

Дудка М.В.

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Воробйова В.І.

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

КВАНТОВО-ХІМІЧНА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ОСНОВНИХ СПОЛУК ХМЕЛЮ (*HUMULUS LUPULUS*): ПРОГНОЗУВАННЯ МЕХАНІЗМІВ ДІЇ

Антиоксидантні властивості сполук, виділених із шишок хмелю (*Humulus lupulus*), обумовлюють їхню перспективність у фармацевтичній, харчовій та косметичній промисловості. У рамках даного дослідження проведено квантово-хімічний аналіз ключових біологічно активних речовин хмелю, таких як флавоноїди (ксантохумол, катехін), ефірні олії (β -каріофілен, α -гумулен), а також альфа- і бета-кислоти (гумулон, лупулон). Розрахунки здійснювались за допомогою теорії функціоналу густини (DFT) для визначення енергетичних параметрів молекул, таких як енергія найвищої зайнятої молекулярної орбіталі, найнижчої вакантної молекулярної орбіталі, потенціал іонізації, жорсткість, електрофільність, нуклеофільність та різниця енергій між ВЗМО та НВМО (ΔE). Результати дослідження показали, що флавоноїди мають найкращі антиоксидантні властивості завдяки їхній низькій енергії потенціалу іонізації ($I = 8.59\text{--}9.13\text{ eV}$) та невеликій різниці енергій ВЗМО–НВМО ($\Delta E = 7.57\text{ eV}$), що сприяє ефективній реалізації механізмів передачі електронів і атомів водню. Катехін та ксантохумол також проявляють високу електрофільність ($\omega \approx 4.8\text{--}4.9\text{ eV}$), що забезпечує їхню здатність до зв'язування вільних радикалів через капканний (хелатування) механізм. Альфа- і бета-кислоти (гумулон і лупулон) демонструють помірну антиоксидантну активність, обумовлену здатністю до передачі атома водню та взаємодії з металами. Їхні значення електрофільності ($\omega \approx 3.0\text{ eV}$) та нуклеофільності ($\chi = 1.2\text{--}1.37\text{ eV}$) свідчать про можливість використання цих сполук для стабілізації вільних радикалів і хелатування металів. β -каріофілен, α -гумулен продемонстрували найнижчий антиоксидантний потенціал через високу жорсткість ($\eta \approx 5.26\text{--}5.30\text{ eV}$) та високу різницю енергій $\Delta E = 10.5\text{--}10.6\text{ eV}$, що ускладнює передачу електронів і атомів водню. Однак ці сполуки можуть бути використані як додаткові компоненти в антиоксидантних композиціях завдяки їхнім іншим функціональним властивостям. Таким чином, квантово-хімічний аналіз дозволив спрогнозувати механізми антиоксидантної дії сполук хмелю, серед яких домінують SET, HAT, та хелатування металів. Отримані результати можуть слугувати основою для розробки нових антиоксидантних засобів із використанням біологічно активних речовин хмелю.

Ключові слова: стабільність, молекулярна структура, молекули, антиоксиданти, флавоноїди, квантова хімія, механізм дії, радикали.

Постановка проблеми. Вивчення антиоксидантної активності екстрактів шишок хмелю (*Humulus L.*) є актуальним через широкі можливості їх застосування в хімічній технології, харчовій, фармацевтичній і косметичній промисловостях. Екстракти хмелю містять ряд сполук, таких як флавоноїди, поліфеноли і ефірні олії, які демонструють виражену антиоксидантну активність [1-2]. Актуальність досліджень зумовлена також потребою у природних антиоксидантах, які є безпечними для людини та можуть слугувати альтернативою синтетичним сполукам [3]. Крім того, вивчення антиоксидантних властивос-

тей сприяють розумінню хімічних механізмів, що лежать в основі антиоксидантних властивостей хмелю, та відкривають нові перспективи для його використання. Розробка косметичних та фармацевтичних продуктів на основі хмелю з підвищеною антиоксидантною активністю може сприяти не тільки заміні існуючих синтетичних антиоксидантів, а й розробці нових унікальних багатофункціональних продуктів, оскільки хміль має антибактеріальні властивості. Основні сполуки в екстрактах шишок хмелю включають альфа-кислоти (гумулон, ко-гумулон та аду-гумулон) – головні компоненти, що відповідають за гіркий

