

NGHIÊN CỨU PHẢN ỨNG CHỨC NĂNG HÓA FULLERENE (C₆₀) VỚI CÁC DẪN XUẤT FLAVONOID MALONATE BẰNG PHƯƠNG PHÁP HÓA TÍNH TOÁN

INVESTIGATING FUNCTIONALIZATION ON FULLERENE (C₆₀) WITH FLAVONOID MALONATE DERIVATIVES VIA THE COMPUTATIONAL CHEMISTRY METHOD

Nguyễn Minh Thông¹, Phạm Cẩm Nam²

¹Phân hiệu Đại học Đà Nẵng tại Kon Tum; nmthong@kontum.udn.vn

²Trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng

Tóm tắt - Trong bài báo này, chúng tôi đã sử dụng phương pháp bán thực nghiệm PM6 để nghiên cứu cơ chế của phản ứng Bingel - Hirsch giữa anion dimethyl bromomalonate và fullerene (C₆₀). Bởi vì fullerene có hai loại liên kết (5,6) và (6,6) tham gia phản ứng, nên sẽ có hai đồng phân sản phẩm tương ứng được hình thành. Kết quả nghiên cứu cho thấy, phản ứng đóng vòng xảy ra ở liên kết (6,6) là ưu tiên hơn so với liên kết (5,6) và con đường phản ứng đi qua trạng thái chuyển tiếp TS_{[6,6]-1} là thuận lợi về mặt nhiệt động. Ngoài ra, gián đồ năng lượng của phản ứng chức năng hóa fullerene bằng các dẫn xuất malonate có nguồn gốc từ chalcone, flavone và flavanone cũng được thiết lập. Kết quả nghiên cứu lý thuyết về quá trình hình thành sản phẩm fullerene-flavonoid ở vị trí liên kết (6,6) theo cơ chế Bingel - Hirsch là phù hợp với kết quả thực nghiệm.

Từ khóa - Fullerene, flavonoid, Bingel - Hirsch, malonate, PM6.

1. Đặt vấn đề

Trong số các ứng dụng tiềm năng khác nhau của dẫn xuất fullerene thì việc sử dụng chúng trong lĩnh vực hóa dược có lẽ là một trong những ứng dụng triển vọng nhất. Bởi vì chúng đã được chứng minh là có hoạt tính sinh học trong cả in vitro và in vivo nên có thể sử dụng cho mục đích y học [1]. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy rằng fullerene và dẫn xuất có khả năng dập tắt một số lượng lớn các gốc tự do [2], do đó chúng làm cho phân tử thuốc trở nên có hiệu quả trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh lý do quá trình trình oxi hóa gây ra, chẳng hạn như bệnh tim mạch [3, 4], bệnh thoái hóa thần kinh [5], HIV [6]...

Trong số các hợp chất tự nhiên có hoạt tính chống oxi hóa cao thì các hợp chất flavonoid đóng vai trò trung tâm, được phân bố rộng rãi trong các loại thực vật. Chúng cũng có các tính chất dược học như: kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng viêm [7, 8]...

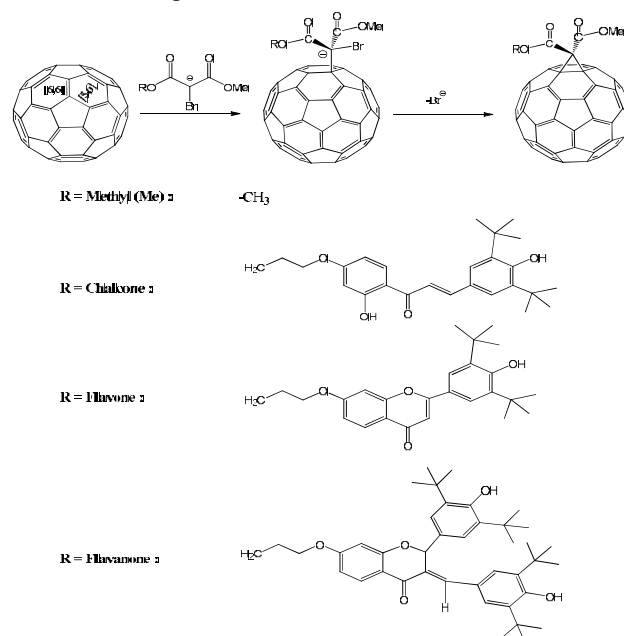
Chức năng hóa fullerene được xem là một con đường có hiệu quả để cải thiện các ứng dụng của chúng trong lĩnh vực sinh học. Đây cũng là một phương pháp được sử dụng phổ biến để làm thay đổi tính chất vật lý và hóa học của fullerene. Trong số các phản ứng dùng để chức năng hóa fullerene thì phản ứng đóng vòng giữa malonate với liên kết đôi của fullerene (hay còn gọi là phản ứng Bingel - Hirsch) là thực hiện dễ dàng, hiệu quả nhất [9, 10].

