

Дифенілоксазолзаміщені 3-гідроксихромони — перспективні люмінофори для раціометричних досліджень

Д.А. Свечкар'юв, Г.В. Карпушина, А.О. Дорошенко*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Науково-дослідний інститут хімії при ХНУ
пл. Свободи, 4, Харків, 61077, Україна*

Резюме. Синтезовано нові гетероциклічні похідні 3-гідроксихромону із 2,5-дифенілоксазолним фрагментом у положенні 2. За даними розрахунків, досліджені хромони належать до систем із зворотним переносом заряду, проте зберігають здатність до утворення фототаутомера у збудженому стані. Вивчено їх спектрально-флуоресцентні властивості, а також сольватифлуорохромію та вплив полярності розчинника на процес внутрішньомолекулярного фотопереносу протона у збудженому стані. Показано можливість використання досліджуваних сполук як раціометричних зондів полярності середовища.

Ключові слова: 3-гідроксихромон, флуоресценція, сольватифлуорохромія, полярність розчинника, раціометричний зонд.

Вступ. Органічні флуоресцентні сполуки застосовуються у біофізичних дослідженнях для високочутливого зондування біологічних об'єктів на субклітинному і молекулярному рівнях із другої половини ХХ ст. Цьому сприяє їх здатність змінювати інтенсивність або колір випромінювання під впливом найближчого молекулярного оточення [1-6]. Завдяки цьому дослідники отримали можливість вимірювати полярність і гідратованість середовища у місці локалізації зонда, кількісно визначати концентрації окремих біологічно важливих катіонів, внутрішньоклітинне рН, поверхневі електричні потенціали клітинних мембран тощо. Незважаючи на велику кількість відомих на сьогодні флуоресцентних зондів, розробка нових, більш ефективних, специфічних або чутливих сенсорних систем не втрачає своєї актуальності.

В останні роки бурхливо розвивається новий принцип отримання біофізичної інформації від флуоресцентного зонда — раціомет-

рична детекція, що реалізується у сполук із декількома смугами у спектрі випромінювання [7]. У цьому випадку зонд надає досліднику додатковий канал одержання інформації щодо мікроставностей досліджуваних об'єктів — співвідношення інтенсивностей смуг флуоресценції, яке в багатьох випадках незалежно відображає певні особливості біологічного середовища і є більш чутливим, ніж пікова інтенсивність або положення смуг випромінювання [8].

На сьогодні найбільш перспективними дво-смуговими раціометричними флуоресцентними зондами є похідні 3-гідроксихромону [9-16]. 3-гідроксихромони належать до численної групи природних сполук — флавоноїдів, що дуже поширені в рослинному світі і являють собою рослинні барвні пігменти, які мають різноманітні біологічні властивості (антибактеріальну, антиоксидантну, антиканцерогенну, спазмолітичну, анальгетичну тощо) і великий фармакологічний потенціал. Реакція внутрішньомолекулярного фотопереносу протона (ESIPT — excited state intramolecular proton transfer) обумовлює появу додаткової довгохвильової смуги у їх спектрах флуоресценції і

*Corresponding author.

Tel.: +38057-7075335, fax: +38057-7075130

E-mail address: andrey.o.doroshenko@univer.kharkov.ua, andreydoroshenko@list.ru

можливість раціометричної детекції флуоресцентного сигналу.

Зворотним боком реакції фотопереносу протона є індуковане гасіння флуоресценції у її продукті — збудженій фототаутомерній формі [17], завдяки чому загальна квантова ефективність випромінювання органічних молекул цієї групи є недостатньо високою (0,1-0,2).

Одним із шляхів підвищення квантової ефективності флуоресценції раціометричних зондів, на наш погляд, є їх конструювання на основі відомих високоефективних люмінесцентних систем із уведенням до їх молекул структурних елементів, що обумовлюватимуть можливість реакції фотопереносу протона.

У цій статті ми робимо спробу такого об'єднання фрагментів 3-гідроксихромону, для якого властива реакція фотопереносу протона, і 2,5-діарилоксазолу — представника відомого класу органічних люмінофорів, що знаходять застосування, зокрема, у сцинтиляційній і лазерній техніці, однією з основних вимог яких є високі квантові виходи випромінювання [18-21]. Інтерес до застосування діарилоксазолів у біофізичних дослідженнях також значно підвищився в останні роки [22].

Для досягнення цієї мети нами здійснено синтез нових похідних 3-гідроксихромону із структурним фрагментом 2,5-діарилоксазолу, досліджено їх спектрально-флуоресцентні властивості і можливість раціометричної флуоресцентної детекції полярних параметрів оточуючого середовища, проведено комп'ютерне моделювання перерозподілу електронної густини при переході до електроннозбудженого стану й окреслено перспективи засто-

сування цього нового класу органолюмінофорів як флуоресцентних зондів.

