



Nghiên cứu mô phỏng cơ chế hấp phụ trong nước của các hợp chất amin lên β -cyclodextrin ứng dụng làm chất mang thuốc

Adsorption mechanism of amine-based compounds on β -Cyclodextrin in the aqueous phase used as a drug carrier - A computational study

Trần Trịnh Bích Trà^a, Trương Đình Hiếu^{b,c}, Đào Duy Quang^{b,c*}
Tran Trinh Bich Tra^a, Truong Dinh Hieu^{b,c}, Dao Duy Quang^{b,c*}

^aKhoa Dược, Khối Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aFaculty of Pharmacy, Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^bTrường Công nghệ và Kỹ thuật, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bSchool of Engineering and Technology, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^cViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ cao, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 04/06/2024, ngày phản biện xong: 04/10/2024, ngày chấp nhận đăng: 08/10/2024)

Tóm tắt

β -Cyclodextrin (bCD) là một hợp chất mang thuốc thông dụng được ứng dụng nhiều trong ngành dược. Nghiên cứu này khảo sát hoạt tính và cơ chế hấp phụ các mô hình cơ bản của hợp chất amin với cấu trúc mạch nhánh và mạch vòng thơm, gồm: methylamin, pyridin, pyrrol, pyrazol lên khoang bên trong của bCD bằng phương pháp mô phỏng lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT) trong dung môi nước. Kết quả cho thấy methylamin hấp phụ lên bCD chủ yếu qua liên kết hydro giữa nhóm $-OH$ của bCD và N của $-NH_3$. Trong khi đó các amin thơm chủ yếu tương tác với bCD qua liên kết hydro giữa $-CH$ hoặc $-NH$ của amin với nguyên tử O giàu điện tử trên cầu nối $-C-O-C-$ của bCD. Tất cả các quá trình hấp phụ đều tỏa nhiệt và diễn ra thuận lợi với các giá trị năng lượng hấp phụ âm. Phân tích cấu trúc điện tử thông qua phân bố các orbital biên, mật độ điện tích ESP và phân tích tương tác không cộng hóa trị (NCI) cũng được thực hiện để giúp hiểu rõ hơn cơ chế hấp phụ.

Từ khóa: β -cyclodextrin; chất mang thuốc; lý thuyết phiếm hàm mật độ; phức chất tự nhiên; amin.

Abstract

β -Cyclodextrin (bCD) has commonly been used as a drug carrier in the pharmaceutical industry. This study investigated the activity and adsorption mechanism of amine-based compounds with straight chain and aromatic structures, including methylamine, pyridine, pyrrole, and pyrazole, onto the internal cavity of bCD using density functional theory (DFT) approaches in the aqueous phase. The obtained results indicated that methylamine primarily was adsorbed to bCD through hydrogen bond between the $-OH$ groups of bCD and the N atom of $-NH_3$. Meanwhile, aromatic amines predominantly interact with bCD via hydrogen bonds between the $-CH$ or $-NH$ of the amine compounds and the electron-rich oxygen atom on the $-C-O-C-$ bridge of bCD. All the adsorption processes are exothermic and favorable with negative adsorption energy values. Electronic structure analysis, including the distribution of frontier orbitals, electron density ESP, and non-covalent interaction (NCI) analysis were also performed to enhance our understanding of the adsorption mechanism.

Keywords: β -cyclodextrin; drug carrier; density functional theory; natural complexes; amine.

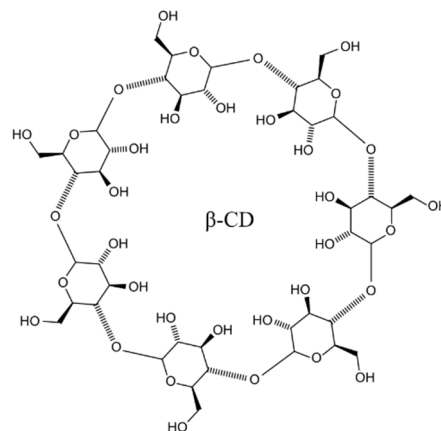
*Tác giả liên hệ: Đào Duy Quang

Email: daoduyquang@duytan.edu.vn

1. Giới thiệu

Trong lĩnh vực y học và dược học, việc hòa tan và hấp thụ tốt trong cơ thể đóng vai trò quan trọng để đảm bảo hiệu quả của thuốc cũng như giảm nguy cơ phản ứng phụ hoặc tác dụng không mong muốn. Một trong những phương pháp tiềm năng là sử dụng chất mang thuốc để tạo thành các phức hợp với hợp chất thuốc, đặc biệt là đối với hợp chất thuốc khó tan. Các phức hợp này có thể cải thiện tính hòa tan, tính ổn định, đồng thời giảm độ độc hại của các hợp chất thuốc, giúp tăng cường hiệu quả của thuốc và giảm nguy cơ tác dụng phụ lên cơ thể.

Cyclodextrin (CD) là hợp chất mang thuốc phổ biến được sử dụng trong y học và thu hút sự quan tâm lớn từ cộng đồng nghiên cứu. Trong số các loại CD, β -cyclodextrin (bCD) là polymer được nghiên cứu và ứng dụng nhiều nhất. bCD được tạo ra bằng enzyme Cyclodextrin Glucanotransferase (CGTase) chiết xuất từ một loại vi khuẩn kiềm Alkaliphile Microbacterium terrae KNR 9 [1]. bCD thuộc nhóm oligosaccharid mạch vòng, cấu trúc gồm 7 đơn vị α -D-glucopyranoside và 21 nhóm hydroxy (-OH). Khoang bên trong của bCD chứa các nguyên tử oxy thuộc cầu nối α -1,4-glucosidic và các nhóm C-H, tạo nên tính chất kỵ nước đặc trưng cho bCD [2]. Tuy nhiên, các nhóm hydroxy (-OH) của bCD lại tạo ra bề mặt ưa nước cho bCD do có khả năng tạo liên kết hydro với các nguyên tử nước trong môi trường [3]. Nhờ vào cấu trúc này, bCD trở thành một chất hấp phụ hiệu quả cho các phân tử hữu cơ, bao gồm cả các phân tử thuốc vào trong khoang kỵ nước thông qua các tương tác không cộng hóa trị như tương tác Van der Waals, liên kết hydro, và các tương tác khác [4]. Sự tương tác giữa bCD và các phân tử thuốc không chỉ cho phép cơ chế vận chuyển thuốc một cách hiệu quả mà còn cải thiện sự hòa tan cũng như tính ổn định của thuốc. Tuy nhiên, để tạo thành phức chất ổn định, các phân tử thuốc cần có kích thước phù hợp với khoang bên trong của bCD [5].