Xuất phát từ các vấn đề trên, ý tưởng tổng hợp dẫn xuất fullerene - flavonoid đã được tổng hợp thành công bởi nhà khoa học Enes và cộng sự [11]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu lý thuyết nào được thực hiện để làm sáng tỏ hơn về cơ chế phản ứng, cấu trúc hình học, năng lượng hoạt hóa... của phản ứng này.

Abstract - In this paper, we have used the semi-empirical method (PM6) to study the mechanism of the Bingel - Hirsch reaction between dimethyl bromomalonate anion and fullerene (C₆₀). Because fullerene has simultaneously two symmetrically unique bonds namely (5,6) and (6,6), two isomers as corresponding products will be formed. The study results show that the cycloaddition reaction at the (6,6) bond is more favourable than the one at the (5,6) bond and the reaction path which goes through the transition state TS_{[6,6]-1} is thermodynamically favourable. In addition, the energy profile of fullerene functionalization from malonate derivatives containing chalcone, flavone and flavanone have also been established. The theoretical findings of the formation of fullerene-flavonoid products at the (6,6) bond via the Bingel - Hirsch mechanism prove to be in line with experimental results.

Key words - Fullerene; flavonoid; Bingel - Hirsch; malonate; PM6.

Trong bài báo này, chúng tôi sử dụng phương pháp bán thực nghiệm PM6 để nghiên cứu phản ứng Bingel - Hirsch giữa fullerene và các hợp chất flavonoid (Hình 1) theo quan điểm nhiệt động học.



Hình 1. Phản ứng Bingel - Hirsch giữa các dẫn xuất của malonate và fullerene

2. Cơ sở lý thuyết và phương pháp tính

Việc tối ưu hóa cấu trúc và tính tần số dao động được thực hiện bằng phương pháp bán thực nghiệm PM6. Tần số dao động ở mức PM6 được thêm hệ số hiệu chỉnh là 1.078

vào năng lượng dao động điểm không (ZPE) [12]. Các cấu dạng bền (có năng lượng cực tiểu) có đặc điểm là không có tần số âm, còn các trạng thái chuyển tiếp thì có một tần số âm duy nhất. Ngoài ra, để chắc chắn rằng mỗi trạng thái chuyển tiếp đều kết nối với chất phản ứng và sản phẩm mong đợi thì các tính toán tọa độ phản ứng nội (Intrinsic reaction coordinate-IRC) cũng được tiến hành ở cùng mức lý thuyết. Tất cả các tính toán được thực hiện trên phần mềm Gaussian 09 (version A.02) [13].