смак хмелю. Бета-кислоти (лупулон, ко-лупулон та аду-лупулон). Вони можуть впливати на аромат та створювати антибактеріальні ефекти. Ефірні олії – відповідають за ароматичний профіль хмелю. Основні компоненти включають мірцен, гумулен, каріофілен та фарнезен. Мірцен додає квітково-фруктові нотки, гумулен – деревні та пряні, каріофілен – гвоздично-пряний аромат. Флавоноїди (ксантогумол, десмоксантогумол) та поліфеноли – мають антиоксидантні властивості і потенційний антиоксидантний ефект [3].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. В останні роки спостерігається значне зростання досліджень, що застосовують квантово-хімічні методи для оцінки антиоксидантної активності природних сполук. Ці методи дозволяють досліджувати молекулярні механізми, що лежать в основі антиоксидантної активності, з високою точністю та детальністю. Дослідження екстрактів різних рослинних екстрактів є одним із напрямків, де квантова хімія стала важливим інструментом. Сучасні публікації часто зосереджуються на комбінованому використанні квантово-хімічних методів та експериментальних підходів для оцінки антиоксидантної активності флавоноїдів, поліфенолів та інших компонентів [3]. Завдяки такому підходу вдається не лише ідентифікувати ключові антиоксидантні компоненти, а й розробити рекомендації щодо їхнього вилучення, а саме екстракції та подальшого використання. Однак, на теперішній час більше досліджень сфокусовано на вивченні загальної групи поліфенолів, зокрема флавоноїдів. А флавоноїди, що характерні саме шишкам хмелю – ксантогумол, майже не вивчені. Також, альфа- та бета-кислоти майже не розглянуті [4-5].

Квантово-хімічні розрахунки (КХР) використовують для здійснення теоретичних розрахунки антиоксидантної активності. А саме, квантово-хімічні методи, такі як теорія функціоналу щільності, широко застосовуються для моделювання антиоксидантних властивостей окремих молекул. Вони дозволяють визначити такі параметри, як енергія дисоціації зв'язку O-H, ентальпія взаємодії з вільними радикалами та індекси хімічної реактивності. Дослідження закордонних вчених показали, що ці параметри є критичними для розуміння механізмів інгібування окислювальних процесів. Також КХР використовують для вивчення механізмів передачі електронів та протонів. Останні публікації вказують на те, що ефективність антиоксидантів визначається їх здатністю до передачі електронів або протонів [4-5]. Зокрема,

моделювання механізмів SPLET (sequential proton loss electron transfer) та HAT (hydrogen atom transfer) допомагає передбачити антиоксидантну активність різних молекул. Квантово-хімічні розрахунки дозволяють не лише дослідити ці механізми, але й оптимізувати структуру антиоксидантів для підвищення їх ефективності.

Постановка завдання. Квантово-хімічні розрахунки є важливим інструментом для оцінки антиоксидантної активності складових екстрактів шишок хмелю, оскільки вони дозволять глибше зрозуміти механізми взаємодії хімічних сполук з вільними радикалами. Екстракти хмелю містять перелік антиоксидантів, які характерні тільки трав'янистим рослинам роду Хміль (*Humulus L.*). Зокрема, гумулон, ко-гумулон та ад-гумулон, лупулон, ко-лупулон та ад-лупулон та інші. А також, деякі флавоноїди – ксантогумол. Завдяки квантово-хімічним методам, зокрема розрахункам щільності електронів та параметрам реакційної здатності, можна оцінити здатність окремих компонентів хмелю до нейтралізації вільних радикалів. Ці розрахунки дозволять прогнозувати антиоксидантну активність на молекулярному рівні, що є важливим для оптимізації використання хмелю в хімічній технології, харчовій і фармацевтичній галузях. Окрім цього, вони можуть виявляти найбільш ефективні компоненти антиоксиданти в складі хмелю, що сприяє розробці нових способів екстракції, підбору розчинників для певних сполук за їх полярністю для подальшого створення харчових добавок або лікарських засобів, фармацевтично-косметичних препаратів з підвищеною антиоксидантною дією. Квантово-хімічні дослідження є особливо актуальними в умовах зростання інтересу до природних антиоксидантів, адже вони забезпечують ефективний спосіб оцінки та підвищення корисних властивостей рослинної сировини. Тому метою роботи було використовувати квантово-хімічні обчислювальні розрахунки за одержаними індексами реакційної здатності провести прогнозну оцінку антиоксидантної активності представників основних класів сполук шишок хмелю.

