.0° a 540.0° con el ángulo torsional H-5''—O-5''—C-5''—C-4'' (τ_2) que relaciona a los conformeros TT y CT, se encontraron dos estados de transición, uno de ellos a -696828,44 kcal mol⁻¹ (TS1) y el otro a -696827,66 kcal mol⁻¹ (TS2), caracterizados por ángulos torsionales de 269,4° (TS1) y 459,1° (TS2). Para $R = OCH_3$ no se encontraron los conformeros TC y TT.

Análisis RMN

En la Tabla 1 y en la Fig. 3a se muestran los valores calculados y experimentales para los corrimientos químicos (δ) de RMN en $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = H$. Los corrimientos químicos fueron obtenidos a nivel B3LYP/6-31G**. El espectro de RMN fue obtenido con un Bruker HFX 90 (90 MHz para ¹H-NMR, 22.63 MHz para ¹³C-NMR) en CDCl₃ con TMS como referencia interna [14]. Los valores calculados siguen la tendencia experimental. En la Tabla 1 y en la Fig. 3b también se reportan los valores calculados de δ para $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R = OH$.

Tabla 1. Corrimientos químicos (δ) ^{13}C -RMN, calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31** y valores experimentales para los conformeros de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con R = H, R = OCH₃ and R = OH.^a

C atom	R = OCH ₃				R = OH				R = H ^b			
	Exp. ^c	Z1 _{CT}	Z1 _{CC}	Z2 _{CT}	Z2 _{CC}	Z1 _{CT}	Z1 _{CC}	Z1 _{TC}	Z1 _{TT}	Exp. ^c	Z1	Z2
C-4''	92.38	95.46	89.22	95.24	88.98	95.97	95.02	96.81	98.16	121.70	121.95	121.71
C-3''	159.75	159.89	159.72	159.78	159.59	156.53	156.34	157.37	157.45	127.41	129.04	128.94
C-2''	93.67	94.59	100.67	94.56	100.69	96.92	98.49	98.15	96.73	117.07	118.18	118.16
C-1''	156.96	155.90	155.64	155.32	155.04	156.23	157.06	155.64	154.84	152.53	154.16	153.48
C-6''	107.69	111.82	111.93	111.58	111.70	110.09	110.20	106.74	106.75	126.88	129.55	129.31
C-5''	153.07	157.28	157.30	157.14	157.21	154.93	153.88	154.69	155.58	126.01	128.66	128.47
C-2	98.63	107.56	107.47	106.13	106.00	107.78	107.71	107.20	107.25	99.06	107.52	106.06
C-3	33.31	42.35	42.34	35.17	35.10	42.20	42.13	42.39	42.46	35.03	42.26	35.20
C-4	26.61	37.14	37.20	36.31	36.37	37.22	37.30	39.19	39.10	33.95	44.79	44.00
C-1'	141.64	144.90	144.91	144.53	144.47	144.64	144.61	144.04	144.06	142.18	144.35	144.00
C-6'	128.17	127.97	128.10	130.69	123.06	127.92	128.01	127.95	127.98	128.28	128.08	123.11
C-5'	128.49	128.81	128.88	129.58	127.83	128.84	128.92	129.02	129.11	128.60	129.02	127.94
C-4'	128.52	129.03	129.04	129.17	129.17	129.10	129.09	129.38	129.40	128.92	129.28	129.43
C-3'	128.49	128.94	128.88	127.90	129.65	129.03	128.95	129.12	129.04	128.60	129.02	129.77
C-2'	128.17	128.16	128.04	123.18	130.78	128.14	128.11	128.12	128.01	128.28	128.08	130.77
C-8a	152.21	154.37	154.41	153.64	153.69	154.09	154.21	154.65	154.53	153.53	154.16	153.48
C-4a	127.09	130.65	130.50	130.38	130.30	130.38	130.27	129.01	129.10	126.88	129.55	129.31
C-5	127.09	129.19	129.11	129.02	128.90	129.40	129.3	127.46	127.56	126.01	128.66	128.47
C-6	120.95	121.67	121.58	121.44	121.32	121.88	121.74	121.87	122.01	121.70	121.95	121.70
C-7	127.41	128.33	128.38	128.23	128.27	128.49	128.52	129.31	129.30	127.41	129.04	128.95
C-8	116.20	117.57	117.69	117.59	117.69	117.60	117.73	118.59	118.46	117.07	118.18	118.16

