



# THIẾT KẾ, TỔNG HỢP VÀ GIẢI THÍCH HUỖNH QUANG CỦA CHEMODOSIMETER TỪ DẪN XUẤT FLUORESCHEIN BẰNG LÝ THUYẾT PHIẾM HÀM MẬT ĐỘ

Phan Tú Quý<sup>1\*</sup>, Dương Tuấn Quang<sup>2</sup>, Trương Quý Tùng<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Đại học Tây Nguyên, <sup>2</sup>Đại học Sư phạm, Đại học Huế, <sup>3</sup>Đại học Huế

**Tóm tắt:** Bài báo này trình bày lý thuyết thiết kế và tổng hợp chemodosimeter Fluorescein hydrazid-benzylthiocyanat (FS) để xác định  $Hg^{2+}$  dựa vào phản ứng mở vòng lactam của dẫn xuất fluorescein bằng lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT). Các tính toán lý thuyết TD-DFT và NBO trong bài báo này được thực hiện với hàm B3LYP bằng phần mềm Gaussian03. Việc so sánh các thông số hình học (độ dài liên kết, góc liên kết và góc nhị diện của các nguyên tử) của fluorescein đã được tối ưu hóa với hai bộ hàm cơ sở LanL2DZ và 6-311+G(d,p) bằng phương pháp kiểm định phụ thuộc cặp  $t$  cho thấy có thể sử dụng bộ hàm cơ sở nhỏ LanL2DZ để giảm thời gian tính toán mà vẫn cho kết quả đáng tin cậy. Tính chất huỳnh quang của chemodosimeter FS được giải thích qua phân tích TD-DFT, NBO. Kết quả cho thấy FS không phát huỳnh quang do trong FS tồn tại vòng lactam làm cho hệ liên hợp  $\pi$  trong fluorophore bị gián đoạn dẫn đến sự tắt huỳnh quang trong FS; trong phân tử FG là sản phẩm của FS khi tác dụng với  $Hg^{2+}$  cấu trúc vòng lactam bị phá vỡ, đồng thời tạo vòng 1,3,4-oxadiazole, dẫn tới sự hình thành hệ liên hợp  $\pi$  từ fluorophore cho đến receptor, vì vậy phân tử FG phát huỳnh quang. Do đó, chemodosimeter FS được dự đoán hoạt động kiểu OFF-ON.

**Từ khóa:** vòng lactam, fluorescein, TD-DFT, chemodosimeter FS, OFF-ON

## 1 Mở đầu

Việc thiết kế và phát triển sensor huỳnh quang phát hiện cation kim loại quan trọng trong môi trường và mẫu sinh học đang thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học, vì chúng cho phép phát hiện nhanh chóng các cation kim loại mà không cần phá hủy mẫu, bằng cách đơn giản thông qua sự tăng cường độ huỳnh quang (tắt-mở), hoặc dập tắt huỳnh quang (mở-tắt). Trong số thuốc nhuộm huỳnh quang, rhodamine và fluorescein được sử dụng rộng rãi do tính quang lý tuyệt vời của chúng [19]. Cấu trúc fluorescein là một mô hình lý tưởng cho việc xây dựng các sensor huỳnh quang vì sự dễ dàng tổng hợp và dễ chức năng hóa [7], bước sóng kích thích và phát xạ trong vùng nhìn thấy với hiệu suất lượng tử huỳnh quang cao [2, 11, 16, 20] và tan nhiều trong nước [8, 15]. Gần đây, nhiều sensor huỳnh quang dựa trên dẫn xuất của fluorescein phát hiện cation kim loại đã được công bố [3, 6, 11]. Tuy nhiên, các sensor này được nghiên cứu chủ yếu bằng phương pháp thực nghiệm (bao gồm cả thiết kế, tổng hợp và ứng dụng) và dựa trên kinh nghiệm của nhà nghiên cứu [12, 17] và điều này sẽ làm tăng chi phí cũng như thời gian nghiên cứu. Ngày nay, với sự phát triển của khoa học máy tính, các tính toán hóa học lượng tử có thể dự đoán hoặc giải thích và miêu tả những đặc điểm quan trọng

\* Liên hệ: phantuquy123@gmail.com

của hệ thống hóa học [4, 5]. Sử dụng các tính chất hóa học lượng tử để nghiên cứu tổng hợp và ứng dụng của sensors huỳnh quang là rất hữu ích, giúp chúng ta hiểu được bản chất của các quá trình để cung cấp một cơ sở cho việc nghiên cứu và phát triển của các cảm biến tiếp theo. Trong bài báo này, tiếp theo nghiên cứu công bố trước đây về thực nghiệm [1], một chemodosimeter huỳnh quang dựa trên dẫn xuất rhodamine để phát hiện ion Hg (II) đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng lý thuyết phiếm hàm mật độ (DFT).