Виклад основного матеріалу. Методика експериментальних досліджень. Реакційна здатність представників ефірних олій, альфа-, бета-кислот та поліфенолів була прогнозована у середовищі HyperChem із використанням напівемпіричних методів оптимізації та моделювання молекул. Оптимізацію молекул здійснювали за розширеним методом Р-М3, застосовуючи силові поля MM+ (базовані на MM2). Індекси реакцій-

ної здатності визначалися на основі енергетичних та структурних параметрів молекул з квантово-хімічних розрахунків. Були встановлені локальні та реактивні параметри реакційної здатності за формулами (табл. 1). Адсорбційну активність оцінювали з урахуванням таких індексів, як електронна густина на граничних орбіталях (Е ВЗМО і Е НВМО), енергетичний зазор, електронегативність, жорсткість та м'якість молекул, відповідно до теорії функціональної щільності.

Отримані експериментальні результати. На рис. 1 представлено оптимізовані структури молекул сполук представників основних класів сполук шишок хмелю, а саме розміщення Е ВЗМО та Е НВМО. Таблиця 2 містить дані про енергетичні характеристики сполук, що можна пов'язати з їх антиоксидантними властивостями. Зокрема представлені Е(ВЗМО) – значення енергії, вищої та нижньої молекулярних Е(НВМО) орбіталей та ΔE – різниця між енергіями ВЗМО та НВМО, яка відображає ширину забороненої зони, що важливо для характеристики антиоксидантних властивостей. Менші значення ΔE (ксантохумол та катехін) вказують на їх високу реакційність, тобто ці сполуки теоретично будуть легше віддають електрони для нейтралізації вільних радикалів. Це означає, що прогностично вони мають вищу антиоксидантну активність. Ці сполуки здатні ефективно знешкоджувати вільні радикали, особливо у водному середовищі. Помірні значення ΔE (-8.054 у гумулону та -8.076 у лупулону) вказують на баланс між стабільністю та реакційною здатністю. Це робить їх ефективними антиоксидантами, особливо у неводних або жирних середовищах. Найвищу різницю ΔE мають ефірні олії,

що вказує також на їх більшу стабільність. Їх антиоксидантна дія може бути менш вираженою, порівняно з флавоноїдами чи кислотами. Проте ці сполуки можуть виконувати допоміжну антиоксидантну функцію.

У таблиці 3 представлені індекси реакційної здатності молекул, які дозволяють оцінити антиоксидантні властивості різних сполук. Основні індекси включають потенціал іонізації (визначає енергію, необхідну для віддачі електрона), афінність до електрона (відображає здатність молекули приймати електрон), жорсткість молекули (η) – стабільність молекули у стані збудження. Електрофільність (ω) – здатність молекули приймати електрони (характеристика електронодефіцитних центрів). Аналіз отриманих результатів свідчить, що флавоноїди (Ксантохумол, Катехін), які мають низький потенціал іонізації (8.59–9.13 eV), мають більшу здатність до віддачі електронів. В той же час висока електрофільність (ω) ≈ 4.89 для Катехіну, вказує на здатність захоплювати радикали. Найвища серед всіх досліджуваних сполук нуклеофільність (χ) серед сполук (1.377–1.423 eV), свідчить, що флавоноїди прогностичні здатні проявити ефективність у нейтралізації оксидантів.

