

УДК 535.33 + 535.34 + 541.141.11

**ПРИРОДА ГЕТЕРОАТОМА И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ ЗОНДОВ -
ГЕТЕРОАНАЛОГОВ 3-ГИДРОКСИХРОМОНА**

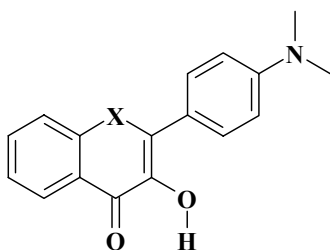
© 2006 Д. А. Свечкарев, А. О. Дорошенко

Проведено квантово-химическое моделирование структуры, спектральных характеристик и перераспределения электронной плотности в нижнем синглетном электронно-возбужденном состоянии структурных аналогов 3-гидроксихромо́на с атомами азота и серы в положении 1 хромонового бицикла, в сравнении с модельными системами без мостиковых группировок, способных к передаче эффекта сопряжения. Показано, что главный хромофорный фрагмент молекул гетероаналогов 3-гидроксихромо́на, формирующий их фотофизические параметры, включает карбонильную группировку, двойную связь и замещенное бензольное кольцо в положении 2, в то время как гетероатом в положении 1 проявляет себя лишь как второстепенный возмущающий фактор.

Широкое применение флуоресцентных зондов и меток в медико-биологических исследованиях [1-6] побуждает химиков-синтетиков к поиску новых органических люминесцентных молекул, обладающих способностью к изменению спектральных характеристик под воздействием их ближайшего молекулярного окружения. Обычно в качестве аналитического сигнала, с помощью которого зонд сообщает об изменении микропараметров исследуемого биологического объекта, выступает интенсивность флуоресценции [3]. Подобный подход обладает рядом недостатков, среди которых следует упомянуть возможные искажения получаемых данных за счет эффектов внутреннего фильтра и реабсорбции [1,2], необходимость использования стандартных образцов сравнения, изготовление которых для реальных биологических объектов часто бывает затруднительным и т.п. В последние годы все большее развитие получают т.н. радиометрические зонды, в спектре испускания которых присутствуют несколько полос флуоресценции, относительная интенсивность которых может изменяться под воздействием окружающей среды.

Одним из интенсивно развивающихся классов радиометрических флуоресцентных зондов являются производные 3-гидроксихромо́на – синтетические аналоги природных красителей группы флавонола, исследованию спектральных и сенсорных свойств которых посвящено с каждым годом увеличивающееся число публикаций, см., например, [7-11]. Причиной возникновения второй длинноволновой полосы в спектре флуоресценции 3-гидроксихромонов выступает адиабатическая реакция фотопереноса протона в нижнем синглетном возбужденном состоянии (ESIPT), движущей силой которой считается согласованное изменение кислотно-основных свойств карбонильной и гидроксильной группы, соединенных внутримолекулярной водородной связью, в результате перераспределения электронной плотности в молекуле в нижнем синглетном возбужденном состоянии.

Недавно появились первые примеры расширения сферы синтетического поиска в области двухполосных люминофоров – аналогов 3-гидроксихромо́на в направлении замены атома кислорода в положении 1 гетероцикла на другой гетероатом, в частности – на атом азота [12]. В этой связи возникает вопрос о роли данного гетероатома в формировании нижнего возбужденного состояния и о его вкладе в перераспределение электронной плотности, определяющее фотофизические и фотохимические характеристики молекул этой группы в возбужденном состоянии.



X = 1 - (отсутствует), 2 CH₂, 3 O, 4 NH, 5 S

В настоящем сообщении делается попытка расчетным путем оценить, насколько природа гетероатома в положении 1 хромонового бицикла определяет фотонику 3-гидроксихромонов, их гетероаналогов и некоторых модельных систем с близкой природой главного хромофорного (флуорофорного) фрагмента. Для решения поставленной задачи были проведены расчеты методом AM1 [13] с оптимизацией структуры молекул 4'-диметиламинопроизводных 3-гидроксихромона, его азотного и тио-аналога, а также двух модельных систем, у одной из которых мостиковый атом X был заменен на группировку CH₂, а у другой – вообще отсутствовал. Электронные спектры вышеперечисленных соединений рассчитывались методом INDO/S [14] для геометрии, полученной на первом этапе моделирования.