3. Kết quả và thảo luận

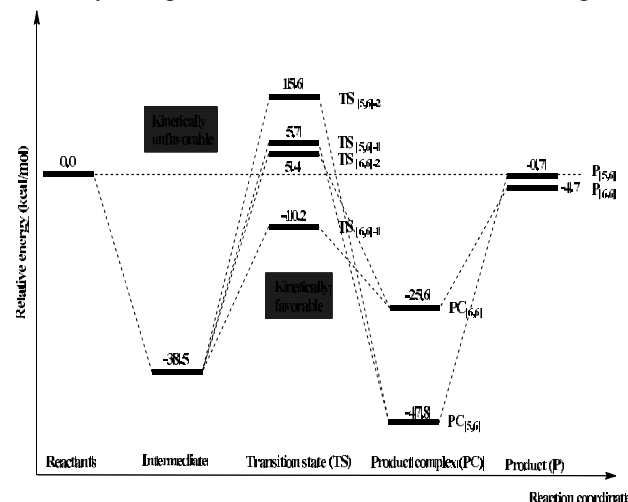
3.1. Cơ chế phản ứng Bingel - Hirsch

Phản ứng Bingel - Hirsch là một loại phản ứng cộng nucleophin [2+1], trong đó anion dimethyl bromomalonate sẽ phản ứng với fullerene [14]. Để tiến hành phản ứng này thì phải có mặt của bazơ mạnh để ion hóa malonate trong dung môi hữu cơ ortho-dichloro-benzen. Theo Giáo sư Hirsch thì phản ứng xảy ra theo hai bước riêng biệt (Hình 1) [14]. Đầu tiên, anion dimethylbromomalonate hình thành liên kết với nguyên tử C của fullerene tạo thành trạng thái trung gian, lúc này toàn phân tử sẽ mang điện tích âm. Sau đó anion brom sẽ thoát ra, đồng thời hình thành liên kết giữa nguyên tử C của dimethylmalonate và fullerene để tạo thành sản phẩm $C_{60}C(COOCH_3)_2$.

Bởi vì trong phân tử C_{60} có 2 loại liên kết C-C bao gồm: liên kết (6,6) và liên kết (5,6) (Hình 1), nên sản phẩm tạo thành sẽ có hai đồng phân tương ứng (6,6)- $C_{60}C(COOCH_3)_2$ và (5,6)- $C_{60}C(COOCH_3)_2$. Các đường phản ứng cho sự hình thành các sản phẩm đồng phân của $C_{60}C(COOCH_3)_2$ được minh họa ở Hình 2. Với mỗi sản phẩm đồng phân được hình thành sẽ đi qua 2 trạng thái chuyển tiếp (TS). Chẳng hạn, phản ứng đóng vòng qua trạng thái chuyển tiếp $TS_{[6,6]-1}$ hoặc $TS_{[6,6]-2}$ sẽ tạo thành sản phẩm (6,6)- $C_{60}C(COOCH_3)_2$. Còn sản phẩm (5,6)- $C_{60}C(COOCH_3)_2$ sẽ được hình thành khi phản ứng đóng vòng qua trạng thái chuyển tiếp $TS_{[5,6]-1}$ hoặc $TS_{[5,6]-2}$ (Hình 2). So sánh năng lượng hoạt hóa của các đường phản ứng này thì sự hình thành sản phẩm (6,6)- $C_{60}C(COOCH_3)_2$ qua trạng thái chuyển tiếp $TS_{[6,6]-1}$ là thuận lợi nhất theo quan điểm nhiệt động, có giá trị năng lượng hoạt hóa tương ứng là 28.3 kcal/mol. Ba con đường phản ứng còn lại (đi qua các trạng thái chuyển tiếp $TS_{[6,6]-2}$, $TS_{[5,6]-1}$ và $TS_{[5,6]-2}$) thì không ưu tiên về mặt nhiệt động vì có năng lượng hoạt hóa cao hơn tương ứng với các giá trị 43.9, 44.2 và 54.1 kcal/mol. Năng lượng tương đối của trạng thái trung gian thấp hơn năng lượng các chất phản ứng -35.8 kcal/mol. Kết quả này cho thấy trạng thái trung gian tạo thành bền hơn so với các phản ứng ban đầu. Cấu trúc hình học của trạng thái trung gian (Intermediate), trạng thái chuyển tiếp (Transition state), phức sản phẩm (Product complex) và sản phẩm (Product) của phản ứng giữa anion $[CBr(COOCH_3)_2]^-$ và C_{60} được minh họa ở Hình 3. Ngoài ra, các tọa độ phản ứng nội (IRC) cũng được biểu diễn trong Hình S1 của phần phụ lục.

Từ kết quả giản đồ năng lượng phản ứng giữa anion dimethyl bromomalonate với fullerene, chúng tôi có thể kết luận rằng phản ứng chức năng hóa fullerene ưu tiên xảy ra ở vị trí liên kết (6,6) và con đường phản ứng đi qua trạng

thái chuyển tiếp $TS_{[6,6]-1}$ là thuận lợi về mặt nhiệt động.