Помірна жорсткість (η) (≈ 3.5 – 3.7), дозволяє молекулам бути достатньо стабільними у збудженому стані, але реактивними. Отже, флавоноїди мають найкращі антиоксидантні властивості, оскільки здатні ефективно віддавати електрони та взаємодіяти з радикалами. При розгляді індексів реакційної здатності Альфа- та бета-кислоти (Гумулон, Лупулон) можна зазначити, що потенціал іонізації низький (≈ 9.32 – 9.57), що свідчить про їх здатність до електронного донорства. Елек-

Таблиця 1

Квантово-хімічні дескриптори та розрахункові параметри реакційної здатності органічних сполук для оцінки антиоксидантної активності сполук

Е ВЗМО	Вища зайнята молекулярна орбіталь
Е НВМО	Нижча вакантна молекулярна орбіталь
$I = - (E \text{ ВЗМО})$	Потенціал іонізації
$A = - (E \text{ НВМО})$	Спорідненість до електрону
$\Delta E = E(\text{ВЗМО}) - E(\text{НВМО})$	Енергетичний зазор молекулярних орбіталей
$\chi = -\mu = \frac{1}{2}(I + A)$	Абсолютна електронегативність
$\eta = \frac{1}{2}(I - A)$	Жорсткість молекули
$S = \frac{1}{2}\eta$	М'якість
$\omega = \frac{(I + A)^2}{8(I + A)}$	Індекс електрофільності

