BỘ CÔNG THƯƠNG

TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHIỆP THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



NGUYỄN VĂN THỜI

NGHIÊN CỨU TẠO PHỨC CỦA PLUMBAGIN VỚI Cr(III), Ti(IV), Hg(II) VÀ ỨNG DỤNG

Ngành: Kỹ thuật hóa học

Mã số ngành: 62520301

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ

TP. HỒ CHÍ MINH - NĂM 2025

DRAFT

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

I. Tạp chí quốc tế (WoS/Scopus)

01.**Nguyen Van Thoi** , Tran Nguyen Minh An* , Nguyen Quoc Hung, Pham Van Tat , Le Van Tan* (2023), *"*The spectroscopic properties and capability of a new and selective complex of Ti-PLB for analyzing titanium in sand samples," *Microchemical Journal*, Vol. 194, pp. 109221. https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109221 (**Q1, IF=4.9**).

02.**Nguyen Van Thoi**, Do Thi Thao, Tran Nguyen Minh An*, Le Van Tan* (2025), *"*Synthesis, characterization and preliminary biological evaluation of novel Hg(PLB)2 and Cr(PLB)3 complexes," *Inorganic Chemistry Communications*, Vol. 177, pp. 114333, 2025. https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.114333 **(Q1, IF=4.4**).

03. **Nguyen Van Thoi**, Tran Khanh Luan, Tran Phuoc Vy, Tran Nguyen Minh An*, Le Van Tan* (2025), "Binding mechanism of $Cr(PLB)_3$ and $Hg(PLB)_2$ complexes with human serum albumin: spectroscopic, thermodynamic, and molecular docking investigations," *Results in Chemistry*, Vol. 16, pp. 102429. (**Q2**) https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102429.

II. Tạp chí trong nước

01. Tran Nguyen Minh An, **Nguyen Van Thoi**[*], Nguyen Thi Kim Anh, Le Van Tan (2024), "Applicability of analysis, prediction of antidiabetic activity in silico docking-admet model and bioactivity based on $Ti(PLB)_2$ complex," *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học.* Tập 30, Số 01.

II. Hội nghị quốc tế

Le Van Tan, **Nguyen Van Thoi**, Tran Nguyen Minh An, "Inhibition of antidiabetic properties, biological activity and combination with prediction in silico Docking-Admet model base on $Ti(PLB)_2$ complex," *International*

Conference on Biomedical Chemistry and Applications - (ICBCA-24), Incheon, Sounth Korea, 2024.

III. Hội nghị trong nước

Nguyen Van Thoi, Tran Nguyen Minh An, Le Van Tan, "Novel Hg(II) - Plumbagin complexes: synthesis, properties, *in vitro* anti-cancer, anti-inflammatory, and alphaglucosidase inhibition activities and in silico study," *Hoá học xanh miền trung Tây nguyên lần thứ 2*, 2024.

Nguyen Van Thoi, Tran Nguyen Minh An, Le Van Tan, "Khả năng ứng dụng phân tích, dự báo hoạt tính kháng tiểu đường trong silico docking- Mô hình ADMET và hoạt tính sinh học dựa trên phức $Ti(PLB)_2$, *Hội thảo khoa học khao công nghệ Hoá học và Đại học Khoa học Huế*, 2024.

IV. Đề tài khoa học

STT	Tên đề tài	Mã số	Cấp	Vai trò	Thời gian thực hiện
1	Nghiên cứu phức chất của Plumbagin với Ti(IV) trong dung dịch và ứng dụng	22/2HHSV01	Trường	Chủ nhiệm đề tài	Năm 2023
2	Phức chất của Plumbagin với Hg(II), Cr(III): tổng hợp, tính chất phức, hoạt tính sinh học và nghiên cứu in silico docking phân tử và mô phỏng	24.1/HHSV05	Trường	Chủ nhiệm đề tài	Năm 2024

DRAFT

MỞ ĐẦU

Các hợp chất tự nhiên với sự đa dạng cấu trúc và hoạt tính sinh học đã trở thành trọng tâm nghiên cứu trong hóa dược, sinh học phân tử, khoa học vật liệu và phân tích. Plumbagin (PLB, 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) thu hút sự quan tâm nhờ hoạt tính kháng tế bào ung thư, kháng viêm, kháng khuẩn và kháng tiểu đường, nhưng các phức chất của PLB với ion kim loại còn ít được nghiên cứu [1][2]. Sự phối trí với ion kim loại có thể làm thay đổi tính chất hóa lý, quang học, độ tan, độ bền và thậm chí tăng cường hoạt tính sinh học của PLB, mở ra tiềm năng ứng dụng trong cảm biến, phân tích và dược học. Cr(III), Hg(II) và Ti(IV) là các kim loại chuyển tiếp quan trọng: Cr(III) có liên quan đến yếu tố dung nạp glucose (GTF) giúp điều hòa đường huyết; một số hợp chất hữu cơ của Hg(II) từng được dùng trong y học; Ti(IV) có dẫn xuất titanocene dichloride được nghiên cứu như tác nhân kháng tế bào ung thư tiềm năng [3] [4]. Các phức chất của ba ion này được ứng dụng trong phân tích làm thuốc thử, chất chỉ thị hoặc đầu dò quang phổ. Hiện nay, các công cụ tính toán như DFT, docking phân tử, mô phỏng động lực học (MD) được quan tâm nhờ khả năng dự đoán cấu trúc, năng lượng liên kết, cơ chế gắn kết của ligand với protein đích, hỗ trợ giải thích kết quả thực nghiệm. Trên cơ sở đó, luận án "Nghiên cứu tạo phức của PLB với Cr(III), Ti(IV), Hg(II) và ứng dụng" được thực hiện nhằm khảo sát sự tạo phức của PLB với ba ion này ở dung dịch và rắn, xác định tỷ lệ phối trí, điều kiện tối ưu, cơ chế phát/dập huỳnh quang, mối quan hệ cấu trúc và tính chất, đánh giá khả năng tương tác sinh học với protein HSA và enzyme bằng các phương pháp phân tích quang phổ kết hợp với docking phân tử, cũng như khả năng kháng viêm, kháng tế bào ung thư và kháng tiểu đường của phức chất. Kết quả được ứng dụng trong phân tích Ti(IV) bằng phương pháp huỳnh quang và định lượng Hg(II) bằng HPLC-DAD dựa trên phức $Hg(PLB)_2$. Luận án cung cấp dữ liệu khoa học về tương tác của PLB với Cr(III), Ti(IV), Hg(II), góp phần phát triển thuốc thử quang học, công cụ phân tích kim loại nặng và định hướng nghiên cứu dược chất điều biến sinh học.

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

Plumbagin (PLB, 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) là hợp chất naphthoquinone tự nhiên có hệ π liên hợp rộng, mang nhóm –OH phenolic và hai nhóm C=O ở vị trí 1,4 thuận lợi cho phối trí ion kim loại, tạo phức vòng sáu cạnh bền. PLB là tinh thể vàng cam, tan trong dung môi hữu cơ phân cực, nhạy sáng và pH [5], [6]. Phối trí kim loại làm thay đổi phân bố electron và các chuyển dời $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$, dẫn đến biến đổi hấp thụ và phát xạ quang học, là cơ sở cho ứng dụng cảm biến. PLB có hoạt tính kháng tế bào ung thư, kháng viêm, kháng khuẩn, kháng tiểu đường[7]; khi tạo phức, nhiều nghiên cứu ghi nhận hoạt tính tăng cường so với PLB tự do[8].

