



Original Article

Structure and Bonding in the Complex of Zinc with 4,4'-Diacetylcurcumin

Nguyen Huu Tho*

Saigon University, 273 An Duong Vuong, Ward 3, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 21 October 2021

Revised 28 March 2022; Accepted 14 July 2022

Abstract: The structure and bonding situation in the complex of zinc with 4,4'-diacetylcurcumin and methanol ligands, $[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$, were examined by DFT calculations with the levels of TPSSH/def2-SVP and TPSSH/def2-TZVP in the gas phase and methanol solvation. For each phase, four isomers with octahedral geometrical structures were found. The complexes were stabilized by Zn-O metal-ligand bondings and the support of hydrogen bondings. The bonding characters were analyzed in detail by the QTAIM and NBO theories. The study contributes to a deeper understanding of the structure and electron properties of the $[\text{Zn}(\text{L})_2(\text{CH}_3\text{OH})_2]$ complex that was experimentally synthesized and predicted to have significant antiproliferative activities for the human MCF-7 breast and HepG2 liver cancer cells.

Keywords: Diacetylcurcumin, metal-ligand bonding, electron density, NBO, QTAIM.

* Corresponding author.

E-mail address: nguyenhuutho@sgu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5351>

Nghiên cứu cấu trúc và tính chất liên kết trong phức chất của kẽm với 4,4'-Diacetylcurcumin

Nguyễn Hữu Thọ*

Đại học Sài Gòn, 273 An Dương Vương, Phường 3, Quận 5, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Nhận ngày 21 tháng 10 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 28 tháng 3 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 14 tháng 7 năm 2022

Tóm tắt: Cấu tạo và tính chất liên kết của phức chất kẽm với phối tử 4,4'-diacetylcurcumin và methanol, $[Zn(L)_2(CH_3OH)_2]$, được nghiên cứu bằng lý thuyết phiếm hàm mật độ với phiếm hàm TPSSH cùng các bộ hàm cơ sở def2-SVP và def2-TZVP trong pha khí và dung môi methanol. Trong mỗi pha, bốn đồng phân có cấu trúc hình học dạng bát diện được tìm thấy. Phức chất được làm bền bởi các liên kết kim loại-phối tử Zn-O và các liên kết hydrogen. Tính chất của các liên kết hình thành được phân tích một cách chi tiết bởi các lý thuyết QTAIM và NBO. Nghiên cứu này góp phần hiểu sâu hơn về cấu trúc và tính chất electron của phức $[Zn(L)_2(CH_3OH)_2]$, một phức chất đã được tổng hợp bằng thực nghiệm và được dự đoán là có hoạt tính kháng tăng sinh đáng kể đối với tế bào ung thư vú MCF-7 và tế bào ung thư gan HepG2 ở người.

Từ khóa: Diacetylcurcumin, liên kết kim loại-phối tử, mật độ electron, NBO, QTAIM.

1. Mở đầu

Curcumin [1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione] là hợp chất thiên nhiên được phân tách từ rễ củ cây nghệ (*curcuma longa* thuộc họ gừng (*Zingiberaceae*) trồng phổ biến tại các nước nhiệt đới ở Nam Á và Đông Nam Á, đặc biệt là ở Trung Quốc và Ấn Độ. Ngoài sử dụng rộng rãi làm gia vị và chất tạo màu, nghệ còn được sử dụng trong y học cổ truyền từ khoảng 4000 năm trước [1]. Curcumin sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp với các thuốc chống ung thư khác có tác dụng ức chế khả năng kháng thuốc của tế bào ung thư. Các nghiên cứu lâm sàng ở người cho thấy curcumin an toàn, ít tác dụng phụ ngay cả khi sử dụng ở liều cao, lên đến 12 gam hàng ngày [2]. Tuy nhiên, do ít tan trong nước, hấp thu kém, chuyển hóa nhanh và đào thải nhanh khỏi cơ thể nên khả năng ứng dụng sinh học của curcumin bị hạn chế nhiều. Đó đó, hiện có nhiều nghiên cứu về tăng sinh khả dụng của

curcumin, bao gồm việc sử dụng các yếu tố hấp thụ, bao bọc của curcumin trong các khoang của cyclodextrins, hoặc sử dụng các hạt nano, ceramic [3, 4].

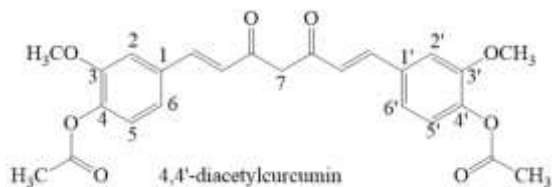
Một cách tiếp cận đầy hứa hẹn khác để giải quyết vấn đề trên là sử dụng phức chất kim loại của curcumin. Thập kỷ vừa qua đã chứng kiến sự gia tăng đáng kể các công trình nghiên cứu hướng đến tổng hợp, mô tả đặc tính và khảo sát hoạt tính sinh học các phức chất kim loại của curcumin. Nhiều kết quả đầy hứa hẹn đối với phức chất kim loại curcumin cũng đã được báo cáo trong các lĩnh vực nghiên cứu y học như chống bệnh tim mạch, hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm, hoạt tính kháng vi-rút, chống HIV,... [5]. Phức chất của Zn^{2+} với 4,4'-diacetylcurcumin (HL) và CH_3OH , $[Zn(L)_2(CH_3OH)_2]$ đã được tổng hợp trong CH_2Cl_2/CH_3OH và khẳng định có tác dụng chống tăng sinh đáng kể đối với tế bào ung thư vú MCF-7 và tế bào ung thư gan HepG2 ở người [6]. Tuy vậy, đặc trưng về hình học phân tử và tính chất electron của các phức chất này vẫn chưa được hiểu một cách chi tiết. Trong bài báo này, chúng tôi sẽ trình bày kết quả nghiên

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nguyenuutho@sgu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5351>

cứ hình học, tính chất liên kết của các phức chất của Zn^{2+} với 4,4'-diacetylcurcumin bằng phương pháp phiếm hàm mật độ.



Hình 1. Công thức cấu tạo của 4, 4'-diacetylcurcumin.