Hình 1. Cấu trúc hóa học của β -cyclodextrin

Hợp chất amin là nhóm hợp chất hữu cơ có chứa nhóm amin (-NH₂) hoặc chứa dị tố N trong vòng thơm, có vai trò quan trọng và khá phổ biến trong cấu trúc phân tử của nhiều loại thuốc. Trong lĩnh vực dược học, có nhiều nhóm thuốc có chứa hợp chất amin như một số loại kháng sinh (penicillin), thuốc chống trầm cảm (dopamin), thuốc giảm đau (paracetamol). Điều này cho thấy tầm quan trọng của các hợp chất amin trong lĩnh vực dược học và đồng thời thúc đẩy nhu cầu nghiên cứu về cách cải thiện tính chất và hiệu quả. Trong thực tế, các loại thuốc thường là những hợp chất hữu cơ có phân tử khối lớn và có cấu trúc phức tạp nên sẽ gây khó khăn trong việc hòa tan vào các dung môi phân cực. Với sự phổ biến của nhóm chức amin trong cấu trúc của các loại thuốc, việc nghiên cứu khả năng hấp phụ amin lên bCD ứng dụng dùng làm chất mang thuốc là một hướng nghiên cứu tiềm năng và có thể mang lại nhiều lợi ích. Trước hết, việc tạo phức hợp giữa amin và bCD có thể giúp cải thiện sự hòa tan của các loại thuốc này trong nước, làm tăng khả năng hấp thụ vào cơ thể [3]. Thêm vào đó, việc hình thành phức hợp này cũng có thể giảm thiểu tác dụng phụ hoặc các tương tác không mong muốn có thể có [5].

Việc sử dụng bCD để tạo phức hợp với các loại thuốc chứa nhóm amin có thể cải thiện hiệu quả và an toàn của chúng trong điều trị bệnh. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào

về cơ chế chi tiết của quá trình hấp phụ amin lên bCD. Vì vậy, việc khảo sát cơ chế hấp phụ của hợp chất amin lên β -cyclodextrin đặc biệt quan trọng. Nghiên cứu này sẽ giúp ta có thể hiểu rõ hơn về bản chất của sự tương tác này, qua đó cải thiện hiệu suất và hiệu quả của các loại thuốc có chứa nhóm amin.

2. Đối tượng nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung nghiên cứu cấu trúc các phức chất của bCD (Hình 1) với amin mạch hở là methylamine, và các amin thơm, bao gồm pyridin, pyrrol, pyrazol.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Lý thuyết phiếm hàm mật độ (*density functional theory* – DFT) với mức lý thuyết M06-2X/6-31G(d) được sử dụng để khảo sát hoạt tính của bCD trong vai trò chất mang thuốc. Điều kiện môi trường được mô phỏng là nước ở điều kiện pH sinh lý (pH=7,4). Để mô phỏng môi trường nước, chúng tôi sử dụng mô hình solvat hóa dựa trên mật độ (*solvation model based on density* – SMD) [6].

Tiến hành khảo sát cấu trúc hình học của bCD cũng như các phức chất và các tính chất điện tử của chúng như orbital bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất – (*highest occupied molecular orbital* – HOMO), orbital không bị chiếm chỗ có năng lượng thấp nhất (*lowest occupied molecular orbital* – LUMO), giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện (*electrostatic potential* – ESP map), giản đồ biến thiên điện tích (*charge density differences*, CDD map), năng lượng HOMO (E_{HOMO}) và LUMO (E_{LUMO}) của các phức chất tạo thành.

Các phản ứng tạo phức được trình bày theo phương trình (Pt.1)



Các thông số hóa đặc trưng cho sự hấp phụ phenol và nước sẽ được tính toán, bao gồm các giá

trị enthalpy phản ứng ($\Delta_r H^\circ$), năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$) và năng lượng liên kết (E_{ads}) được tính lần lượt theo các công thức (Ct.1)-(Ct.3).

$$E_{\text{ads}} = E_{[\text{bCD-Phối tử}]} - E_{\text{bCD}} - E_{\text{Phối tử}} \quad (\text{Ct.1})$$

$$\Delta_r H^\circ = H_{[\text{bCD-Phối tử}]} - H_{\text{bCD}} - H_{\text{Phối tử}} \quad (\text{Ct.2})$$

$$\Delta_r G^\circ = G_{[\text{bCD-Phối tử}]} - G_{\text{bCD}} - G_{\text{Phối tử}} \quad (\text{Ct.3})$$