Chương 1 đã tổng quan đặc tính quang phổ UV–Vis và huỳnh quang của PLB, ảnh hưởng pH và dung môi đến λmax và cường độ phát xạ, cơ chế phát/dập huỳnh quang (PET, LMCT, ISC). Vai trò của –OH và C=O trong phối trí được phân tích, cho thấy khả năng tạo phức hai càng bền vững, đặc trưng rõ qua dịch chuyển phổ IR và biến đổi huỳnh quang. Các phức PLB–kim loại chuyển tiếp hoặc đất hiếm đã được công bố, một số hệ ($Cu(PLB)_2$, $Ln(PLB)_3$) thể hiện hoạt tính kháng tế bào ung thư và chống oxy hóa mạnh hơn PLB, một số hệ nano cải thiện độ tan và tính chọn lọc tế bào. Phương pháp tổng hợp phức PLB được trình bày chung với các bước: hòa tan, phối trộn, khuấy/đun nhẹ, thu kết tủa, rửa–sấy và xác định thành phần bằng UV–Vis, FT-IR, NMR, HR-MS, XRD, XPS.

Luận án cũng đã tổng quan tính chất điện tử, bán kính ion, khả năng phối trí của Ti(IV), Cr(III), Hg(II). Ti(IV) là acid cứng, d^0, ưu tiên phối tử O, phức thường bát diện; Cr(III) là cation bền động học, phức bát diện, hấp thụ vùng khả kiến và có thể dập huỳnh quang qua LMCT/ISC; Hg(II) là acid mềm, dễ phân cực, có hiệu ứng nguyên tử nặng làm tăng ISC và gây dập huỳnh quang. Về dược học, Ti(IV) được nghiên cứu như tác nhân kháng tế bào ung thư, Cr(III) liên quan điều hòa đường huyết và kháng tiểu đường, Hg(II) khi phối trí có thể ức chế enzym hoặc tương tác DNA đặc thù.

DRAFT

Ngoài ra, chương 1 đã tổng quan các kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu phức chất như UV–Vis, huỳnh quang, FT-IR, NMR, XPS, HR-MS, XRD, TGA để xác định cấu trúc, trạng thái oxi hóa và đặc trưng điện tử. Các phương pháp in silico như docking phân tử, mô phỏng động lực học (MD) và dự báo ADMET cũng được giới thiệu, đóng vai trò quan trọng trong dự đoán cấu trúc, năng lượng liên kết và giải thích cơ chế tương tác với enzyme hoặc protein đích.

Từ cơ sở tổng quan, luận án xác định khoảng trống nghiên cứu về phức PLB với Ti(IV), Cr(III), Hg(II), tập trung vào đặc điểm tạo phức trong dung dịch và rắn, cơ chế phát/dập huỳnh quang, mối quan hệ cấu trúc–tính chất, và khả năng ứng dụng trong phân tích định lượng cũng như đánh giá hoạt tính sinh học.

DRAFT

CHƯƠNG 2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Hoá chất, thiết bị và phần mềm tính toán

PLB (Sigma-Aldrich); dung môi/thuốc thử Merck: ethanol, $Ti(NH_4)_2F_6$, HNO_3, HCl, NaOH, $CrCl_3$, $Hg(NO_3)_2$…; HSA (không acid béo), warfarin, ibuprofen (Sigma). Tất cả đạt chuẩn phân tích, kiểm tra độ tinh khiết. Thiết bị: UV–Vis HITACHI UH5300; huỳnh quang HITACHI F-2700; FT-IR Bruker Tensor 27; CD Chirascan; HR-MS Agilent 6500 Q-TOF; pH Hanna HI 2210; HPLC–DAD Agilent 1260 (cột ZORBAX Eclipse Plus C18 150×4.6 mm, 5 µm); kèm hệ lọc, ly tâm, bơm tiêm. Phần mềm: Gaussian 09/GaussView 6.0 (DFT, HOMO–LUMO, Mulliken/NBO); Discovery Studio 2020 (chuẩn bị ligand/protein, trực quan hóa); AutoDockTools 1.5.7 & AutoDock Vina (docking; chuẩn tham số AD4*); Schrödinger–Desmond v2022-4 (mô phỏng MD).

2.2 Phương pháp thực nghiệm

2.2.1 Chuẩn bị dung dịch

Dung dịch gốc PLB 1.0×10^{-3} M trong ethanol (0–4 °C, tránh sáng); dung dịch gốc ion Cr(III), Ti(IV), Hg(II) 1.0×10^{-2} M (nước hai lần cất). Đệm Tris–HCl 0.01 M (pH 6–9) cho UV–Vis, huỳnh quang, tương tác HSA; điều chỉnh pH bằng HCl/NaOH loãng. HSA 300 µM (phosphate 10 mM, pH 7.4); warfarin/ibuprofen 6 mM (ethanol HPLC). Dung dịch gốc phức $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ 1.0×10^{-3} M (DMSO, bảo quản lạnh, tránh sáng.

2.2.2 Khảo sát UV–Vis và huỳnh quang

PLB (16–30 µM) trong EtOH:H_2O (7:3, v/v), điều chỉnh pH (5 hoặc 9) đo UV–Vis (200–800 nm). Huỳnh quang: PLB 30 µM trong EtOH:H_2O (7:3), pH theo khảo sát. $Ti(PLB)_2$: trộn 2.0 mL PLB 100 µM + 0.1 mL Ti(IV) 1000 µM, định mức 10 mL (EtOH:H_2O 7:3, pH 5), ổn định 5 phút; đo λ_{ex} = 500 nm, λ_{em} = 605 nm. $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$: 2.0–3.0 mL PLB 100 µM + 0.1 mL Cr(III)/Hg(II), định mức 10 mL (EtOH:H_2O 7:3, pH 6.5 Tris), ổn định 3 phút; đo λ_{ex} = 310 nm, λ_{em} = 436 nm. (Hitachi F-2700, cuvet 1 cm, scan 1200 nm/phút, PMT 700 V, slit 5 nm.)

2.2.3 Định lượng Ti(IV) bằng huỳnh quang (mẫu cát Bình Thuận)

Xử lý mẫu: HF/$HClO_4$ (nung bể cát) → HCl → điều chỉnh pH 5 (NH_3) → định mức 50 mL. Thuốc thử: PLB 1.0×10^{-4} M (ethanol), chuẩn Ti(IV) 1.0×10^{-3} M. Đường chuẩn: $0.1–0.8\times10^{-5}$ M Ti(IV) với PLB (pH 5), chờ 5 phút; đo $\lambda_{ex}/\lambda_{em}$ 500/605 nm; tính LOD/LOQ, R^2; kiểm tra thêm chuẩn, RSD%, đối chiếu ICP-OES.

2.2.4 Định lượng Hg(II) bằng HPLC–DAD

Nguyên tắc: tạo phức $Hg(PLB)_2$ hấp thụ UV, định lượng bằng HPLC–DAD. Chuẩn bị: PLB 1.0×10^{-3} M (ethanol); Hg(II) từ 1000 mg/L; phản ứng: PLB 50 µM + Hg(II) 5–50 µM (Tris–HCl, EtOH:H_2O 7:3), ủ 5 phút, lọc 0.22 µm. Điều kiện HPLC–DAD: pha động EtOH:H_2O 5:5; 0.8 mL/phút; 40 °C; λ=224 nm; thời gian chạy 2–10 phút. Lập đường chuẩn (diện tích pic–nồng độ), tính LOD/LOQ, R^2, RSD%; so sánh ICP-MS.

2.2.5 Đánh giá hoạt tính sinh học

Kháng tế bào ung thư (MTT): HepG2, MCF-7, A549 (2.5–100 µM; 48 h); đo OD 540 nm; tính % sống và IC_{50} (TableCurve 2D).

Ức chế α-glucosidase: vi đĩa 96 giếng với pNPG; dải nồng độ 4–500 µg/mL; đo OD 405 nm; tính % ức chế và IC_{50}.