2. Phương pháp tính

Trong những năm gần đây lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) được sử dụng nhiều trong tính toán lượng tử nhằm dự đoán cấu trúc, độ bền và tính chất electron của các vật liệu, cluster, phức chất [7-13]. Phiếm hàm lai TPSSH được xây dựng bởi Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria có sự bổ sung của 10% năng lượng trao đổi Hartree-Fock [14, 15] trong lý thuyết phiếm hàm mật độ được xem là nhiều tiềm năng để sử dụng nghiên cứu trong lĩnh vực hóa sinh [12, 16, 17]. Sự kết hợp phiếm hàm này với các bộ hàm cơ sở phân tách hóa trị của Ahlrichs như bộ hàm với các orbital hóa trị được mô tả bằng bộ hàm double zeta (DZV) có bổ sung thêm hàm phân cực, def2-SVP; hay bộ hàm triple zeta (TZV) có bổ sung thêm hàm phân cực, def2-TZVP; trong tính toán cấu trúc các phức chất kim loại đã tỏ ra đạt được nhiều kết quả tốt [18, 19]. Vì vậy, tất cả các quá trình thực hiện tối ưu hình học, tính tần số dao động và năng lượng điểm không (ZPE), phân tích QAIM (Quantum Theory of Atoms in Molecules) của các cấu trúc trong nghiên cứu này sử dụng mức tính TPSSH/def2-SVP thông qua phần mềm Gaussian 09 [20]. Các thông số mật độ electron $\rho(r)$, Laplacian $\nabla^2\rho(r)$ tại điểm tới hạn liên kết (BCP) trong phân tích AIM được xác định từ chương trình Multiwfn [21].

Năng lượng điểm đơn và phân tích NBO (natural bond orbital) được thực hiện tại mức TPSSH/def2-TZVP bằng cách sử dụng các hình học đã tối ưu được ở trên. Năng lượng tương quan được tính từ sự chênh lệch năng lượng tổng của ZPE và năng lượng điểm đơn. Phép

tính trong dung môi methanol dùng mô hình phân cực liên tục sử dụng phương trình tích phân IEFPCM (integral equation formalism polarizable continuum model). Năng lượng orbital bị chiếm cao nhất (HOMO) và năng lượng orbital không bị chiếm thấp nhất (LUMO) được ký hiệu lần lượt là E_{HOMO} và E_{LUMO} . Khoảng cách giữa hai mức năng lượng này là $E_{LUMO-HOMO}$ được xác định theo biểu thức

$$E_{LUMO-HOMO} = E_{LUMO} - E_{HOMO}$$

Theo định lý Koopman [22], thế ion hóa (IP) và ái lực electron (EA) được tính như sau:

$$IP = -E_{HOMO}; EA = -E_{LUMO}$$

Độ âm điện (χ), độ cứng (η), độ mềm hóa học (S) và chỉ số electrophile (ω) được định nghĩa từ ý nghĩa của lý thuyết phiếm hàm mật độ (Conceptual DFT) được xác định như sau [23]:

$$\chi = -\frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2}; \quad \eta = \frac{IP - EA}{2};$$

$$S = \frac{1}{2\eta}; \quad \omega = \frac{I^2}{2\eta}$$

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Hình học và năng lượng

Trên Hình 1 thể hiện công thức cấu tạo và cách đánh số thứ tự của một số nguyên tử trong phân tử HL. Phức chất của Zn^{2+} với 4,4'-diacetylcurcumin (HL) và CH_3OH tạo ra $[Zn(L)_2(CH_3OH)_2]$ có dạng bát diện hình 2. Các nhóm acetyl và methoxy chứa các liên kết σ nên có thể quay quanh trục liên kết tạo ra nhiều định hướng không gian khác nhau và tạo ra các cấu dạng khác nhau của phức tạo thành. Có 4 đồng phân được tìm thấy trong pha khí được ký hiệu lần lượt là G-1, G-2, G-3 và G-4. Hình học của chúng được thể hiện ở hình 2. Trong dung môi methanol, 4 đồng phân tương ứng này được ký hiệu là S-1, S-2, S-3 và S-4. Trong pha khí, năng lượng tổng của G-1 thấp hơn nhiều so với G-2, G-3 và G-4. Năng lượng tương quan của G-2, G-3 và G-4 lần lượt là 62,8; 78,0 và 89,1 kJ/mol so với G-1. Trật tự này không thay đổi trong dung môi methanol. Năng lượng tương quan so với S-1 của S-2, S-3 và S-4 lần lượt là 44,6; 71,8 và 95,9 kJ/mol. Vì vậy, các đồng phân G-1 và S-1 bền nhất trong các pha tương ứng.

Bảng 1. Thông số hình học đã tối ưu và năng lượng tương quan (kJ/mol) của các đồng phân trong pha khí và trong dung môi methanol