Hình 2. Giản đồ năng lượng của phản ứng giữa anion dimethyl bromomalonate với fullerene

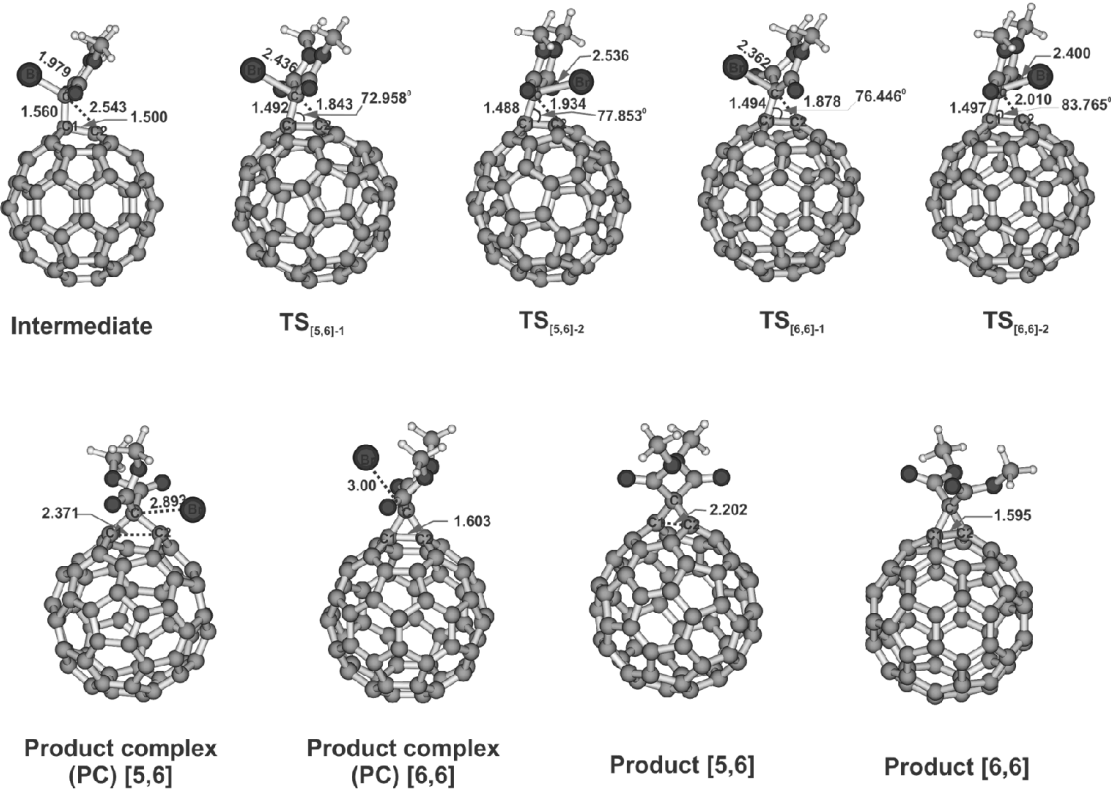
3.2. Phản ứng đóng vòng giữa fullerene và hợp chất flavonoid

Kết quả tính toán trong trong mục 3.1 cho thấy rằng phản ứng chức năng hóa fullerene bằng dẫn xuất malonate ưu tiên xảy ra ở liên kết (6,6). Do đó trong phần nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tập trung nghiên cứu phản ứng đóng vòng xảy ra ở liên kết (6,6) giữa các dẫn xuất malonate có nguồn gốc từ chalcone, flavone và flavanone với fullerene. Giản đồ năng lượng của phản ứng giữa flavonoid malonate với fullerene được minh họa ở Hình 4.