## 2 Chi tiết tính toán

Tất cả các hợp chất trong bài báo này được tính toán bằng phần mềm Gaussian03 [9]. Phương pháp lai hóa ba thông số của Becke [4] và sử dụng phiếm hàm tương quan được Lee, Yang và Parr (B3LYP) đề xuất [13] vì B3LYP đã khá thành công trong việc nghiên cứu cấu trúc và các thuộc tính điện tử của các phân tử hữu cơ. Việc lựa chọn bộ hàm cơ sở nhỏ LanL2DZ thay cho bộ hàm cơ sở lớn 6-311+G(d,p) nhằm giúp giảm thời gian tính toán được thực hiện bằng việc so sánh các thông số hình học cấu trúc tối ưu của fluorescein với tính toán DFT tại B3LYP/LanL2DZ và B3LYP/6-311+G(d,p). Kết quả so sánh được xử lý thống kê với chuẩn *t*-test từng cặp. Các tính toán còn lại cho các cấu tử trong bài báo được thực hiện với mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ trong môi trường chân không.

## 3 Kết quả và thảo luận

### 3.1 Khảo sát phương pháp tính toán

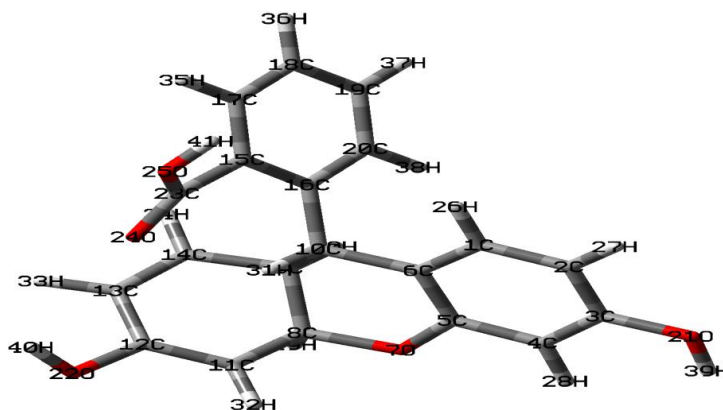
Việc tính toán về tối ưu cấu trúc hình học, TD-DFT và NBO cho các sensor huỳnh quang dựa trên dẫn xuất của fluorescein được thực hiện bằng B3LYP.

**Bảng 1.** Thông số hình học của fluorescein ở mức lý thuyết B3LYP/LanL2dz và B3LYP/6-311+G(d,p)

Độ dài liên kết (Å)	6-311+ G(d,p)	LanL2dz	Độ dài liên kết (Å)	6-311+ G(d,p)	LanL2dz
C1-C2	1,387	1,401	O7-C8	1,437	1,437
C1-C6	1,401	1,412	C8-C9	1,532	1,532
C2-C3	1,397	1,408	C8-C11	1,511	1,511
C3-C21	1,369	1,401	C11-C12	1,340	1,340
C3-C4	1,402	1,389	C12-C22	1,371	1,371
C4-C5	1,400	1,408	C10-C16	1,525	1,525
C5-C6	1,401	1,414	C15-C16	1,409	1,409
C5-O7	1,365	1,365	C15-C23	1,505	1,505
Góc liên kết (°)	6-311+ G(d,p)	LanL2dz	Góc liên kết (°)	6-311+ G(d,p)	LanL2dz
C1-C2-C3	118,9	118,9	C8-C11-C12	118,1	117,8
C2-C3-C4	120,1	120,6	C9-C14-C13	120,3	119,8
C2-C3-O21	117,5	116,9	C11-C12-C13	120,4	120,7
C3-C4-C5	120,0	119,4	C11-C12-C22	121,1	121,0
C4-C5-C6	121,2	121,6	C6-C10-C16	112,8	113,8

C4–C5–O7	115,0	114,8	C9–C10–C16	111,0	110,8
C5–C6–C10	120,5	119,9	C10–C16–C15	123,5	123,4
C5–O7–C8	118,9	118,9	C16–C15–C23	122,5	122,9
O7–C8–C9	112,6	112,2	C15–C23–O24	125,6	126,8
O7–C8–C11	111,8	111,1	C15–C23–O25	115,0	114,8
C8–C9–C14	108,5	108,3	O24–C23–O25	119,5	118,3
<b>Góc nhị diện, (°)</b>	<b>6-311+ G(d,p)</b>	<b>Lan2dz</b>	<b>Góc nhị diện, (°)</b>	<b>6-311+ G(d,p)</b>	<b>Lan2dz</b>
C1–C2–C3–O21	179,7	179,9	C8–C9–C14–C13	34,0	36,7
C2–C1–C6–C10	177,7	176,9	C8–C11–C12–O22	173,6	176,0
C3–C4–C5–O7	179,1	179,6	C9–C10–C16–C15	118,6	115,7
C4–C5–C6–C10	-178,3	-177,3	C10–C16–C20–C19	179,4	178,6
C4–C5–O7–C8	170,1	174,9	C14–C13–C12–O22	166,1	164,3
C7–C8–C11–C12	165,6	163,4	C16–C15–C23–O24	-47,4	-40,5
C8–C9–C10–C16	171,5	178,8	C16–C15–C23–O25	134,2	141,1

Các tính toán cho các chemodosimeter được thiết kế từ các dẫn xuất của fluorescein thường dùng bộ hàm cơ sở là 6-311+G(d,p) [3]. Tuy nhiên, với bộ hàm cơ sở lớn như 6-311+G(d,p) thường mất nhiều thời gian tính toán và cần hệ máy tính lớn do việc tính toán không những thực hiện cho lớp điện tử hóa trị mà còn thực hiện cho cả điện tử của lõi. Chính vì vậy cần xem xét liệu có thể dùng một bộ hàm cơ sở nhỏ hơn nhưng vẫn cho kết quả đáng tin cậy, chúng tôi đã chọn bộ hàm cơ sở LanL2DZ. Kết quả so sánh độ dài liên kết, góc liên kết của Fluorescein (**Flu**) với hai bộ hàm 6-311+G(d,p), LanL2DZ được tổng hợp ở Bảng 1. Cách đánh số nguyên tử được trình bày ở Hình 1.