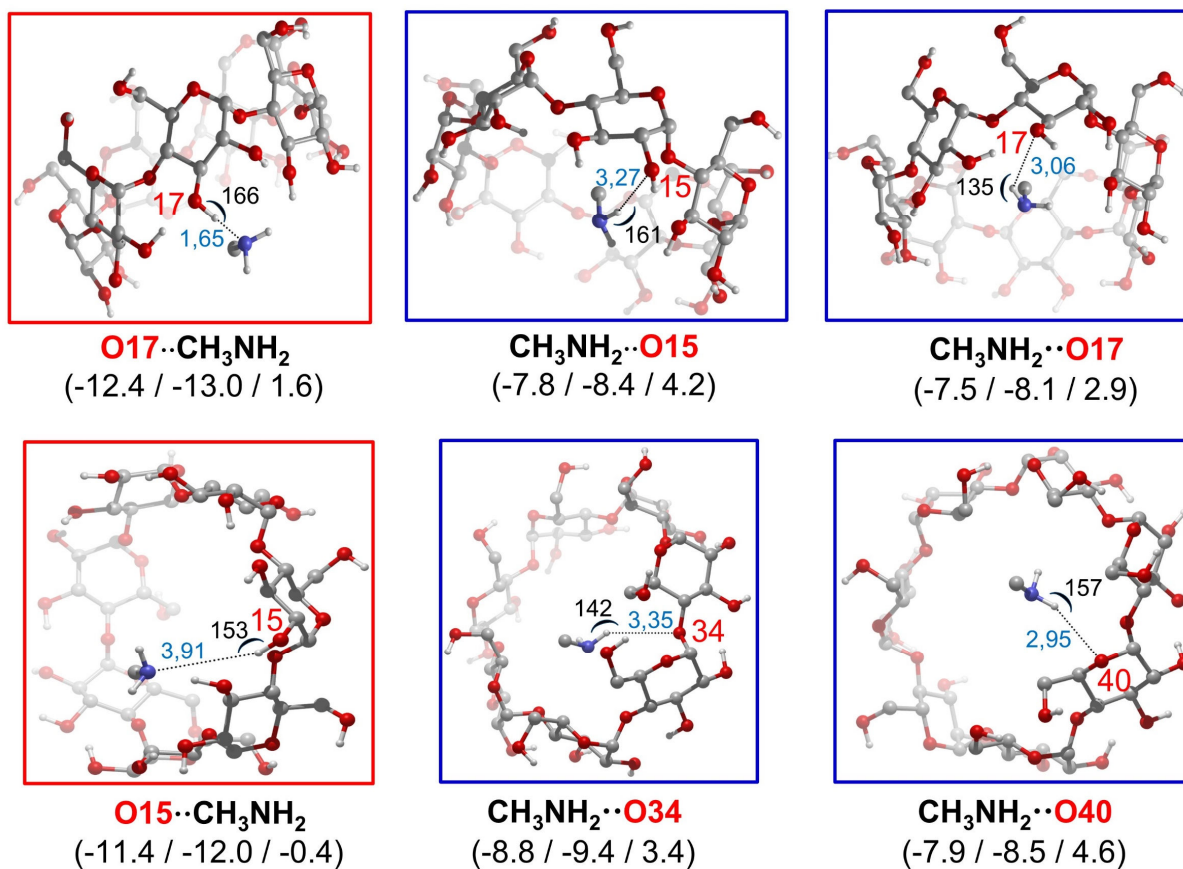
Cuối cùng, phép phân tích tương tác không cộng hóa trị (*non-covalent interaction*, NCI) [7-9] đã được thực hiện và hiển thị trên biểu đồ cho phép dễ dàng phân tích bản chất liên kết của các phối tử với bCD.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Khả năng hấp phụ methylamin

Hình 2 trình bày về 6 tương tác hình thành giữa methylamin (CH_3NH_2) với bCD. Trong đó, CH_3NH_2 được hấp phụ vào bên trong khoang kỵ nước của bCD và khảo sát ở các vị trí khác nhau. Trong các tương tác giữa bCD và CH_3NH_2 , các phức chủ yếu được bền hóa nhờ các liên kết hydro. Trong đó, có 2 trường hợp tại O17 và O15 hình thành liên kết giữa nguyên tử H (thuộc nhóm -OH của bCD) với nguyên tử N (thuộc CH_3NH_2). Cả 4 trường hợp còn lại là hình thành liên kết giữa nguyên tử H (thuộc nhóm -NH của CH_3NH_2) với nguyên tử O của bCD. Khoảng cách các liên kết hydro này dao động từ 1,65 đến 3,91Å. Góc tương tác $\text{OH}\cdots\text{N}$ có giá trị 153 và 166°, trong khi đó, góc tương tác $\text{NH}\cdots\text{O}$ có giá trị 135 và 161°.

Về mặt năng lượng, tất cả các trường hợp đều có giá trị E_{ads} và $\Delta_r H^\circ$ âm. Điều này cho thấy rằng sự hấp phụ CH_3NH_2 vào bên trong khoang bCD là quá trình tỏa nhiệt. Đối với giá trị $\Delta_r G^\circ$, chỉ có phức $\text{O15H}\cdots\text{CH}_3\text{NH}_2$ có năng lượng hấp phụ bằng -0,4 kcal/mol, các trường hợp còn lại đều có giá trị dương dao động từ 1,6 đến 4,6 kcal/mol. Như vậy, phức chất $\text{O17}\cdots\text{CH}_3\text{NH}_2$ là phức chất có giá trị E_{ads} và $\Delta_r H^\circ$ âm nhất, lần lượt bằng -12,4 kcal/mol và -13,0 kcal/mol. Điều này cho thấy sự hấp phụ xảy ra một cách thuận lợi về mặt nhiệt động học.