Експериментальна частина. Загальну схему синтезу, яку використано для одержання досліджуваних сполук, подано на рис. 1.

На основі модифікованої методики Алгара-Флінна-Оямади [23, 24], як показано на схемі синтезу, були отримані спочатку відповідні халкони, а потім хромони.

Халкони 1a-b. 0,5 г (0,002 моль) 4-(5-феніл-2-оксазоліл)бензальдегіду (**1**) розчиняють у 10 мл етанолу, додають 0,002 моль відповідного метилкетону і 1 мл 50%-го водного розчину натрій гідроксиду, ретельно перемішують (спостерігається поглиблення забарвлення розчину) і залишають стояти протягом доби. Після цього до реакційної суміші додають рівний об'єм дистильованої води і нейтралізують 5%-ним розчином хлоридної кислоти до рН=6. Осад халкону, що випав, відфільтровують, промивають етанолом і висушують.

Хромони 2a-b. 0,0012 моль відповідного халкону розчиняють у 10 мл етанолу (96 %) і додають 1,6 мл концентрованого (50 %) водного розчину натрій гідроксиду. До розчину, що утворився, по краплинці при перемішуванні додають 1,6 мл концентрованого розчину перекису водню (35 %). Спочатку спостерігається утворення гелю епоксиду, при подальшому додаванні перекису водню суміш знову стає рідкою, це супроводжується активним виділенням газу. Після закінчення бурної реакції вміст колби інтенсивно прогрівають за температури кипіння розчинника протягом 2-3 хв для остаточного видалення залишків перекису водню, охолоджують, додають рівний об'єм дистильованої води і нейтралізують розбавле-

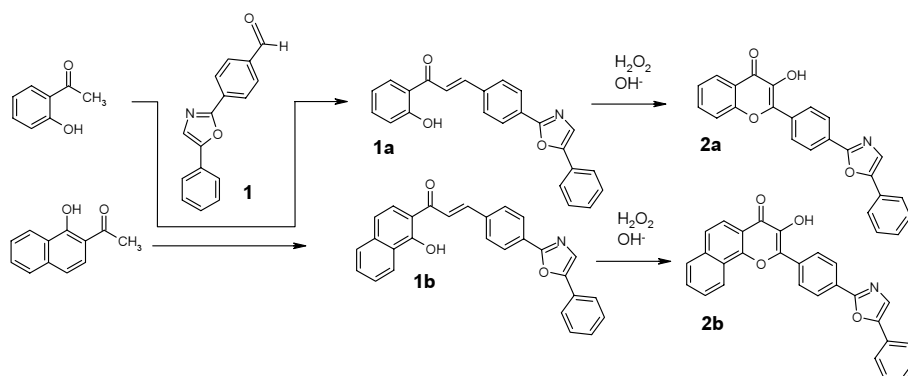


Рис. 1. Загальна схема синтезу.

ним (5 %) розчином хлоридної кислоти до рН=6-7. Осад хрому, що випав, відфільтровують і промивають етанолом. Перекристалізація із хлороформу (**2a** — $T_{пл}$ =267-268 °С, вихід 50 %; **2b** — $T_{пл}$ >300 °С, вихід 48 %).

Структуру отриманих сполук підтверджено даними спектроскопії ^1H ЯМР (розчинник — DMSO-d_6 , прилад «Varian Mercury VX-200», НТК «Інститут монокристалів» НАН України). **1a**, 1-(2-гідроксифеніл)-3-(4-(5-фенілоксазол-2-іл)феніл)пропен-2-он-1: 7,35-7,59 (m, 5H), 7,75-7,93 (m, 5H), 8,06-8,21 (m, 3H), 8,25 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 10,07 (s, 1H); **1b**, 1-(1-гідроксинафтален-2-іл)-3-(4-(5-фенілоксазол-2-іл)феніл)пропен-2-он-1: 7,31-7,58 (m, 6H), 7,71-7,89 (m, 5H), 8,11-8,20 (m, 3H), 8,22-8,27 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 10,13 (s, 1H); **2a**, 3-гідрокси-2-(4-(5-фенілоксазол-2-іл)феніл)-4H-хромен-4-он: 7,37-7,58 (m, 5H), 7,84-7,96 (m, 5H), 8,11 (d, 2H), 8,17 (d, 2H), 10,07 (s, 1H, broad); **2b**, 3-гідрокси-2-(4-(5-фенілоксазол-2-іл)феніл)-4H-бензо[h]хромен-4-он: 7,36-7,54 (m, 6H), 7,80-7,93 (m, 5H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 10,07 (s, 1H).