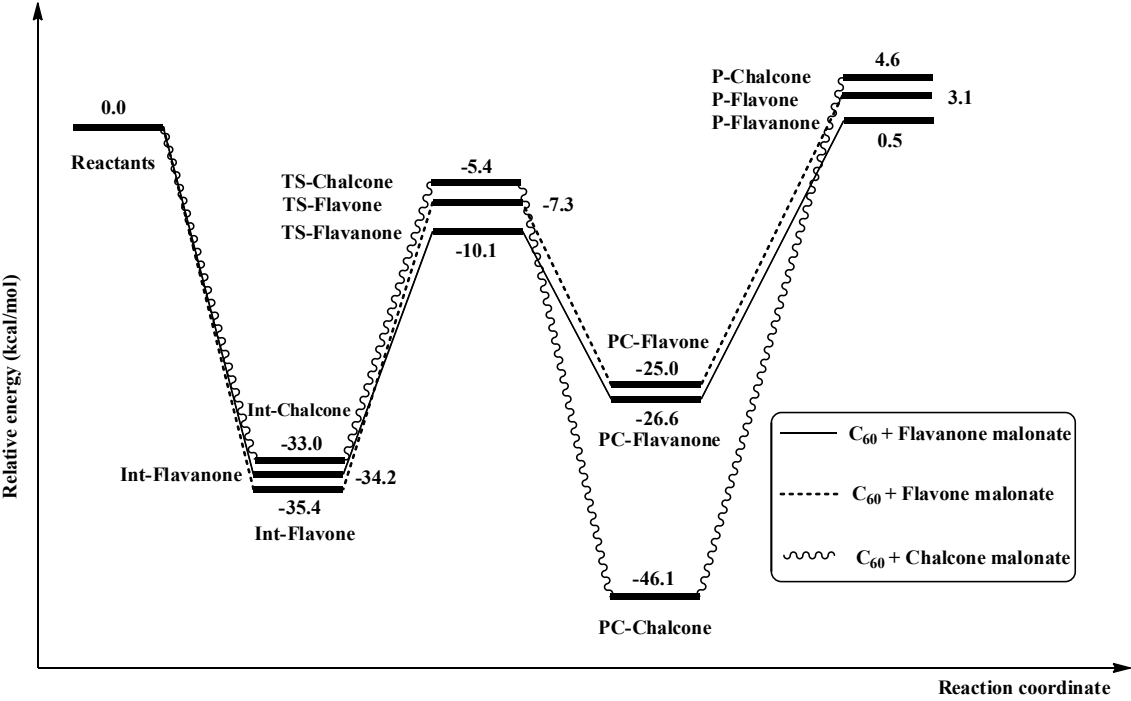
Quan sát ở Hình 4 cho thấy rằng khuynh hướng phản ứng của các flavonoid malonate với fullerene là khá giống nhau. Đầu tiên, tạo thành các trạng thái trung gian **Int-chalcone**, **Int-Flavone** và **Int-Flavanone** có năng lượng thấp hơn so với các chất phản ứng tương ứng là -33.0, -34.2 và -35.4 kcal/mol. Điều này chứng tỏ rằng trạng thái trung gian tạo thành bền hơn so với chất tham gia phản ứng. Năng lượng hoạt hóa tương ứng với các trạng thái chuyển tiếp **TS-chalcone**, **TS-Flavone** và **TS-Flavanone** có giá trị lần lượt là 27.6, 28.1 và 24.1 kcal/mol. Năng lượng tương đối của các phức sản phẩm **PC-chalcone**, **PC-Flavone** và **PC-Flavanone** so với chất phản ứng có giá trị lần lượt là: -46.1, -25.0 và -26.6 kcal/mol. Các sản phẩm **P-chalcone**, **P-Flavone** và **P-Flavanone** được hình thành sau khi anion brom thoát ra mà không qua trạng thái chuyển tiếp nào, có giá trị năng lượng tương đối cao hơn so với chất phản ứng tương ứng là: 4.6, 3.1 và 0.5 kcal/mol.

Cấu trúc hình học của các thành phần tham gia phản ứng giữa fullerene và dẫn xuất malonate có nguồn gốc từ chalcone, flavone và flavanone được minh họa ở Hình 5. Hơn nữa, các tọa độ phản ứng nội (IRC) cũng được biểu diễn trong Hình S2 của phần Phụ lục.