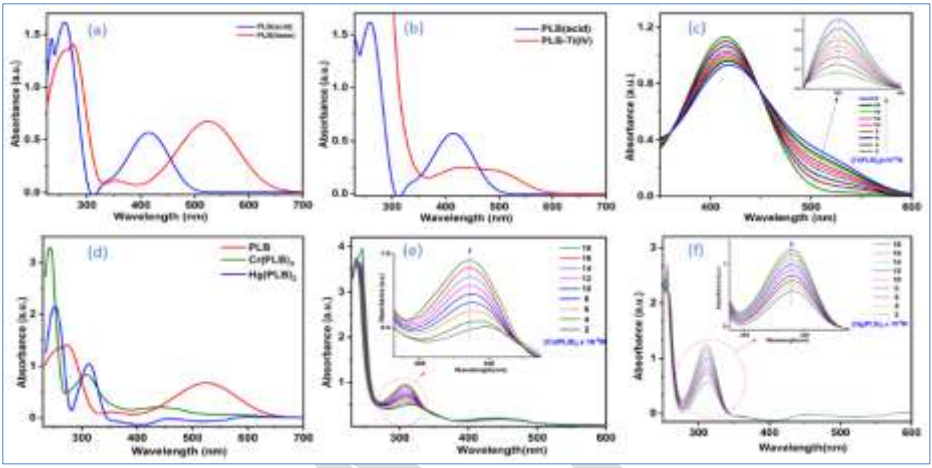
Ức chế NO (kháng viêm): RAW 264.7 kích thích LPS; định lượng NO_2^- bằng phản ứng Griess (OD 540 nm), tính % ức chế và IC_{50}.

Độc tính trên tế bào lành HEK-293A (SRB): dải nồng độ 0.032–20 µg/mL; OD 540 nm; IC_{50}, đối chứng ellipticine (+) và DMSO 1% (–); tiêu chí tham khảo $IC_{50} \leq 5$ µM.Tất cả thí nghiệm thực hiện tại phòng thử nghiệm đạt chuẩn, theo tài liệu quốc tế công bố.

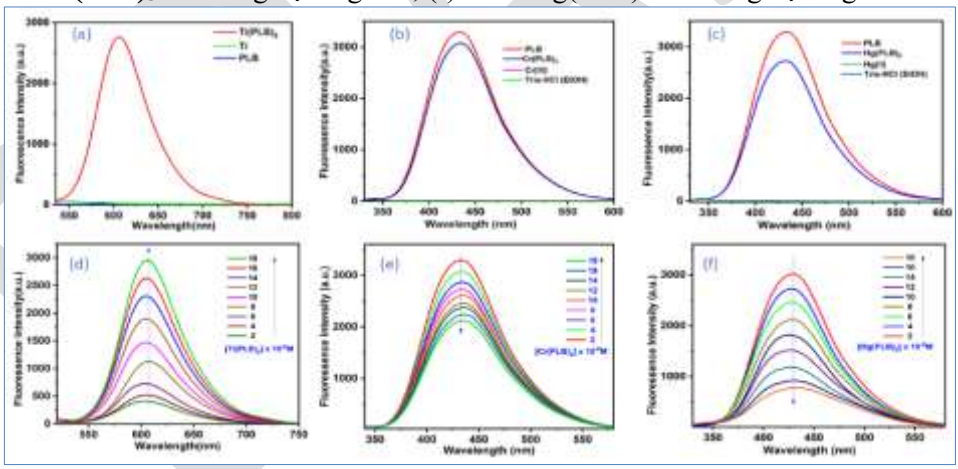
DRAFT

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

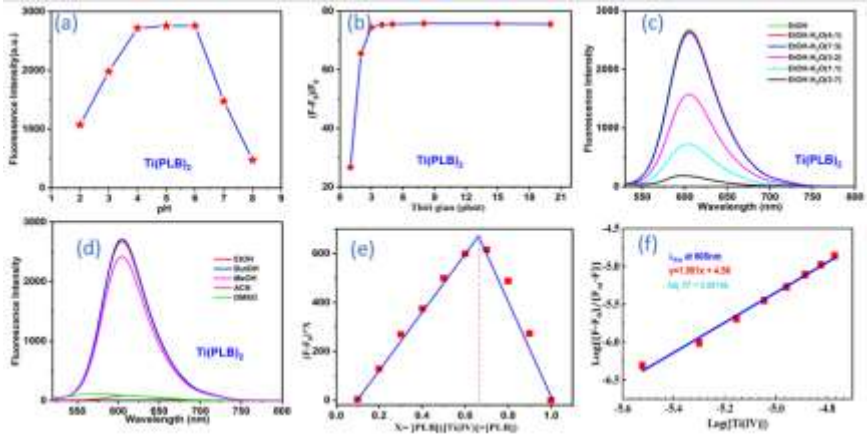
3.1 Đặc điểm phức PLB với Cr(III), Hg(II) và Ti(IV) trong dung dịch



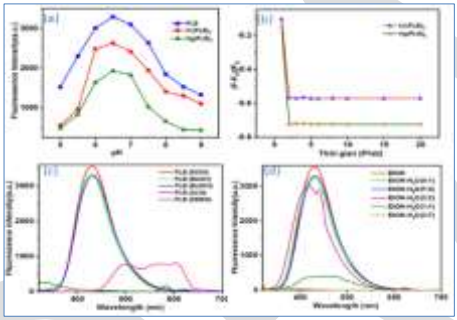
Hình 3.1 Phổ UV–Vis của: (a) PLB trong môi trường acid/base (EtOH–H_2O); (b) PLB và phức $Ti(PLB)_2$ (pH=5); (c) Phức $Ti(PLB)_2$ với nồng độ tăng dần (pH=5); (d) Phổ hấp thụ của PLB, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ (pH=6,5); (e) Phức $Cr(PLB)_3$ với nồng độ tăng dần; (f) Phức $Hg(PLB)_2$ với nồng độ tăng dần



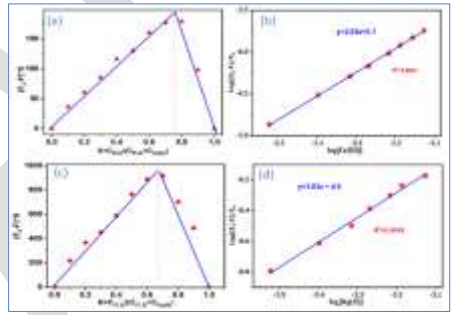
Hình 3.2 Phổ huỳnh quang của: (a) PLB, Ti(IV) và $Ti(PLB)_2$ (λ_{ex} = 500 nm, pH = 5); (b) PLB, Cr(III) và $Cr(PLB)_3$ (λ_{ex} = 310 nm, pH = 6,5); (c) PLB, Hg(II) và $Hg(PLB)_2$ (λ_{ex} = 310 nm, pH = 6,5); (d) $Ti(PLB)_2$ nồng độ tăng dần (pH = 5); (e) $Cr(PLB)_3$ nồng độ tăng dần (pH = 6,5); (f) $Hg(PLB)_2$ nồng độ tăng dần.



Hình 3.3 Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành phức $Ti(PLB)_2$: (a) pH; (b) thời gian; (c) tỉ lệ EtOH–H_2O; (d) loại dung môi; (e) biểu đồ Job; (f) đường chuẩn Benesi–Hildebrand (λ_{ex}= 500 nm, λ_{em} = 605 nm).



Hình 3.4 Các yếu tố ảnh hưởng đến hình thành phức $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$: (a) pH; (b)thời gian; (c)loại dung môi; (d) tỉ lệ EtOH:H_2O; (λ_{ex}=310nm, λ_{em}=436 nm).



Hình 3.5 Thành phần và hằng số bền: (a, c) Job's plot của $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$; (b, d) Benesi–Hildebrand xác định K của $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$

Các kết quả cho thấy ba phức $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ và $Ti(PLB)_2$. Cả ba phức đều được hình thành trong môi trường EtOH:H_2O (7:3), tuy nhiên pH tối ưu khác nhau cho thấy sự khác biệt về bản chất acid–base trong quá trình phối trí, phức $Ti(PLB)_2$ tối ưu ở pH 5, trong khi $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ ổn định ở pH 6,5, cho thấy vai trò của trạng thái proton hóa trong hình thành phức.

$Ti(PLB)_2$ có bước sóng hấp thụ đặc trưng tại 500 nm phát huỳnh quang mạnh tại bước sóng 605 nm. Trong khi đó, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ hấp thụ bước sóng 310 và gây tắt huỳnh quang tại bước sóng 436nm.