Для сполук **2a-b** виміряно електронні спектри поглинання і флуоресценції. Спектри поглинання записано на спектрофотометрі «НІТАСНІ U-3210», флуоресценції — на спектрофлуориметрі «НІТАСНІ F-4010» у кварцевих кюветах із товщиною поглинального шару 10 мм.

Еталоном для оцінки квантових виходів був бісульфат хініну в 0,5 М водному розчині сірчаної кислоти ($\phi_f=0,546$ [3]). Розділення спектрів флуоресценції на елементарні складові проводилося із використанням спеціальної програми, що реалізує нелінійний метод найменших квадратів та ітераційний алгоритм Флетчера-Пауелла з апроксимацією форми індивідуальної смуги у спектрі асиметричною логнормальною функцією Сіано і Метцлера [4].

Дипольні моменти в електроннозбудженому стані розраховували за методом спектральних зсувів Бахшиєва при обробці залежності спектральних параметрів ν_s (напівсума хвильових чисел максимумів поглинання і флуоресценції) та $\Delta\nu_{ST}$ (стоксів зсув флуоресценції) від функції універсальної взаємодії [5].

Обговорення результатів. Досліджувані халкони (**1a-b**) характеризуються односмуго-

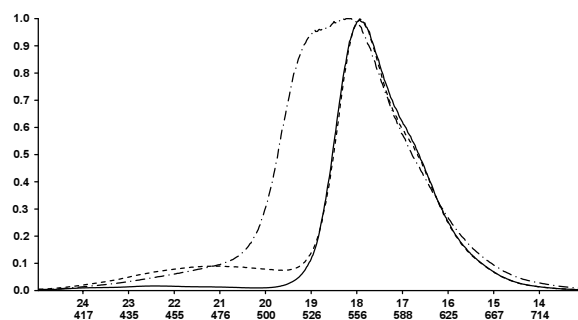


Рис. 2. Спектри флуоресценції сполуки **2a** в толуолі (звичайна лінія), ацетоні (штрихована лінія) та етанолі (штрихпунктирна лінія). Спектри нормовані за смугою випромінювання фототаутомера.

вою флуоресценцією і звичайними для органічних сполук стоксовими зсувами у малополярних розчинниках. У полярному етанолі, завдяки значному батохромному зміщенню смуги випромінювання, стоксів зсув перевищує 8000 см^{-1} . Квантові виходи флуоресценції халконів низькі. Цей факт пояснюється негативним впливом пл^* -рівнів карбонільної групи, які збільшують імовірність інтеркомбінаційної конверсії, що конкурує із випромінюванням флуоресценції. Внутрішньомолекулярний водневий зв'язок має підвищувати енергію триплетного пл^* -рівня і відповідно зменшувати швидкість інтеркомбінаційної конверсії. Проте цього виявляється недостатньо для отримання інтенсивної флуоресценції для похідних **1a-b**, які вивчено в цій роботі. Для досліджуваних халконів також властива помітна активація флуоресценції за рахунок утворення водневих зв'язків із молекулами розчинника, але квантові виходи у цьому випадку є нижчими, аніж у вихідного альдегіду. Ми пояснюємо це явище більшою конформаційною рухливістю і лабільністю халконів у порівнянні із формільним похідним 2,5-дифенілоксазолу.

На відміну від халконів, хроmoni (сполуки **2a-b**) мають у спектрі флуоресценції дві смуги, що свідчить про перебіг реакції внутрішньомолекулярного фотопереносу протона в їх електроннозбудженому стані (рис. 2 і 3).

У спектрах поглинання халконів (**1a-b**) і хромонів (**2a-b**) спостерігається закономірний батохромний зсув довгохвильової смуги відповідно зі збільшенням розміру спряженої системи (табл. 1). У спектрах флуоресценції та-

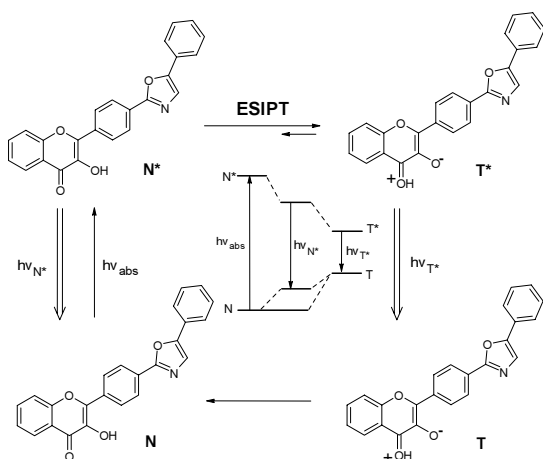


Рис. 3. Фотохімічний цикл і енергетична схема нижніх синглетних станів у реакції внутрішньомолекулярного фотопереносу протона 3-гідроксихромонів систем із фрагментом дифенілоксазолу.