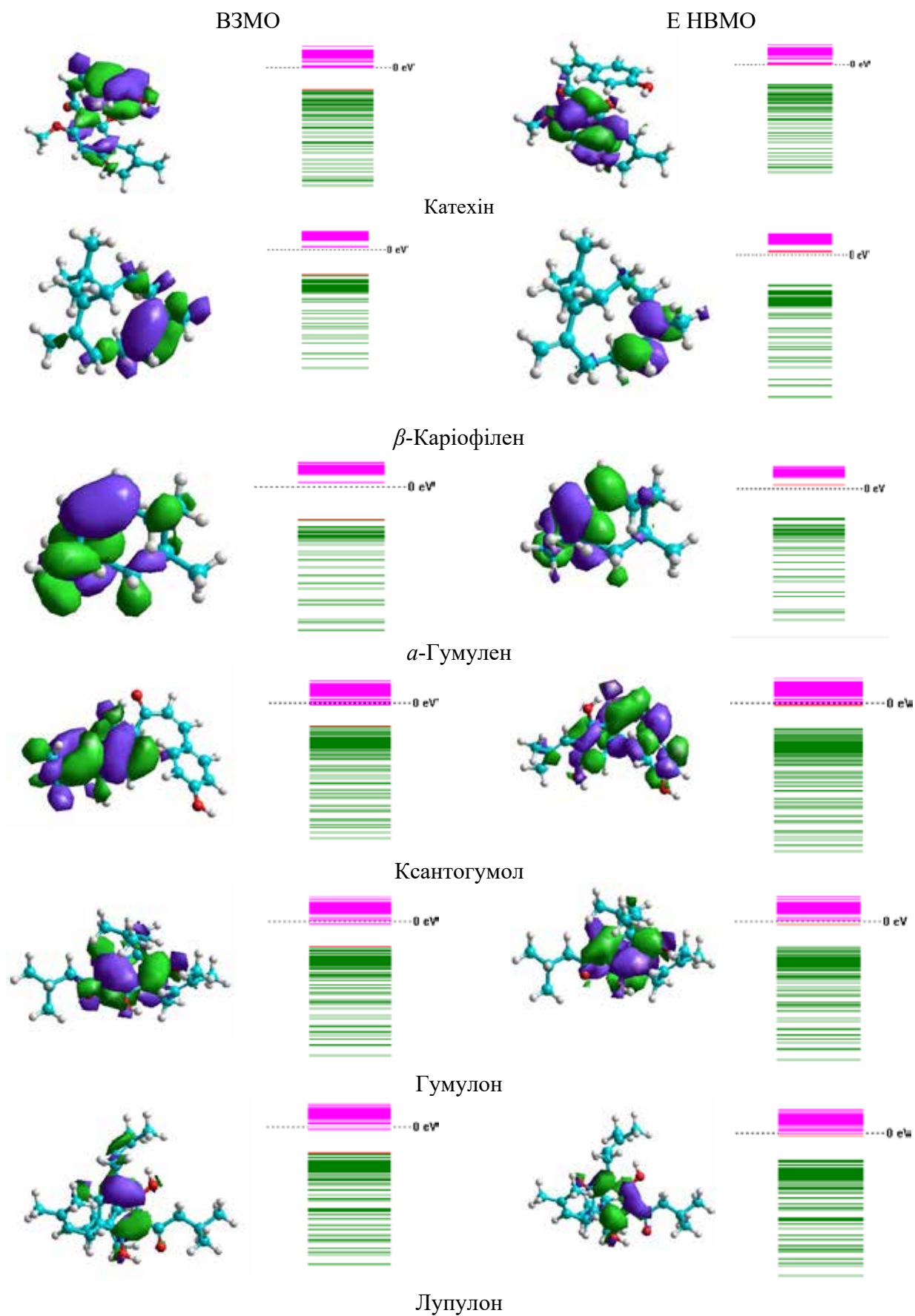


Рис. 1. Оптимізовані структури молекул розміщення Е ВЗМО та Е НВМО

трофільність (ω) у молекул альфа- та бета-кислот середня ($\approx 3.0\text{--}3.4$), що вказує на збалансовані реакційні властивості. Нуклеофільність (χ) трохи нижча, ніж у флавоноїдів ($\approx 1.2\text{--}1.37$), але достатня для антиоксидантної дії. Жорсткість (η) у молекул альфа- та бета-кислот середня ($\approx 3.44\text{--}3.9$), що забезпечує стабільність молекули. Отже, альфа- та бета-кислоти мають хороші антиоксидантні властивості, але менш виражені порівняно з флавоноїдами.

На основі квантово-хімічних параметрів, поданих у таблиці 2–3, можна визначити основні механізми антиоксидантної дії досліджуваних сполук [6].

1. Донорство електронів (SET – Single Electron Transfer). Механізм передбачає передачу одного електрона антиоксидантом до вільного радикала, що стабілізує останній. В цьому випадку важливими параметрами КХР є потенціал іонізації (I) і чим менше значення потенціалу іонізації, тим легше молекула може віддати електрон. Флавоноїди (ксантогумол, катехін) мають низький потенціал іонізації (8.59–9.13), що робить їх ефективними донорами електронів і прогностично ці сполуки будуть мати такий механізм антиоксидантної дії. Альфа- і бета-кислоти (гумулон, лупулон) також здатні працювати через SET, але їхня активність дещо нижча. Ефірні олії (β -каріофілен, α -гумулен) мають високий потенціал іонізації (9.65–9.67 eV), що ускладнює реалізацію цього механізму [7].

2. Донорство протонів (HAT – Hydrogen Atom Transfer). Цей механізм передбачає передачу атома водню разом із його електроном для нейтралізації радикала. В цьому випадку важливими параметрами КХР є жорсткість молекули (η). Менша жорсткість вказує на легшу передачу протона. Флавоноїди (катехін, ксантогумол) мають помірну жорсткість (3.5–3.7 eV), що дозволяє їм легко передавати протон, роблячи ці сполуки високоефективними для HAT механізму. Альфа- і бета-кислоти (гумулон, лупулон) мають подібну жорсткість (3.44–3.9 eV), що робить їх придатними для цього механізму в рівній мірі до флавоноїдів. Ефірні олії мають високу жорсткість (5.26–5.30 eV), що значно знижує їхню здатність працювати через HAT механізм [8].

3. Хелатування металів (Metal Chelation). Антиоксиданти можуть зв'язувати перехідні метали, які сприяють утворенню вільних радикалів через реакції Фентона. В цьому випадку важливими параметрами КХР є електронна густина в активних центрах (залежить від жорсткості й афінності до електрона). Флавоноїди завдяки високій реактивності та електрофільності добре взаємодіють із металами, а альфа- і бета-кислоти також можуть бути ефективними у зв'язуванні металів. Ефірні олії малоефективні через високу жорсткість і низьку електрофільність.