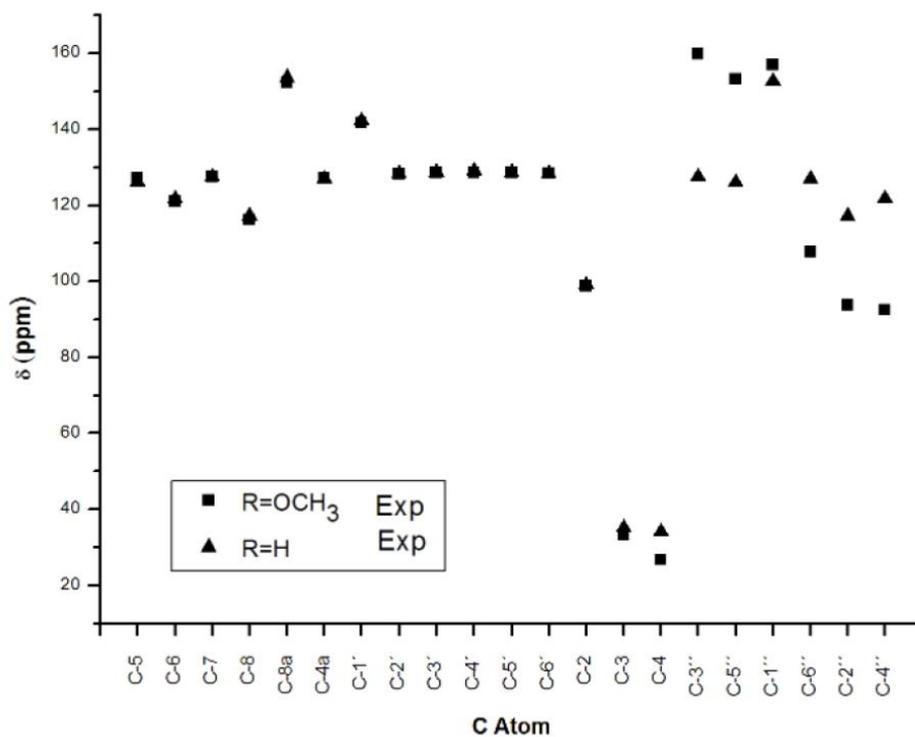
^a Para ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con R = OH no existen valores experimentales y solo se muestran los valores calculados para los conformeros Z1.

^b Datos obtenidos de la referencia 11.

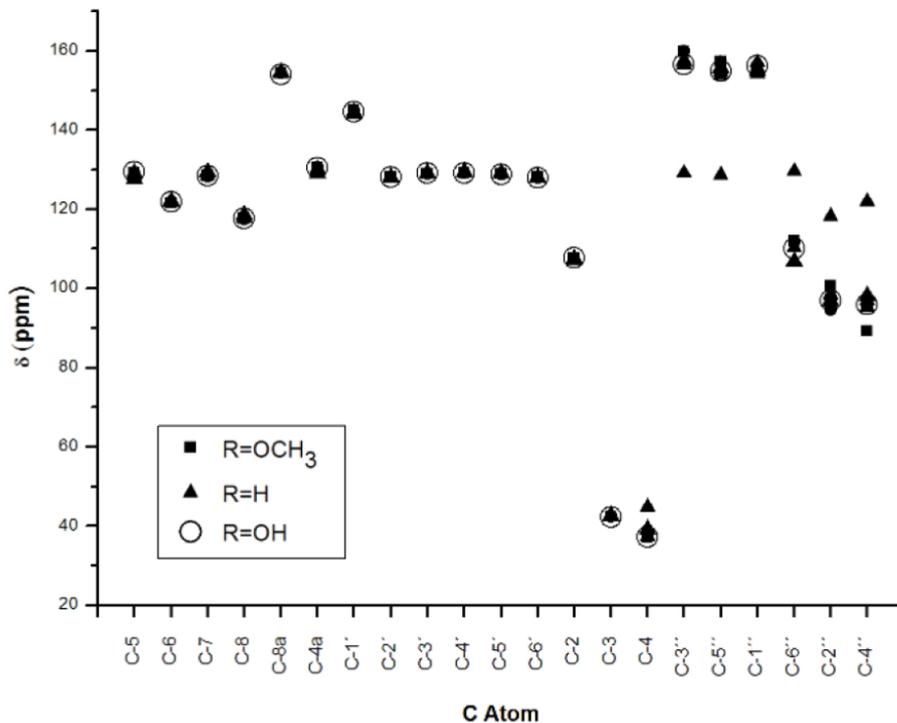
^c Datos obtenidos de la referencia 14.