Phức $Cr(PLB)_3$ có hằng số liên kết cao nhất ($1{,}26 \times 10^5$), cho thấy tương tác mạnh giữa Cr(III) và phối tử. Tuy nhiên, do Cr(III) là ion d^3 có spin cao, hiệu ứng tương tác spin–quỹ đạo mạnh khiến huỳnh quang bị dập tắt nhanh chóng. Tương tự, phức $Hg(PLB)_2$ cũng làm suy giảm huỳnh quang rõ rệt do hiệu ứng nguyên tử nặng (heavy atom effect), có hằng số liên kết tương đối lớn ($7{,}94 \times 10^4$). Ngược lại, Ti(IV) với cấu hình d^0 không sở hữu các mức d–d cho quá trình dập tắt, nhờ đó trạng thái kích thích của phức được ổn định và phát huỳnh quang. Hằng số liên kết tương đối cao ($3{,}63 \times 10^4$), cho thấy sự phối trí ổn định giữa PLB và Ti(IV), góp phần tăng cường độ bền và khả năng phát xạ.

Từ những kết quả trên có thể rút ra rằng, khả năng phát hay tắt huỳnh quang và độ ổn định của phức không chỉ phụ thuộc vào độ bền liên kết mà còn liên quan chặt chẽ đến đặc điểm điện tử của ion trung tâm

3.2 Nghiên cứu đặc trưng pha rắn, mô phỏng và đề xuất cấu trúc

Các phức chất $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ và $Ti(PLB)_2$ đã được tổng hợp thành công thông qua phản ứng phối trí giữa PLB và các muối kim loại tương ứng trong môi trường ethanol hoặc methanol. Điều kiện phản ứng được tối ưu về pH, nhiệt độ và thời gian khuấy để thu được sản phẩm rắn với hiệu suất tương đối cao (từ 45–56%).

Sản phẩm sau phản ứng được lọc, rửa, sấy khô và được đặc trưng bằng các phương pháp hóa lý hiện đại như FT-IR, ^{1}H-NMR, HR-MS, XRD, SEM–EDX và mô phỏng lý thuyết để làm rõ cấu trúc. Các kết quả được trình bày chi tiết ở các mục dưới đây.

DRAFT

3.2.1 Phân tích phổ FT-IR, NMR, HR MS

3.2.1.1 Phổ FT-IR của phức $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ và $Ti(PLB)_2$

Kết quả phổ FT-IR cung cấp bằng chứng rõ ràng cho sự hình thành phức thông qua sự dịch chuyển của vùng dao động C=O và sự xuất hiện các dao động đặc trưng cho liên kết kim loại–oxy (Ti–O, Cr–O, Hg–O). Cả ba phức đều cho thấy sự phối trí của PLB thông qua nhóm carbonyl và phenol.

3.2.1.2 Phổ ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, HSQC, HMBC

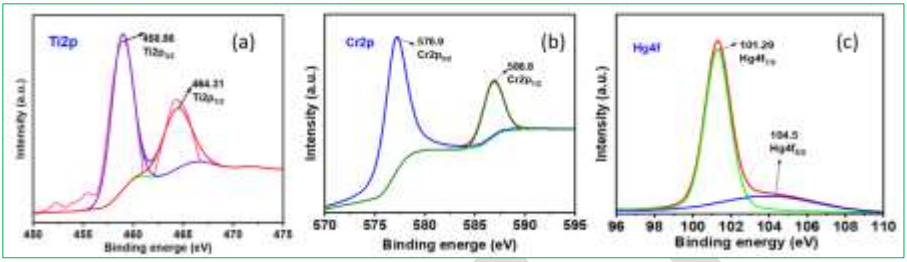
Bảng 3.1 Tổng kết các tín hiệu đặc trưng của NMR của 3 phức

Đặc điểm	**$Ti(PLB)_2$**	**$Cr(PLB)_3$**	**$Hg(PLB)_2$**
Số lượng tín hiệu thơm (1H)	~8 tín hiệu từ 6,98–7,75 ppm	~12 tín hiệu từ 6,99–7,76 ppm	~8 tín hiệu từ 6,99–7,75 ppm
Tín hiệu –OH phenol (~11,97 ppm)	~11,80 ppm), cho thấy PLB tạo phức không bị khử proton	Không xuất hiện, chứng tỏ PLB đã khử proton khi tạo phức	Không còn xuất hiện, chứng tỏ PLB đã khử proton khi tạo phức
Phần vùng aliphatic	2,1 – 3,4 ppm (DMSO, CH_2; có thể lẫn tạp nhẹ)	2,1 – 2,5 ppm (DMSO, CH_2)	2,1 – 2,5 ppm (DMSO, CH_2)
^{13}C NMR	190,07 → 15,92 ppm	190,07 → 15,92 ppm	190,07 → 15,92 ppm
Vị trí C=O / C-O	~190 ppm và ~160 ppm (có)	~190 ppm và ~160 ppm (có)	~190 ppm và ~160 ppm (có)
HSQC	Tín hiệu tương quan H–C rõ ở cả vùng thơm (~7,0 ppm) và aliphatic (~2,1–3,5 ppm)	Tương quan H–C rõ trong vùng 7,3–7,7 ppm ↔ 120–135 ppm	Quan sát tương quan vùng thơm (~7 ppm) và tín hiệu CH_3 (~39 ppm)
HMBC	Tương quan dài (^{2}JCH, ^{3}JCH; đôi khi ^{4}JCH	Nhiều tương quan từ H vòng thơm đến C=O và carbon nội vòng	Tương quan dài từ H vòng thơm đến carbon sp^2 và carbonyl

DRAFT

3.2.2 Phân tích Thành phần nguyên tố và trạng thái hoá trị

3.2.2.1 Phân tích phổ XPS

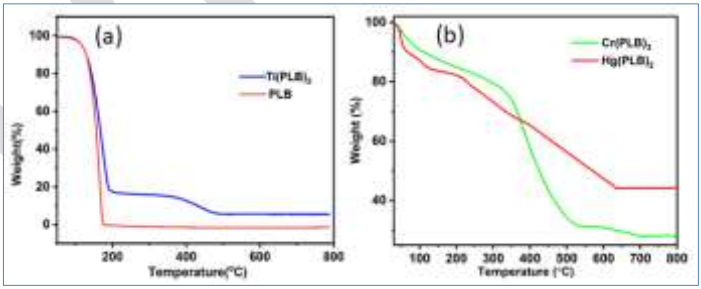


Hinh 3.6 Phổ XPS của phức: (a) $Ti(PLB)_2$; (b) $Cr(PLB)_3$; (d) $Hg(PLB)_2$

Bảng 3.2 Tổng hợp kết quả phân tích phổ XPS của các phức $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$

Phức chất	Nguyên tố	Năng lượng liên kết (eV)	Thành phần nguyên tố (%)	Trạng thái oxi hoá của ion trung tâm
$Ti(PLB)_2$	C1s	283,98	75,81	Ti(IV)
	Ti2p	459,00	0,61	
	O1s	531,23	23,58	
$Cr(PLB)_3$	Cr2p	576,93	1,34	Cr(III)
	C1s	284,56	74,21	
	O1s	532,13	24,44	
$Hg(PLB)_2$	Hg4f	101,75	0,20	Hg(II)
	C1s	284,59	76,70	
	O1s	531,90	23,09	

3.2.3 Phân tích đặc trưng nhiệt của phức bằng TGA



Hinh 3.7 Đường cong TGA của PLB, $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$

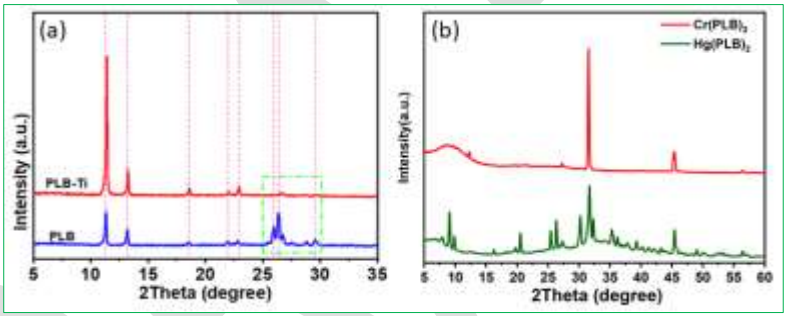
Phân tích nhiệt (TGA) cho thấy PLB tự do phân hủy mạnh ở 80–200 °C, đặc trưng cho bản chất hữu cơ kém bền nhiệt. Các phức PLB–M đều có độ bền cao hơn:

$Ti(PLB)_2$ trải qua ba giai đoạn, gồm mất nước kết tinh (~110 °C), phân hủy hữu cơ (200–450 °C) và để lại phần cặn ổn định là TiO_2.