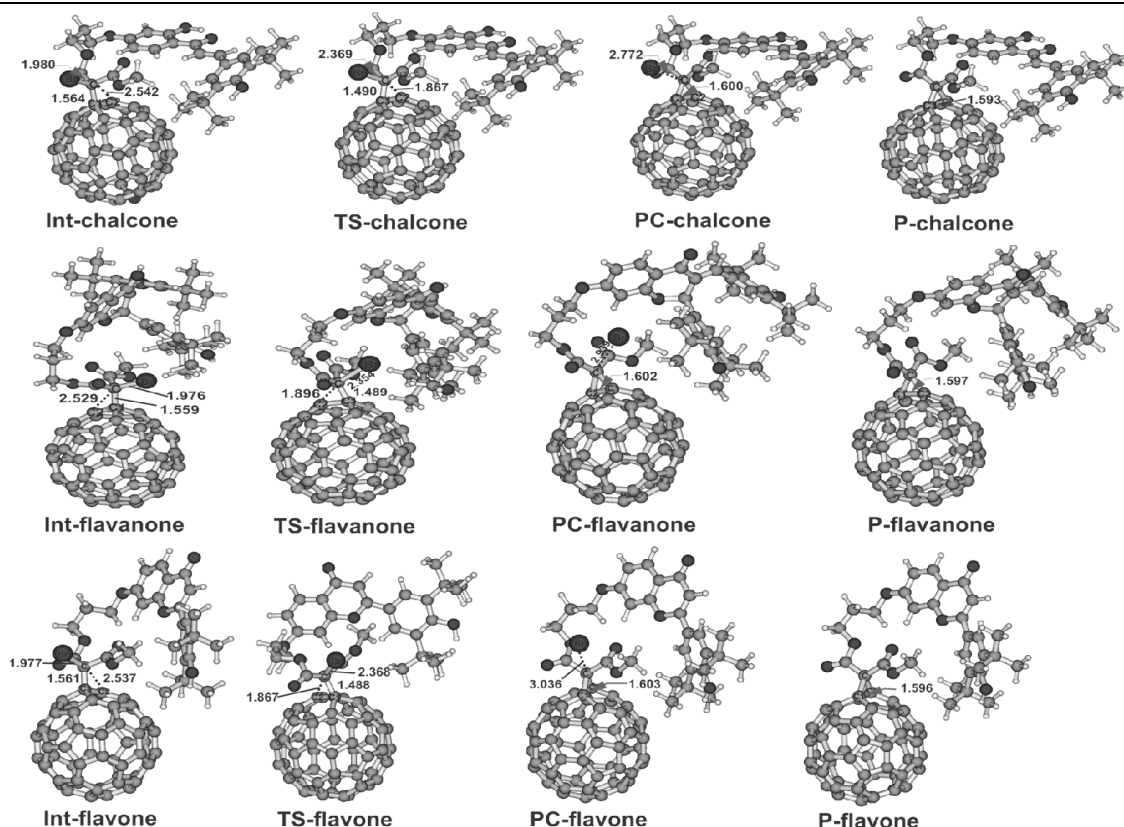
Từ các kết quả nghiên cứu ở trên, chúng tôi có thể kết luận rằng nghiên cứu lý thuyết về quá trình hình thành sản phẩm fullerene-flavonoid ở vị trí liên kết (6,6) là phù hợp với kết quả thực nghiệm [11].



Hình 3. Cấu trúc hình học của trạng thái trung gian (Intermediate), trạng thái chuyển tiếp (Transition state), phức sản phẩm (Product complex) và sản phẩm (Product) của phản ứng giữa anion $[CBr(COOCH_3)_2]^-$ và C_{60} . Độ dài liên kết được tính bằng Angstroms (Å)



Hình 4. Giảm đồ năng lượng của phản ứng flavonoid malonate với fullerene



Hình 5. Cấu trúc hình học của trạng thái trung gian (Intermediate), trạng thái chuyển tiếp (Transition state), phức sản phẩm (Product complex) và sản phẩm (Product) của phản ứng giữa flavonoid malonate và fullerene. Độ dài liên kết được tính bằng Angstroms (Å)