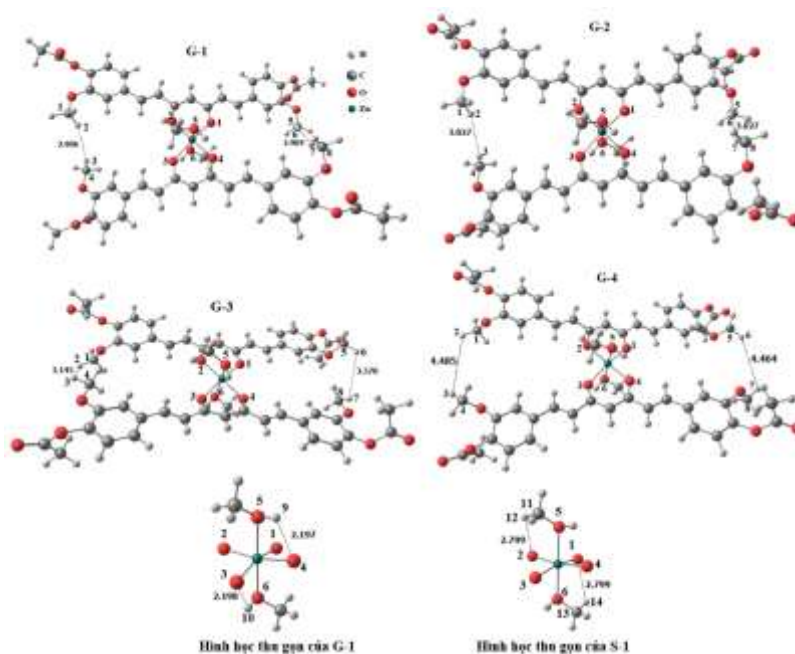
	Pha khí				Dung môi methanol				Tham khảo [6]
	G-1	G-2	G-3	G-4	S-1	S-2	S-3	S-4	
Năng lượng tương quan	0,0	62,8	78,0	89,1	0,0	44,6	71,8	95,9	
Độ dài liên kết (Å)									
Zn-O1	2,018(-0,023)*	2,018	2,005	2,021	2,035 (-0,006)	2,035	2,029	2,036	2,041
Zn-O2	2,018 (-0,003)	2,018	2,017	2,022	2,035 (-0,006)	2,035	2,030	2,036	2,021
Zn-O3	2,081 (0,040)	2,081	2,115	2,081	2,065 (0,024)	2,065	2,054	2,063	2,041
Zn-O4	2,081 (0,040)	2,081	2,060	2,079	2,065 (0,044)	2,065	2,053	2,063	2,021
Zn-O5	2,213 (0,025)	2,213	2,216	2,206	2,212 (0,024)	2,211	2,209	2,204	2,188
Zn-O6	2,213 (0,025)	2,213	2,204	2,197	2,212 (0,024)	2,211	2,207	2,204	2,188
C1-H2...H3-C4	2,906	3,027	3,145	4,485	2,886	2,905	3,093	4,482	
C5-H6...H7-C8	2,904	3,027	3,578	4,464	2,886	2,905	3,329	4,482	
Góc liên kết (°)									
O1-Zn-O2	92,3 (2,0)	92,4	90,7	91,9	91,0 (0,7)	90,9	90,0	90,5	90,3
O1-Zn-O5	95,2 (4,1)	95,3	101,1	94,6	94,5 (3,4)	94,7	93,4	94,0	91,1
O2-Zn-O5	87,5 (-2,4)	87,4	91,7	87,9	88,0 (-1,9)	87,9	89,7	89,0	89,9
O3-Zn-O5	99,2	99,2	85,8	96,5	97,2	96,9	93,5	94,5	
O4-Zn-O5	77,9	77,9	85,3	80,1	80,2	80,5	83,5	82,4	
Góc ϕ (°)	21,3	20,1	-1,3	15,4	18,7	17,9	4,8	8,5	

* Giá trị trong ngoặc là độ lệch so với số liệu tham khảo từ tài liệu [6].

Thông số hình học và năng lượng tương quan của tất cả các đồng phân này được trình bày ở Bảng 1. Trong tất cả các đồng phân, dù là ở pha khí hay dung môi methanol, độ dài liên kết của nguyên tử Zn với các nguyên tử O trong nhóm carbonyl của phối tử L thứ nhất (ký hiệu L1) là Zn-O1 và Zn-O2 đều ngắn hơn so với các giá trị này tương ứng của phối tử thứ 2 (ký hiệu L2) là Zn-O3 và Zn-O4. Ở G-1 và G-2, độ dài các liên kết Zn-O1 và Zn-O2 đều bằng 2,018Å; trong khi Zn-O3, Zn-O4 lớn hơn và đều bằng 2,081Å; độ dài các liên kết Zn-O5, Zn-O6 là lớn nhất và cũng bằng nhau và bằng 2,213Å, với O5 và O6 là các nguyên tử O của các phối tử CH₃OH.

Cấu trúc của G-1 và S-1 gần đạt tính đối xứng của nhóm điểm C₂ với trục đối xứng đi qua các nguyên tử C7 của 2 phối tử L1, L2 và

nguyên tử Zn. Các nguyên tử carbon trên vòng benzene và trên mạch chính của phối tử L có xu hướng nằm trên cùng một mặt phẳng. Các mặt phẳng này của L1 và L2 trong các đồng phân phức ở vị trí so le với nhau, do kết quả đẩy lập thể giữa các nhóm methoxy của các phối tử. Góc ϕ là góc nhị diện tạo bởi 4 nguyên tử ứng với các đỉnh liên tiếp của hình tứ giác tạo bởi các nguyên tử C2, C7 của L1 và C2, C7 của L2, đây được xem như là góc lệch giữa các mặt phẳng chính của L1 và L2 [24]. Độ lớn của góc ϕ ở G-1 và G-2 lần lượt là 21,3° và 20,1°. Giá trị này tương ứng ở các đồng phân G-3 và G-4 là -1,3° và 15,4°. Trong khi đó giá trị góc ϕ ở S-1, S-2, S-3 và S-4 lần lượt là 18,7°; 17,9°; 4,8° và 8,5°. Như vậy ở G-3 và S-3, các mặt phẳng chính của L1 và L2 ở vị trí ít so le nhất.



Hình 2. Hình học tối ưu của 4 đồng phân trong pha khí và một phần hình học thu gọn của G-1, S-1 ở mức TPSSH/def2-SVP.