кож спостерігається відповідний батофлорний зсув, що, у свою чергу, теж пояснюється збільшенням розмірів спряженої системи молекул.

Короткохвильову смугу випромінювання, яка знаходиться в області $19600 \div 22400 \text{ см}^{-1}$, ми відносимо до флуоресценції нормальної енольної форми 3-гідроксихромону, а довгохвильову в області $17800 \div 18400 \text{ см}^{-1}$ — до випромінювання кето-фототаутомера. Стоксів зсув флуоресценції фототаутомера, значення якого досяга-

ють майже 8000 см^{-1} , можна розглядати як аномально великий.

Отримані хромони, як і очікувалося, характеризуються досить високими квантовими виходами флуоресценції. Поєднання таких структурних фрагментів, як 2,5-дифенілоксазол і 3-гідроксихромонова система, що є окремими ефективними люмінофорами, приводить до утворення флуорофора із високою ефективністю флуоресценції. Встановлено, що аелювання додаткового бензольного кільця по положеннях 7 і 8 хромонового біциклу призводить до зменшення квантового виходу флуоресценції.

Сольватохромні властивості синтезованих хромонів досліджено в серії із семи розчинників різної полярності. Напівкількісним показником полярності розчинників був обраний нормований індекс Райхардта E_T^N [6], оскільки він дає змогу тією чи іншою мірою врахувати не тільки універсальні, а й специфічні взаємодії розчиненої речовини з її найближчим оточенням на молекулярному рівні. У спектрах поглинання від полярності розчинника положення довгохвильової смуги майже не залежить.

За даними спектрофлуориметричних вимірювань побудовано залежності положення максимумів випромінювання нормальної та фототаутомерної форм, а також максимумів по-

Таблиця 1

Спектрально-флуоресцентні властивості досліджуваних халконів та 3-гідроксихромонів

Сполука	Розчинник	$\nu_{abs}, \text{см}^{-1}$	$\nu_{fl}^N, \text{см}^{-1}$	$\Delta\nu_{ST}^N, \text{см}^{-1}$	$\nu_{fl}^T, \text{см}^{-1}$	$\Delta\nu_{ST}^T, \text{см}^{-1}$	Φ
1	толуол	28920	23800	5120	—	—	0,081
	етанол	29660	19900	9760	—	—	0,532
1a	толуол	26400	23240	3160	—	—	0,0011
	етанол	29340	20620	8720	—	—	0,058
1b	толуол	28620	21840	6780	—	—	0,0057
	етанол	29420	20620	8800	—	—	0,139
2a	толуол	25460	22420	3040	17940	7520	0,565
	1,4-діоксан	25540	22380	3160	17860	7680	0,420
	1,2-дихлоретан	25580	21520	4060	18100	7480	0,701
	ацетон	25840	21060	4780	17920	7920	0,298
	ацетонітрил	26020	20340	5680	18120	7900	0,511
	оцтова кислота	25540	19920	5620	18160	7380	0,159
	етанол	25620	19610	6010	17870	7750	0,177
2b	толуол	25560	21950	3610	18110	7450	0,228
	1,4-діоксан	25600	22000	3600	18040	7560	0,092
	1,2-дихлоретан	25620	21730	3890	18260	7360	0,144
	ацетон	25720	21040	4680	18040	7680	0,054
	ацетонітрил	25660	21330	4330	18210	7450	0,197
	оцтова кислота	25240	20990	4250	18370	6870	0,046
	етанол	25660	20460	5200	18290	7370	0,123

Примітки: ν_{abs} — довгохвильовий максимум у спектрі поглинання; ν_{fl}^N, ν_{fl}^T — максимуми флуоресценції нормальної і фототаутомерної форм відповідно; $\Delta\nu_{ST}^N, \Delta\nu_{ST}^T$ — стоксів зсув флуоресценції нормальної та фототаутомерної форм відповідно; Φ — квантовий вихід флуоресценції.