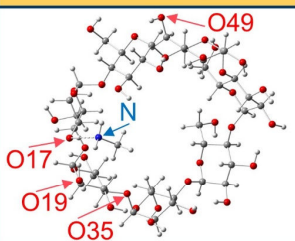
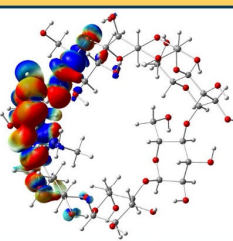
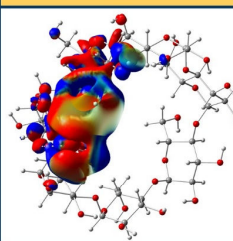
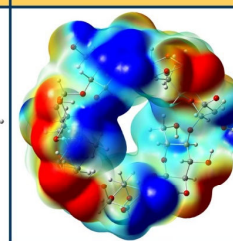
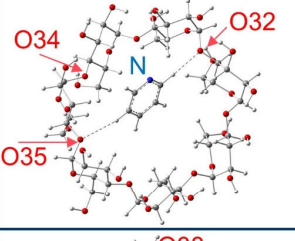
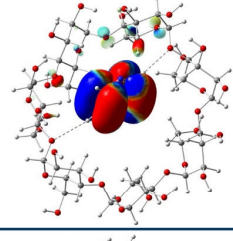
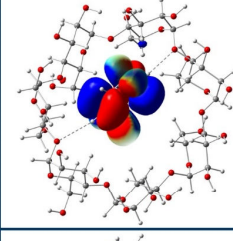
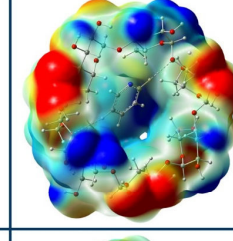
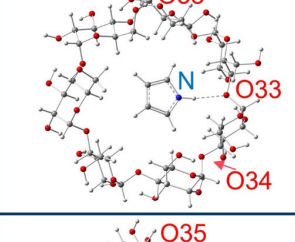
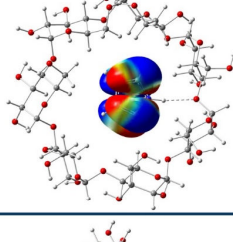
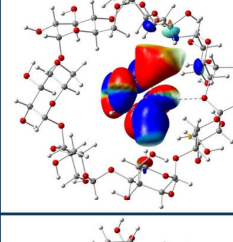
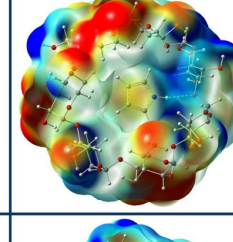
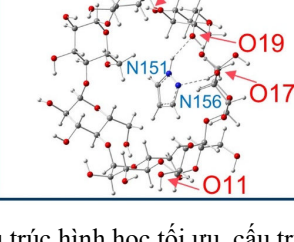
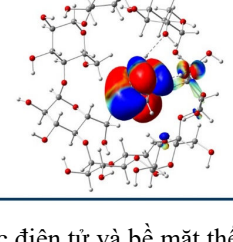
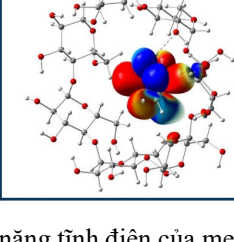
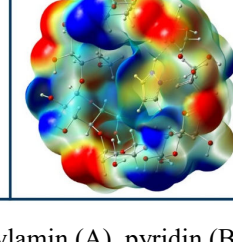


Hình 2. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa CH₃NH₂ và bCD ở các vị trí khác nhau. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy ($\Delta_r H^\circ$), biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$) và năng lượng hấp phụ của phức (E_{ads}). Khoảng cách liên kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết ở đơn vị ° (độ).

Hình 3A tính chất điện tử của các phức chất tạo thành giữa CH₃NH₂ và bCD thông qua sự phân bố các orbital và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện của phức chất ổn định nhất (O17 $\cdot\cdot$ CH₃NH₂).

Các orbital phân tử bị chiếm chỗ có năng lượng cao nhất (HOMO) và các orbital phân tử không bị chiếm chỗ có năng lượng thấp nhất (LUMO) là yếu tố quan trọng trong việc tìm hiểu về bản chất tương tác điện tử. Quan sát Hình 3A, ta có thể thấy HOMO tập trung chủ yếu tại bCD

ở vùng gần tương tác với CH₃NH₂ (từ vùng không gian O19 đến O49). Tương tự, đối với cấu trúc LUMO cũng tập trung tại bCD (từ vùng không gian từ O35 đến O49) và tại phân tử CH₃NH₂. Do đó, ta dự đoán mật độ electron sẽ dịch chuyển từ phối tử (CH₃NH₂) sang bCD. Tuy nhiên, do cấu trúc tương đối đơn giản và nhỏ bé của phân tử CH₃NH₂, LUMO vẫn tập trung phần lớn tại vị trí thuộc bCD gần nơi tương tác với CH₃NH₂. Tại phân tử CH₃NH₂ trong phức này tập trung chủ yếu là điện tích dương (màu xanh).

	Cấu trúc	HOMO	LUMO	ESP
(A)				
(B)				
(C)				
(D)				

Hình 3. Cấu trúc hình học tối ưu, cấu trúc điện tử và bề mặt thế năng tĩnh điện của metylamin (A), pyridin (B), pyrrol (C) và pyrazol (D).

3.2. Khả năng hấp phụ amin thơm

Hình 4, 5, 6 mô tả sự tương tác giữa ba hợp chất amin thơm, bao gồm pyridin, pyrrol và pyrazol bên trong khoang kỵ nước của bCD. Những chất này đại diện cho mô hình đơn giản nhất của các amin thơm. Sự hấp phụ các amin thơm này vào bên trong khoang kỵ nước của bCD được khảo sát ở các vị trí khác nhau.

Đối với pyridin (Hình 4), quan sát cho thấy có 2 vị trí tương tác khác nhau bên trong cấu trúc hình nón của bCD mà pyridin có thể hấp phụ. Trong các tương tác này, phức được ổn định thông qua sự hình thành liên kết hydro. Cụ thể, phức $O13H \cdot N$ (có khung màu đỏ) là phức mà nguyên tử H (thuộc nhóm -OH) của bCD hình thành liên kết hydro với các nguyên tử N của

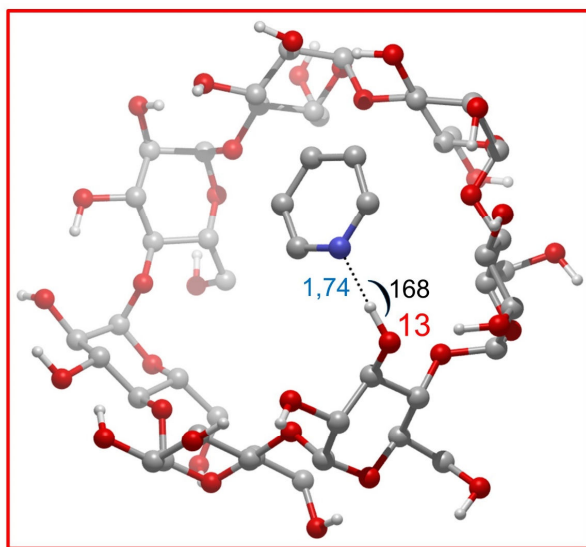
pyridin. Trong khi đó, phức $C152H \cdot O32/C149H \cdot O35$ (có khung màu xanh) là phức có liên kết hydro hình thành từ nguyên tử H (thuộc nhóm CH) của pyridin với hai nguyên tử O của bCD. Khoảng cách các liên kết hydro này dao động từ 1,74 đến 2,81Å. Góc tương tác $OH \cdot N$ có giá trị 168° , trong khi đó, góc tương tác $CH \cdot O$ có giá trị 170° và 178° .