Молекулы всех рассматриваемых соединений имеют близкое строение и характеризуются небольшим нарушением планарности: угол между боковым бензольным кольцом и пионовым циклом (или C=C связью для модельной молекулы **1**), оцененный расчетным путем составлял 30-40° и только для системы без мостика оказался равным 13°. Также близкими оказались геометрические, а значит – и энергетические параметры внутримолекулярной водородной связи: расстояние между атомами кислорода для всех соединений рассматриваемой группы находилось в пределах 2.70 (X=S)-2.76 Å (X=O, NH).

Результаты расчета электронных спектров и оценка характера перераспределения электронной плотности в нижнем синглетном возбужденном состоянии представлены в таблице 1.

Таблица 1. Расчетные характеристики длинноволнового перехода в электронном спектре поглощения

Со- ед.	Мос- тик	E(S ₀ -S ₁)	f	Δμ	Изменение электронной плотности при возбуждении							
					Ph<	-X-	C=O	C=C	-Ph-	-N<	=O [⋯]	⋯NO-
1	-	29350 см ⁻¹	0.917	10.6 D	-0.14	-	-0.33	-0.06	+0.25	+0.17	-0.105	+0.027
2	CH ₂	29520 см ⁻¹	0.685	10.6 D	-0.23	0	-0.32	-0.03	+0.35	+0.17	-0.105	+0.033
3	O	28900 см ⁻¹	0.79	9.8 D	-0.20	-0.02	-0.27	-0.02	+0.33	+0.17	-0.084	+0.034
4	N	30190 см ⁻¹	0.63	4.9 D	-0.22	+0.01	-0.20	+0.05	+0.17	+0.11	-0.024	+0.050
5	S	29280 см ⁻¹	0.715	10.1 D	-0.24	-0.01	-0.30	-0.02	+0.33	+0.16	-0.091	+0.034

Здесь E(S₀-S₁) – энергия (волновое число) длинноволнового электронного перехода ππ*-типа в спектрах поглощения, f – сила осциллятора, Δμ – разность дипольных моментов основного и возбужденного состояний, характеризующая степень перераспределения электронной плотности в S₁-состоянии.

Как видно из результатов проведенных расчетов, влияние гетероатома X на энергетические характеристики длинноволнового электронного перехода в спектрах аналогов 3-гидроксихромона крайне незначительно: расхождения в рассчитанных энергиях не превышают 0.1 эВ. Общее перераспределение электронной плотности также очень близко для представителей изучаемого ряда, и только соединение с азотным мостиком характеризуется почти в два раза меньшей величиной Δμ, что позволяет предположить для последнего менее существенные сольватохромные/сольватофлуорохромные эффекты.

Участие мостиковой группировки X в общем перераспределении электронной плотности оказалось незначительным – на уровне сотых долей элементарного заряда. Главным направлением перемещения электронной плотности в рассматриваемых молекулах является ее перенос с диметиламиногруппы и бензольного кольца в положении 2 на карбонильную группировку и аннелированное бензольное кольцо. Таким образом, по своей природе главный хромофорный фрагмент в молекуле 3-гидроксихромона и его гетероаналогов оказывается близким к таковому в молекуле халкона **1**, т.е., включающим карбонильную группу, двойную связь и замещенное бензольное кольцо.

Интересно было также проследить влияние мостика X на изменение электронной плотности на центрах, между которыми происходит перенос протона в возбужденном состоянии – атомах кислорода карбонильной и гидроксильной группировок. Во всех рассмотренных случаях изменения зарядов были близки по величине, за исключением азотного производного **4**, для которого можно было прогнозировать меньшую степень увеличения основности протоноакцепторного и большую – кислотности протонодонорного центров. На основании полученных данных можно предположить, что скорости внутримолекулярного фотопереноса протона у всех рассмотренных соединений не должны будут существенно отличаться от таковой у 4'-диметиламино-

флавонола **3**. Как было показано ранее [15, 16], скорость реакции внутримолекулярного фотопереноса протона определяется прежде всего увеличением кислотности протонодонорной группировки в возбужденном состоянии, поэтому небольшое ускорение ESIPT можно прогнозировать для соед. **4**.

Таким образом, на основании проведенных расчетов можно сделать заключение о незначительном влиянии мостикового гетероатома в положении 1 молекул хромонового бицикла и его гетероаналогов на их спектральные, фотофизические и фотохимические характеристики, которые во всех случаях должны быть подобны таковым для базовых 3-гидроксихромоновых систем.