**Hình 1.** Hình học bền của Fluorescein ở mức lý thuyết B3LYP/LanL2dz

Để kiểm tra hai bộ hàm cơ sở LanL2dz, 6-311+G(d,p) có cho kết quả tính khác nhau hay không, chúng tôi tiến hành so sánh từng cặp số liệu các thông số hình học bằng phương pháp kiểm định phụ thuộc cặp  $t$  (paired sample  $t$ -test) [14]. Kết quả so sánh  $t_{\text{tính}}$  và  $t_{\text{bảng}}$  về thông số hình học là độ dài liên kết, góc liên kết và góc nhị diện của các nguyên tử trong fluorescein lần lượt là  $t_{\text{tính}} = 2,0 < t_{\text{bảng}}(0,95; 15) = 2,13$ ;  $t_{\text{tính}} = 0,80 < t_{\text{bảng}}(0,95; 21) = 2,08$  và  $t_{\text{tính}} = 1,83 < t_{\text{bảng}}(0,95; 13) = 2,16$ . Điều này cho thấy các thông số hình học trong fluorescein được tính với hai bộ hàm cơ sở LanL2dz, 6-311+G(d,p) không khác nhau về mặt thống kê. Do đó, có thể sử dụng bộ hàm

LanL2DZ để tính toán các cấu tử trong hệ, điều này sẽ giúp giảm thời gian tính toán mà vẫn cho kết quả đáng tin cậy.

### 3.2 Khảo sát lý thuyết thiết kế và tổng hợp chemodosimeter Fluorescein hydrazid-benzylthiocyanat

Để thiết kế một cấu trúc phù hợp cho một chemodosimeter dựa trên phản ứng đóng, mở vòng lactam của dẫn xuất fluorescein, chúng tôi chọn cầu nối là hydrazine vì nhóm amine trong hydrazine dễ phản ứng với nhóm cacboxyl trong tiểu phần phenyl của fluorescein để tạo vòng lactam, đồng thời phân tử này nhỏ nên việc truyền tín hiệu từ receptor đến fluorophore sẽ dễ dàng. Việc sử dụng benzyl thiocyanate (BTC) làm receptor có ba lý do: một là, phản ứng gắn receptor lên fluorophore dễ dàng thực hiện thông qua phản ứng giữa thiocyanate (của receptor) với amine (spacer) để tạo thành thiourea [10]; hai là, receptor này có ái lực mạnh với  $Hg^{2+}$  thông qua phản ứng tách loại lưu huỳnh để tạo  $HgS$ ; ba là, hệ liên hợp trong vòng benzen của receptor có thể làm cho phản ứng tách loại lưu huỳnh dễ dàng hơn, sensor dự kiến tổng hợp sẽ có độ nhạy và độ chọn lọc cao.

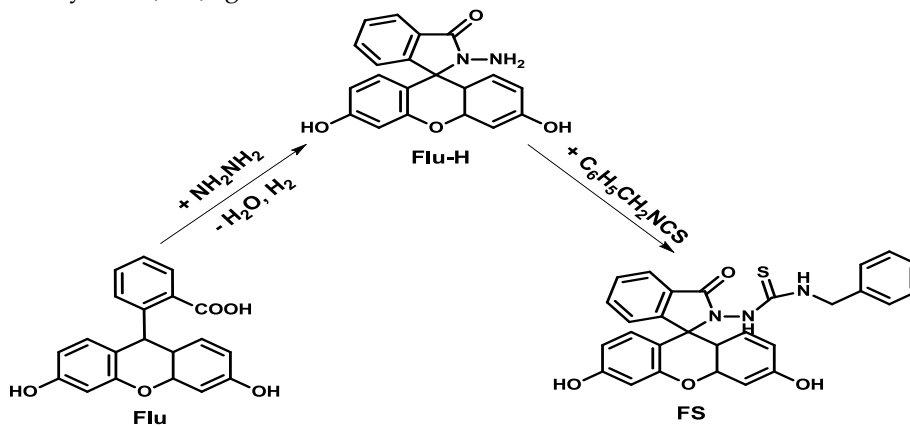
Quá trình thiết kế và tổng hợp chemodosimeter FS với fluorophore, spacer và receptor tương ứng là fluorescein, hydrazine và benzyl thiocyanate dựa vào sự mở vòng lactam gồm ba bước (Hình 2).

Bước 1: Fluorescein tác dụng với hydrazine tạo thành fluorescein-hydrazine (Flu-H) không phát huỳnh quang do trong cấu trúc của Flu-H tồn tại vòng lactam.