$Hg(PLB)_2$ phân hủy liên tục trong 100–600 °C, không theo các bước rõ rệt, với cặn cuối (~40–45%) được quy cho HgO.

$Cr(PLB)_3$ có ba giai đoạn rõ rệt: mất nước (50–100 °C), phân hủy từng phần nhóm chức (100–300 °C) và phân hủy khung naphthoquinon (300–480 °C), để lại Cr_2O_3 (~27–28%).

3.2.4 Hình thái và cấu trúc tinh thể (XRD)



Hinh 3.8 Phổ XRD của PLB tự do và các phức $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$

Phổ XRD cho thấy sự thay đổi đáng kể về cấu trúc tinh thể của các phức PLB–M so với PLB tự do. PLB có đặc tính bán kết tinh với các đỉnh rõ rệt tại vùng $2\theta = 11–27°$. Khi tạo phức:

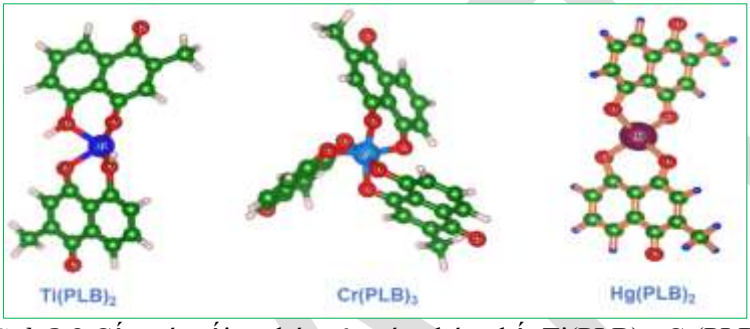
$Ti(PLB)_2$ xuất hiện các đỉnh mới và mất một số đỉnh cũ, phản ánh xu hướng giảm trật tự tinh thể và gần vô định hình.

$Cr(PLB)_3$ xuất hiện nhiều đỉnh mạnh (2θ = 9,87°; 27,3°; 31,4°; 33,6°; 45,6°…), chứng tỏ hình thành pha tinh thể mới với mô hình phối trí bát diện ổn định.

$Hg(PLB)_2$ thể hiện đặc trưng trung gian, vừa có đỉnh tinh thể ($2\theta = 9{,}12°$; 26,86°; 31,6°…) vừa tồn tại vùng vô định hình.

Kết quả này chứng minh sự phối trí ion kim loại làm biến đổi đáng kể mạng tinh thể, trong đó $Cr(PLB)_3$ có độ kết tinh rõ nét nhất, $Ti(PLB)_2$ thiên về vô định hình, còn $Hg(PLB)_2$ thể hiện mức độ kết tinh trung bình.

3.2.5 Cấu trúc hình học tối ưu hóa bằng DFT

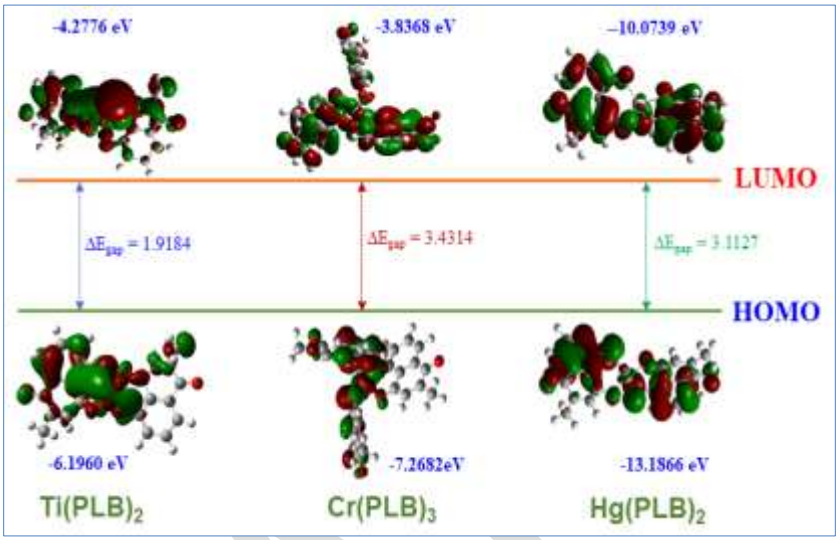


Hinh 3.9 Cấu trúc tối ưu hóa của các phức chất $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$

Tối ưu hóa DFT (B3LYP/6-31G(d,p), LANL2DZ, mô hình PCM) cho thấy các phức có sự khác biệt hình học rõ rệt tùy theo ion trung tâm. Các ion kim loại phối trí với nhóm –OH và C=O của PLB, tạo nên: $Ti(PLB)_2$: hình tứ diện biến dạng (d^0); $Cr(PLB)_3$: bát diện biến dạng (d^3); $Hg(PLB)_2$: tứ diện biến dạng (d^{10}) do ảnh hưởng cặp e^- không liên kết.

Độ dài liên kết M–O giảm theo Hg(II) > Ti(IV) > Cr(III) (1,83–2,19 Å), phù hợp với bán kính ion và mức độ chia sẻ e^-. Điện tích Mulliken cho thấy Cr(III) nhận e^- mạnh nhất, góp phần làm liên kết ngắn và bền hơn. Kết quả DFT nhất quán với FT-IR, XPS và SEM–EDX, khẳng định mô hình cấu trúc đã đề xuất, đồng thời chỉ ra xu hướng tương tác Cr(III) > Ti(IV) > Hg(II).

3.2.6 Các thông số điện tử thu được từ tính toán DFT



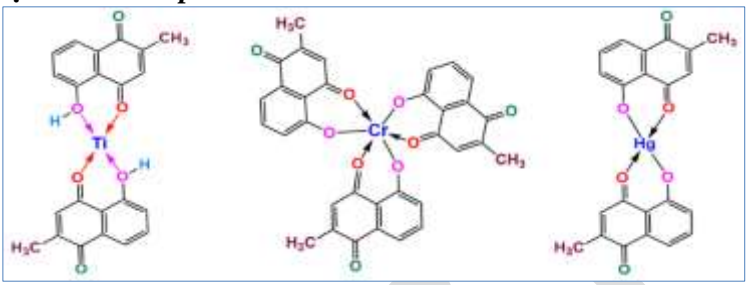
Hinh 3.10 Biểu diễn HOMO–LUMO và khoảng cách năng lượng ΔE_{gap} của các phức $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$

Khoảng cách HOMO–LUMO (ΔEgap): $Cr(PLB)_3$ (3,43 eV) > $Hg(PLB)_2$ (3,11 eV) > $Ti(PLB)_2$ (1,92 eV). Mulliken/NBO: $Cr(PLB)_3$ có nhiều tương tác donor→acceptor nhất nhưng E(2) thấp (14,2 kcal/mol), điện tích Cr cao (+1,41) → liên kết yếu. $Ti(PLB)_2$ có E(2) cao nhất (18,5 kcal/mol), điện tích +1,26 → phối trí hiệu quả hơn. $Hg(PLB)_2$ có E(2) = 16,8 kcal/mol, điện tích +1,18, nhưng chịu ảnh hưởng hiệu ứng tương đối tính (Hg). Thứ tự bền vững: Ti(IV) > Hg(II) > Cr(III), nhất quán với dữ liệu FT-IR, XPS, DFT và huỳnh quang.