Литература

1. Lakowicz J.R. Principles of fluorescence spectroscopy. New York: Kluwer Academic/Plenum Publ., 1999.- 698 p.
2. Valeur B. Molecular fluorescence. Weinheim: Wiley-VCH verlag GmbH, 2002.- 387 p.
3. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.Ж Наука, 1989.- 277 с.
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.- V.97.- P.1515-1566.
5. Valeur B., Leray I. Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition // Coordination Chem. Rev.- 2000.- V.205.- P.3-40.
6. de Silva A.P., Fox D.B., Huxley A.J.M., Moody T.S. Combining luminescence, coordination and electron transfer for signalling purposes // Coordination Chem. Rev.- 2000.- V.205.- P.41-57.
7. Klymchenko A., Duportail G., Ozturk T., Pivovarenko V., Mély Y., Demchenko A. Novel two-band ratiometric fluorescence probes with different location and orientation in phospholipid membranes // Chem. Biol.- 2002.- V. 9.- P. 1199-1208.
8. Klymchenko, A. S., and A. P. Demchenko. Multiparametric probing of intermolecular interactions with fluorescent dye exhibiting excited state intramolecular proton transfer. // Phys. Chem. Chem. Phys.- 2003.- V. 5.- P. 461-468.
9. Klymchenko A.S., Pivovarenko V.G., Ozturk T., Demchenko A.P. Modulation of the solvent-dependent dual emission in 3-hydroxychromones by substituents // New J. Chem.- 2003.- V. 27.- P. 1336-1343.
10. derivative // Chem. Phys. Lett.- 2003.- V. 379.- P. 53-59.
11. Klymchenko A.S., Duportail G., Demchenko A. P., Mély Y. Bimodal Distribution and Fluorescence Response of Environment-Sensitive Probes in Lipid Bilayers. // Biophys. J.- 2004.-V. 86.- P. 2929-2941.
12. Shynkar V.V., Klymchenko A.S., Piémont E., Demchenko A.P., Mély 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.- V. 108.- P. 8151-8159.
13. Yushchenko D.A., Bilokin M.D., Pyvovarenko O.V., Duportail G., Mely Y., Pivovarenko V.G. Synthesis and fluorescence properties of 2-aryl-3-hydroxyquinolones, a new class of dyes displaying dual fluorescence // Tetrahedron Lett.- 2006.- V. 47.- P. 905-908.
14. Dewar M.J.S., Zoebich E.G., Healy E.F. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model // J. Amer. Chem. Soc.- 1985.- V.107.- P.3902-3908.
15. Ridley J.E., Zerner M.C. An intermediate neglect of differential overlap technique for spectroscopy: pyrrole and azines // Theor. Chim. Acta.- 1973.- V.32, № 2.- P.111-124.
16. Дорошенко А.О., Посохов Е.А., Шершуков В.М., Митина В.Г., Пономарев О.А. Реакция внутримолекулярного фотопереноса протона в возбужденном состоянии в ряду орто-оксипроизводных 2,5-диариллоксазола // Химия высоких энергий.- 1997.- Т.31, № 6.- С.428-435.

17. Roshal A.D., Grigorovich A.V., Doroshenko A.O., Pivovarenko V.G., Demchenko A.P. Flavonols as metal ion chelators. Complex formation with Mg^{2+} and Ba^{2+} cations in the excited state // J. Photochem. Photobiol., A:Chem.- 1999.- V.127, № 1-3.- P.89-100.

Поступила в редакцию 15 июля 2006 г.

Kharkov University Bulletin. 2006. №731. Chemical Series. Issue 14(37). D. A. Svechkarev, A. O. Doroshenko. The nature of heteroatom and photophysics of prospective fluorescent probes – heteroanalogs of 3-hydroxychromone.

The quantum-chemical modeling of molecular structure, spectral properties and the excited state electron density redistribution was made for several structural analogs of 3-hydroxychromones with nitrogen and sulfur atoms in position 1 of the chromone bicycle in comparison with model molecules having in this position no bridge groups capable of conjugation effects. The main chromophoric fragment of 3-hydroxychromones and their hetero-analogs responsible for their spectral and photophysical parameters is shown to include carbonyl group, C=C double bond and substituted benzene ring in position 2 of the heterocycle. Any of the examined hetero-atom in position 1 appears to be a low-important secondary perturbing factor.