4. Переривання ланцюгових реакцій окиснення. Цей механізм передбачає взаємодію антиоксиданту з вільним радикалом, що перериває

Таблиця 2

Енергетичні параметри молекул

Сполука		Е ВЗМО	Е НВМО	ΔE
Ефірні олії	β -Каріофілен	-9.6593	0.8711	-10.5305
	α -Гумулен	-9.6773	0.9326	-10.6099
Флавоноїди	Ксантогумол	-8.5982	-1.0205	-7.5777
	Катехін	-9.1295	-2.2490	-6.8805
Альфа-кислоти	Гумулон	-9.5379	-1.4830	-8.0549
Бета-кислоти	Лупулон	-9.3257	-1.2490	-8.0767

Таблиця 3

Індекси реакційної здатності молекул

Сполуки	Потенціал іонізації	Ядерної подібності до електронів	Електро-ненативність χ	Жорсткість η	М'якість σ	Індекс електро-фільності ω
β -Каріофілен	9.6593	-0.8711	4.3941	5.2652	0.1899	1.0985
α -Гумулен	9.6773	-0.9326	4.3724	5.3050	0.1885	1.0931
Ксантогумол	8.5982	1.0205	4.8094	3.7888	0.2639	1.2023
Гумулон	9.5379	1.4830	5.5104	4.0274	0.2483	1.3776
Лупулон	9.3257	1.2490	5.2874	4.0384	0.2476	1.3218
Катехін	9.1295	2.2490	5.6892	3.4402	0.2907	1.4223

окислювальний ланцюг. В цьому випадку важливими параметрами КХР є мала різниця енергій ΔE . Так, легкий перехід між станами ВЗМО та НВМО дозволяє швидко взаємодіяти з радикалами. Флавоноїди завдяки низьким значенням ΔE (≈ 7.57 eV) є найкращими для переривання окисних ланцюгів. Альфа- і бета-кислоти також можуть працювати через цей механізм, але трохи менш ефективно ($\Delta E \approx 8.05\text{--}8.07$ eV). Ефірні олії великі значення ΔE ($\approx 10.5\text{--}10.6$) обмежують здатність до цього механізму. На основі квантово-хімічних досліджень можна виділити основні механізми антиоксидантної дії досліджуваних сполук. Для флавоноїдів до всіх чотирьох механізмів антиоксидантової дії. Альфа- і бета-кислоти (гумулон, лупулон) помірно ефективні, але добре повинні працювати у неводних середовищах. Ефірні олії (β -каріофілен, α -гумулен) мають низький антиоксидантний потенціал і можуть виконувати лише допоміжну роль [9].

Висновки. Найсильнішими антиоксидантами за прогнозом КХР є флавоноїди (ксантохумол і катехін) через їхню високу реакційну здатність. Альфа- і бета-кислоти (гумулон, лупулон) займають друге місце за антиоксидантною активністю, оскільки мають оптимальне співвідношення між стабільністю та реакційною здатністю. Ефірні олії (α -каріофілен і α -гумулен) мають менший антиоксидантний потенціал, але їх стабільність дозволяє використовувати їх у комбінації з іншими сполуками. Флавоноїди (Ксантохумол, Катехін) за теоретичними розрахунками будуть мати найкращі антиоксидантні властивості завдяки низькій жорсткості, високій електрофільності та нуклеофільності. Альфа- та бета-кислоти (Гумулон, Лупулон) прогнозно повинні мати помірні антиоксидантні властивості. Низька антиоксидантна активність очікується у ефірних олій (β -Каріофілен, α -Гумулен) через високу стабільність і низьку реакційну здатність.