Kết luận: Các phức $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ đã được tổng hợp thành công ở trạng thái rắn, cấu trúc bền vững, là nền tảng cho các nghiên cứu cảm biến huỳnh quang và ứng dụng sau này.

3.3 Nghiên cứu cơ chế và đề xuất cấu trúc của phức.

3.3.1 Sự hình thành phức và đề xuất cấu trúc



Hinh 3.11 Cấu trúc đề xuất của các phức $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$

Cơ chế phối trí: PLB tạo liên kết M–O thông qua tương tác cho–nhận LP(O) → d*(M), với donor là cặp electron tự do của nhóm hydroxyl, carbonyl và acceptor là obitan d trống của ion kim loại.

Phân tích NBO/DFT: Ti(IV) (d^0): tương tác mạnh nhất, E(2) ≈ 18,5 kcal/mol → liên kết ổn định, tăng khả năng phát xạ.

Cr(III) (d^3): E(2) thấp (~14,2 kcal/mol) → phối trí yếu hơn, dễ chuyển trạng thái triplet.

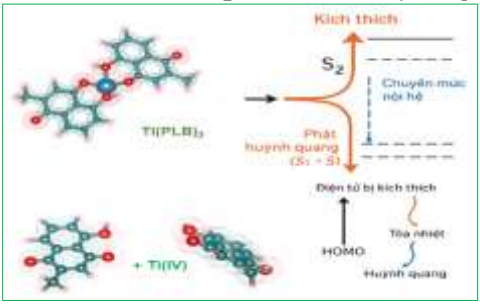
Hg(II) (d^{10}): E(2) trung bình (~16,8 kcal/mol), chịu ảnh hưởng hiệu ứng nguyên tử nặng → dễ dập huỳnh quang.

Mulliken: điện tích kim loại cao (+1,18 ÷ +1,41) → thể hiện xu hướng hút electron và phân cực liên kết.

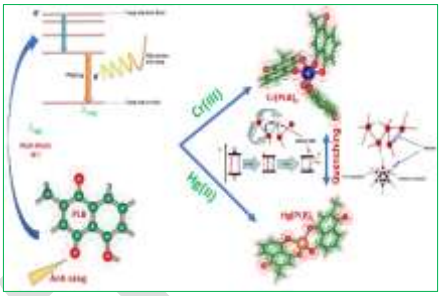
Kết luận: Bản chất liên kết trong các phức là tương tác donor–acceptor kiểu LP(O) → d*(M), quyết định hình học, độ bền và đặc tính quang–sinh học.

DRAFT

3.3.2 Bàn về cơ chế phát xạ, tắt huỳnh quang của phức



Hình 3.12 Cơ chế phát huỳnh quang của phức $Ti(PLB)_2$



Hình 3.13 Cơ chế phát và dập huỳnh quang của PLB khi tạo phức với Cr(III) và Hg(II).

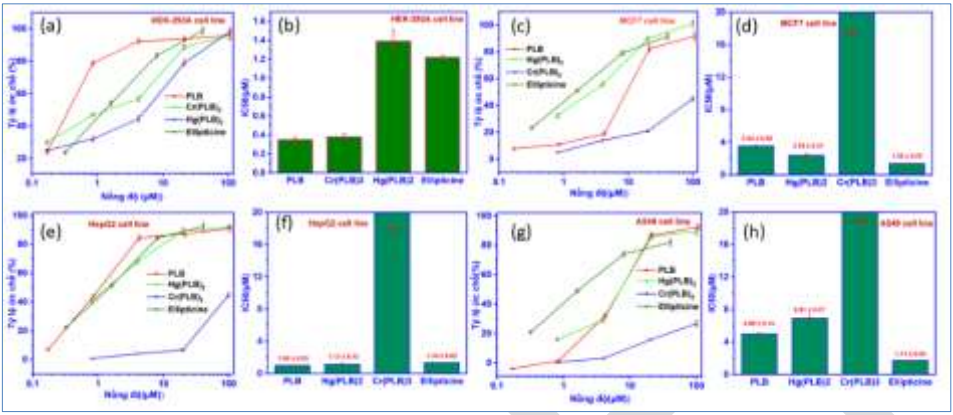
$Ti(PLB)_2$ phát huỳnh quang mạnh. Hấp thụ chủ yếu qua chuyển mức π–π* của PLB ($\lambda_{ex} \approx 500$ nm), phát xạ tại 600–646 nm với dịch Stokes lớn. Hiệu ứng CHEF: tạo phức với Ti(IV) làm cấu trúc cứng hơn, giảm dao động nội phân tử, tăng hiệu quả phát xạ [9][10]. Ti(IV) (d^0, không từ tính) giúp bảo vệ trạng thái kích thích khỏi dập tắt bởi dung môi [11]. $\Delta E_{gap} \approx 1{,}92$–$2{,}15$ eV; phân bố orbital thuận lợi cho chuyển mức bất đối xứng → tăng cường huỳnh quang.

$Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ dập huỳnh quang: ΔE_{gap} lớn (3,43 eV và 3,11 eV) → hạn chế chuyển điện tử và phát xạ. Cr(III) có điện tích Mulliken cao (+1,41), gây phân cực mạnh và biến dạng hình học → dễ tiêu tán năng lượng phi bức xạ [12]. Hg(II) (nguyên tử nặng, d^{10}) gây hiệu ứng spin–quỹ đạo mạnh, thúc đẩy ISC → dập huỳnh quang. Thí nghiệm Stern–Volmer: Ksv, Kq rất cao → chứng minh cơ chế dập tắt tĩnh (hình thành phức không phát xạ).

DRAFT

3.4 Ứng dụng phân tích và đánh giá hoạt tính sinh học

3.4.1 Đánh giá hoạt tính sinh học của các phức $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$



Hinh 3.14 *Tác dụng ức chế tế bào của PLB, $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ và ellipticine trên dòng tế bào thận gốc phôi ở người HEK-293A (a–b) và ba dòng tế bào ung thư ở người: MCF-7 (c–d), HepG2 (e–f), A549 (g–h). (a, c, e, g): Tỷ lệ % ức chế theo nồng độ. (b, d, f, h):* Giá trị IC_{50} (μM) tương ứng

Phức chất $Hg(PLB)_2$ nổi bật về hiệu quả với MCF-7 và cho độc tính thấp hơn trên tế bào lành so với PLB. Trong khi đó, $Cr(PLB)_3$ mặc dù có độc tính cao trên HEK-293A nhưng gần như không ức chế hiệu quả các dòng ung thư khảo sát, cho thấy vai trò của ion trung tâm có thể tác động trái chiều đến hoạt tính sinh học, phụ thuộc vào cơ chế tương tác phân tử cụ thể.

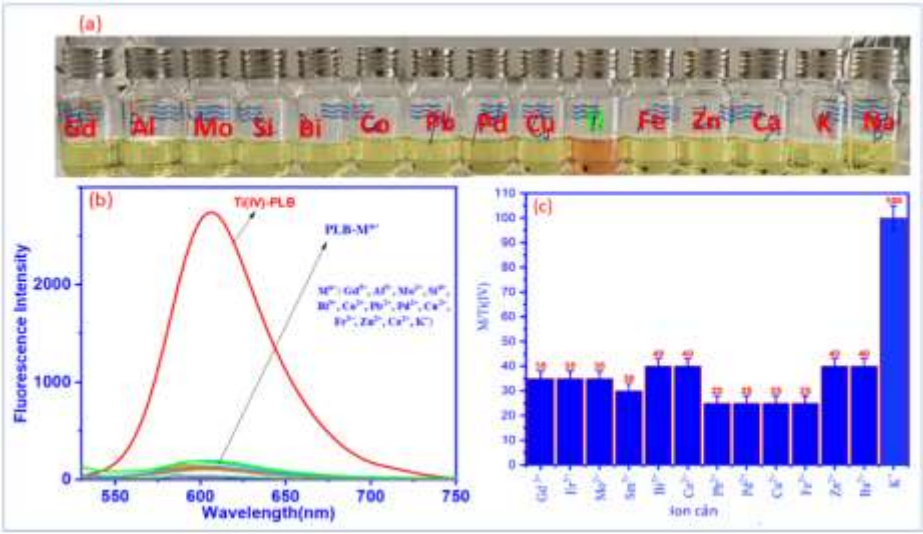
3.4.2 Tương tác với HSA, docking enzyme của phức $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$