Đối với pyrrol (Hình 5) và pyrazol (Hình 6), cả hai phân tử này đều ghi nhận tương tác tại bốn vị trí $O15$, $O17$, $O33$ và $O40$ trên bCD. Tương tác này xảy ra thông qua việc hình thành các liên kết hydro giữa các nguyên tử khác nhau trên các phân tử này. Đầu tiên, phức pyrrol-bCD và pyrazol-bCD tại vị trí $O15$ và $O17$ (khung màu đỏ) được ổn định bằng cách hình thành liên kết

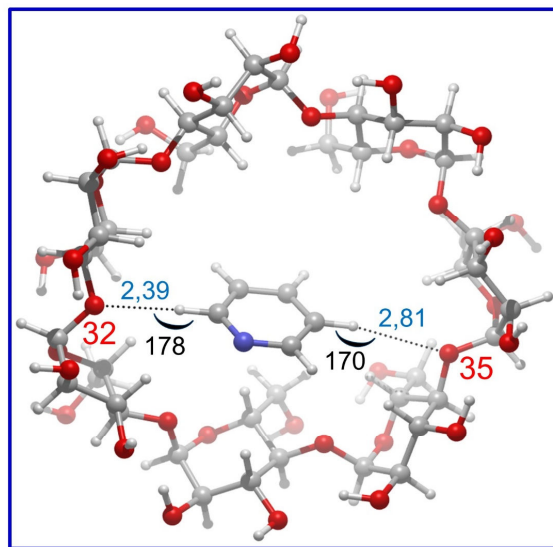
hydro giữa nguyên tử H (thuộc nhóm OH) của bCD với nguyên tử N của pyrrol hoặc pyrazol. Trong khi đó, tại 2 vị trí O33 và O40 (khung màu xanh), liên kết hydro được hình thành từ nguyên tử H (thuộc nhóm -NH) của pyrrol hoặc pyrazol với nguyên tử O của bCD. Khoảng cách giữa các liên kết hydro dao động từ 2,11 đến 4,12Å đối

với pyrrol và từ 1,84 đến 2,53Å đối với pyrazol. Các góc tương tác O-H...N của pyrrol nằm trong khoảng từ 107 đến 123° và của pyrazol có giá trị từ 142 đến 173°. Đối với các góc tương tác N-H...O của pyrrol dao động từ 140° đến 164° và của pyrazol là từ 150 đến 166°.

3.2.1. Khả năng hấp phụ pyridin của β -cyclodextrin



O13...N
(-14.9 / -15.5 / -3.1)



C152H...O32 / C149...O35
(-15.1 / -15.7 / -3.1)

Hình 4. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa pyridine và bCD ở các vị trí khác nhau. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy ($\Delta_r H^0$), biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^0$) và năng lượng hấp phụ của phức (E_{ads}). Khoảng cách liên kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết ở đơn vị ° (độ).

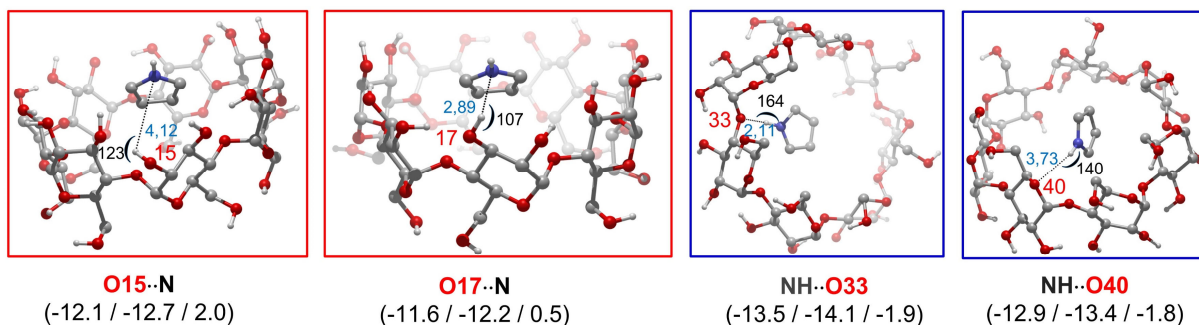
Về mặt năng lượng, cả hai phức tạo thành giữa pyridin và bCD đều có giá trị $\Delta_r H^0$ và $\Delta_r G^0$ âm. Điều này cho thấy sự hấp phụ pyridin vào bên trong bCD là quá trình tỏa nhiệt và diễn ra thuận lợi. Cả hai trường hợp có giá trị $\Delta_r H^0$ và $\Delta_r G^0$ không chênh lệch nhau quá nhiều. Các giá trị âm của năng lượng hấp phụ E_{ads} cũng chỉ ra rằng quá trình hấp phụ là ổn định và diễn ra hiệu quả. Trong đó, vị trí cho các giá trị âm nhất là phức chất C152H...O32/C149H...O35. Đây là kết quả của quá trình tương tác thông qua nhóm -CH của pyridin hình thành liên kết hydro đồng thời với hai vị trí O (O32 và O35) của bCD, làm cho phức chất trở nên ổn định hơn. Điều này càng khẳng định thêm về khả năng tạo phức chất ổn định giữa pyridin và bCD.

Để hiểu sâu hơn về bản chất tương tác giữa pyridin và bCD, chúng tôi đã tiến hành khảo sát sự phân bố orbital và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện của phức chất bền nhất C152H...O32/C149H...O35 (Hình 3B). Đối với HOMO, cấu trúc này chủ yếu tập trung tại phân tử pyridin và một vài điểm tại bCD. Đối với cấu trúc LUMO cũng chỉ tập trung tại phân tử pyridin. Điều này cho thấy có sự dịch chuyển điện tử từ phân tử pyridin sang bCD, tuy nhiên sự dịch chuyển này không đáng kể. Khi xem xét giản đồ ESP của phức C152H...O32/C149H...O35, mật độ điện tích tập trung phần lớn tại bCD, trong khi tại phân tử pyridin hầu như không có điện tích.