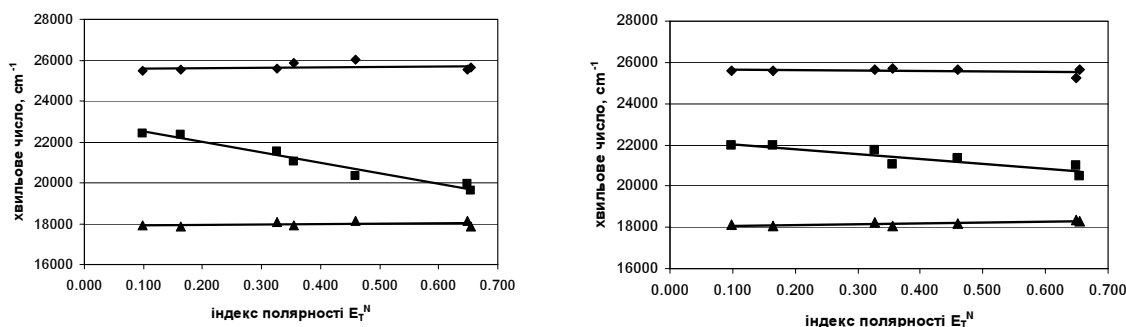


Рис. 4. Залежність положення максимумів флуоресценції нормальної форми (■) і фототаутомера (▲) та максимумів поглинання (◆) від полярності розчинника для сполук **2a-b**.

глинання відносно індексу полярності Райхардта E_T^N (рис. 4).

Із наведених графіків видно, що, як і в багатьох інших випадках, положення максимуму флуоресценції фототаутомера є практично нечутливим до природи розчинника. Це пояснюється, по-перше, тим, що внаслідок перерозподілу заряду в ході фотопереносу протона дипольний момент фототаутомера стає значно нижчим, аніж у нормальної форми [7]. Для нормальної форми спостерігається істотний батохромний зсув смуги її випромінення зі збільшенням полярності розчинника. Така поведінка вказує на сольватофлуорохромію, подібну до раніше описаної для низки інших похідних 3-гідроксихромону [7-9].

На основі здобутих даних щодо впливу розчинника на спектри **2a-b** нами оцінено полярні характеристики цих сполук у збудженому стані за методом М.Г. Бахшиєва [5]. Необхідні для розрахунку дані щодо дипольного моменту в основному стані і радіуса онзагерівської порожнини, до якої потрапляє молекула розчиненої речовини в об'ємі розчинника, оцінено розрахунковим методом із використанням

напівемпіричної схеми РМ6 [10]. Здобуті результати наведено в таблиці 2.

Привертає увагу різниця в полярних властивостях **2a** і **2b**, що обумовлена аелюванням бензольного кільця за положеннями 7, 8 хромонового біциклу: абсолютна величина вектора $\Delta\mu$, що кількісно характеризує перерозподіл електронної густини при збудженні молекули, зменшується при аелюванні приблизно у 1,5 раза, практично зберігаючи свою просторову орієнтацію відносно молекули. Для пояснення цього факту нами проаналізовано характер перерозподілу електронної густини в молекулах **2a-b** під час збудження напівемпіричним методом PPP із залученням спеціальних квантово-хімічних індексів — чисел локалізації електронного збудження і чисел переносу заряду [11, 12]. Відповідні молекулярні діаграми наведено на рис. 5.

За результатами розрахунків можна зробити такі висновки: в електронному збудженні обох молекул беруть участь піроновий цикл і діариллоксазольний фрагмент. Бокове кільце

Таблиця 2

Полярні властивості нормальної форми сполук **2a-b** в основному й електроннозбудженому станах

Сполука	$a, \text{Å}$	μ_0, D	μ_1, D	$\Delta\mu, \text{D}$	θ
2a	5,22	5,15	6,85	5,03	47°
2b	5,42	5,83	6,52	3,22	30°

Примітки: μ_0, μ_1 — дипольний момент в основному і збудженому станах, $\Delta\mu = \mu_1 - \mu_0$ — їх векторна різниця, θ — кут між векторами μ_0 і μ_1 .

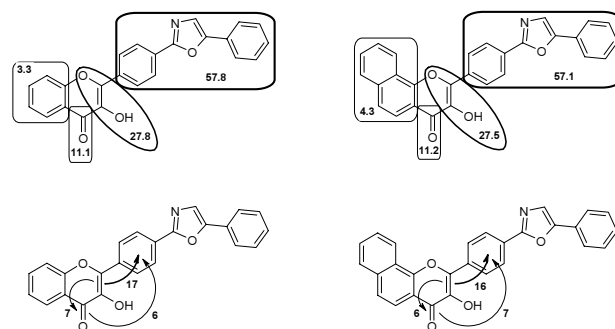


Рис. 5. Локалізація електронного збудження в виділених структурних фрагментах (зверху) й характер перерозподілу електронної густини (нижня діаграма) для електронного переходу S_0-S_1 в молекулах **2a** (зліва) і **2b** (справа).