Tổng hợp các kết quả từ UV–Vis, FT–IR, huỳnh quang, ^{1}H-NMR, CD, FRET và các phân tích nhiệt động học cho thấy cả $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ đều hình thành phức bền với HSA, thông qua các tương tác không cộng hoá trị như liên kết hydro, van der Waals và kỵ nước. Cả hai phức đều gắn tại vị trí Sudlow I vị trí chủ yếu để vận chuyển thuốc trong huyết tương. Đặc biệt, phức $Hg(PLB)_2$ không chỉ có hoạt tính sinh học mạnh mẽ trên các dòng tế bào ung thư, enzyme *α-glucosidase*, mà còn cho thấy sự tương tác hiệu quả với HSA, với các chỉ số liên kết ổn định, khoảng cách FRET phù hợp, và mức độ ảnh hưởng cấu trúc vừa phải. Những yếu

tố này cho thấy $Hg(PLB)_2$ có tiềm năng ứng dụng thực tế như một tác nhân điều trị hoặc hệ mang thuốc sinh học, có thể vận chuyển hiệu quả trong huyết tương. Trong khi đó, phức $Cr(PLB)_3$, dù không thể hiện hiệu lực sinh học cao, lại cho thấy khả năng gây biến đổi mạnh đến cấu trúc bậc hai của HSA, đặc biệt là làm giảm đáng kể hàm lượng α-helix và dịch chuyển fluorophore nội sinh. Điều này phản ánh mức độ phối trí cao của ion Cr(III) với protein, góp phần làm sáng tỏ cơ chế liên kết giữa ion kim loại d^3 và protein huyết thanh.

3.4.3 Ứng dụng phức $Ti(PLB)_2$ trong phân tích Ti(IV) bằng huỳnh quang

3.4.3.1 Ảnh hưởng ion lạ



Hình 3.15 Tính chọn lọc huỳnh quang của PLB đối với Ti(IV): (a) Ảnh chụp mẫu PLB sau khi thêm các ion kim loại khác nhau; (b) Phổ huỳnh quang của phức Ti(IV)–PLB so sánh với PLB–M^{n+};(c) Biểu đồ so sánh tỉ lệ [M]/[Ti(IV)] gây ảnh hưởng cường độ huỳnh quang của phức $Ti(PLB)_2$

Chỉ phức $Ti(PLB)_2$ phát huỳnh quang mạnh tại 605 nm; các ion kim loại khác (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Zn^{2+}, Fe^{3+}, Cu^{2+}, Pb^{2+}, Co^{2+}, Pd^{2+}, Bi^{3+}, Si^{4+}, Mo^{2+}, Al^{3+}, Gd^{3+}) hầu như không tạo tín hiệu huỳnh quang → khẳng định tính chọn lọc cao đối với Ti(IV). Ion kiềm, kiềm thổ và đất hiếm (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Gd^{3+}…) gần như không

ảnh hưởng, ngay cả khi nồng độ gấp 100 lần Ti(IV). Một số ion chuyển tiếp (Fe^{3+}, Cu^{2+}, Zn^{2+}, Pb^{2+}) chỉ gây suy giảm huỳnh quang đáng kể ở tỉ lệ [M]/[Ti] = 25–40.

Trong mẫu cát thực tế, các ion chính (Si, Al, Fe, Ca, K, Na, Mg) đều có mức gây nhiễu thấp; đặc biệt Fe^{3+} chỉ làm suy giảm khoảng 25%.

Kết luận: Phức $Ti(PLB)_2$ có tính chọn lọc và khả năng kháng nhiễu cao, thích hợp cho phân tích Ti(IV) trong nền mẫu phức tạp như cát.

3.4.3.2 Xác định LOD, LOQ của phương pháp

Phương pháp cho LOD = $2{,}0\times10^{-7}$ M, LOQ = $6{,}69\times10^{-7}$ M, với R^2 = 0,9962. RSD = 4,09%, độ thu hồi đạt 103%. Phương pháp có độ nhạy và độ chính xác cao, phù hợp cho định lượng Ti(IV) trong điều kiện tối ưu.

3.4.3.3 Ứng dụng phân tích mẫu cát thực tế

Bảng 3.3 Kết quả phân tích hàm lượng Ti trong mẫu cát Bình Thuận

Mẫu	**Phương pháp đề xuất (µM)**	**Phương pháp ICP-OES* (µM)**	**Sai số tương đối (%)**
BT1	3,13 ± 0,02	3,05 ± 0,04	+2,62 %
BT2	3,00 ± 0,07	3,11 ± 0,06	–3,54 %
BT3	3,25 ± 0,04	3,17 ± 0,02	+2,52 %
BT4	3,32 ± 0,06	3,35 ± 0,06	–0,90 %
BT5	3,08 ± 0,03	3,12 ± 0,06	–1,28 %

3.4.4 Ứng dụng phức $Hg(PLB)_2$ trong phân tích định lượng Hg(II) bằng HPLC-DAD

Phần nghiên cứu này đã phát triển thành công một phương pháp phân tích HPLC–DAD dựa trên phức $Hg(PLB)_2$, cho phép xác định nhanh và hiệu quả hàm lượng Hg(II) trong các mẫu môi trường. Các điều kiện sắc ký tối ưu và các thông số đánh giá hiệu năng phương pháp đã được xác lập, như thể hiện trong Bảng 3.22 dưới đây.

Bảng 3.4 Tóm tắt các điều kiện tối ưu và đặc tính của phương pháp HPLC–DAD sử dụng phức $Hg(PLB)_2$ trong phân tích Hg(II)

Tiêu chí	Nội dung
Tên phương pháp	HPLC–DAD sử dụng phức $Hg(PLB)_2$
Mục đích áp dụng	Xác định Hg(II) trong mẫu môi trường
Điều kiện sắc ký tối ưu	- Bước sóng phát hiện: 224 nm - pH: 6,0 - Pha động: H_2O:EtOH = 1:1 (v/v) - Nhiệt độ cột: 40°C
Đặc tính phương pháp	- LOD: 5,0 µg/L; - LOQ: 20,0 µg/L - Tính tuyến tính cao: $R^2 > 0,994$ - Độ lặp lại tốt, phù hợp tiêu chuẩn AOAC
So sánh với ICP–MS	Sai lệch thấp, kết quả nhất quán
Ưu điểm nổi bật	- Thân thiện môi trường - Thời gian phân tích ngắn (~2–3 phút) - Chi phí thấp, phù hợp với phòng thí nghiệm ngân sách hạn chế hoặc ứng dụng ngoài hiện trường
Ứng dụng thực tế	- Phân tích mẫu nước mặt - Pin nút áo; Bóng đèn huỳnh quang
Kết luận tổng quát	Là phương pháp thay thế hiệu quả, đáng tin cậy cho ICP–MS trong phân tích Hg(II)

DRAFT

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Kết luân

Luận án đã nghiên cứu sự tạo phức giữa PLB với các ion kim loại Cr(III), Hg(II) và Ti(IV). Các kết quả chính có thể tóm tắt như sau:

- Lần đầu tiên đã tổng hợp thành công ba phức chất $Cr(PLB)_3$, $Hg(PLB)_2$ và $Ti(PLB)_2$. Thành phần phối trí được xác định là 1:3 (Đối với phức Cr), 1:2 (đối với phức Hg(II), Ti(IV)) với PLB, thông qua thông qua các phương pháp nghiên cứu phổ biến trong PTN.