3.2.2. Khả năng hấp phụ pyrrol của β -cyclodextrin

Về mặt năng lượng, cả bốn phức pyrrol-bCD đều có giá trị $\Delta_r H^\circ$ âm. Điều này có nghĩa sự hấp phụ pyrrol vào bên trong bCD là quá trình tỏa nhiệt. Đối với giá trị $\Delta_r G^\circ$, có 2 trường hợp tại O15 và O17 cho giá trị dương, tại vị trí O33 và O40 cho giá trị âm. Phức chất có giá trị $\Delta_r H^\circ$ và

$\Delta_r G^\circ$ âm nhất là phức chất NH $\cdot\cdot$ O33, lần lượt bằng -14.1 kcal/mol và -1.9 kcal/mol. Giá trị E_{ads} ở các trường hợp đều cho giá trị âm, ngoại trừ trường hợp tại vị trí O15 cho giá trị dương là 12,1 kcal/mol, cho thấy sự ổn định của phức chất tạo thành. Như vậy, quá trình hấp phụ pyrrol tại vị trí O33 là tự phát và ổn định về mặt nhiệt động học.

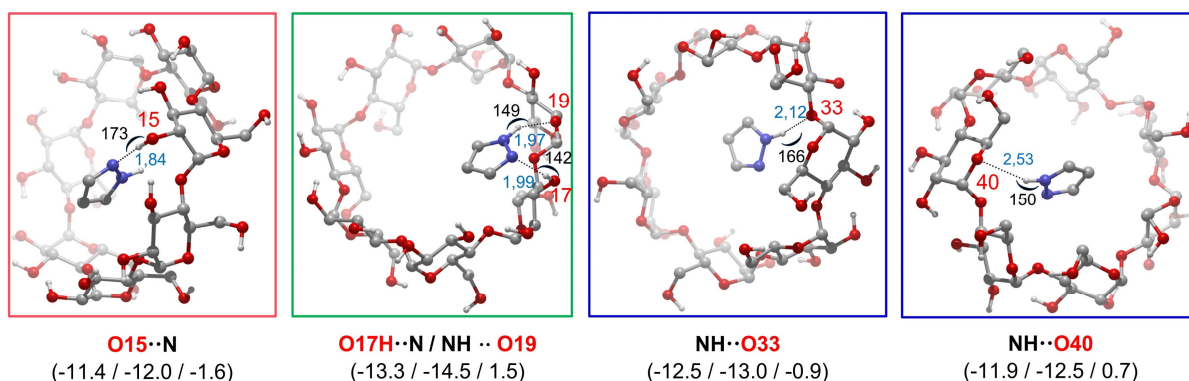


Hình 5. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa pyrrol và bCD ở các vị trí khác nhau. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy ($\Delta_r H^\circ$), biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$) và năng lượng hấp phụ của phức (E_{ads}). Khoảng cách liên kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết ở đơn vị $^\circ$ (độ).

Để hiểu rõ hơn về bản chất tương tác giữa pyrrol và bCD, chúng tôi đã thực hiện khảo sát sự phân bố orbital và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện của phức chất ổn định nhất NH $\cdot\cdot$ O33 (Hình 3C). Khi xem xét cấu trúc orbital của phức này, ta thấy rằng HOMO và LUMO đều chủ yếu tập trung tại phân tử pyrrol. Như vậy mật độ điện

tử vẫn đang tập trung chủ yếu tại pyrrol và không có sự dịch chuyển điện tử từ phối tử (pyrrol) sang bCD. Đối với giản đồ ESP của phức NH $\cdot\cdot$ O33, mật độ điện tích tập trung chủ yếu tại bCD, trong khi phân tử pyrrol hầu như không có điện tích.

3.2.3. Khả năng hấp phụ pyrazol của β -cyclodextrin



Hình 6. Cấu trúc hình học tối ưu của các phức hình thành giữa pyrazol và bCD ở các vị trí khác nhau. Các giá trị trong ngoặc (đơn vị: kcal/mol) tương ứng là biến thiên enthalpy ($\Delta_r H^\circ$), biến thiên năng lượng tự do Gibbs ($\Delta_r G^\circ$) và năng lượng hấp phụ của phức (E_{ads}). Khoảng cách liên kết đo ở đơn vị Å, góc liên kết ở đơn vị $^\circ$ (độ).

Tất cả các phức chất thu được từ sự hấp phụ pyrazol đều cho giá trị năng lượng E_{ads} và $\Delta_r H^\circ$ âm. Điều này có nghĩa rằng sự hấp phụ pyrazol

vào bên trong bCD là quá trình tỏa nhiệt. Trong số các vị trí, vị trí cho giá trị E_{ads} và $\Delta_r H^\circ$ âm nhất là phức chất O17H $\cdot\cdot$ N/NH $\cdot\cdot$ O19, lần lượt bằng -

13,3 kcal/mol và -14,5 kcal/mol. Trong quá trình này, nhóm OH (O17) của bCD hình thành liên kết hydro với N của pyrazol, đồng thời trong tương tác này còn hình thành liên kết hydro giữa H (thuộc nhóm -NH) của pyrazol với O (O19) của bCD. Điều này càng làm rõ thêm về khả năng tạo phức chất ổn định giữa pyrazol và bCD. Bên cạnh đó, phức chất $\text{NH}\cdots\text{O}33$ là phức chất có các giá trị $E_{\text{ads}}/\Delta_r H^\circ/\Delta_r G^\circ$ lần lượt bằng -12,5/-13,0/-0,9 kcal/mol. Đây là vị trí cũng có khả năng tạo phức chất ổn định, là quá trình tỏa nhiệt và tự diễn ra.

Để tìm hiểu bản chất tương tác giữa pyrazol và bCD, chúng tôi đã khảo sát sự phân bố orbital và giản đồ bề mặt thế năng tĩnh điện của phức chất $\text{O}17\text{H}\cdots\text{N}/\text{NH}\cdots\text{O}19$ (Hình 3D). Tương tự như pyridin và pyrrol, cấu trúc orbital HOMO và LUMO của phức này hầu như cũng tập trung tại phân tử pyrazol, vì vậy không có sự dịch chuyển điện tử đáng kể từ pyrazol sang bCD. Đối với giản đồ ESP của phức chất $\text{O}17\text{H}\cdots\text{N}/\text{NH}\cdots\text{O}19$, mật độ điện tích tập trung phần lớn tại bCD, trong khi phân tử pyrazol hầu như không có điện tích.