4. Kết luận

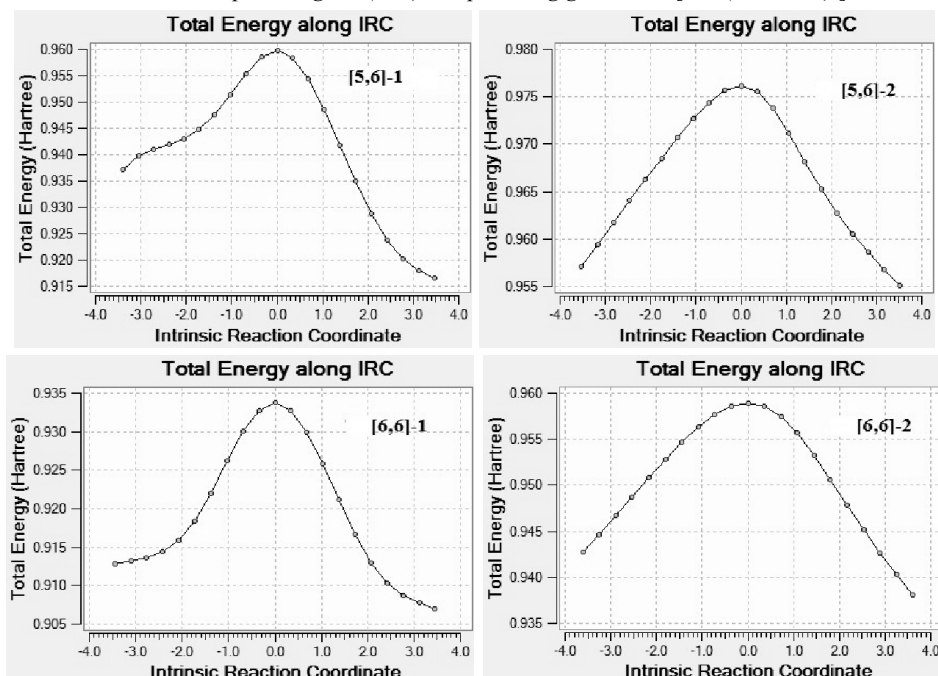
Cơ chế của phản ứng Bingel - Hirsch giữa anion dimethyl bromomalonate và fullerene được nghiên cứu chi tiết bằng phương pháp bán thực nghiệm PM6. Kết quả cho thấy rằng con đường phản ứng đi qua trạng thái chuyển tiếp $TS_{[6,6]-1}$ để hình thành sản phẩm $(6,6)-C_{60}C(COOCH_3)_2$ là chiếm ưu thế nhất theo quan điểm của nhiệt động học. Ngoài ra, giản đồ năng lượng của phản ứng đóng vòng xảy ra ở liên kết (6,6) giữa các dẫn xuất malonate có nguồn gốc từ chalcone, flavone và flavanone với fullerene cũng được thiết lập. Kết quả nghiên cứu lý thuyết về quá trình hình thành sản phẩm fullerene-flavone ở liên kết (6,6) cũng phù hợp với kết quả thực nghiệm.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Việt Nam (NAFOSTED) với mã số 104.06-2013.21.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Ros T.D. and M. Prato, "Medicinal chemistry with fullerenes and fullerene derivatives", Chemical Communications, 1999, 8, pp. 663-669.
- [2] Morton J.R., et al., "Addition of Free Radicals to C₆₀", Accounts of Chemical Research, 1998, 31(2), pp. 63-69.
- [3] Wang I.C., et al., "C₆₀ and Water-Soluble Fullerene Derivatives as Antioxidants Against Radical-Initiated Lipid Peroxidation", Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 42(22), pp. 4614-4620.
- [4] Hsu H.C., et al., "Water-soluble hexasulfobutyl [60]fullerene inhibits plasma lipid peroxidation by direct association with lipoproteins", J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000, 36(4), pp. 423-427.
- [5] Dugan L.L., et al., "Fullerene-based antioxidants and neurodegenerative disorders", Parkinsonism & Related Disorders, 2001, 7(3), pp. 243-246.
- [6] Friedman S.H., et al., "Inhibition of the HIV-1 protease by fullerene derivatives: model building studies and experimental verification", Journal of the American Chemical Society, 1993, 115(15), pp. 6506-6509.
- [7] Bors W., et al., Flavonoids and Polyphenols: Chemistry and Biology, in Handbook of Antioxidants, E. Cadenas and L. Packer, Eds., Editors. 1996, Marcel Dekker: New York. pp. 409.
- [8] Rice-Evans, C.A. and L. Packer, Flavonoids in Health and Disease, 1998, New York: Marcel Dekker.
- [9] Bingel C., "Cyclopropanierung von Fullerenen", Chemische Berichte, 1993, 126(8), pp. 1957-1959.
- [10] Camps X. and A. Hirsch, "Efficient cyclopropanation of C₆₀ starting from malonates", Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1997, 11, pp. 1595-1596.
- [11] Enes R.F., et al., "Synthesis and antioxidant activity of [60] fullerene-flavonoid conjugates", Tetrahedron, 2009, 65(1), pp. 253-262.
- [12] Alecu I.M., et al., "Computational Thermochemistry: Scale Factor Databases and Scale Factors for Vibrational Frequencies Obtained from Electronic Model Chemistries", J. Chem. Theory. Comput., 2010, 6(9), pp. 2872-2887.
- [13] Frisch, M.J., et al., Gaussian 09. 2009, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA.
- [14] Hirsch A. and M. Brettreich, Fullerenes: Chemistry and Reactions. 2005, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany.

PHỤ LỤC

Hình S1. Các tọa độ phản ứng nội (IRC) của phản ứng giữa anion $[CBr(COOCH_3)_2]^-$ và C_{60} **Hình S2.** Các tọa độ phản ứng nội (IRC) của phản ứng giữa flavonoid malonate và fullerene