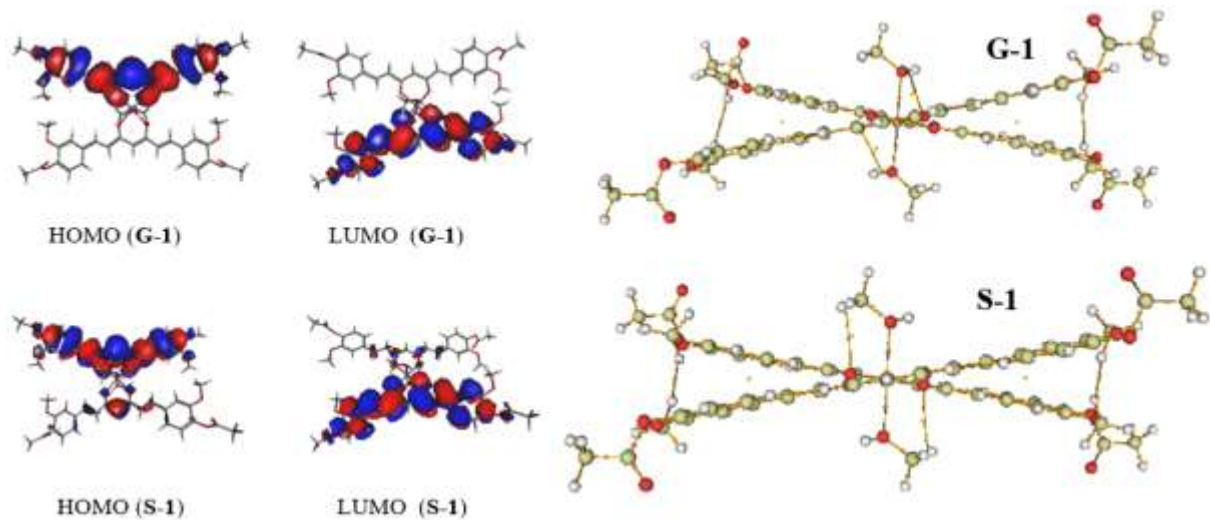
Về mặt không gian, G-1 và G-2 chỉ khác nhau ở sự định hướng của nhóm $-\text{CH}_3$ trong nhóm acetyl, trong khi nhóm $-\text{CH}_3$ của nhóm acetyl ở G-1 định hướng theo chiều dọc với trục O5-Zn-O6 thì của G-2 lại có xu hướng nằm ngang. So sánh hình học của G-1 và G-2 ta thấy chúng có sự tương đồng rất lớn, các liên kết Zn-O1, Zn-O2, Zn-O3, Zn-O4, Zn-O5 và Zn-O6 đều có độ dài bằng nhau; các góc liên kết O2-Zn-O5, O3-Zn-O5, O4-Zn-O5 có cùng độ lớn, các góc liên kết O1-Zn-O2, O1-Zn-O5 sai khác không quá $0,1^\circ$, khác nhau nhiều nhất là ở góc ϕ lên $1,0^\circ$. Phân tích AIM (sẽ trình bày chi tiết ở phần sau) cho thấy, tất cả các đồng phân đều có thể tồn tại liên kết dihydrogen H-H dạng C1-H2 \cdots H3-C4 và C5-H6 \cdots H7-C8 từ 2 phân tử 4, 4'-diacetylcurcumin (Hình 2). Khoảng cách H \cdots H này ở G-1 lần lượt là 2,906Å và 2,904Å. Các giá trị này của G-2, G-3 và G-4 đều lớn hơn 3 Å.

Trong dung môi methanol, ở S-1 và S-2, độ dài liên kết Zn-O1, Zn-O2 đều bằng 2,035Å, và độ dài liên kết Zn-O3, Zn-O4 đều bằng 2,065Å. Nhìn chung, cả 4 đồng phân S-1 đến S-4, độ dài các liên kết Zn-O1, Zn-O2 có xu hướng tăng

lên nhưng độ dài các liên kết của Zn-O3, Zn-O4 lại giảm xuống so với trong pha khí. Độ dài các liên kết dihydrogen H-H trong dung môi methanol có xu hướng giảm so với trong pha khí. Các khoảng cách H2 \cdots H3 và H6 \cdots H7 ở S-1 ngắn hơn của G-1, đều xấp xỉ bằng 2,886Å. So với kết quả hình học phân tích từ các chương trình SHELXL và SHELXT về dữ kiện cấu trúc tinh thể của phức đã tổng hợp được [6], độ dài liên kết Zn-O1, Zn-O2, Zn-O3, Zn-O4, Zn-O5, Zn-O6 của S-1 chênh lệch không nhiều. Sự chênh lệch nhiều nhất là ở Zn-O4 khoảng 0,044Å. Giá trị góc liên kết chênh lệch nhiều nhất chỉ là $3,4^\circ$ của góc O1-Zn-O5. Vì vậy, mô hình cấu trúc của các phức được tối ưu ở mức TPSSH/def2-SVP là phù hợp.

3.2. Phân tích AIM

Các phân tích ở trên đã cho thấy G-1 và S-1 là các đồng phân ưu tiên tồn tại nhất của phức vì chúng có năng lượng thấp nhất trong các pha khí và dung môi methanol tương ứng. Vì vậy, các phân tích tiếp theo của nghiên cứu này chỉ tập trung cho G-1 và S-1.



Hình 3. Hình ảnh HOMO, LUMO và hình học topo của G-1 và S-1. Trong hình học topo, các đường liên kết nét màu vàng, các BCP - ứng với điểm tròn màu cam và các điểm tới hạn vòng RCP - điểm tròn nhỏ màu vàng.

Trong những năm gần đây lý thuyết lượng tử về nguyên tử trong phân tử (QTAIM) được sử dụng như là một công cụ hữu ích cho việc khảo sát các tương tác hóa học dựa trên các đại lượng liên quan đến mật độ electron [25, 26]. Các thông số kết quả phân tích AIM (Atoms in Molecules) tính tại mức TPSSH/def2-SVP của G-1 và S-1 được thể hiện tại Bảng 2. Hình học topo của chúng nằm ở Hình 3. Giá trị của mật độ electron $\rho(r)$ càng lớn thì liên kết càng bền. Khi các liên kết có $\rho(r) > 0,1$ au và Laplacian $\nabla^2\rho(r) < 0$, chúng sẽ thuộc về liên kết cộng hóa trị. Các tương tác yếu bao gồm liên kết

hydrogen và tương tác van der Waals lại có $\nabla^2\rho(r) > 0$ và giá trị $\rho(r)$ nhỏ. Nếu mật độ electron quá nhỏ, từ khoảng 0,001 au trở xuống sẽ ứng với tương tác van der Waals. Các tương tác yếu này đều thuộc tương tác cấu hình vỏ đóng (closed-shell) [27-29]. Các liên kết phối tử - kim loại Zn-O của G-1 và S-1 đều có giá trị của mật độ electron $\rho(r)$ ở mức trung bình, nằm trong phạm vi 0,0455-0,0693 au và $\nabla^2\rho(r) > 0$. Vì vậy, các liên kết Zn-O được hình thành trong phức có cấu hình vỏ đóng, có độ bền ở mức trung bình và giảm dần theo dãy Zn-O1/O2 > Zn-O3/O4 > Zn-O5/O6.