- Cơ chế tương tác của PLB với ion kim loại đã được nghiên cứu và làm rõ. Phức $Ti(PLB)_2$ phát xạ mạnh nhờ làm cứng cấu trúc và hạn chế dao động phi bức xạ, phức $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ gây dập tắt tĩnh, được xác nhận qua biểu đồ Stern–Volmer, phổ UV–Vis và DFT. Phân tích trạng thái rắn và mô phỏng DFT cho thấy sự phối trí qua nhóm –OH và =O của PLB, hình thành cấu trúc bát diện biến dạng (Cr(III)) hoặc tứ diện biến dạng (Ti(IV), Hg(II))

Ứng dụng sinh học được chứng minh với kết quả *in vitro*, khẳng định tiềm năng kháng ung thư và kháng tiểu đường các kết quả này phù hợp với mô phỏng *docking* và MD, thể hiện sự gắn kết bền với vị trí Trp214 trên HSA và các enzyme đích (Topoisomerase, Bcl-2, α-glucosidase).

- Phức $Ti(PLB)_2$ gây hiệu ứng phát huỳnh quang, mở ra hướng ứng dụng trong phân tích định lượng. Đã xây dựng quy trình phân tích định lượng dựa trên tạo phức: Phức $Ti(PLB)_2$ cho phép định lượng Ti(IV) với độ nhạy cao (LOD ~10^{-7} M), ứng dụng thành công trên mẫu cát.

Phức $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ gây dập tắt huỳnh quang, thể hiện sự hình thành phức và có thể khai thác cho mục tiêu sinh học và đầu dò huỳnh quang. Phức $Hg(PLB)_2$ được ứng dụng định lượng Hg(II) bằng HPLC–DAD, thời gian lưu ổn định, LOD 0,25 µM, độ lặp lại tốt (RSD < 2%), độ chọn lọc cao. Ngoài ra, hiệu ứng dập huỳnh quang còn hỗ trợ xác định tương tác với protein HSA, cho thấy

tiềm năng vận dụng phản ứng HSA với phức Cr(III), Hg(II) vào mục đích nghiên cứu dẫn truyền thuốc.

Đóng góp mới của luận án

Lần đầu tiên, ba phức chất $Ti(PLB)_2$, $Cr(PLB)_3$ và $Hg(PLB)_2$ đã được tổng hợp và đặc trưng thành công ở cả dung dịch và rắn, bằng cách kết hợp đồng bộ các phương pháp thực nghiệm (UV–Vis, huỳnh quang, FT-IR, XRD, XPS...) và mô phỏng lý thuyết (DFT, docking, MD).

Phát hiện tiềm năng sinh học của các phức chất, đặc biệt là hoạt tính kháng tế bào ung thư và kháng tiểu đường, đồng thời định hướng cho nghiên cứu dẫn truyền và gắn kết với protein vận chuyển dược chất;

Ứng dụng thành công phương pháp huỳnh quang và HPLC–DAD trong định lượng chọn lọc và chính xác các ion kim loại Ti(IV)) và Hg(II) thông qua các phức tương ứng, mở ra hướng phát triển đầu dò hóa học và phân tích dấu vết kim loại.

2. Kiến nghị

Trong khuôn khổ luận án chỉ tiến hành một số tính chất và hướng ứng dụng của phức, nếu được tiếp tục phát triển sau luận án sẽ mở rộng các hướng chính sau đây:

- Nghiên cứu sâu hơn về cơ chế sinh học, thực hiện thử nghiệm trong *vitro* (gắn kết với tế bào, enzyme thật) để đánh giá tác động kháng viêm và chống ung thư của các phức.

- Mô phỏng thêm tương tác với các mục tiêu sinh học cụ thể (VD: DNA, albumin người, thụ thể tế bào ung thư) nhằm xác định rõ cơ chế hoạt động ở cấp độ phân tử.

- Nghiên cứu sử dụng PLB như các đầu dò nhạy phát hiện Cr(III), Hg(II)

- Thiết kế dẫn xuất PLB mới, biến đổi cấu trúc PLB (methyl hóa, halogen hóa...) để khảo sát ảnh hưởng của nhóm thế đến khả năng tạo phức, tính chọn lọc và phát

xạ.Từ đó phát triển các thuốc thử có cấu trúc cải tiến, tối ưu hơn về độ nhạy và ứng dụng sinh học.

- Xây dựng sensor rắn (màng mỏng hoặc giấy) tích hợp $Ti(PLB)_2$ hoặc đầu dò Cr/Hg hướng đến đo nhanh tại hiện trường bằng thiết bị huỳnh quang cầm tay, phục vụ ứng dụng trong phân tích môi trường và y sinh.

.

DRAFT

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] S. Salunke-Gawali, E. Pereira, U. A. Dar, and S. Bhand, "Metal complexes of hydroxynaphthoquinones: Lawsone, bis-lawsone, lapachol, plumbagin and juglone," Nov. 15, 2017, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.molstruc.2017.06.130.

[2] K. Satheeshkumar, B. Jose, B. P. Dhanya, and P. N. Krishnan, "Prospects of Plumbago rosea L. hairy root culture in traditional preparations: A phytochemical comparison with tuberous roots," *Plant Root*, vol. 8, pp. 13–23, Sep. 2014, doi: 10.3117/plantroot.8.13.

[3] Havel and Peter J, "A scientific review: the role of chromium in insulin resistance," *The Science of Diabetes Self-Management and Care, Suppl(3 SUPPL.)*, no. 2635–0106, 2004.

[4] T. W. Clarkson, L. Magos, and G. J. Myers, "The Toxicology of Mercury-Current Exposures and Clinical Manifestations," 2003. [Online]. Available: www.nejm.org

[5] M. D. Vasudevarao *et al.*, "Naphthoquinone-mediated inhibition of lysine acetyltransferase KAT3B/p300, basis for non-toxic inhibitor synthesis," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 289, no. 11, pp. 7702–7717, Mar. 2014, doi: 10.1074/jbc.M113.486522.

[6] D. Sajan, K. P. Laladhas, I. Hubert Joe, and V. S. Jayakumar, "Vibrational spectra and density functional theoretical calculations on the antitumor drug, plumbagin," *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 36, no. 10, pp. 1001–1011, 2005, doi: 10.1002/jrs.1398.

[7] Z.-F. Chen *et al.*, "Cytotoxicity of the traditional chinese medicine (TCM) plumbagin in its copper chemistry," *Dalton Transactions*, no. 48, p. 10824, 2009, doi: 10.1039/b910133k.

[8] S. Mukherjee, A. V. Sawant, S. S. Prassanawar, and D. Panda, "Copper-Plumbagin Complex Produces Potent Anticancer Effects by Depolymerizing Microtubules and Inducing Reactive Oxygen Species and DNA Damage," *ACS Omega*, 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c06691.

[9] D. Wu, A. C. Sedgwick, T. Gunnlaugsson, E. U. Akkaya, J. Yoon, and T. D. James, "Fluorescent chemosensors: the past, present and future," *Chem*

Soc Rev, vol. 46, no. 23, pp. 7105–7123, 2017, doi: 10.1039/C7CS00240H.

[10] H. N. Kim, M. H. Lee, H. J. Kim, J. S. Kim, and J. Yoon, "A new trend in rhodamine-based chemosensors: application of spirolactam ring-opening to sensing ions," *Chem Soc Rev*, vol. 37, no. 8, p. 1465, 2008, doi: 10.1039/b802497a.

[11] Q. Zhao, C. Huang, and F. Li, "Phosphorescent heavy-metal complexes for bioimaging," *Chem Soc Rev*, vol. 40, no. 5, p. 2508, 2011, doi: 10.1039/c0cs00114g.

[12] G. Colombo, G. Attilio Ardizzoia, J. Furrer, B. Therrien, and S. Brenna, "Driving the Emission Towards Blue by Controlling the HOMO-LUMO Energy Gap in BF_2 -Functionalized 2-(Imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-yl)phenols," *Chemistry – A European Journal*, vol. 27, no. 48, pp. 12380–12387, Aug. 2021, doi: 10.1002/chem.202101520.

DRAFT