3.3. Phân tích tương tác không cộng hóa trị

Phương pháp tương tác không cộng hóa trị (*non-covalent interaction* - NCI), còn được biết đến là phương pháp giảm gradient mật độ (*reduced density gradient method*-RDG). Đây là phương pháp phổ biến trong việc nghiên cứu và đánh giá các tương tác yếu. Phân tích NCI có thể tạo ra một bản đồ phân tán (*scatter map*) màu sắc nhằm mục đích hỗ trợ việc xác định mối tương quan giữa các đỉnh (*spikes*) trên đồ thị và các bề mặt RDG (*Reduced Density Gradient*). Điều này rất hữu ích trong việc phân tích và hiểu rõ các loại tương tác yếu như liên kết hydro, tương tác van der Waals,... Bản đồ phân tán màu được thể hiện bằng mô hình phối màu RGB (đỏ (red), xanh lục (green) và xanh lam (blue), là ba màu cơ bản trong các mô hình ánh sáng bổ sung) để

thể hiện các loại tương tác khác nhau, gồm tương tác hydro (màu xanh lam), tương tác van der Waals (màu xanh lá cây) và tương tác đẩy như hiệu ứng không gian của cấu trúc phân tử (màu đỏ).

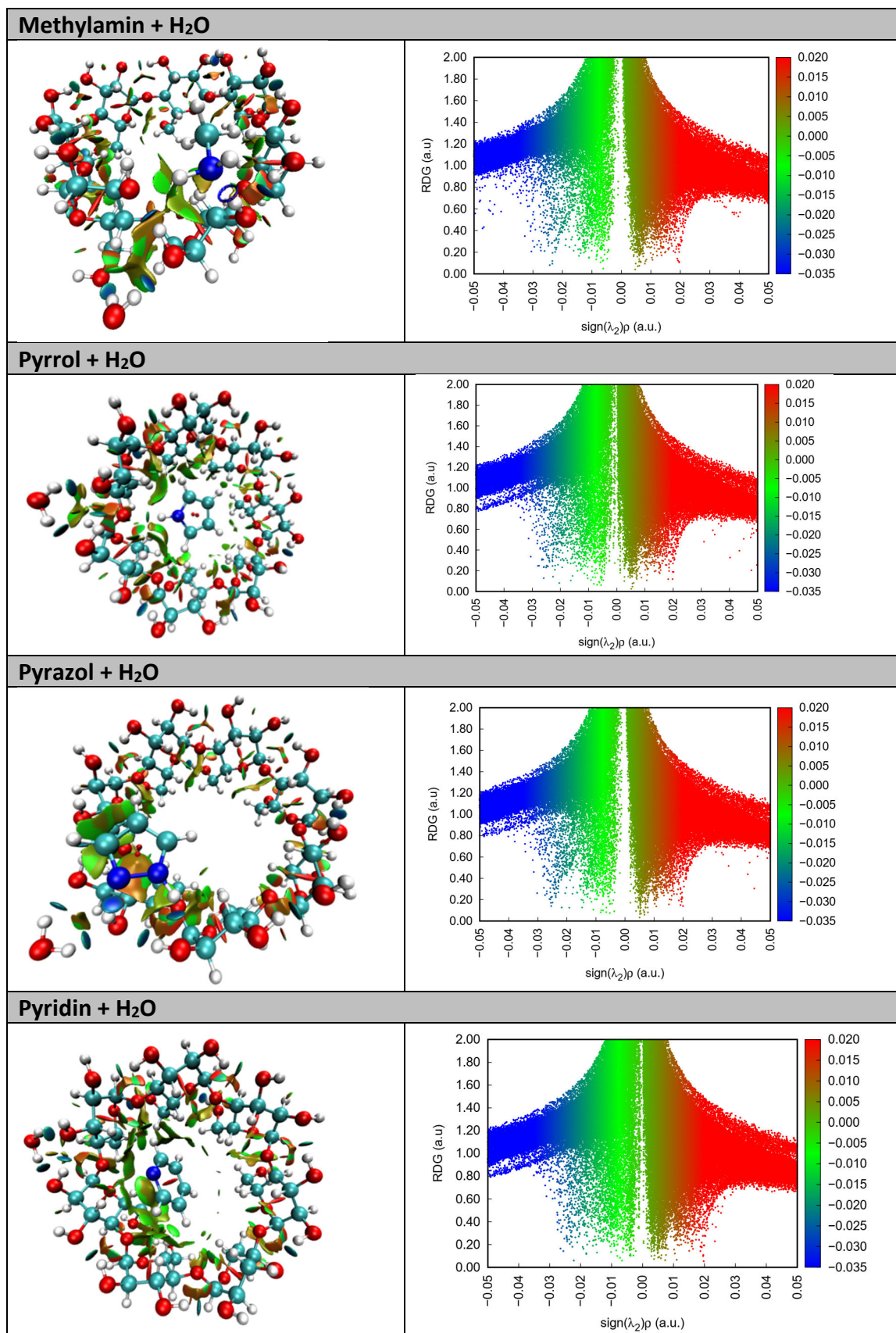
Định nghĩa của hàm RDG được trình bày theo công thức dưới đây, về cơ bản đây là một dạng không thứ nguyên của hàm định mức gradient mật độ điện tử $\rho(\mathbf{r})$:

$$\text{RDG}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|}{\rho(\mathbf{r})^{4/3}}$$

Trong Hình 7, các giá trị $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ nằm trong khoảng từ -0.05 đến 0.05 đơn vị nguyên tử (a.u.). Quan sát sơ đồ phân tán RDG, các điểm phân tán biểu thị các loại tương tác khác nhau. Tương tác liên kết hydro được biểu thị bằng màu xanh dương, với giá trị thang đo nhỏ hơn -0,02. Tương tác van der Waals được biểu thị bằng màu xanh lá cây, với giá trị thang đo từ -0,02 đến gần 0,01. Các lực đẩy được biểu thị bằng màu đỏ, với giá trị thang đo lớn hơn 0,01.