Bảng 2. Mật độ electron $\rho(r)$, Laplacian $\nabla^2\rho(r)$, mật độ động năng $G(r)$, mật độ thế năng $V(r)$ và mật độ năng lượng $H(r)$ tính theo au cùng với năng lượng liên kết hydrogen (E_{HB}) tính theo kJ/mol tại một số điểm tới hạn liên kết của G-1 và S-1

Liên kết	$\rho(r)$	$H(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$G(r)$	$V(r)$	E_{HB}
G-1						
Zn-O1	0,0693	0,0003	0,4031	0,1005	-0,1002	
Zn-O2	0,0693	0,0003	0,4032	0,1005	-0,1002	
Zn-O3	0,0598	-0,0017	0,3112	0,0795	-0,0812	
Zn-O4	0,0598	-0,0017	0,3109	0,0795	-0,0812	
Zn-O5	0,0455	-0,0051	0,1851	0,0513	-0,0564	
Zn-O6	0,0455	-0,0051	0,1850	0,0513	-0,0564	
O5-H9...O4	0,0189	0,0006	0,0713	0,0172	-0,0165	21,7
O6-H10...O3	0,0189	0,0006	0,0712	0,0172	-0,0165	21,7

C5-H6...H7-C8	0,0014	0,0005	0,0056	0,0009	-0,0005	0,6
C1-H2...H3-C4	0,0014	0,0005	0,0056	0,0009	-0,0004	0,6
S-1						
Zn-O1	0,0666	-0,00021	0,3770	0,0945	-0,0947	
Zn-O2	0,0666	-0,00021	0,3770	0,0945	-0,0947	
Zn-O3	0,0622	-0,00132	0,3321	0,0843	-0,0857	
Zn-O4	0,0622	-0,00132	0,3321	0,0843	-0,0857	
Zn-O5	0,0457	-0,00502	0,1865	0,0516	-0,0566	
Zn-O6	0,0457	-0,00502	0,1865	0,0516	-0,0567	
C11-H12...O2	0,0052	0,00117	0,0240	0,0048	-0,0037	4,8
C13-H14...O1	0,0052	0,00117	0,0240	0,0048	-0,0037	4,8
C1-H2...H3-C4	0,0014	0,00049	0,0058	0,0010	-0,0005	0,6
C5-H6...H7-C8	0,0014	0,00049	0,0058	0,0010	-0,0005	0,6

Hình học topo ở Hình 3 còn chỉ ra sự xuất hiện các điểm tới hạn ở các khoảng cách H...H tại các nhóm tương tác C1-H2...H3-C4 và C5-H6...H7-C8 từ 2 phối tử 4, 4'-diacetylcurcumin trong phức ở cả G-1 và S-1. Điều này đưa đến nhận định có thể tồn tại các liên kết dihydrogen ở các cấu trúc này. Hình học của các đồng phân ở hình 1 chỉ ra khoảng cách H2...H3 và H6...H7 ở G-1 lần lượt là 2,906Å và 2,904Å. Các giá trị này của G-2, G-3 và G-4 đều lớn hơn 3 Å. Tất cả các giá trị này đều lớn hơn tổng bán kính van der Waals của hai nguyên tử hydrogen (2,4 Å). Qua việc khảo sát hàng loạt các phức khác nhau có liên kết hydrogen, Poperlier đã đề xuất 8 tiêu chí có thể xác nhận liên kết hydrogen hay dihydrogen, trong đó có 3 tiêu chí cơ bản bao gồm: phải có điểm tới hạn BCP, mật độ electron $\rho(r)$ tại BCP nằm trong giới hạn 0,002-0,035 au và giá trị $\nabla^2\rho(r)$ trong khoảng 0,02-0,15 au [27, 29]. Hình ảnh và số liệu từ Hình 3 và bảng 2 cho thấy, mặc dù có sự xuất hiện các BCP tại H2...H3 và H6...H7 ở G-1 và S-1 nhưng giá trị mật độ electron đều là 0,0014 ~ 0,001 au và Laplacian tương ứng nằm trong khoảng 0,0056-0,0058 au, đều quá nhỏ, không thỏa mãn tiêu chí của Poperlier. Các liên kết hydrogen được xem là có độ bền lớn nếu năng lượng liên kết trong khoảng 15-40 kcal/mol. Độ bền của liên kết hydrogen được xem là trung bình và yếu nếu năng lượng liên kết trong phạm vi tương ứng lần lượt là 4-15 và 1-4 kcal/mol

[30, 31]. Năng lượng của mỗi liên kết hydrogen (E_{HB}) có thể tính gần đúng từ công thức Espinosa-Molins-Lecomte, $E_{HB} = -0,5V(r)$, với $V(r)$ là mật độ thế năng tại điểm tới hạn liên kết [32]. Phép tính cho thấy năng lượng E_{HB} tại các BCP của liên kết H2...H3 và H6...H7 đều rất nhỏ, chỉ khoảng 0,6 kJ/mol (Bảng 2). Từ những kết quả này có thể rút ra nhận định, chưa thực sự hình thành liên kết dihydrogen từ các nguyên tử H2 với H3 và H6 với H7, chúng chỉ nên được xem như là các tương tác van der Waals.

Từ hình học topo của G1 và S1 ở Hình 3 cũng có thể thấy thêm sự xuất hiện các BCP của các liên kết hydrogen giữa L và methanol. Ở G-1, các liên kết O-H của phối tử methanol đã hình thành liên kết hydrogen với các nguyên tử O của L, cụ thể đó là các tương tác O5-H9...O4 và O6-H10...O3. Khoảng cách O...H, mật độ electron, Laplacian và giá trị E_{HB} của các liên kết hydrogen này xấp xỉ nhau lần lượt là 2,197 - 2,198 Å; 0,0189 au; 0,0712 - 0,0713 au; 21,7 kJ/mol. Theo tiêu chí phân loại ở trên, độ bền của các liên kết hydrogen này ở mức trung bình. Có thể do hiệu ứng dung môi, chúng tôi không tìm thấy sự hiện diện của các liên kết hydrogen dạng O-H...O ở S-1 mà thay vào đó là sự xuất hiện của các tương tác C-H...O với năng lượng rất nhỏ. Cụ thể là trong S-1 hình thành các tương tác C11-H12...O2 và C13-H14...O1 có cùng độ dài, mật độ electron, Laplacian và E_{HB} bằng nhau với các trị số lần lượt là 2,799 Å; 0,052 au; 0,0240 au; 4,8 kJ/mol

(Hình 2 và Bảng 2). Các trị số liên quan đến mật độ electron của các tương tác C-H...O này đều rất nhỏ khi so sánh với các trị số này của tương tác O-H...O ở trong pha khí nên các liên kết hydrogen này kém bền hơn. Sự hình thành các liên kết hydrogen O-H...O trong pha khí hay C-H...O trong dung môi đã hỗ trợ cho các liên kết phối tử - kim loại Zn-O tạo ra sự ổn định của phức.