Bước 2: Flu-H tác dụng với BTC tạo thành chemodosimeter FS, chemodosimeter này cũng không phát huỳnh quang do trong cấu trúc vẫn còn tồn tại vòng lactam.

Bước 3: FS tác dụng với  $Hg^{2+}$  tạo FG thông qua ứng tách loại lưu huỳnh, kèm theo sự mở vòng lactam, sau đó tạo vòng 1,3,4-oxadiazole dẫn tới sự phát huỳnh quang của FG.

Do đó, các sensor được tổng hợp dựa trên phản ứng mở vòng lactam của dẫn xuất của fluorescein chủ yếu hoạt động theo kiểu OFF-ON.

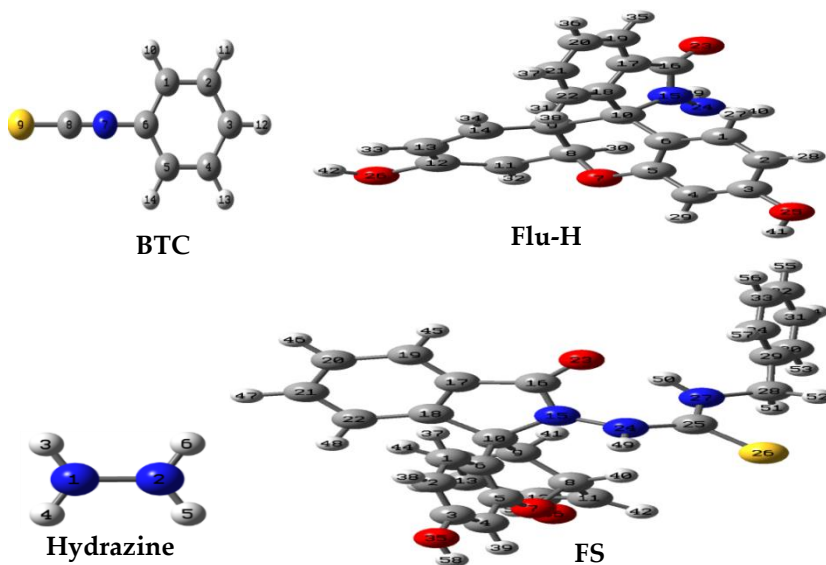


Hình 2. Sơ đồ thiết kế và tổng hợp chemodosimeter FS

**Bảng 2.** Giá trị năng lượng của các cấu tử tham gia phản ứng tổng hợp **FS** ở mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ trong pha khí (Hartree)

Hợp chất	<i>H</i>	<i>G</i>
Fluorescein	-1147,332807	-1147,40422
Hydrazine	-111,764196	-111,78826
Flu-H	-1181,576596	-1181,64705
Nước	-76,389771	-76,411213
Hidro	-1,160957	-1,175751
BTC	-335,549867	-335,593001
FS	-1555,310775	-1555,405497

Để dự đoán khả năng các phản ứng hóa học tổng hợp **FS** có xảy ra về mặt nhiệt động hay không, chúng tôi tính toán năng lượng entanpy và năng lượng tự do Gibbs, kết quả tính toán các thông số nhiệt động được thực hiện ở B3LYP/Lanl2dz và được trình bày ở Bảng 2. Hình học bền của hydrazine, **Flu-H**, **BTC**, **FS** cũng được xác định ở mức B3LYP/Lanl2dz và được trình bày ở Hình 3.



**Hình 3.** Hình học bền của hydrazine, **Flu-H**, **BTC**, **FS** tại B3LYP/LanL2DZ

Enthalpy và năng lượng tự do Gibbs của phản ứng tổng hợp chemodosimeter **FS** được tính theo các công thức sau:

$\Delta H_{298}^0(1) = H(\text{Flu-H}) + H(\text{H}_2\text{O}) + H(\text{H}_2) - H(\text{Flu}) - H(\text{Hdrazin}) = -0,0313 \text{ hartree} = -19,619 \text{ kcal/mol.}$

$\Delta G_{298}^0(1) = G(\text{Flu-H}) + G(\text{H}_2\text{O}) + G(\text{H}_2) - G(\text{Flu}) - G(\text{Hdrazin}) = -0,0415 \text{ hartree} = -26,063 \text{ kcal/mol.}$

$\Delta H_{298}^0(2) = H(\text{FS}) - H(\text{BTC}) - H(\text{Flu-H}) = -38,18 \text{ hartree} = -23958,3 \text{ kcal/mol.}$

$\Delta G_{298}^0(2) = H(\text{FS}) - H(\text{BTC}) - H(\text{Flu-H}) = -38,17 \text{ hartree} = -23952 \text{ kcal/mol}$

Ta thấy  $\Delta G_{298}^0(1) < 0$  và  $\Delta G_{298}^0(2) < 0$  nên xét về mặt nhiệt động, các phản ứng tổng hợp chemodosimeter **FS** có khả năng xảy ra;  $\Delta H_{298}^0(1) < 0$  và  $\Delta H_{298}^0(2) < 0$  nên các phản ứng trên đều tỏa nhiệt. Điều này phù hợp với thực nghiệm [1].