Список літератури:

1. Stevens J. F., Page J. E. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: To your good health. *Phytochemistry*. 2004. № 65(10). С. 1317–1330.
2. Wang M., Hettiarachchy N. S., Qi M., Burks W., Siebenmorgen T. Preparation and functional properties of rice bran protein isolate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 1999. № 47(2). С. 411–416.
3. De Keukeleire J., Ooms G., Heyerick A., Roldán-Ruiz I., De Keukeleire D. Formation and accumulation of α -acids, β -acids, desmethylxanthohumol, and xanthohumol during flowering of hops (*Humulus lupulus* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007. № 55(15). С. 6036–6043.
4. Goiris K., Bracke N., De Ridder D., De Cooman L., Vandamme E. J. Hop-derived components and their applications in brewing and beyond. *Phytochemistry Reviews*. 2014. № 13(1). С. 155–184.
5. Friedrich J., Neuwirth C., König B. Antioxidant activity of hop-derived chalcones in an oil-in-water emulsion. *Journal of Food Science and Technology*. 2015. № 52(4). С. 2043–2050.
6. Kavalier A. R., Litt A., Ma C. Phytochemical and morphological characterization of hop (*Humulus lupulus* L.) accessions with an emphasis on xanthohumol content. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011. № 59(16). С. 8668–8676.
7. Rodriguez L., Medina M., Alcázar A., Moyano L. Antioxidant and antimicrobial properties of hop extracts: Applications in food preservation. *Food Chemistry*. 2020. № 318. С. 126512.
8. Villa-Rodriguez J. A., Arellano-Ruiz M., Rodriguez-Tadeo A. Effects of hop polyphenols on lipid peroxidation in model food systems. *Journal of Food Biochemistry*. 2017. № 41(2). С. e12345.
9. Matiacevich S. B., Buera M. P., Chirife J. Influence of hop extracts on oxidative stability of vegetable oils. *LWT – Food Science and Technology*. 2012. № 47(1). С. 1–8.

Dudka M.V., Vorobiova V.I. ANTIOXIDANT PROPERTIES OF COMPOUNDS DERIVED FROM HOP CONES (*HUMULUS LUPULUS*): A QUANTUM-CHEMICAL PERSPECTIVE

*The antioxidant properties of compounds derived from hop cones (*Humulus lupulus*) highlight their potential in pharmaceutical, food, and cosmetic industries. This study provides a quantum-chemical analysis of key bioactive substances in hops, including flavonoids (xanthohumol, catechin), essential oils (β -caryophyllene, α -humulene), and alpha- and beta-acids (humulone, lupulone). Calculations were performed using density functional theory (DFT) to determine the energetic parameters of molecules such as the energy of the highest occupied molecular orbital (HOMO), the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO), ionization potential, hardness, electrophilicity, nucleophilicity, and the energy gap between HOMO and LUMO (ΔE). The results demonstrated that flavonoids possess the best antioxidant properties due to their low ionization potential ($I = 8.59\text{--}9.13$ eV) and small HOMO–LUMO energy gap ($\Delta E = 7.57$ eV), enabling efficient mechanisms for electron transfer (SET) and hydrogen atom transfer (HAT). Catechin and xanthohumol also exhibit high electrophilicity ($\omega \approx 4.8\text{--}4.9$ eV), ensuring their ability to scavenge free radicals through a trapping (chelating)*

mechanism. Alpha- and beta-acids (humulone and lupulone) show moderate antioxidant activity, attributed to their capacity for hydrogen atom transfer and interaction with metals. Their electrophilicity ($\omega \approx 3.0$ eV) and nucleophilicity ($\chi = 1.2\text{--}1.37$ eV) suggest these compounds can stabilize free radicals and chelate metals effectively. β -caryophyllene and α -humulene demonstrated the lowest antioxidant potential due to high hardness ($\eta \approx 5.26\text{--}5.30$ eV) and a large energy gap ($\Delta E = 10.5\text{--}10.6$ eV), which hampers electron and hydrogen atom transfer. However, these compounds could serve as auxiliary components in antioxidant compositions due to their other functional properties. Thus, the quantum-chemical analysis enabled the prediction of antioxidant mechanisms in hop compounds, predominantly SET, HAT, and metal chelation. These findings can form the basis for developing new antioxidant agents utilizing the bioactive substances of hops.

Key words: *stability, molecular structure, molecules, antioxidants, flavonoids, quantum chemistry, mechanism of action, radicals.*