3.3. Phân tích NBO

Tính chất các liên kết kim loại - phối tử và liên kết hydrogen có thể được nghiên cứu bằng lý thuyết nhiễu loạn NBO (Natural Bond Orbital). Kết quả phân tích NBO cho thấy, cấu hình electron của Zn trong G-1 và S-1 lần lượt là $[\text{core}]4s^{0,27}3d^{9,98}4p^{0,38}4d^{0,02}$ và $[\text{core}]4s^{0,28}3d^{9,98}4p^{0,39}4d^{0,02}5p^{0,01}$. So với cấu hình electron của Zn^{2+} là $[\text{core}]3d^{10}$, rõ ràng là đã có sự chuyển dịch electron từ phối tử vào các orbital 4s, 4p, 4d của nguyên tử Zn trong G-1 hay thêm cả các orbital 5p ở S-1. Kết quả này hình thành các liên kết phối tử - kim loại Zn-O làm bền phức. Sự hình thành các liên kết Zn-O đều do sự giải tỏa của cả hai cặp electron không liên kết (lone electron pair, LP) trên nguyên tử O của phối tử theo quá trình chuyển dịch điện tích $\text{LP}_{(\text{O})} \rightarrow \text{LP}^*_{(\text{Zn})}$ với năng lượng siêu liên hợp $E^{(2)}$. Ở S-1, các quá trình giải tỏa electron không liên kết trên các nguyên tử oxygen đến orbital LP^* của Zn, $\text{LP}_{(\text{O}1/\text{O}2)} \rightarrow \text{LP}^*_{(\text{Zn})}$ có năng lượng siêu liên hợp lớn nhất với $E^{(2)} = 340,3$ kJ/mol; các quá trình $\text{LP}_{(\text{O}3/\text{O}4)} \rightarrow \text{LP}^*_{(\text{Zn})}$ có $E^{(2)} = 327,5$ kJ/mol; và quá trình $\text{LP}_{(\text{O}5/\text{O}6)} \rightarrow \text{LP}^*_{(\text{Zn})}$ có $E^{(2)}$ thấp nhất, 197,8 kJ/mol. Trong khi đó ở G-1, $E^{(2)}_{\text{LP}(\text{O}1/\text{O}2) \rightarrow \text{LP}^*(\text{Zn})} = 350,2$ kJ/mol; $E^{(2)}_{\text{LP}(\text{O}3) \rightarrow \text{LP}^*(\text{Zn})} = 316,1$ kJ/mol; $E^{(2)}_{\text{LP}(\text{O}4) \rightarrow$

$\text{LP}^*(\text{Zn})} = 315,9$ kJ/mol và $E^{(2)}_{\text{LP}(\text{O}5/\text{O}6) \rightarrow \text{LP}^*(\text{Zn})} = 194,3$ kJ/mol. Trật tự năng lượng siêu liên hợp giảm dần của các quá trình này phù hợp với sự tăng độ dài, giảm mật độ electron tại điểm tới hạn của các liên kết Zn-O1, Zn-O2, Zn-O3, Zn-O4, Zn-O5 và Zn-O6 ở S-1 và G-1 như đã phân tích ở trên.

Như đã thảo luận trong phân tích AIM, tính ổn định của phức còn được tạo ra từ sự liên kết giữa các phối tử với nhau thông qua các liên kết hydrogen. Các tương tác O5-H9...O4 và O6-H10...O3 ứng với các quá trình giải tỏa electron $\text{LP}_{(\text{O}4)} \rightarrow \sigma^*_{(\text{O}5-\text{H}9)}$ và $\text{LP}_{(\text{O}3)} \rightarrow \sigma^*_{(\text{O}6-\text{H}10)}$ ở G-1 có năng lượng siêu liên hợp $E^{(2)}$ rất nhỏ, đều bằng 3,7 kJ/mol. Trong khi đó ở S-1, năng lượng siêu liên hợp của sự giải tỏa electron ở các quá trình $\text{LP}_{(\text{O}2)} \rightarrow \sigma^*_{(\text{C}11-\text{H}12)}$ và $\text{LP}_{(\text{O}1)} \rightarrow \sigma^*_{(\text{C}13-\text{H}14)}$ còn nhỏ hơn nhiều, đều chỉ bằng 0,5 kJ/mol. Kết quả này tương đồng với phân tích AIM ở trên, các liên kết hydrogen C11-H12...O2 và C13-H14...O1 có độ bền rất yếu.

3.4. Thông số hoạt tính hóa học

Để tìm hiểu về hoạt tính hóa học của phức chúng tôi đã tính các thông số hoạt tính hóa học của phối tử L và phức trong các pha khí và dung môi methanol, bao gồm: khoảng cách năng lượng $E_{\text{LUMO-HOMO}}$, thế ion hóa (IP), ái lực electron (EA), độ âm điện (χ), độ cứng (η), độ mềm hóa học (S) và chỉ số electrophile (ω). Tất cả các thông số phản ứng này đều liên quan những thay đổi về mật độ electron của phân tử hoặc những thay đổi về điện thế ngoài, từ đó cung cấp thông tin liên quan đến khả năng phản ứng của hệ. Giá trị của các thông số tính theo eV được trình bày ở Bảng 3.