### 3.3 Khảo sát tính chất huỳnh quang của chemodosimeter

Tính chất huỳnh quang của các chất phụ thuộc rất nhiều vào mức độ liên hợp  $\pi$  và sự chuyển năng lượng trong hệ. Để hiểu rõ hơn về sự phát và không phát huỳnh quang của sensor, chúng tôi tiến hành tính toán NBO, TD-DFT cho sensor trước và sau khi phản ứng với chất phân tích.

**Bảng 3.** Năng lượng kích thích, cường độ dao động và các MO có liên quan đến quá trình kích thích chính của **FS** và **FG** tại B3LYP/LanL2DZ

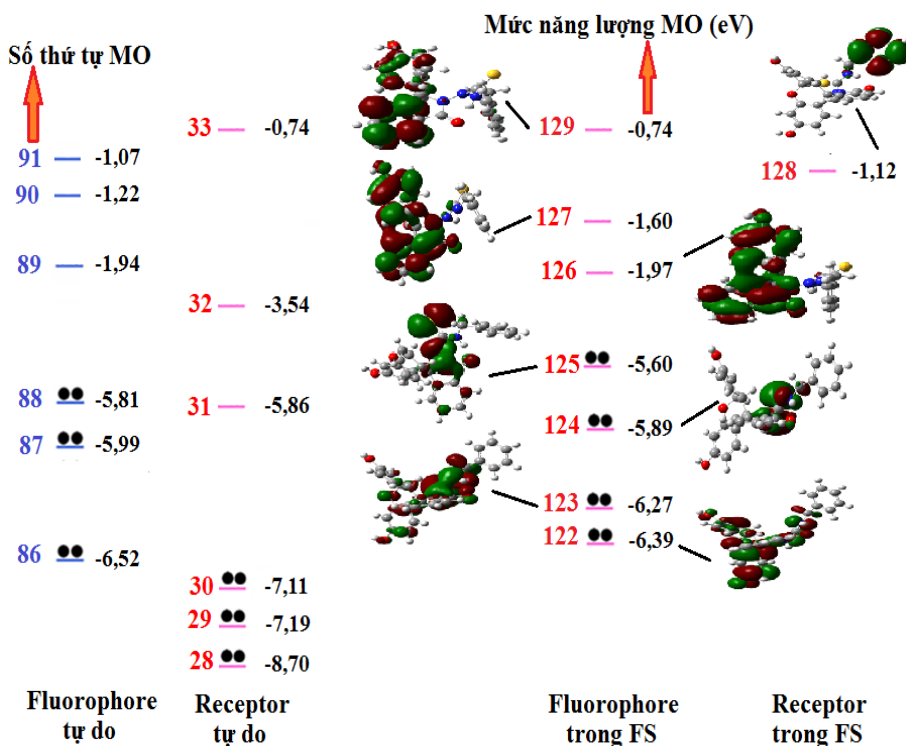
Chất	Bước chuyển	MO	Năng lượng (eV)	Bước sóng (nm)	$f$	CIC
FS	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	125 → 126	3,14	395,21	0,0088	0,7019
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	124 → 126	3,40	364,32	0,0091	0,7024
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	125 → 127	3,50	353,91	0,0006	0,7033
FG	S <sub>0</sub> → S <sub>1</sub>	118 → 122	2,78	446,40	0,1544	-0,1089
		121 → 122	2,78	446,40	0,1544	0,6948
	S <sub>0</sub> → S <sub>2</sub>	121 → 123	3,18	389,94	0,0136	0,7025
	S <sub>0</sub> → S <sub>3</sub>	120 → 122	3,36	369,14	0,0064	0,7034

Số liệu Bảng 3 cho thấy đối với **FS** các trạng thái kích thích (S<sub>0</sub> → S<sub>1</sub>, S<sub>0</sub> → S<sub>2</sub>, S<sub>0</sub> → S<sub>3</sub>) ứng với các bước chuyển là MO125 → MO126, MO124 → MO126, MO125 → MO127. Mặc dù các MO này đều thuộc về fluorophore và ở giữa các MO của các bước chuyển đều không có MO của receptor nên không có quá trình PET. Tuy nhiên, do các bước chuyển này có cường độ dao động nhỏ ( $f < 0,01$ ) nên các bước chuyển này không được phép [18]; vì vậy, các bước chuyển này không dẫn tới huỳnh quang trong phân tử **FS**.