Nuestros resultados muestran que la simetría de los anillos A y D observada para R = H [11] se pierde debido a la sustitución. Sin embargo, la simetría que se encuentra experimentalmente entre C-2' y C-6', y entre C-3' y C-5' del anillo B sí se verificó en los cálculos. Esta simetría fue encontrada solo en el isómero Z1 (Tabla 1), sugiriendo que éste es el rotámero más poblado en solución a temperatura ambiente, lo que está de acuerdo con la población relativa de los distintos conformeros mostrada más arriba. En efecto, los corrimientos químicos obtenidos para Z2 no siguen la tendencia experimental.

Los valores calculados fueron similares para Z1_{CT} y Z1_{CC} y mostraron una buena correlación con los datos experimentales, con excepción de los corrimientos químicos de C-4'' and C-2''. La única diferencia entre ambos conformeros consiste en la ubicación del grupo CH₃ unido al átomo O-3'' con respecto al anillo D. Este grupo puede rotar libremente alrededor del enlace C-3''—O-3''. El corrimiento químico de C-4'' calculado para Z1_{CT} fue más alto que para Z1_{CC}. El corrimiento químico de C-2'' se comporta en forma inversa, de tal forma que el corrimiento químico calculado de C-2'' para Z1_{CT} fue más bajo que para Z1_{CC} (Tabla 1). Por lo tanto, nuestros cálculos muestran apantallamiento de C-4'' cuando el grupo CH₃ unido a O-3'' está en su proximidad (estructura de tipo CC) y desapantallamiento de C-2''. Por el contrario, en el conformero "CT" el grupo CH₃ desapantalla a C-4'' y apantalla C-2''. Se puede comprobar que los valores medios acuerdan muy bien con los valores experimentales. Estos resultados indican la contribución de ambos conformeros, lo cual acuerda con sus poblaciones relativas mostradas más arriba. Por lo tanto, los valores de RMN experimentales de ($4\alpha \rightarrow 6''$, $2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1''$)-fenilflavanos sustituidos con R = OCH₃ y R = H [12] correlacionan con aquellos obtenidos para los conformeros de tipo Z1, los cuales son los más estables. Los conformeros más estables termodinámicamente también son los más estables cinéticamente.



(a)



(b)

Figura 3. Corrimiento químico (δ) de ^{13}C -RMN experimental (a) y calculado al nivel de teoría B3LYP/6-31G**, (b) de (4 α - \rightarrow 6'', 2 α - \rightarrow O- \rightarrow 1'')-fenilflavanos sustituidos. δ expresado en ppm.

En el contexto de este trabajo es interesante evaluar el efecto de los sustituyentes sobre los corrimientos químicos. En la Figura 3 también se pueden analizar las diferencias entre los corrimientos químicos del compuesto sustituido con $R=H$ y aquellos sustituidos con $R = OCH_3$ y $R = OH$. Nuestros resultados muestran un importante apantallamiento de $C-1''$, $C-3''$ y $C-5''$, y un importante desapantallamiento de $C-4$, $C-6'$, $C-2''$ y $C-4''$ en los compuestos sustituidos.

En los restantes carbonos no se observan cambios relevantes. Esta tendencia se documenta también en los valores experimentales (Fig. 3a y Tabla 1). Los sustituyentes son grupos fuertemente polares, por lo tanto ellos introducen campos eléctricos intramoleculares, los cuales distorsionan la densidad electrónica en el resto de la molécula, principalmente en el anillo D. Como consecuencia las constantes de apantallamiento se ven afectadas en forma direccional, explicando así los resultados obtenidos.

Se observa también que el corrimiento químico de los $C-3''$ y $C-5''$ (sitios de sustitución) son siempre menores para $R=OH$ que para $R=OCH_3$. En trabajos anteriores hemos documentado mayor deslocalización electrónica desde los enlaces $C-3''-O-3''$ y $C-5''-O-5''$ hacia el resto de la molécula para $=OH$ que para $R=OCH_3$, describiendo las interacciones hiperconjugativas respectivas [12]. Por lo tanto, la disminución del corrimiento sobre ambos átomos para $R=OH$ se explica con el aumento de la deslocalización electrónica en la zona de sustitución del anillo D.