Bảng 3. Giá trị của IP, EA, χ , η , S và ω của các phức và phối tử trong pha khí và trong dung môi methanol tại mức TPSSH/def2-TZVP

Cấu trúc	$E_{\text{LUMO-HOMO}}$	IP	EA	χ	η	S	ω
L (khí)	2,08	1,70	-0,39	0,65	1,04	0,48	0,21
L (methanol)	2,66	4,88	2,22	3,55	1,33	0,38	4,72
G-1	2,46	5,12	2,66	3,89	1,23	0,41	6,15
S-1	2,69	5,51	2,82	4,17	1,34	0,37	6,45

Như đã chỉ ra ở phần 2, theo định lý Koopman, các đại lượng thế ion hóa (IP), ái lực electron (EA) lần lượt bằng giá trị âm của năng lượng orbital bị chiếm cao nhất (HOMO) và năng lượng orbital không bị chiếm thấp nhất (LUMO) [22]. Hình học các orbital biên ở Hình 3 cho thấy, trong pha khí, HOMO của G-1 được tạo ra chủ yếu từ các orbital nguyên tử (AO) của phối tử L1, ngược lại, LUMO lại được tạo ra chủ yếu từ các orbital nguyên tử của L2. Khi chịu ảnh hưởng của dung môi methanol, HOMO của S-1 đã có sự tham gia nhiều hơn của các AO từ L2. Tương tự LUMO của S-1, ngoài sự đóng góp chính của các AO từ L2 đã có thêm một phần đóng góp nhỏ của các AO ở L1. Có sự thay đổi đáng kể của các đại lượng thông số hoạt tính hóa học của phức cũng như phối tử L khi so sánh trong pha khí và trong dung môi methanol. Khoảng cách năng lượng LUMO-HOMO, thế ion hóa và ái lực electron, độ âm điện, độ cứng và chỉ số electrophile có xu hướng tăng trong khi độ mềm hóa học lại giảm khi ở trong dung môi methanol. Cụ thể như các giá trị $E_{LUMO-HOMO}$ của phức và phối tử L lần lượt là 2,69 và 2,66 eV trong methanol lớn hơn trong pha khí tương ứng là 2,46 và 2,08 eV. Còn giá trị độ mềm của L và phức trong methanol lần lượt là 0,38 và 0,37 eV nhỏ hơn trong pha khí, 0,48 và 0,41 eV. Độ cứng phối tử L và phức trong methanol lần lượt là 1,33 và 1,34 eV, không có sự khác biệt lớn, điều này gợi ý rằng, sự phân cực, biến dạng mây electron của các cấu trúc này là không khác nhau nhiều khi có sự tác động nhỏ của điện thế ngoài do một tác nhân phản ứng gây ra. Các hợp chất này đều có thể là tác nhân phản ứng electrophile tốt và khả năng làm tác nhân phản ứng electrophile của phức là cao hơn so với phối tử. Điều này cũng được xác nhận bởi giá trị độ âm điện cao của phức. Độ âm điện của G-1 và S-1 đều cao hơn nhiều so với của phối tử, giá trị này lần lượt là 3,89 và 4,17 eV.

4. Kết luận

Cấu trúc hình học, độ bền, tính chất liên kết của các đồng phân phức tạo ra từ Zn^{2+} với các

phối tử diacetyl curcumin và methanol trong pha khí và dung môi methanol đã được nghiên cứu, khảo sát một cách chi tiết bằng lý thuyết phiếm hàm mật độ tại mức lý thuyết TPSSH với các bộ hàm cơ sở def2-SVP và def2-TZVP. Hình học của phức có dạng bát diện. Sự giải tỏa của các cặp electron không liên kết trên các nguyên tử O của phối tử tới các orbital LP^* của nguyên tử Zn hay tới các orbital $\sigma^*_{(C-H)/(O-H)}$ của phối tử khác đã là nguyên nhân tạo ra độ bền ổn định cho cấu trúc của phức. Trong dung môi methanol, phức hình thành các liên kết hydrogen kém bền hơn so với trong pha khí. Từ kết quả tính các thông số hoạt tính hóa học cho thấy khả năng làm tác nhân electrophile của phức là cao hơn so với phối tử diacetyl curcumin.

Tài liệu tham khảo

- [1] B. B. Aggarwal, C. Sundaram, N. Malani, H. Ichikawa, Curcumin: the Indian Solid Gold - The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease, B. B. Aggarwal, Y. J. Surh, S. Shishodia, Eds. Boston, MA: Springer US, 2007, pp. 1-75, https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_1.
- [2] A. Goel, A. B. Kunnumakkara, B. B. Aggarwal, Curcumin as Curecumin: From Kitchen to Clinic, Biochemical Pharmacology, Vol. 75, No. 4, 2008, pp. 787-809, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.08.016>.
- [3] M. M. Yallapu, M. Jaggi, S. C. Chauhan, Curcumin Nanoformulations: a Future Nanomedicine for Cancer, Drug Discovery Today, Vol. 17, No. 1, 2012, pp. 71-80, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.09.009>.
- [4] P. Anand, A. B. Kunnumakkara, R. A. Newman, B. B. Aggarwal, Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises, Molecular Pharmaceutics, Vol. 4, No. 6, 2007, pp. 807-818, <https://doi.org/10.1021/mp700113r>.
- [5] S. Wanninger, V. Lorenz, A. Subhan, F. T. Edelmann, Metal Complexes of Curcumin - Synthetic Strategies, Structures and Medicinal Applications, Chemical Society Reviews, Vol. 44, No. 15, 2015, pp. 4986-5002, <https://doi.org/10.1039/c5cs00088b>.
- [6] C. T. Pham, T. T. Pham, H. H. Nguyen, T. N. Trieu, Syntheses, Structures, and Bioactivities Evaluation of some Transition Metal Complexes