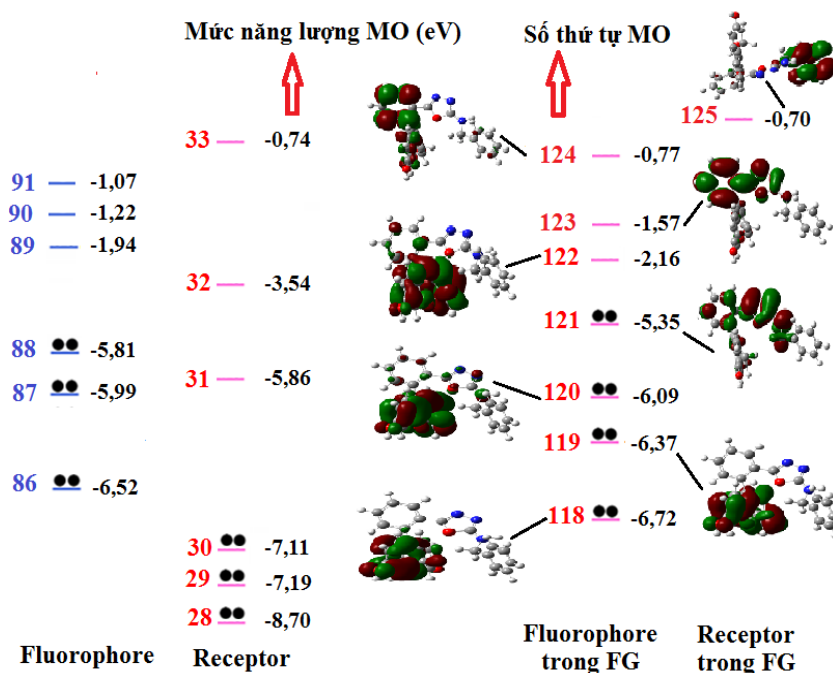
Đối với **FG** hai trạng thái kích thích đầu tiên (S<sub>0</sub> → S<sub>1</sub>, S<sub>0</sub> → S<sub>2</sub>) ứng với bước chuyển là MO118 → MO122, MO121 → MO122 và MO121 → MO123, trong đó các MO của bước chuyển

và các MO nằm giữa các bước chuyển là của fluorophore nên quá trình PET không xảy ra; mặt khác, các bước chuyển này có cường độ dao động lớn (tương ứng với các bước chuyển là  $f = 0,1544$  và  $0,0136$ ), nên quá trình hồi phục về trạng thái cơ bản sẽ dẫn tới sự phát huỳnh quang. Đối với trạng thái kích thích thứ ba ( $S_0 \rightarrow S_3$ ) với bước chuyển tương ứng  $MO_{120} \rightarrow MO_{122}$ , mặc dù quá trình PET không xảy ra, nhưng bước chuyển này có cường độ dao động nhỏ ( $f = 0,0064$ ); vì vậy, quá trình hồi phục về trạng thái cơ bản sẽ không dẫn tới sự phát huỳnh quang trong FG [18].

Để làm rõ hơn về tính chất huỳnh quang của FS, FG, kết quả phân tích NBO đã được tính toán cho hai chất trên ở cùng mức lý thuyết B3LYP/LanL2DZ và kết quả được trình bày ở Bảng 4. Số liệu phân tích NBO cho thấy phân tử FS có 2 hệ liên hợp  $\pi$  bị gián đoạn trong tiểu phần xanthene của fluorophore do trong FS tồn tại vòng lactam và nguyên tử C10 có trạng thái lai hóa  $sp^3$  làm cho hệ liên hợp  $\pi$  bị gián đoạn nên FS không phát huỳnh quang. Trong phân tử FG, do có sự phá vỡ cấu trúc vòng lactam và nguyên tử C10 có lai hóa  $sp^2$  nên tạo ra hệ liên hợp  $\pi$  kéo dài suốt trong fluorophore, dẫn đến sự phát huỳnh quang của FG.



Hình 4. Giản đồ năng lượng các MO biên của fluorophore tự do, receptor tự do và chemodosimeter FS (các mức năng lượng là tương đối, không theo tỷ lệ)



Hình 5. Giải đồ năng lượng các MO biên của fluorophore tự do, receptor tự do và FG (các mức năng lượng là tương đối, không theo tỷ lệ)

Bảng 4. Năng lượng tương tác  $E(2)$  (kcal mol<sup>-1</sup>) giữa các obitan của phân tử cho (donor) và nhận (acceptor) trong FS và FG tại B3LYP/LanL2DZ

Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	$E(2)$	Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	$E(2)$
FS			FS		
$\pi(C1-C2)$	$\pi^*(C3-C4)$	23,91	$\pi(C17-C19)$	$\pi^*(C16-O23)$	25,08
$\pi(C1-C2)$	$\pi^*(C5-C6)$	16,08	$\pi(C17-C19)$	$\pi^*(C18-C22)$	24,05
$\pi(C3-C4)$	$\pi^*(C1-C2)$	15,89	$\pi(C17-C19)$	$\pi^*(C20-C21)$	19,96
$\pi(C3-C4)$	$\pi^*(C5-C6)$	25,08	$\pi(C18-C22)$	$\pi^*(C17-C19)$	21,11
$\pi(C5-C6)$	$\pi^*(C1-C2)$	23,47	$\pi(C18-C22)$	$\pi^*(C20-C21)$	22,06
$\pi(C5-C6)$	$\pi^*(C3-C4)$	15,09	$\pi(C20-C21)$	$\pi^*(C17-C19)$	22,36
$\pi(C11-C12)$	$\pi^*(C13-C14)$	13,37	$\pi(C20-C21)$	$\pi^*(C18-C22)$	20,38
$\pi(C13-C14)$	$\pi^*(C11-C12)$	14,59			
FG			FG		
$\pi(C1-C2)$	$\pi^*(C3-C4)$	24,64	$\pi(C13-C14)$	$\pi^*(C11-C12)$	15,91
$\pi(C1-C2)$	$\pi^*(C5-C6)$	16,26	$\pi(C17-C18)$	$\pi^*(N15-C16)$	18,58



Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)	Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)
$\pi(\text{C3-C4})$	$\pi^*(\text{C1-C2})$	15,58	$\pi(\text{C17-C18})$	$\pi^*(\text{C19-C20})$	19,71
$\pi(\text{C3-C4})$	$\pi^*(\text{C5-C6})$	25,05	$\pi(\text{C17-C18})$	$\pi^*(\text{C21-C22})$	18,91
$\pi(\text{C5-C6})$	$\pi^*(\text{C1-C2})$	22,53	$\pi(\text{C19-C20})$	$\pi^*(\text{C17-C18})$	20,29
$\pi(\text{C5-C6})$	$\pi^*(\text{C3-C4})$	17,6209	$\pi(\text{C19-C20})$	$\pi^*(\text{C21-C22})$	21,07
$\pi(\text{C5-C6})$	$\pi^*(\text{C9-C10})$	16,689	$\pi(\text{C21-C22})$	$\pi^*(\text{C17-C18})$	22,16
$\pi(\text{C9-C10})$	$\pi^*(\text{C5-C6})$	11,36	$\pi(\text{C21-C22})$	$\pi^*(\text{C19-C20})$	19,70
$\pi(\text{C9-C10})$	$\pi^*(\text{C13-C14})$	18,42	$\pi(\text{N24-C35})$	$\pi^*(\text{N15-C16})$	11,88
$\pi(\text{C9-C10})$	$\sigma^*(\text{C13-C14})$	2,96	$\pi(\text{C27-C28})$	$\pi^*(\text{C29-C30})$	21,04
$\pi(\text{C9-C10})$	$\pi^*(\text{C17-C18})$	1,87	$\pi(\text{C27-C28})$	$\pi^*(\text{C31-C32})$	20,28
$\pi(\text{C11-C12})$	$\pi^*(\text{C13-C14})$	12,69	$\pi(\text{C29-C30})$	$\pi^*(\text{C27-C28})$	21,30
$\pi(\text{C13-C14})$	$\pi^*(\text{C9-C10})$	15,69	$\pi(\text{C29-C30})$	$\pi^*(\text{C31-C32})$	21,17
$\pi(\text{C13-C14})$	$\pi^*(\text{C11-C12})$	15,91	$\pi(\text{C31-C32})$	$\pi^*(\text{C27-C28})$	22,23
$\pi(\text{N15-C16})$	$\pi^*(\text{C17-C18})$	9,01	$\pi(\text{C31-C32})$	$\pi^*(\text{C29-C30})$	20,85

Kết quả phân tích NBO, TD-DFT đối với **FS** và **FG** cho thấy tính chất quang lý của **FS** và **FG** khác nhau: trong phân tử **FS**, các quá trình hồi phục từ trạng thái kích thích về trạng thái cơ bản không dẫn tới huỳnh quang, còn trong **FG** thì quá trình kích thích về trạng thái cơ bản dẫn tới quá trình phát huỳnh quang. Vì vậy, chemodosimeter **FS** dự kiến tổng hợp được sẽ hoạt động theo kiểu OFF-ON.

#### 4 Kết luận

Kết quả tính toán độ dài liên kết ở mức lý thuyết B3LYP với hai bộ hàm cơ sở LanL2DZ và 6-311G+(d,p) cho thấy có thể sử dụng hai bộ hàm này để thực hiện các tính toán DFT, TD-DFT, NBO, với các dẫn xuất của fluorescein. Kết quả phân tích TD-DFT, giúp chúng tôi giải thích được tính chất huỳnh quang của **FS** và **FG** thông qua sự chuyển năng lượng của các MO biên; đồng thời việc phân tích NBO cũng đã chỉ rõ hơn về sự tắt huỳnh quang trong **FS** và sự phát huỳnh quang trong **FG**. Đó là trong **FS** tồn tại vòng lactam làm cho hệ liên hợp  $\pi$  trong fluorophore bị gián đoạn và đây cũng là nguyên nhân dẫn đến sự tắt huỳnh quang trong **FS**; trong **FG** cấu trúc vòng lactam bị phá vỡ, đồng thời tạo vòng 1,3,4-oxadiazole, dẫn tới sự hình thành hệ liên hợp  $\pi$  từ fluorophore cho đến receptor, vì vậy phân tử **FG** phát huỳnh quang.

#### Tài liệu tham khảo

1. Phan Tu Quy, Nguyen Dinh Luyen, Nguyen Chi Bao, Nguyen Dang Dan, Tran Duong, Nguyen Thi Quynh Oanh and Duong Tuan Quang (2013), Cảm biến huỳnh quang chọn lọc ion  $\text{Hg}^{2+}$  đi từ dẫn xuất fluorescein, *Tạp chí hóa học*, 51(1), pp. 51-54.