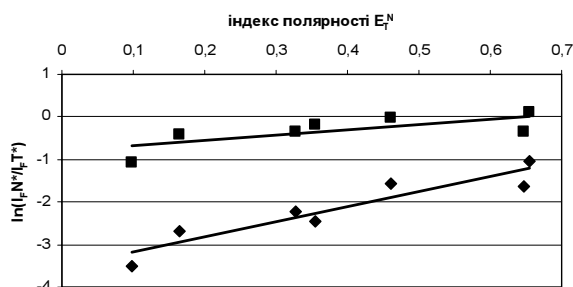


Рис. 6. Залежність логарифма відношення інтенсивностей флуоресценції нормальної і таутомерної форми від полярності розчинника для сполук **2a** (♦) і **2b** (■).

хромонового біциклу при цьому практично ігнорується, і його можна розглядати лише як певний збурюючий фактор головного хромофорного (флуорофорного) фрагмента молекули. Дифенілоксазолний фрагмент відіграє роль центра тяжіння в переміщенні електронної густини. Таким чином, досліджувані молекули **2a-b** відносяться до класу похідних ЗГХ, у яких молекулярний фрагмент у положенні 2 є не донором, а навпаки — електроноакцептором. Подібні системи вже розглядалися нами на прикладі ізохінолонових ЗГХ [13]. Було зроблено висновок про принципову можливість для них перебігу реакції ESIPT.

Таким чином, стає зрозумілим зниження переміщення електронної густини у збудженому стані **2b** у порівнянні із **2a**. Додаткове анельоване кільце хоч і є лише фактором невеликого збурення в досліджуваній молекулі, але відіграє також роль певного додаткового центра делокалізації електронної густини, що діє у напрямку загального переносу заряду в досліджуваних молекулах, тим самим зменшуючи його інтенсивність. Зменшення електронної густини на енольному фрагменті при електронному збудженні молекул **2a-b** за рахунок її перетікання на карбонільну групу і діарилоксазолний фрагмент обумовлюють збільшення рухливості протона ОН-групи. Одночасно певним чином збільшується основність карбонільної групи. Разом ці явища становлять рушійну силу реакції ESIPT у досліджуваних молекулах.

З метою з'ясування перспективи використання похідних 3-гідроксихрому як раціометричних зондів необхідно було проаналізувати чутливість співвідношення інтенсивностей флуоресценції нормальної форми і фототауто-

мера до полярних характеристик розчинника. Відповідно до рекомендацій авторів [7], для побудови сольватифлуорохромних залежностей, наведених на рис. 6, ми використовували логарифм співвідношення інтенсивності смуг флуоресценції нормальної та фототаутомерної форм сполук **2a-b**.

Як бачимо, із зростанням E_T^N спостерігається тенденція до зменшення відносної інтенсивності випромінення фототаутомерної форми. З одного боку, це може свідчити про зниження ефективності процесу ESIPT у полярних розчинниках, що може бути наслідком конкуренції міжмолекулярних Н-комплексів, які утворюються за участі молекул розчинника із внутрішньомолекулярним водневим зв'язком, який присутній у молекулах **2a** і **2b** та є необхідним для перебігу реакції фотопереносу протона. Водночас не можна виключати й згасання флуоресценції фототаутомерних форм у полярному середовищі, яке також веде до збільшення відношення I_N^*/I_T .

Висновки. Поєднання структурного фрагмента 2,5-дифенілоксазолу із 3-гідроксихромоною системою веде до утворення флуорофора із найвищою ефективністю флуоресценції в ряду 3-гідроксихромонів і збереженням аномальних спектральних властивостей, що обумовлені реакцією фотопереносу протона.

Показано, що дифенілоксазолні 3-гідроксихромони належать до систем із зворотним переміщенням електронної густини у збудженому стані — від піронового циклу на фрагмент із розвинутою спряженою системою в положенні 2. Установлено, що анелювання додаткового бензольного кільця по положеннях 7, 8 хромонового біциклу веде до зменшення інтенсивності переміщення електронної густини при збудженні і внаслідок цього — до меншої сольватифлуорохромії і чутливості раціометричної відповіді на зміну полярності розчинника.

Завдяки високим квантовим виходам флуоресценції, а також чутливості раціометричної відповіді досліджуваних люмінофорів до полярності оточуючого середовища отримані сполуки можуть застосовуватися з метою розробки нових ефективних флуоресцентних зондів для ряду фізико-хімічних і біофізичних досліджень.

Надійшла в редакцію 31.07.2008 р.

Diphenyloxazole substituted 3-hydroxychromones — perspective luminophores for ratiometric studies

D.A. Svechkarev, G.V. Karpushina, A.O. Doroshenko

V.N. Karazin Kharkiv National University
4 Svobody sq., Kharkiv, 61077, Ukraine

Summary. A new heterocyclic derivatives of 3-hydroxychromone with the 2,5-diphenyloxazole moiety in position 2 were synthesized. It was shown that the composition of these two fragments lead to one of the most effective fluorescent compounds in the 3-hydroxychromone family, preserving anomalous spectral properties caused by a proton phototransfer reaction.