Conclusiones

En este trabajo se presenta el estudio del espacio conformacional de $(4\alpha \rightarrow 6'', 2\alpha \rightarrow O \rightarrow 1'')$ -fenilflavanos sustituidos con $R = R' = H$; $R = OCH_3$, $R' = H$; y $R = OH$, $R' = H$ realizado mediante un procedimiento de barrido relajado, informando el valor de las barreras rotacionales y poblaciones relativas de los diferentes conformeros a temperatura ambiente. El procedimiento elegido ha permitido la descripción de un conformero que no había sido detectado en un estudio previo del espacio conformacional realizado siguiendo otra metodología.

Los corrimientos químicos de RMN obtenidos teóricamente mostraron que el nivel de cálculo empleado es adecuado ya que permite reproducir las tendencias experimentales en forma satisfactoria. El conocimiento de las distribuciones electrónicas de los compuestos de interés nos ha permitido describir algunos de los mecanismos de deslocalización de carga que subyacen a las tendencias magnéticas. El efecto de los sustituyentes sobre los parámetros de RMN analizados fue evaluado, mostrando una influencia direccional sobre las constantes de apantallamiento.

Estos resultados constituyen un avance en el conocimiento de las características de las distribuciones electrónicas de estas estructuras y los factores que pueden estar relacionados con propiedades antioxidantes. En particular nuestro estudio se enfoca en las características y propiedades que podrían ser importantes en la racionalización de los valores de entalpías de disociación de enlaces y potenciales de ionización con los cuales se modela actualmente en nuestro laboratorio la capacidad de captar radicales libres de estas estructuras.

Agradecimientos

E.N.B. agradece el financiamiento otorgado por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina) (IP-PRH N0 54) y la Universidad de la Cuenca del Plata (Corrientes, Argentina). R.M.L. agradece a la Universidad de la Cuenca del Plata por las facilidades proporcionadas en el transcurso del presente trabajo.

Referencias

- (1) Manach, C.; Scalbert, A.; Morand, C.; Remesy, C.; Jimenez, L. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, 79, 727.
- (2) Hudec, J.; Bakos, D.; Mravec, D.; Kobida, L.; Burdovaa, M.; Turianica, I.; Hlusek, J. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 3625.
- (3) Espinosa-Alonso, L. G.; Lygin, A.; Windholm, J. M.; Valverde, M. E.; Parades-Lopez, O. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, 54, 4436.
- (4) Pomilio, A.; Müller, O.; Schilling, G.; Weinges, K. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1977**, 597.
- (5) Jeong, J. M.; Kang S. K.; Lee I. H.; Lee J. Y.; Jung H.; Choi C. H. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2007**, 10, 537.
- (6) Liu, Z. Q.; Ma, L. P.; Zhou, B.; Yang, L.; Liu, Z. L. *Chem. Phys-Lipids* **2000**, 106, 53.
- (7) Kedage V. V.; Tilak, J. C.; Dixit, G. B.; Devasagayam, T. P. A.; Mhatre, M. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2007**, 47, 175.
- (8) Pinent, M.; Bladé, C.; Salvadó, M. J.; Blay, M.; Pujadas, G.; Fernandez-Larrea, J.; Arola, L.; Ardevol, A. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2006**, 46, 543.
- (9) Havsteen, B. H. *Pharmacol. Ther.* **2002**, 96, 67.
- (10) Cotellet N. *Curr. Top. Med. Chem.* **2001**, 1, 569.
- (11) Lobayan, R. M.; Jubert, A. H.; Vitale, M. G.; Pomilio, A. B. *J. Mol. Model.* **2009**, 15, 537.
- (12) Bentz, E. N.; Jubert, A. H.; Pomilio, A. B.; Lobayan, R. M. *J. Mol Model.* **2010**, 16, 1895.
- (13) Lobayan, R. M.; Bentz, E. N.; Jubert, A. H.; Pomilio, A. B. *J. Mol Model.* **2012**, 18, 1667
- (14) Pomilio, A.; Ellmann, B.; Künstler, K.; Schilling, G.; Weinges, K. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1977**, 588.
- (15) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven Jr, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Revision B.02, Gaussian Inc.; Pittsburgh PA, 2003.
- (16) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- (17) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.