2. J.M. An, M.H. Yan, Z.Y. Yang, T.R. Li, Q.X. Zhou (2013), A turn-on fluorescent sensor for Zn(II) based on fluorescein-coumarin conjugate, *Dyes Pigments*, 99, 1–5.
3. X. Bao, Q. Cao, X. Wu, H. Shu, B. Zhou, Y. Geng, Jing Zhu (2016), Design and synthesis of a new selective fluorescent chemical sensor for Cu<sup>2+</sup> based on a Pyrrole moiety and a Fluorescein conjugate, *Tetrahedron Letters*, 57, 942–948.
4. A.D. Becke(1993), Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98(7), 5648–5652.
5. A.D. Becke (1996), Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing, *J. Chem. Phys*, 104, 1040–1046.
6. M.A. Clark, K. Duffy, J. Tibrewala, S.J. Lippard (2003), Synthesis and metal-binding properties of chelating fluorescein derivatives, *Org. Lett.*, 5, 2051–2054.
7. Y. Duan, M. Liu, W. Sun, M. Wang, S. Liu, Q. Li (2009) Recent progress on synthesis of fluorescein probes. *Mini Rev Org Chem* 6:35–43
8. T. Egawa, Y. Koide, K. Hanaoka, T. Komatsu, T. Teraia, T. Nagano (2011), Development of a fluorescein analogue, TokyoMagenta, as a novel scaffold for fluorescence probes in red region, *Chem Commun*, 47, 4162–4164.
9. M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria , M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A-Jr. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople (2003) Gaussian 2003W Revision B. 05 Gaussian Inc, Pittsburgh.
10. J. Iain, T.Z.S. Michelle (2010), The molecular probes handbook – A guide to fluorescent probes and labeling technologies, 11th edition, Life Technologies.
11. H.J. Kim, J.E. Park, M.G. Choi, S. Ahn, S.K. Chang (2010), Selective chromogenic and fluorogenic signalling of Hg<sup>2+</sup> ions using a fluorescein-coumarin conjugate, *Dyes Pigments*, 84, 54–58
12. C. Khwanchanok, C. Nathawut, Y. Peerada, T. Panumart (2016), A highly selective ‘turn-on’ fluorescent sensor for Zn<sup>2+</sup> based on fluorescein conjugates, *Tetrahedron Lett*, 57(10), 1146–1149.
13. C.T. Lee, W.T. Yang, R.G. Parr (1988), Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron-density, *Phys Rev B*, 37(2):785–789.
14. J.C. Miller and J.N. Miller (1998), *Statistics for analytical chemistry*, Second ed, Chichester, England: Ellis Horwood Limited.
15. T. Ueno, Y. Urano, K. Setsukinai, H. Takakusa, H. Kojima, K. Kikuchi, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, T. Nagano (2004), Rational principles for modulating fluorescence properties of fluorescein, *J. Am Chem Soc*, 126, 14079–14085.
16. X.Q. Xiong, F.L. Song, G.W. Chen, W. Sun, J.Y. Wang, P. Gao (2013), Construction of long-wavelength fluorescein analogues and their application as fluorescent probes, *J. Chem Eur*, 19:6538–6545.

17. J. Yang, Z. Lei, Z. Peng (2016), A rhodamine B-based fluorescent sensor toward highly selective mercury (II) ions detection, *Talanta*, 150, 14–19.
18. G. Zhao, J. Liu, L. Zhou, K. Han (2007), *J. Phys. Chem. B*, 111, 8940–8945. (b) K. Saita, M. Nakazono, K. Zaitso, S. Nanbo, H. Sekiya (2009), *J. Phys. Chem. B.*, 113, 8213–8220.
19. H. Zheng, X-Q. Zhan, Q-N. Biana, X-J. Zhanga (2013), In vivo monitoring of hydrogen sulfide using a cresyl violet-based ratiometric fluorescence probe, *Chem Commun*, 49:429–447.
20. Y. Zhou, J. Li, K. Chu, K. Liu, C. Yao, J. Li (2012), Fluorescence turn-on detection of hypochlorous acid via HOCl-promoted dihydrofluorescein-ether oxidation and its application in vivo, *Chem Commun*, 48, 4677–4679.

## DESIGN, SYNTHESIS AND INTERPRETATION OF FLUORESCENT HEMODOSIMETER BASED ON DENSITY FUNCTIONAL THEORY

Tu Quy Phan<sup>1\*</sup>, Tuan Quang Duong<sup>2</sup>, Quy Tung Truong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tay Nguyen University, <sup>2</sup>HU – University of Education, <sup>3</sup>Hue University

**Abstract:** This work presents the design and synthesis theories of chemodosimeter FS to determine Hg<sup>2+</sup> based on lactam ring-opening reaction of fluorescein derivative using density-functional theory (DFT). All theoretical calculations including DFT, TD-DFT, and NBO were carried out with the B3LYP function Gaussian03 software. The comparison of geometric parameters (bond lengths, bond angle, and dihedral angles of atoms) of fluorescein optimized with two basis sets LanL2DZ and 6-311+G(d, p) by means of *t*-test pairs suggested that LanL2DZ not only reduced the computation time but also gave reliable results. Fluorescent properties of the chemodosimeter FS were explained through TD-DFT and NBO analysis. The results showed that FS was non-fluorescent because of  $\pi$  conjugated system interruption which was due to the existence of the lactam ring. In FG, a product of the reaction between FS and Hg<sup>2+</sup>, the lactam ring structure was disrupted, and 1,3,4-oxadiazole was formed, resulting in the existence of a conjugated  $\pi$  system from the fluorophore to the receptor, and therefore FG was fluorescent. Accordingly, FS is predicted as an OFF-ON chemodosimeter.

**Keywords:** lactam ring, fluorescein, chemodosimeter FS, TD-DFT, OFF-ON