Based on computation results, both title compounds were shown to be systems with a reverse charge transfer preserving their ability to form a phototautomer in the excited state. It was stated that an annelated benzene ring leads to decrease of the charge transfer intensity during the excitation, which causes lower solvatofluorochromism as well as lower sensitivity of the ratiometric response on the solvent polarity changes.

Spectral and fluorescent properties, as well as solvatofluorochromism and influence of the solvent polarity on the excited state intramolecular proton phototransfer process were investigated for the synthesized compounds in a series of 9 different solvents. Both derivatives are characterized by the absorption and fluorescence maxima close to the ones for the unsubstituted 3-hydroxyflavone, sometimes with slightly higher quantum yields of fluorescence. Both absorption and tautomer emission maxima are almost insensitive to the solvent polarity, while the position of the normal form fluorescence exhibits a significant bathochromic shift with the increase of the solvent polarity. A possibility was shown to use the title compounds as ratiometric probes of the medium polarity.

Keywords: 3-hydroxychromone, fluorescence, solvatofluorochromism, solvent polarity, ratiometric probe.

Перелік літератури

1. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентный анализ биологических мембран. — М.: Наука, 1980. — 324 с.
2. Mason W.T., ed. Fluorescent and Luminescent Probes for Biological Activity. — London, San Diego, New York, etc. — Academic Press, 1993. — 406 p.
3. Haugland R.P. Handbook of Fluorescent Probes and Research chemicals. — 6 Ed. — Molecular Probes Inc., Eugen, 1997. — 679 p.
4. de Silva A.P., Gunarante H.Q.N., Gunnlaughson T., Huxley A.J.M., McCoy C.P., Rademacher J.T., Rice T.E. Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches // Chem. Rev. — 1997. — Vol. 97. — P.1515-1566.
5. Valuer B., Leray I. Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition // Coordination Chem. Rev. — 2000. — Vol. 205. — P. 3-40.
6. Брень В.А. Флуоресцентные и фотохромные хемосенсоры // Успехи химии. — 2001. — Т. 70. — С. 1153-1174.
7. Demchenko A.P., Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G., Ercelen S. Ratiometric probes: design and applications. In: Fluorescence Spectroscopy, Imaging and Probes — New Tools in Chemical, Physical and Life Sciences, Ed. by Kraayenhof R., Visser A.J. W.G., Gerritsen H.C. — Springer Series on Fluorescence Methods and Applications. Springer-Verlag. — Heidelberg: Germany. — 2002. — Vol. 2. — P. 101-110.
8. Demchenko A.P. Optimization of fluorescence response in the design of molecular biosensors // Analyt. Biochem. — 2005. — Vol. 343. — P. 1-23.
9. Pivovarenko V.G., Tuganova A.V., Klymchenko A.S., Demchenko A.P. Flavonols as models for fluorescent membrane probes. 1. The response to the charge of micelles // Cell. Molec. Biol. Lett. — 1997. — Vol. 2. — P. 355-364.
10. Duportail G., Klymchenko A., Mely Y., Demchenko A. Neutral fluorescence probe with strong ratiometric response to surface charge of phospholipid membranes // FEBS Lett. — 2001. — Vol. 508. — P. 196-200.
11. Пивоваренко В.Г. Дизайн флуоресцентних зондів на основі 3-гідроксихромонів та їх аналогів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2004. — Vol. 1. — P. 40-49.
12. Shynkar V.V., Klymchenko A.S., Piemont E., Demchenko A.P., Mely Y. Dynamics of intermolecular hydrogen bonds in the excited states of 4'-dialkylamino-3-hydroxyflavones. On the pathway to an ideal fluorescent hydrogen bonding sensor // J. Phys. Chem. A. — 2004. — Vol. 108. — P. 8151-8159.
13. M'Baye G., Shynkar V.V., Klymchenko A.S., Mely Y., Duportail G. Membrane dipole potential as measured by ratiometric 3-hydroxyflavone fluorescence probes. Accounting for hydration effects // J. Fluoresc. — 2006. — Vol. 16. — P. 35-42.
14. Klymchenko A.S., Duportail G., Ozturk T., Pivovarenko V.G., Mely Y., Demchenko A.P. Novel two-band ratiometric fluorescence probes with different location and orientation in phospholipid membranes // Chem. Biol. — 2002. — Vol. 9. — P. 1199-1208.
15. Shynkar V.V., Klymchenko A.S., Kunzelmann C., Duportail G., Muller C.D., Demchenko A.P., Freyssinet J.M., Mely Y. Fluorescent biomembrane probes for ratiometric detection of apoptosis // J. Am. Chem. Soc. — 2007. — Vol. 129. — P. 2187-2193.
16. Doroshenko A.O., Posokhov E.A., Verezubova A.A., Ptiagina L.M., Skripkina V.T., Shershukov V.M. Radiationless deactivation of the excited phototautomer form and molecular structure of ES IPT-compounds // Photochemical and Photobiological Sciences. — 2002. — Vol. 1. — P. 92-99.
17. del Valle J.C., Kasha M., Catalan J. Chemical physics of excitation dynamics via amplified spontaneous emission (ASE) laser spike spectroscopy in substituted phenyloxazoles // Chem. Phys. Lett. — 1996. — Vol. 263. — P. 154-160.
18. del Valle J.C., Kasha M., Catalan J. Spectroscopy of amplified spontaneous emission laser spikes in phenyloxazoles. Prototype classes // J. Phys. Chem. A. — 1997. — Vol. 101. — P. 3260-3272.
19. McCairn M.C., Culliford S.J., Kozlowski R.Z., Sutherland A.J. Synthesis, evaluation and incorporation into liposomes of 4-functionalized 2,5-diphenyloxazole