Trong sơ đồ NCI, ta thấy tập trung chủ yếu các tương tác hydro và van der Waals tại vị trí tạo phức giữa amin- β -CD- H_2O . Các hợp chất amin tương tác với bCD không những bằng liên kết hydro (giữa nhóm -OH của bCD với N của amin và giữa nhóm -NH của amin với cầu nối oxy -O- của bCD), mà còn bằng tương tác yếu van der Waals. Các phân tử H_2O tương tác với bCD bằng liên kết hydro như dự đoán. Ngoài ra, trong vòng thơm của amin có sự xuất hiện của tương tác đẩy (màu đỏ).

Phân tích này cho thấy rằng các tương tác liên kết hydro và van der Waals là quan trọng trong việc định hình cấu trúc và tính chất của phức amin- β -CD- H_2O , trong khi các tương tác đẩy có thể có sự ảnh hưởng đến sự ổn định của hệ thống, tuy nhiên sự ảnh hưởng này là không đáng kể.



Hình 7. Sơ đồ tương tác không cộng hóa trị (NCI) (trái) và sơ đồ phân tán RDG (phải) của các phức amin- β -CD-H₂O bền nhất lần lượt là methylamin, pyridin, pyrrol và pyrazol.

4. Kết luận

Khả năng tạo phức của β -cyclodextrin (bCD) đối với hợp chất amin đã được khảo sát và cho thấy tiềm năng trong việc ứng dụng làm chất mang thuốc. Một số kết luận được rút ra như sau:

(i) bCD cho khả năng tạo phức bền nhất với metylamin (CH_3NH_2 – đại diện cho các amin mạch hở) tại vị trí O17 thông qua sự hình thành liên kết hydro giữa H thuộc nhóm OH của bCD với N của CH_3NH_2 , với giá trị $E_{\text{ads}}/\Delta_rH^\circ/\Delta_rG^\circ$ lần lượt bằng -12,4/-13,0/1,6 kcal/mol. Sự tạo phức này được hình thành dựa trên việc chuyển điện tử từ CH_3NH_2 sang bCD.

(ii) Các amin thơm bao gồm pyridin, pyrrol và pyrazol đều có khả năng tạo phức chất ổn định với bCD. Đối với phức pyridin-bCD ổn định nhất là tại vị trí C152H $\cdot\cdot$ O32/C149H $\cdot\cdot$ O35 do nhóm -CH của pyridin hình thành liên kết hydro đồng thời với hai vị trí O (O32 và O35) của bCD. Các giá trị E_{ads} và Δ_rG° của phức này lần lượt bằng -15,1 kcal/mol và -3,1 kcal/mol. Phức pyrrol-bCD ổn định nhất là tại vị trí NH $\cdot\cdot$ O33, có giá trị E_{ads} và Δ_rG° lần lượt bằng -13,5 kcal/mol và -1,9 kcal/mol. Phức hình thành từ sự tương tác giữa pyrazol với bCD bền nhất là tại vị trí O17H $\cdot\cdot$ N/NH $\cdot\cdot$ O19 với các giá trị E_{ads} và Δ_rG° lần lượt bằng -13,3 kcal/mol và 1,5 kcal/mol.

(iii) Phân tích tương tác không cộng hóa trị (NCI) chỉ rõ rằng rằng các hợp chất amin tương tác với bCD không những bằng liên kết hydro (giữa nhóm -OH của bCD với N của amin và giữa nhóm -NH của amin với cầu nối oxy -O- của bCD), mà còn bằng tương tác yếu van der Waals. Còn các phân tử H_2O tương tác với bCD bằng liên kết hydro như dự đoán. Các tương tác này giải thích cho sự bền hóa của các phức của amin và bCD trong môi trường nước.

Thông qua việc tìm hiểu các tương tác giữa hợp chất amin và bCD, chúng tôi hy vọng có thể

cung cấp thêm các thông tin hữu ích về cấu trúc và tính chất của phức hợp bCD-amin. Từ đó cung cấp cơ sở khoa học cho việc ứng dụng chúng trong các lĩnh vực như hóa học, dược phẩm.

Tài liệu tham khảo

- [1] Rajput, K. N., Patel, K. C. and Trivedi, U. B. (2016). “ β -Cyclodextrin Production by Cyclodextrin Glucanotransferase from an Alkaliphile *Microbacterium terrae* KNR 9 Using Different Starch Substrates”. *Biotechnol. Res. Int.*, vol. 1–7. doi: 10.1155/2016/2034359.
- [2] Real, D. A. *et al.* (2021). “Cyclodextrin-Modified Nanomaterials for Drug Delivery: Classification and Advances in Controlled Release and Bioavailability”. *Pharmaceutics*, vol. 13 (12), 2131. doi: 10.3390/pharmaceutics13122131.
- [3] Bilensoy E., Ed. (2011). “Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications”, 1st ed. Wiley. doi: 10.1002/9780470926819.
- [4] Kabouche, Z. *et al.* (2023). “A DFT-D4 investigation of the complexation phenomenon between pentachlorophenol and β -cyclodextrin,” *Chim. Techno Acta*, vol. 10(2), 202310209, 6611. doi: 10.15826/chimtech.2023.10.2.09.
- [5] Del Valle, E. M. M. (2004). “Cyclodextrins and their uses: a review” *Process Biochem.*, vol. 39(9), 1033–1046. doi: 10.1016/S0032-9592(03)00258-9.
- [6] Marenich, A. V., Cramer, C. J. and D. G. Truhlar. (2009). “Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions”, *J. Phys. Chem. B*, vol. 113(18), 6378–6396. doi: 10.1021/jp810292n.
- [7] R. A. Boto, F. Peccati, R. Laplaza, C. Quan, A. Carbone, J.-P. Piquemal, Y. Maday, J. Contreras-Garcia, NCIPLOT4: A new step towards a fast quantification of noncovalent interactions, link: <https://github.com/juliacontrerasgarcia/ncipLOT>.
- [8] Erin R. Johnson, Shahar Keinan, Paula Morisanchez, Julia Contreras-Garcia, Aron J. Cohen, and Weitao Yang, (2010). “Revealing Noncovalent Interactions”. *J. Am. Chem. Soc.* vol. 132, 6498–6506.
- [9] J. Contreras-Garcia, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J.-P. Piquemal, D. N. Beratan, and W. Yang. (2011). NCIPLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. *J. Chem. Theory Comput.* vol. 7, 625–632.