- with 4,4'-Diacetylcurcumin, *Zeitschrift für Anorganische und Allgemeine Chemie*, Vol. 646, No. 11-12, 2020, pp. 495-499,
<https://doi.org/10.1002/zaac.202000088>.
- [7] H. H. Tran, T. H. Nguyen, T. T. Tran, H. D. Vu, H. M. T. Nguyen, Structures, Electronic Properties, and Interactions of Cetyl Alcohol with Cetomacrogol and Water: Insights from Quantum Chemical Calculations and Experimental Investigations, *ACS Omega*, Vol. 6, No. 32, 2021, pp. 20975-20983,
<https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02439>.
- [8] R. Z. Liao, X. C. Li, P. E. M. Siegbahn, Reaction Mechanism of Water Oxidation Catalyzed by Iron Tetraamido Macrocyclic Ligand Complexes - A DFT Study, *European Journal of Inorganic Chemistry*, No. 4, 2014, pp. 728-741,
<https://doi.org/10.1002/ejic.201300710>.
- [9] X. Zhao, M. Chen, DFT Study on the Influence of Electric Field on Surface-enhanced Raman Scattering from Pyridine-metal Complex, *Journal of Raman Spectroscopy*, Vol. 45, No. 1, 2014, pp. 62-67,
<https://doi.org/10.1002/jrs.4422>.
- [10] A. C. Ekennia, D. C. Onwudiwe, L. O. Olasunkanmi, A. A. Osowole, E. E. Ebenso, Synthesis, DFT Calculation, and Antimicrobial Studies of Novel Zn(II), Co(II), Cu(II), and Mn(II) Heteroleptic Complexes Containing Benzoylacetone and Dithiocarbamate, *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2015, pp. 789063,
<https://doi.org/10.1155/2015/789063>.
- [11] N. Huu Tho, T. T. Tu, T. M. Nhan, P. H. Cam, P. T. Thi, The Geometries and Stabilities of Neutral and Anionic Vanadium-Doped Germanium Clusters VGen^{0/-}(n = 9 - 13): A Density Functional Theory Investigation, *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology*, Vol. 35 No. 1, 2019, pp. 72-80,
<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.4827>.
- [12] T. Weymuth, E. P. A. Couzijn, P. Chen, M. Reiher, New Benchmark Set of Transition-Metal Coordination Reactions for the Assessment of Density Functionals, *Journal of Chemical Theory and Computation*, Vol. 10, No. 8, 2014, pp. 3092-3103,
<https://doi.org/10.1021/ct500248h>.
- [13] N. Huu Tho, N. T. Trung, the Interaction of Adenine with Zn₁₂O₁₂ Cluster from Density Functional Theory, *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology*, Vol. 36, No. 3, 2020, pp. 24-29,
<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5002>.
- [14] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, Climbing the Density Functional Ladder: Nonempirical Meta-Generalized Gradient Approximation Designed for Molecules and Solids, *Phys. Rev. Lett*, Vol. 91, No. 14, 2003, pp. 146401,
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.91.146401>.
- [15] V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, J. Tao, J. P. Perdew, Comparative Assessment of a New Nonempirical Density Functional: Molecules and Hydrogen-bonded Complexes, *The Journal of Chemical Physics*, Vol. 119, No. 23, 2003, pp. 12129-12137,
<https://doi.org/10.1063/1.1626543>.
- [16] M. Bühl, C. Reimann, D. A. Pantazis, T. Bredow, F. Neese, Geometries of Third-row Transition-metal Complexes from Density-Functional Theory, *Journal of Chemical Theory and Computation*, Vol. 4, No. 9, 2008, pp. 1449-1459,
<https://doi.org/10.1021/ct800172j>.
- [17] K. P. Jensen, Bioinorganic Chemistry Modeled with the TPSSH Density Functional, *Inorganic Chemistry*, Vol. 47, No. 22, 2008, pp. 10357-10365,
<https://doi.org/10.1021/ic800841t>.
- [18] A. Hoffmann, M. Rohrmüller, A. Jesser, I. dos Santos Vieira, W. G. Schmidt, S. Herres-Pawlis, Geometrical and Optical Benchmarking of Copper(II) Guanidine-quinoline Complexes: Insights from TD-DFT and Many-body Perturbation Theory (part II), *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 35, No. 29, 2014, pp. 2146-2161,
<https://doi.org/10.1002/jcc.23740>.
- [19] P. Rydberg, L. Olsen, The Accuracy of Geometries for Iron Porphyrin Complexes from Density Functional Theory, *The Journal of Physical Chemistry A*, Vol. 113, No. 43, 2009, pp. 11949-11953,
<https://doi.org/10.1021/jp9035716>.
- [20] M. J. Frisch et al., Gaussian 09 Revision C.01, Gaussian Inc. Wallingford CT., *Computer program*, 2010.
- [21] T. Lu, F. Chen, Multiwfn: A Multifunctional Wavefunction Analyzer, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 33, No. 5, 2012, pp. 580-592,
<https://doi.org/10.1002/jcc.22885>.
- [22] F. Jensen, *An Introduction to Computational Chemistry, 3rd edition*, Wiley, 2017.
- [23] P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Conceptual Density Functional Theory, *Chemical*

- Reviews, Vol. 103, No. 5, 2003, pp. 1793-1874, <https://doi.org/10.1021/cr990029p>.
- [24] M. A. Addicoat, G. F. Metha, T. W. Kee, Density Functional Theory Investigation of Cu(I)- and Cu(II)-curcumin Complexes, *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 32, No. 3, 2011, pp. 429-438, <https://doi.org/10.1002/jcc.21631>.
- [25] M. Duan, P. Li, H. Zhao, F. Xie, J. Ma, Organic Compounds of Actinyls: Systematic Computational Assessment of Structural and Topological Properties in $[AnO_2(C_2O_4)_n](2n-2)-$ ($An = U, Np, Pu, Am; n = 1-3$) Complexes, *Inorganic Chemistry*, Vol. 58, No. 5, 2019, pp. 3425-3434, <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b03538>.
- [26] M. Usman *et al.*, Structural, Spectroscopic, and Chemical Bonding Analysis of Zn(II) Complex $[Zn(sal)](H_2O)$: Combined Experimental and Theoretical (NBO, QTAIM, and ELF) Investigation, *Crystals*, Vol. 10, No. 4, 2020, pp. 259. <https://doi.org/10.3390/cryst10040259>.
- [27] R. F. W. Bader, A Quantum Theory of Molecular Structure and its Applications, *Chemical Reviews*, Vol. 91, No. 5, 1991, pp. 893-928, <https://doi.org/10.1021/cr00005a013>.
- [28] P. R. Mallinson, K. Woźniak, G. T. Smith, K. L. McCormack, A Charge Density Analysis of Cationic and Anionic Hydrogen Bonds in a Proton Sponge Complex, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 119, No. 47, 1997, pp. 11502-11509, <https://doi.org/10.1021/ja971940v>.
- [29] P. L. A. Popelier, P. Popelier, *Atoms in Molecules: An Introduction*, Prentice Hall, 2000.
- [30] G. A. Jeffrey, G. A. Jeffrey, *An introduction to hydrogen bonding*, Oxford University Press New York, 1997.
- [31] S. J. Grabowski, *Hydrogen bonding: new insights*, Springer, Dordrecht, 2006.
- [32] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, Hydrogen Bond Strengths Revealed by Topological Analyses of Experimentally Observed Electron Densities, *Chemical Physics Letters*, Vol. 285, No. 3, 1998, pp. 170-173, [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00036-0](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00036-0).