derivatives for application in scintillation proximity assays // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — Vol. 45. — P. 2163-2166.

21. *DiCesare N., Lakowicz J.R.* A new highly fluorescent probe for monosaccharides based on a donor-acceptor diphenyloxazole // *Chem. Commun.* — 2001. — P. 2022-2023.

22. *Stockert J.C., Pelling C., Espada J.* New cationic fluorochromes from diaryloxazole scintillators. Fluorescence of chromatin DNA induced by N-quaternary POPOP derivatives // *Acta Histochem.* — 1997. — Vol. 99. — P. 195-205.

23. *Algar J., Flynn J.* New synthesis of flavonols // *Proc. Royal Irish Acad.* — 1934. — Vol. B42. — P. 1-8.

24. *Smith M.A., Neumann R.M., Webb R.A.* A modification of the Algar-Flynn-Oyamada preparation of flavonols // *J. Het. Chem.* — 1968. — Vol. 5. — P. 425-426.

25. *Melhuish W.H.* Absolute spectrofluorometry // *J. Res. Nat. Bur. Stand. USA.* — 1972. — Vol. 76A, No. 6. — P. 547-560.

26. *Siano D.B., Metzler D.E.* Band shapes of the electronic spectra of complex molecules // *J. Chem. Phys.* — 1969. — Vol. 51, No. 5. — P. 1856-1861.

27. *Бахшиев Н.Г., Княжанский М.И., Минкин В.И., Осипов О.А., Сайдов Г.В.* Экспериментальное определение дипольных моментов в электронновозбужденных состояниях // *Успехи химии.* — 1969. — Т. 38, № 9. — С. 1644-1673.

28. *Reichardt C.* Solvatochromic dyes as solvent polarity indicators // *Chem. Rev.* — 1994. — Vol. 94. — P. 2319-2358.

29. *Klymchenko A.S., Demchenko A.P.* Multiparametric probing of intermolecular interactions with fluorescent dye exhibiting excited state intramolecular proton transfer // *Phys. Chem. Chem. Phys.* — 2003. — Vol. 5. — P. 461-468.

30. *Ercelen S., Klymchenko A.S., Demchenko A.P.* Ultrasensitive fluorescent probe for the hydrophobic range of solvent polarities // *Anal. Chim. Acta.* — 2002. — Vol. 464. — P. 273-287.

31. *Svechkarov D.A., Karpushina G.V., Lukatskaya L.L., Doroshenko A.O.* 2-(benzimidazol-2-yl)-3-hydroxychromone derivatives: spectroscopic properties and a possible alternative intramolecular proton transfer // *Centr. Eur. J. Chem.* — 2008. — Vol. 6. — P. 443-449.

32. *Stewart J.J.P.* Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements // *J. Mol. Modeling.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1173-1213.

33. *Лузанов А.В., Сухоруков А.А., Уманский В.Э.* Применение переходной матрицы плотности для анализа возбужденных состояний // *Теор. и эксперим. химия.* — 1974. — Т. 10, № 4. — С. 456-464.

34. *Лузанов А.В.* Структура электронного возбуждения молекул в квантово-химических моделях // *Успехи химии.* — 1980. — Т. 64, № 11. — С. 2086-2095.

35. *Свечкарев Д.А., Дорошенко А.О., Карпушина Г.В.* Синтез и спектральные свойства новых люминесцентных соединений с реакцией внутримолекулярного фотопереноса протона — производных 2-(N-метилизохинолон-1(2H)-4-ил)-3-гидроксихромола // *Вестн. ХНУ. Химия.* — 2007. — № 770. — Вып. 15 (38). — С. 201-207.